(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292304 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.23

(22) Дата подачи заявки
2021.02.09

(51) Int. Cl. ***C12N 15/113*** (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ САЙЛЕНСИНГА ЭКСПРЕССИИ VEGF-A

(31) **62/972,519; 63/055,627; 63/140,714**
(32) **2020.02.10; 2020.07.23; 2021.01.22**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/017276**
(87) **WO 2021/163066 2021.08.19**

(71) Заявитель:
ЭЛНИЛЭМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Китинг Марк, Шлегель Марк К., Касторено Адам, Джадхав Васант Р., Каиттанис Чараламбос, Кастелланос-Рисальдос Элена, Пандиа Бхаумик А., Макайнинч Джеймс Д. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к композициям двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК), нацеливающей на VEGF-A, и к способам применения таких композиций дцРНК для изменения (например, ингибирования) экспрессии VEGF-A.

202292304 A1

202292304 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575291EA/032

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ САЙЛЕНСИНГА ЭКСПРЕССИИ VEGF-A

Родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет Предварительной патентной заявки США номер 62/972519, поданной 10 февраля 2020 г., Предварительной патентной заявки США номер 63/055627, поданной 23 июля 2020 г., и Предварительной патентной заявки США номер 63/140714, поданной 22 января 2021 г. Полное содержание предшествующих заявок, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Список последовательностей

Настоящая заявка содержит список последовательностей, который подан в электронном виде в формате ASCII, и полное содержание которого, таким образом, приведено посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 4 февраля 2021 г., названа A2038-7236WO_SL.txt и имеет размер 1327255 байт.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к специфическому ингибированию экспрессии VEGF-A.

Уровень техники

Сосудистые заболевания глаз являются лидирующей причиной потери зрения в современной стареющей популяции, включая экссудативную связанную с возрастом дегенерацию желтого пятна (экссудативную AMD), окклюзию вены сетчатки (RVO), ретинопатию недоношенных (ROP), диабетическую ретинопатию (DR) и диабетический отек желтого пятна (DME). Несколько из этих офтальмологических нарушений ассоциированы с патологическим ангиогенезом. Высвобождение факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) вносит вклад в увеличенную проницаемость сосудов и неадекватный рост новых сосудов в глазу. Необходимы новые способы лечения ангиогенных офтальмологических нарушений.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способам и композициям иРНК для модуляции экспрессии VEGF-A. В конкретных вариантах осуществления, экспрессию VEGF-A уменьшают или ингибируют с использованием специфической для VEGF-A иРНК. Такое ингибирование может являться полезным в лечении нарушений, связанных с экспрессией VEGF-A, таких как офтальмологические нарушения (например, связанная с возрастом дегенерация желтого пятна (AMD), отек желтого пятна после окклюзии вены сетчатки (MEfRVO) или окклюзия центральной вены сетчатки (CVO), ретинопатия недоношенных (ROP), диабетический отек желтого пятна (DME) и диабетическая ретинопатия (DR)).

Соответственно, настоящее изобретение относится к композициям и способам, осуществляющим опосредованное индуцированным РНК комплексом сайленсинга (RISC) расщепление транскриптов РНК VEGF-A, например, в клетке или у субъекта (например, у млекопитающего, такого как субъект-человек). Настоящее изобретение относится также к

композициям и способам для лечения нарушения, связанного с экспрессией VEGF-A, такого как ангиогенное офтальмологическое нарушение (например, AMD, RVO, MEfRVO, CVO, ROP, DME, mCNV и DR)).

иРНК (например, дцРНК), включенные в композиции, признаки которых раскрыты в настоящем описании, включают цепь РНК (антисмысловую цепь), имеющую область, например, область, имеющую длину 30 нуклеотидов или менее, как правило, длину 19-24 нуклеотида, которая является в основном комплементарной по меньшей мере части транскрипта мРНК VEGF-A (например, VEGF-A человека) (также обозначено в настоящем описании как «специфическая для VEGF-A иРНК»). В некоторых вариантах осуществления, транскрипт мРНК VEGF-A представляет собой транскрипт мРНК VEGF-A человека, например, SEQ ID NO: 1 в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК (например, дцРНК), описанная в настоящем описании, содержит антисмысловую цепь, имеющую область, которая является в основном комплементарной области мРНК VEGF-A человека. В некоторых вариантах осуществления, мРНК VEGF-A человека имеет последовательность NM_001171623.1 (SEQ ID NO: 1). Полное содержание последовательности NM_001171623.1 также приведено в настоящем описании посредством ссылки. Последовательность, обратно комплементарная SEQ ID NO: 1, представлена как SEQ ID NO: 2 в настоящем описании.

В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к средству на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии фактора роста эндотелия сосудов A (VEGF-A), где средство на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, формирующие двухцепочечную область, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из части кодирующей цепи VEGF-A человека, и антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из соответствующей части некодирующей цепи VEGF-A человека, так что смысловая цепь является комплементарной по меньшей мере 15 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к средству на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии VEGF-A, где средство на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, формирующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь является комплементарной по меньшей мере 15 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к клетке или ткани человека, содержащей уменьшенный уровень мРНК VEGF-A или уровень белка VEGF-A, по сравнению со сходной в ином отношении необработанной клеткой или тканью, где,

необязательно, клетка или ткань не является генетически модифицированной (например, где клетка или ткань содержит одну или несколько естественным образом возникающих мутаций, например, VEGF-A), где необязательно, уровень уменьшен по меньшей мере на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В некоторых вариантах осуществления, клетка или ткань человека представляет собой пигментный эпителий сетчатки (RPE), ткань сетчатки, астроцит, перицит, клетку Мюллера, клетку ганглия, эндотелиальную клетку, фоторецепторную клетку, кровеносный сосуд сетчатки (например, включая эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов) или хориоидную ткань, например, сосуд хориоида.

Настоящее изобретение относится также, в некоторых аспектах, к клетке, содержащей средство на основе дцРНК, описанное в настоящем описании.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к клетке глаза человека, например, (клетке RPE, клетке сетчатки, астроциту, перициту, клетке Мюллера, клетке ганглия, эндотелиальной клетке или фоторецепторной клетке), содержащей уменьшенный уровень мРНК VEGF-A или уровень белка VEGF-A, по сравнению со сходной в ином отношении необработанной клеткой. В некоторых вариантах осуществления, уровень уменьшен по меньшей мере на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции для ингибирования экспрессии гена, кодирующего VEGF-A, содержащей средство на основе дцРНК, описанное в настоящем описании.

Настоящее изобретение относится также, в некоторых аспектах, к способу ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке, включающему:

(a) приведение клетки в контакт с средством на основе дцРНК, описанным в настоящем описании, или фармацевтической композицией, описанной в настоящем описании; и

(b) поддержание клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для получения деградации транскрипта мРНК VEGF-A, таким образом, ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке.

Настоящее изобретение относится также, в некоторых аспектах, к способу ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке, включающему:

(a) приведение клетки в контакт с средством на основе дцРНК, описанным в настоящем описании, или фармацевтической композицией, описанной в настоящем описании; и

(b) поддержание клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для уменьшения уровней мРНК VEGF-A, белка VEGF-A или как мРНК, так и белка VEGF-A, таким образом, ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке.

Настоящее изобретение относится также, в некоторых аспектах, к способу ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке или ткани глаза, включающему:

(a) приведение клетки или ткани в контакт с средством на основе дцРНК, которое связывает VEGF-A; и

(b) поддержание клетки или ткани, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для уменьшения уровней мРНК VEGF-A, белка VEGF-A или как мРНК, так и белка VEGF-A, таким образом, ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке или ткани.

Настоящее изобретение относится также, в некоторых аспектах, к способу лечения субъекта с диагнозом ассоцированного с VEGF-A нарушения, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества средства на основе дцРНК, описанного в настоящем описании, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании, таким образом, лечение нарушения.

В любом из аспектов в настоящем описании, например, композициях и способах выше, можно применять любой из вариантов осуществления в настоящем описании (например, ниже).

В некоторых вариантах осуществления, кодирующая цепь VEGF-A человека имеет последовательность из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, некодирующая цепь VEGF-A человека имеет последовательность из SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, или 1, 2 или 3 несовпадениями, из соответствующей части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 17 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь является комплементарной по меньшей мере 17 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 17 непрерывных нуклеотидов, с 0, или 1, 2 или 3 несовпадениями, из соответствующей части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 19 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь является комплементарной по меньшей мере 19 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 19 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из соответствующей части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную

последовательность, содержащую по меньшей мере 21 непрерывный нуклеотид, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь является комплементарной по меньшей мере 21 непрерывному нуклеотиду в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 21 непрерывный нуклеотид, с 0, или 1, 2 или 3 несовпадениями, из соответствующей части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления, часть смысловой цепи представляет собой часть в пределах нуклеотидов 1855-1875, 1858-1878, 2178-2198, 2181-2201, 2944-2964, 2946-2966, 2952-2972, 3361-3381, или 3362-3382 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, часть смысловой цепи представляет собой часть, соответствующую SEQ ID NO: 4200, 4201, 4202, 4203, 4204, 4205, 4206, 4207, 4208, 4209, 4210 или 4211.

В некоторых вариантах осуществления, часть смысловой цепи представляет собой часть в пределах смысловой цепи в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B.

В некоторых вариантах осуществления, часть антисмысловой цепи представляет собой часть в пределах антисмысловой цепи в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из смысловой последовательности, перечисленной в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, которая соответствует антисмысловой последовательности.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 17 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 17 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из смысловой последовательности, перечисленной в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, которая соответствует антисмысловой последовательности.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 19 непрерывных

нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 19 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из смысловой последовательности, перечисленной в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, которая соответствует антисмысловой последовательности.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 21 непрерывный нуклеотид, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 21 непрерывный нуклеотид, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из смысловой последовательности, перечисленной в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, которая соответствует антисмысловой последовательности.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь средства на основе дцРНК имеет длину по меньшей мере 23 нуклеотида, например, длину 23-30 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, часть смысловой цепи представляет собой часть в пределах смысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1020574 (CGACAGAACAGUCCUUAAUCA (SEQ ID NO: 4200)), AD-901094 (CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA (SEQ ID NO: 4201)), AD-1020575 (CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA (SEQ ID NO: 4202)), AD-901100 (AACAGUGCUAAUGUUAUUGGA (SEQ ID NO: 4203)), AD-901101 (AGUGCUAAUGUUAUUGGUGUA (SEQ ID NO: 4204)), AD-901113 (GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA (SEQ ID NO: 4205)), AD-901123 (AAAAUAGACAUUGCUAUUCUA (SEQ ID NO: 4206)), AD-901124 (AAAUAGACAUUGCUAUUCUGA (SEQ ID NO: 4207)), AD-901158 (GAAAGUGUUUUAUAUACGGUA (SEQ ID NO: 4208)), AD-901159 (GUUUUAUAUACGGUACUUAUA (SEQ ID NO: 4209)), AD-1020573 (AGUGCUAATGTUAUUGGUGUA (SEQ ID NO: 4210)) или AD-1023143 (AAAAUAGACATUGCUAUUCUA (SEQ ID NO: 4211)). В некоторых вариантах осуществления, часть представляет собой часть соответствующей химически модифицированной последовательности, представленной в таблицах 2A, 3A, 4A или таблице 18A.

В некоторых вариантах осуществления, часть смысловой цепи представляет собой смысловую цепь, выбранную из смысловых цепей из AD-1020574 (CGACAGAACAGUCCUUAAUCA (SEQ ID NO: 4200)), AD-901094 (CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA (SEQ ID NO: 4201)), AD-1020575

(CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA (SEQ ID NO: 4202)), AD-901100 (AACAGUGCUAAUGUUAUUGGA (SEQ ID NO: 4203)), AD-901101 (AGUGCUAAUGUUAUUGGUGUA (SEQ ID NO: 4204)), AD-901113 (GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA (SEQ ID NO: 4205)), AD-901123 (AAAAUAGACAUUGCUAUUCUA (SEQ ID NO: 4206)), AD-901124 (AAAUAGACAUUGCUAUUCUGA (SEQ ID NO: 4207)), AD-901158 (GAAAGUGUUUUAUAUACGGUA (SEQ ID NO: 4208)), AD-901159 (GUUUUAUAUACGGUACUUAUA (SEQ ID NO: 4209)), AD-1020573 (AGUGCUAATGTUAUUGGUGUA (SEQ ID NO: 4210)), или AD-1023143 (AAAAUAGACATUGCUAUUCUA (SEQ ID NO: 4211)). В некоторых вариантах осуществления, часть представляет собой часть соответствующей химически модифицированной последовательности, представленной в таблицах 2A, 3A, 4A или таблице 18A.

В некоторых вариантах осуществления, часть смысловой цепи представляет собой часть в пределах смысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-953374 (SEQ ID NO: 813), AD-953504 (SEQ ID NO: 1297), AD-953481 (SEQ ID NO: 1298), AD-953351 (SEQ ID NO: 800), AD-901356 (SEQ ID NO: 261), AD-953344 (SEQ ID NO: 787), AD-901355 (SEQ ID NO: 262), AD-953410 (SEQ ID NO: 845), AD-953363 (SEQ ID NO: 779), AD-953411 (SEQ ID NO: 844), AD-953350 (SEQ ID NO: 784) или AD-953375 (SEQ ID NO: 790). В некоторых вариантах осуществления, часть представляет собой часть соответствующей химически модифицированной последовательности, представленной в таблицах 2A, 3A, 4A или таблице 18A.

В некоторых вариантах осуществления, часть смысловой цепи представляет собой смысловую цепь, выбранную из смысловых цепей из AD-953374 (SEQ ID NO: 813), AD-953504 (SEQ ID NO: 1297), AD-953481 (SEQ ID NO: 1298), AD-953351 (SEQ ID NO: 800), AD-901356 (SEQ ID NO: 261), AD-953344 (SEQ ID NO: 787), AD-901355 (SEQ ID NO: 262), AD-953410 (SEQ ID NO: 845), AD-953363 (SEQ ID NO: 779), AD-953411 (SEQ ID NO: 844), AD-953350 (SEQ ID NO: 784), или AD-953375 (SEQ ID NO: 790). В некоторых вариантах осуществления, часть представляет собой часть соответствующей химически модифицированной последовательности, представленной в таблицах 2A, 3A, 4A или таблице 18A.

В некоторых вариантах осуществления, часть антисмысловой цепи представляет собой часть в пределах антисмысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1020574 (UGAUUAAGGACUGUUCUGUCGAU (SEQ ID NO: 4212)), AD-901094 (UCUGGAUUAAGGACUGUUCUGUC (SEQ ID NO: 4213)), AD-1020575 (UCUGGATUAAGGACUGUUCUGUC (SEQ ID NO: 4214)), AD-901100 (UCCAAUAACAUUAGCACUGUUAA (SEQ ID NO: 4215)), AD-901101 (UACACCAAUAACAUUAGCACUGU (SEQ ID NO: 4216)), AD-901113 (UCGUAUAUAAAACACUUUCUCUU (SEQ ID NO: 4217)), AD-901123 (UAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUAU (SEQ ID NO: 4218)), AD-901124

(UCAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUA (SEQ ID NO: 4219)), AD-901158 (UACCGUAUAUAAAACACUUUCUC (SEQ ID NO: 4220)), AD-901159 (UAUAAGUACCGUAUAUAAAACAC (SEQ ID NO: 4221)), AD-1020573 (UACACCAAUAACATUAGCACUGU (SEQ ID NO: 4222)), или AD-1023143 (UAGAAUAGCAATGTCTAUUUUAU (SEQ ID NO: 4223)). В некоторых вариантах осуществления, часть представляет собой часть соответствующей химически модифицированной последовательности, представленной в таблицах 2A, 3A, 4A или таблице 18A.

В некоторых вариантах осуществления, часть антисмысловой цепи представляет собой антисмысловую цепь, выбранную из антисмысловых цепей из AD-1020574 (UGAUUAAGGACUGUUCUGUCGAU (SEQ ID NO: 4212)), AD-901094 (UCUGGAUUAAGGACUGUUCUGUC (SEQ ID NO: 4213)), AD-1020575 (UCUGGATUAAGGACUGUUCUGUC (SEQ ID NO: 4214)), AD-901100 (UCCAAUAACAUUAGCACUGUUAA (SEQ ID NO: 4215)), AD-901101 (UACACCAAUAACAUUAGCACUGU (SEQ ID NO: 4216)), AD-901113 (UCGUAUAUAAAACACUUUCUCUU (SEQ ID NO: 4217)), AD-901123 (UAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUAU (SEQ ID NO: 4218)), AD-901124 (UCAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUA (SEQ ID NO: 4219)), AD-901158 (UACCGUAUAUAAAACACUUUCUC (SEQ ID NO: 4220)), AD-901159 (UAUAAGUACCGUAUAUAAAACAC (SEQ ID NO: 4221)), AD-1020573 (UACACCAAUAACATUAGCACUGU (SEQ ID NO: 4222)) или AD-1023143 (UAGAAUAGCAATGTCTAUUUUAU (SEQ ID NO: 4223)). В некоторых вариантах осуществления, часть представляет собой часть соответствующей химически модифицированной последовательности, представленной в таблицах 2A, 3A, 4A или таблице 18A.

В некоторых вариантах осуществления, часть антисмысловой цепи представляет собой часть в пределах антисмысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-953374 (SEQ ID NO: 943), AD-953504 (SEQ ID NO: 1427), AD-953481 (SEQ ID NO: 1428), AD-953351 (SEQ ID NO: 930), AD-901356 (SEQ ID NO: 390), AD-953344 (SEQ ID NO: 917), AD-901355 (SEQ ID NO: 391), AD-953410 (SEQ ID NO: 975), AD-953363 (SEQ ID NO: 909), AD-953411 (SEQ ID NO: 974), AD-953350 (SEQ ID NO: 914) или AD-953375 (SEQ ID NO: 920). В некоторых вариантах осуществления, часть представляет собой часть соответствующей химически модифицированной последовательности, представленной в таблицах 2A, 3A, 4A или таблице 18A.

В некоторых вариантах осуществления, часть антисмысловой цепи представляет собой антисмысловую цепь, выбранную из антисмысловых цепей из AD-953374 (SEQ ID NO: 943), AD-953504 (SEQ ID NO: 1427), AD-953481 (SEQ ID NO: 1428), AD-953351 (SEQ ID NO: 930), AD-901356 (SEQ ID NO: 390), AD-953344 (SEQ ID NO: 917), AD-901355 (SEQ ID NO: 391), AD-953410 (SEQ ID NO: 975), AD-953363 (SEQ ID NO: 909), AD-953411 (SEQ ID NO: 974), AD-953350 (SEQ ID NO: 914) или AD-953375 (SEQ ID NO: 920). В некоторых

вариантах осуществления, часть представляет собой часть соответствующей химически модифицированной последовательности, представленной в таблицах 2A, 3A, 4A или таблице 18A.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь и антисмысловая цепь средства на основе дцРНК содержат нуклеотидные последовательности из спаренных смысловой цепи и антисмысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1020574 (SEQ ID NO: 4200 и 4212), AD-901094 (SEQ ID NO: 4201 и 4213), AD-1020575 (SEQ ID NO: 4202 и 4214), AD-901100 (SEQ ID NO: 4203 и 4215), AD-901101 (SEQ ID NO: 4204 и 4216), AD-901113 (SEQ ID NO: 4205 и 4217), AD-901123 (SEQ ID NO: 4206 и 4218), AD-901124 (SEQ ID NO: 4207 и 4219), AD-901158 (SEQ ID NO: 4208 и 4220), AD-901159 (SEQ ID NO: 4209 и 4221), AD-1020573 (SEQ ID NO: 4210 и 4222) или AD-1023143 (SEQ ID NO: 4211 и 4223). В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь и антисмысловая цепь содержат соответствующие химически модифицированные смысловую последовательность и антисмысловую последовательность, представленные в таблицах 2A, 3A, 4A или таблице 18A.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь и антисмысловая цепь средства на основе дцРНК содержат нуклеотидные последовательности из спаренных смысловой цепи и антисмысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-953374 (SEQ ID NO: 813 и 943), AD-953504 (SEQ ID NO: 1297 и 1427), AD-953481 (SEQ ID NO: 1298 и 1428), AD-953351 (SEQ ID NO: 800 и 930), AD-901356 (SEQ ID NO: 261 и 390), AD-953344 (SEQ ID NO: 787 и 917), AD-901355 (SEQ ID NO: 262 и 391), AD-953410 (SEQ ID NO: 845 и 975), AD-953363 (SEQ ID NO: 779 и 909), AD-953411 (SEQ ID NO: 844 и 974), AD-953350 (SEQ ID NO: 784 и 914) или AD-953375 (SEQ ID NO: 790 и 920). В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь и антисмысловая цепь содержат соответствующие химически модифицированные смысловую последовательность и антисмысловую последовательность, представленные в таблицах 2A, 3A, 4A или таблице 18A.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна из смысловой цепи и антисмысловой цепи является конъюгированной с одной или несколькими липофильными группами. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа является конъюгированной с одним или несколькими положениями в двухцепочечной области средства на основе дцРНК. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа является конъюгированной посредством линкера или носителя. В некоторых вариантах осуществления, липофильность липофильной группы, измеренная посредством logKow, превышает 0. В некоторых вариантах осуществления, гидрофобность двухцепочечных средств для РНКи, измеренная по несвязанной фракции в анализе связывания белка плазмы для двухцепочечного средства для РНКи, превышает 0,2. В некоторых вариантах осуществления, анализ связывания белка плазмы представляет собой анализ сдвига электрофоретической подвижности с использованием белка сывороточного альбумина человека.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления, не более пяти из нуклеотидов смысловой цепи и не более пяти из нуклеотидов антисмысловой цепи представляют собой немодифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления, все из нуклеотидов смысловой цепи и все из нуклеотидов антисмысловой цепи содержат модификацию.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезокси-нуклеотида, 3'-концевого дезокси-тиминового (dT) нуклеотида, 2'-О-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, запертого нуклеотида, незапертого нуклеотида, конформационно ограниченного нуклеотида, конформационно ограниченного этилом нуклеотида, лишенного азотистого основания нуклеотида, 2'-амино-модифицированного нуклеотида, 2'-О-аллил-модифицированного нуклеотида, 2'-С-алкил-модифицированного нуклеотида, 2'-метоксиэтил-модифицированного нуклеотида, 2'-О-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолино-нуклеотида, фосфорамидата, содержащего неприродное основание нуклеотида, тетрагидропиран-модифицированного нуклеотида, 1,5-ангидрогексит-модифицированного нуклеотида, циклогексенил-модифицированного нуклеотида, нуклеотида, содержащего фосфоротиоатную группу, нуклеотида, содержащего метилфосфонатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-фосфат, нуклеотида, содержащего миметик 5'-фосфата, гликоль-модифицированного нуклеотида и 2-О-(N-метилацетамид)-модифицированного нуклеотида; и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, не более пяти из нуклеотидов смысловой цепи и не более пяти из нуклеотидов антисмысловой цепи включают модификации, отличные от 2'-О-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, незапертых нуклеиновых кислот (UNA) или глицериновой нуклеиновой кислоты (GNA).

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК содержит ненуклеотидный спейсер (где, необязательно, ненуклеотидный спейсер содержит С3-С6 алкил) между двумя из непрерывных нуклеотидов смысловой цепи или между двумя из непрерывных нуклеотидов антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, каждая цепь имеет длину не более чем 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна цепь содержит выступающий 3'-конец по меньшей мере из 1 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна цепь содержит выступающий 3'-конец по меньшей мере из 2 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна цепь содержит выступающий 3'-конец из 2 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечная область имеет длину 15-30 пар нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечная область имеет длину 17-23 пар нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечная

область имеет длину 17-25 пар нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечная область имеет длину 23-27 пар нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечная область имеет длину 19-21 пар нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечная область имеет длину 21-23 пар нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, каждая цепь имеет 19-30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, каждая цепь имеет 19-23 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, каждая цепь имеет 21-23 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, средство содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления, фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 3'-конце одной цепи. В некоторых вариантах осуществления, цепь представляет собой антисмысловую цепь. В некоторых вариантах осуществления, цепь представляет собой смысловую цепь.

В некоторых вариантах осуществления, фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5'-конце одной цепи. В некоторых вариантах осуществления, цепь представляет собой антисмысловую цепь. В некоторых вариантах осуществления, цепь представляет собой смысловую цепь.

В некоторых вариантах осуществления, каждый из 5'- и 3'-концов одной цепи содержит фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления, цепь представляет собой антисмысловую цепь.

В некоторых вариантах осуществления, пара оснований в положении 1 5'-конца антисмысловой цепи дуплекса представляет собой пару оснований AU.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь имеет всего 21 нуклеотид, и антисмысловая цепь имеет всего 23 нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько липофильных групп являются конъюгированными с одним или несколькими внутренними положениями по меньшей мере на одной цепи. В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько липофильных групп являются конъюгированными с одним или несколькими внутренними положениями по меньшей мере на одной цепи посредством линкера или носителя.

В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения включают все положения, за исключением двух концевых положений от каждого конца по меньшей мере одной цепи. В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения включают все положения, за исключением трех концевых положений от каждого конца по меньшей мере одной цепи. В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения исключают область участка расщепления смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения включают все положения, за исключением положений 9-12, считая от 5'-конца смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения включают все положения, за исключением положений 11-13, считая от 3'-конца смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения исключают область участка расщепления антисмысловой цепи. В некоторых вариантах

осуществления, внутренние положения включают все положения, за исключением положений 12-14, считая от 5’-конца антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения включают все положения, за исключением положений 11-13 на смысловой цепи, считая от 3’-конца, и положений 12-14 на антисмысловой цепи, считая от 5’-конца.

В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько липофильных групп являются конъюгированными с одним или несколькими из внутренних положений, выбранных из группы, состоящей из положений 4-8 и 13-18 на смысловой цепи, и положений 6-10 и 15-18 на антисмысловой цепи, считая от 5’-конца каждой цепи. В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько липофильных групп являются конъюгированными с одним или несколькими из внутренних положений, выбранных из группы, состоящей из положений 5, 6, 7, 15, и 17 на смысловой цепи, и положений 15 и 17 на антисмысловой цепи, считая от 5’-конца каждой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, положения в двухцепочечной области исключают область участка расщепления смысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь имеет длину 21 нуклеотид, антисмысловая цепь имеет длину 23 нуклеотида, и липофильная группа является конъюгированной с положением 21, положением 20, положением 15, положением 1, положением 7, положением 6 или положением 2 смысловой цепи или положением 16 антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа является конъюгированной с положением 21, положением 20, положением 15, положением 1 или положением 7 смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа является конъюгированной с положением 21, положением 20 или положением 15 смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа является конъюгированной с положением 20 или положением 15 смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа является конъюгированной с положением 16 антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа является конъюгированной с положением 6, считая от 5’-конца смысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа представляет собой алифатическое, алициклическое или полиалициклическое соединение. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа выбрана из группы, состоящей из липида, холестерина, ретиноевой кислоты, холевой кислоты, адамантануксусной кислоты, 1-пиренмасляной кислоты, дигидротестостерона, 1,3-бис-О(гексадецил)глицерина, геранилоксигексанола, гексадецилглицерина, борнеола, ментола, 1,3-пропандиола, гептадецильной группы, пальмитиновой кислоты, миристиновой кислоты, О3-(олеоил)литохолевой кислоты, О3-(олеоил)холеновой кислоты, диметокситритила или феноксазина. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную С4-С30 углеводородную цепь и необязательную функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксила, амина, карбоновой кислоты, сульфоната, фосфата, тиола, азида и алкина. В некоторых вариантах

осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную C6-C18 углеводородную цепь. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную C16 углеводородную цепь.

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа является конъюгированной посредством носителя, который заменяет один или несколько нуклеотид(ов) во внутреннем положении(ях) или двухцепочечной области. В некоторых вариантах осуществления, носитель представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, состоящей из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксоланила, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофуранила и декалинила; или представляет собой ациклическую группу на основе серинолового остова или диэтаноламинового остова.

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа является конъюгированной со средством на основе двухцепочечной иРНК посредством линкера, содержащего эфир, тиоэфир, мочевину, карбонат, амин, амид, малеинимид-тиоэфир, дисульфид, фосфодиэфир, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции или карбамат.

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа является конъюгированной с нуклеиновым основанием, группой сахара или межнуклеозидной связью.

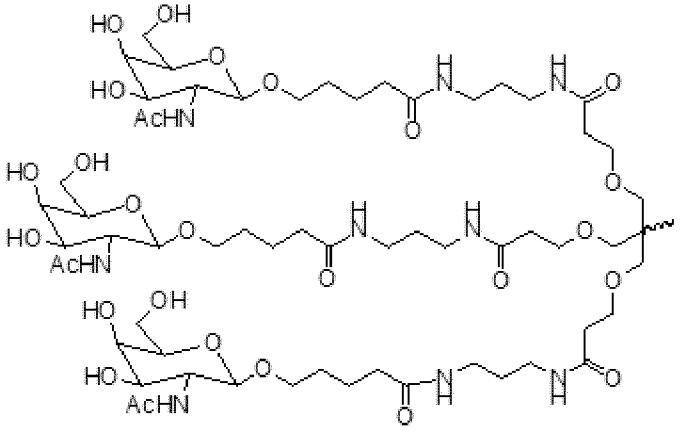
В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа или нацеливающий лиганд являются конъюгированными посредством биорасщепляемого линкера, выбранного из группы, состоящей из ДНК, РНК, дисульфида, амида, функционализированных моносахаридов или олигосахаридов из галактозамина, глюкозамина, глюкозы, галактозы, маннозы и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления, 3’-конец смысловой цепи защищен посредством концевого кэпа, который представляет собой циклическую группу, имеющую амин, где указанная циклическая группа выбрана из группы, состоящей из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксоланила, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофуранила и декалинила.

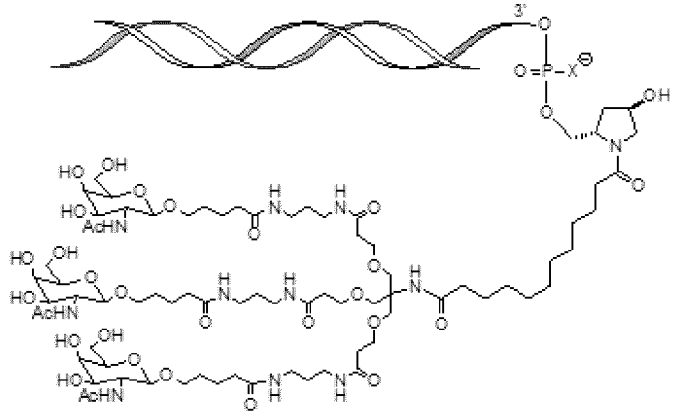
В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК дополнительно содержит нацеливающий лиганд, например, лиганд, нацеленный на ткань глаза или ткань печени. В некоторых вариантах осуществления, ткань глаза представляет собой пигментный эпителий сетчатки (RPE) или хориоидную ткань, например, сосуд хориоида.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд является конъюгированным со смысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления, лиганд является конъюгированным с 3’-концом или 5’-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, лиганд является конъюгированным с 3’-концом смысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд содержит N-ацетилгалактозамин (GalNAc). В некоторых вариантах осуществления, нацеливающий лиганд содержит один или несколько конъюгатов GalNAc или одно или несколько производных GalNAc. В некоторых вариантах осуществления, лиганд представляет собой один или несколько конъюгатов GalNAc, или одно или несколько производных GalNAc прикреплены посредством одновалентного линкера, или двухвалентного, трехвалентного или тетравалентного разветвленного линкера. В некоторых вариантах осуществления, лиганд представляет собой



В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК является конъюгированным с лигандом, как показано на следующей схеме



где X представляет собой O или S. В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК дополнительно содержит концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации, концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp-конфигурации, либо в Sp-конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК дополнительно содержит концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой и второй межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации, концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp-, либо в Sp-конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК дополнительно содержит концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой, второй и третьей межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации, концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp-, либо в Sp-конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК дополнительно содержит концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой и второй межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации, концевую, хиральную модификацию, находящуюся на третьей межнуклеотидной связи на 3’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp-, либо в Sp-конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК дополнительно содержит концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой и второй межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации, концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой и второй межнуклеотидных связях на 5’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp-, либо в Sp-конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК дополнительно содержит фосфат или миметик фосфата на 5’-конце антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, миметик фосфата представляет собой 5’-винилфосфонат (VP).

В некоторых вариантах осуществления, клетка, описанная в настоящем описании, например, клетка человека, получена посредством способа, включающего приведение клетки человека в контакт с средством на основе дцРНК, описанным в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, описанная в настоящем описании, содержит средство на основе дцРНК и липидный состав.

В некоторых вариантах осуществления (например, вариантах осуществления способов, описанных в настоящем описании), клетка находится в организме субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления, уровень мРНК VEGF-A ингибирован по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления, уровень белка VEGF-A ингибирован по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления, экспрессия VEGF-A ингибирована по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование экспрессии VEGF-A уменьшает уровень белка VEGF-A в биологическом образце (например, образце водной внутриглазной жидкости) от субъекта по меньшей мере на 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, или 95%. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование экспрессии гена VEGF-A уменьшает уровень мРНК VEGF-A в биологическом образце (например, образце водной внутриглазной жидкости) от субъекта по меньшей мере на 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

В некоторых вариантах осуществления, у субъекта было диагностировано ассоциированное с VEGF-A нарушение. В некоторых вариантах осуществления, субъект соответствует по меньшей мере одному диагностическому критерию для ассоциированного с VEGF-A нарушения. В некоторых вариантах осуществления, ассоциированное с VEGF-A нарушение представляет собой влажную связанную с возрастом дегенерацию желтого пятна (влажную AMD), диабетическую ретинопатию (DR), диабетический отек желтого пятна (DME), окклюзию вены сетчатки (RVO), отек желтого пятна после окклюзии вены сетчатки (MEfRVO), ретинопатию недоношенных (ROP) или миопическую хориоидальную неоваскуляризацию (mCNV). В некоторых вариантах осуществления, ассоциированное с VEGF-A нарушение представляет собой отек желтого пятна, например, диабетический отек желтого пятна.

В некоторых вариантах осуществления, клетка или ткань глаза представляет собой RPE, клетку сетчатки, астроцит, перицит, клетку Мюллера, клетку ганглия, эндотелиальную клетку, фоторецепторную клетку, кровеносный сосуд сетчатки (например, включая эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов) или хориоидную ткань, например, сосуд хориоида.

В некоторых вариантах осуществления, ассоциированное с VEGF-A нарушение представляет собой ангиогенное офтальмологическое нарушение. В некоторых вариантах осуществления, ангиогенное офтальмологическое нарушение вызвано или ассоциировано с ростом или пролиферацией кровеносных сосудов. В некоторых вариантах осуществления, ангиогенное офтальмологическое нарушение вызвано или ассоциировано с неоваскуляризацией глаза. В некоторых вариантах осуществления, ангиогенное офтальмологическое нарушение представляет собой AMD, DR, DME, RVO, MEfRVO, ROP или mCNV.

В некоторых вариантах осуществления, лечение включает облегчение по меньшей мере одного признака или симптома нарушения. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один признак или симптом включает показатель одного или нескольких из ангиогенеза, хориоидальной неоваскуляризации, воспаления глаза, остроты зрения, или присутствия, уровня или активности VEGF-A (например, гена VEGF-A, мРНК VEGF-A или белка VEGF-A).

В некоторых вариантах осуществления, уровень VEGF-A, который выше эталонного уровня, является показателем того, что субъект имеет ангиогенное офтальмологическое нарушение. В некоторых вариантах осуществления, лечение включает предотвращение прогрессирования нарушения. В некоторых вариантах осуществления, лечение включает одно или несколько из (a) ингибирования ангиогенеза; (b) ингибирования или уменьшения экспрессии или активности VEGF-A; (c) ингибирования хориоидальной неоваскуляризации; (d) ингибирования роста новых кровеносных сосудов в хориокапилляре; (e) уменьшения толщины сетчатки; (f) увеличения остроты зрения; или (g) уменьшения внутриглазного воспаления.

В некоторых вариантах осуществления, лечение приводит к по меньшей мере 30% среднему уменьшению от исходного уровня мРНК VEGF-A в сетчатке, RPE, кровеносном сосуде сетчатки (например, включая эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов), или хориоидной ткани, например, сосуде хориоида. В некоторых вариантах осуществления, лечение приводит к по меньшей мере 60% среднему уменьшению от исходного уровня мРНК VEGF-A в сетчатке, RPE, кровеносном сосуде сетчатки (например, включая эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов) или хориоидной ткани, например, сосуде хориоида. В некоторых вариантах осуществления, лечение приводит к по меньшей мере 90% среднему уменьшению от исходного уровня мРНК VEGF-A в сетчатке, RPE, кровеносном сосуде сетчатки (например, включая эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов) или хориоидной ткани, например, сосуде хориоида.

В некоторых вариантах осуществления, после лечения субъект испытывает по меньшей мере 8-недельную длительность нокдауна после однократной дозы дцРНК, как оценено по белку VEGF-A в сетчатке. В некоторых вариантах осуществления, лечение приводит к по меньшей мере 12-недельной длительности нокдауна после однократной дозы дцРНК, как оценено по белку VEGF-A в сетчатке. В некоторых вариантах осуществления, лечение приводит к по меньшей мере 16-недельной длительности нокдауна после однократной дозы дцРНК, как оценено по белку VEGF-A в сетчатке.

В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК вводят в дозе от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК вводят субъекту внутриглазным способом. В некоторых вариантах осуществления, внутриглазное введение включает введение в стекловидное тело, например, инъекцию в стекловидное тело;

транссклеральное введение, например, транссклеральную инъекцию; субконъюнктивальное введение, например, субконъюнктивальную инъекцию; ретробульбарное введение, например, ретробульбарную инъекцию; внутрикамерное введение, например, внутрикамерную инъекцию, или субретинальное введение, например, субретинальную инъекцию.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК вводят субъекту внутривенно. В некоторых вариантах осуществления, средство на основе дцРНК вводят субъекту местно.

В некоторых вариантах осуществления, способ, описанный в настоящем описании, дополнительно включает измерение уровня VEGF-A (например, гена VEGF-A, мРНК VEGF-A или белка VEGF-A) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, измерение уровня VEGF-A у субъекта включает измерение уровня белка VEGF-A в биологическом образце от субъекта (например, образце водной внутриглазной жидкости). В некоторых вариантах осуществления, способ, описанный в настоящем описании, дополнительно включает проведение анализа крови, анализа визуализации или биопсии водной внутриглазной жидкости (например, отбор внутриглазной жидкости).

В некоторых вариантах осуществления, способ, описанный в настоящем описании, дополнительно включает измерение уровня VEGF-A (например, гена VEGF-A, мРНК VEGF-A или белка VEGF-A) у субъекта, которое проводят до лечения средством или фармацевтической композицией на основе дцРНК. В некоторых вариантах осуществления, при определении того, что субъект имеет уровень VEGF-A, который больше эталонного уровня, средство или фармацевтическую композицию на основе дцРНК вводят субъекту. В некоторых вариантах осуществления, измерение уровня VEGF-A у субъекта проводят после лечения средством или фармацевтической композицией на основе дцРНК.

В некоторых вариантах осуществления, способ, описанный в настоящем описании, дополнительно включает лечение субъекта с использованием терапии, подходящей для лечения или предотвращения ассоциированного с VEGF-A нарушения, например, где терапия включает фотодинамическую терапию, фотокоагуляционную терапию или витрэктомию. В некоторых вариантах осуществления, способ, описанный в настоящем описании, дополнительно включает введение субъекту дополнительного средства, пригодного для лечения или предотвращения ассоциированного с VEGF-A нарушения. В некоторых вариантах осуществления, дополнительное средство содержит стероидное, нестероидное противовоспалительное средство или средство против VEGF-A.

В некоторых вариантах осуществления, средство против VEGF-A содержит слитый белок или антитело против VEGF-A, или его антигенсвязывающий фрагмент (например, молекулу антитела против VEGF-A).

Полное содержание всех публикаций, патентных заявок, патентов и других ссылок, упомянутых в настоящем описании, приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Детали различных вариантов осуществления настоящего изобретения приведены в описании ниже. Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из описания и чертежей, и из формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На **ФИГ. 1А** изображены последовательности и химические свойства иллюстративных миРНК VEGF-A, включая AD-64228 (SEQ ID NO: 4162 и 4163), AD-953374 (SEQ ID NO: 553 и 683), AD-953504 (SEQ ID NO: 1037 и 1167), AD-953336 (SEQ ID NO: 518 и 648), AD-953337 (SEQ ID NO: 522 и 652), AD-901376 (SEQ ID NO: 4157 и 131), AD-953364 (SEQ ID NO: 567 и 697). На **ФИГ. 1В** изображены последовательности и химические свойства иллюстративных миРНК VEGF-A, включая AD-953340 (SEQ ID NO: 517 и 647), AD-953351 (SEQ ID NO: 540 и 670), AD-953342 (SEQ ID NO: 523 и 653), AD-953308 (SEQ ID NO: 579 и 709), AD-953344 (SEQ ID NO: 527 и 657), AD-953339 (SEQ ID NO: 528 и 658), и AD-953363 (SEQ ID NO: 519 и 649). Для каждой миРНК, «F» представляет собой «2'-фтор»-модификацию, OMe представляет собой метокси-группу, GNA обозначает гликолевую нуклеиновую кислоту, «ДНК» обозначает основание ДНК, 2-C16 обозначает нацеливающий лиганд, и PS обозначает фосфоротиоатную связь.

ФИГ. 2 представляет собой график, изображающий процент оставшейся матричной РНК VEGF-A, нормализованный по PBS, у мышей на сутки 14 после обработки иллюстративными дуплексами, указанной на X-оси (слева направо: контроль PBS, наивный контроль, положительный контроль AAV (AD-64228), AD-901376.2, AD-953308.2, AD-953336.2, AD-953337.2, AD-953339.2, AD-953340.2, AD-953342.2, AD-953344.2, AD-953351.2, AD-953363.2, AD-953364.2, AD-953374.2, AD-953504.2).

На **ФИГ. 3А** изображены последовательности и химические свойства иллюстративных миРНК VEGF-A, включая AD-901349 (SEQ ID NO: 4156 и 130), AD-953481 (SEQ ID NO: 1038 и 1168), AD-901356 (SEQ ID NO: 3 и 132), AD-901355 (SEQ ID NO: 4 и 133), AD-953365 (SEQ ID NO: 552 и 682), AD-953410 (SEQ ID NO: 585 и 715), AD-953411 (SEQ ID NO: 584 и 714). На **ФИГ. 3В** изображены последовательности и химические свойства иллюстративных миРНК VEGF-A включая AD-953338 (SEQ ID NO: 520 и 650), AD-953350 (SEQ ID NO: 524 и 654), AD-953375 (SEQ ID NO: 530 и 660), AD-953341 (SEQ ID NO: 532 и 662), AD-953370 (SEQ ID NO: 533 и 663), AD-953386 (SEQ ID NO: 541 и 671), AD-64958 (SEQ ID NO: 5003 и 5004). Для каждой миРНК, «F» представляет собой «2'-фтор»-модификацию, OMe представляет собой метокси-группу, GNA обозначает гликолевую нуклеиновую кислоту, 2-C16 обозначает нацеливающий лиганд, и PS обозначает фосфоротиоатную связь.

ФИГ. 4 представляет собой график, изображающий процент оставшейся матричной РНК VEGF-A, нормализованный по PBS, у мышей на сутки 14 после обработки иллюстративными дуплексами, указанной на X-оси (слева направо: контроль PBS, наивный контроль, AD-901349.1, AD-953481.1, AD-901356.1, AD-901355.1, AD-953365.1, AD-953410.1, AD-953411.1, AD-953338.1, AD-953350.1, AD-953375.1, AD-953341.1, AD-953370.1, AD-953386.1 и AD-64958 (контроль ELF8 TTR).

На **ФИГ. 5А** изображены последовательности и химические свойства иллюстративных миРНК VEGF-A, включая AD-1397050 (SEQ ID NO: 5005 и 3936), AD-1397051 (SEQ ID NO: 5006 и 3918), AD-1397052 (SEQ ID NO: 10 и 3957), AD-1397053 (SEQ ID NO: 5007 и 3924), AD-1397054 (SEQ ID NO: 5008 и 2640), AD-1397055 (SEQ ID NO: 5009 и 2775). На **ФИГ. 5В** изображены последовательности и химические свойства иллюстративных миРНК VEGF-A, включая AD-1397056 (SEQ ID NO: 5010 и 2776), AD-1397058 (SEQ ID NO: 5011 и 3953), AD-1397059 (SEQ ID NO: 5012 и 3889), AD-1397060 (SEQ ID NO: 5013 и 3902), AD-1397061 (SEQ ID NO: 5014 и 3932), и AD-1397062 (SEQ ID NO: 5015 и 3944). На **ФИГ. 5С** изображены последовательности и химические свойства иллюстративных миРНК VEGF-A, включая AD-1397064 (SEQ ID NO: 5016 и 3938), AD-1397065 (SEQ ID NO: 5017 и 3965), AD-1397066 (SEQ ID NO: 5018 и 3962), AD-1397067 (SEQ ID NO: 5019 и 3971), AD-1397068 (SEQ ID NO: 1044 и 3901), AD-1397069 (SEQ ID NO: 5020 и 3928) и AD-64958 (SEQ ID NO: 5003 и 5004). Для каждой миРНК, «F» представляет собой «2'-фтор»-модификацию, OMe представляет собой метокси-группу, GNA обозначает гликолевую нуклеиновую кислоту, «(A2p)» обозначает аденозин-2'-фосфат, «(C2p)» обозначает цитозин-2'-фосфат, «(U2p)» обозначает урацил-2'-фосфат, «ДНК» обозначает основание ДНК, 2-C16 обозначает нацеливающий лиганд, и PS обозначает фосфоротиоатную связь.

ФИГ. 6 представляет собой график, изображающий процент оставшейся матричной РНК VEGF-A, нормализованный по PBS, у мышей на сутки 14 после обработки иллюстративными дуплексами, указанной на X-оси (слева направо: контроль PBS, наивный контроль, AD-1397050.2, AD-1397051.2, AD-1397052.2, AD-1397053.2, AD-1397054.2, AD-1397055.2, AD-1397056.2, AD-1397058.2, AD-1397059.2, AD-1397060.2, AD-1397061.2, AD-1397062.2, AD-1397064.2, AD-1397065.2, AD-1397066.2, AD-1397067.2, AD-1397068.2, AD-1397069.2 и AD-64958.100.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

иРНК управляет специфической для последовательности деградацией мРНК посредством процесса, известного как РНК-интерференция (РНКи). Настоящее изобретение относится к иРНК и к способам их применения для модуляции (например, ингибирования) экспрессии VEGF-A. Настоящее изобретение относится также к композициям и способам для лечения нарушений, связанных с экспрессией VEGF-A, таких как ангиогенное офтальмологическое нарушение (например, влажная связанная с возрастом дегенерация желтого пятна (влажная AMD), диабетическая ретинопатия (DR), диабетический отек желтого пятна (DME), окклюзия вены сетчатки (RVO), отек желтого пятна после окклюзии вены сетчатки (MEfRVO), ретинопатия недоношенных (ROP) или миопическая хориоидальная неоваскуляризация (mCNV)).

VEGF-A человека представляет собой димерный гликопротеин размером приблизительно 40 кДа и является сильным митогеном эндотелиальных клеток с ролью в пролиферации, миграции и формировании трубочек, приводящей к ангиогенному росту новых кровеносных сосудов. VEGF-A, как правило, экспрессируется и секретируется

множеством тканей, включая пигментный эпителий сетчатки (RPE), ткани сетчатки, астроциты, клетки Мюллера, фоторецепторные клетки, эндотелиальные клетки (например, эндотелиальные клетки сосудов), кровеносные сосуды сетчатки (например, включая эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов), хориоидную ткань, например, сосуд хориоида, и клетки ганглия. Несколько ангиогенных офтальмологических нарушений являются ассоциированными с патологическим ангиогенезом, включая влажную AMD, DR, DME, RVO, MEfRVO, ROP и mCNV. Без намерения быть связанными теорией, VEGF-A может обострять патогенез ангиогенных офтальмологических нарушений, например, посредством увеличения проницаемости сосудов и стимуляции неоваскуляризации.

В настоящем описании раскрыто, каким образом получать и применять композиции, содержащие иРНК, для модуляции (например, ингибирования) экспрессии VEGF-A, так же как композиции и способы для лечения нарушений, связанных с экспрессией VEGF-A.

В некоторых аспектах, в настоящем описании раскрыты признаки фармацевтических композиций, содержащих иРНК VEGF-A и фармацевтически приемлемый носитель, способов применения композиций для ингибирования экспрессии VEGF-A и способов применения фармацевтических композиций для лечения нарушений, связанных с экспрессией VEGF-A (например, ангиогенных офтальмологических нарушений).

I. Определения

Для удобства, значения конкретных терминов и фраз, используемых в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения, представлены ниже. В случае очевидного несоответствия между использованием термина в других частях настоящего описания и его определением, представленным в этом разделе, определение в этом разделе должно иметь преимущество.

Термин «приблизительно», когда относится к числу или числовому диапазону, означает, что число или числовой диапазон, на который ссылаются, представляет собой приближение в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и таким образом, число или числовой диапазон могут отличаться, например, на между 1% и 15%, от указанного числа или числового диапазона.

Термин «по меньшей мере» перед числом или сериями чисел понимают как включающий число, соседнее с термином «по меньшей мере», и все последующие числа или целые числа, которые могут быть включены логически, как ясно из контекста. Например, количество нуклеотидов в молекуле нуклеиновой кислоты должно представлять собой целое число. Например, «по меньшей мере 17 нуклеотидов из 20-нуклеотидной молекулы нуклеиновой кислоты» означает, что 17, 18, 19 или 20 нуклеотидов имеют указанное свойство. Когда по меньшей мере присутствует до серий чисел или диапазона, понятно, что «по меньшей мере» может модифицировать каждое из чисел в сериях или диапазоне.

В рамках изобретения, «не более чем» или «менее чем» понимают как значение, соседнее с фразой, и логические более низкие значения или целые числа, как логично по

контексту, до нуля. Например, дуплекс с несовпадениями с участком-мишенью «не более чем 2 нуклеотида» имеет 2, 1 или 0 несовпадения. Когда «не более чем» присутствует до серий количеств или диапазона, понятно, что «не более чем» может модифицировать каждое из чисел в сериях или диапазоне.

В рамках изобретения, «вплоть до», как в «вплоть до 10», понимают как вплоть до и включая 10, т.е., 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

Диапазоны, представленные в настоящем описании, понимают как включающие все индивидуальные целые значения, и все поддиапазоны в пределах диапазонов.

Термины «активировать», «усиливать», «осуществлять повышающую регуляцию экспрессии», «увеличивать экспрессию» и т.п., настолько, насколько они относятся к гену VEGF-A, в настоящем описании относятся по меньшей мере к частичной активации экспрессии гена VEGF-A, как проявляется по увеличению количества мРНК VEGF-A, которое можно выделить из или детектировать в первой клетке или группе клеток, в которой транскрибируется ген VEGF-A, и которая была или были обработаны таким образом, что экспрессия гена VEGF-A увеличивается, по сравнению с второй клеткой или группой клеток, которая по существу идентична первой клетке или группе клеток, но которая не была или не были обработаны таким образом (контрольные клетки).

В некоторых вариантах осуществления, экспрессия гена VEGF-A активирована по меньшей мере на приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% посредством введения иРНК, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, ген VEGF-A активирован по меньшей мере на приблизительно 60%, 70% или 80% посредством введения иРНК, признаки которой раскрыты в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, экспрессия гена VEGF-A активирована по меньшей мере на приблизительно 85%, 90%, или 95% или более посредством введения иРНК, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, экспрессия гена VEGF-Aa увеличена по меньшей мере в 1 раз, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 500 раз, по меньшей мере в 1000 раз или более, в клетках, обработанных с использованием иРНК, как описано в настоящем описании, по сравнению с экспрессией в необработанной клетке. Активация экспрессии посредством малых дцРНК описана, например, в Li *et al.*, 2006 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103:17337-42, и в US2007/0111963 и US2005/226848, полное содержание каждого из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Термины «осуществлять сайленсинг», «ингибировать экспрессию», «осуществлять понижающую регуляцию экспрессии», «супрессировать экспрессию», и т.п., настолько, насколько они относятся к VEGF-A, в настоящем описании относятся к по меньшей мере частичной супрессии экспрессии VEGF-A, как оценено, например, на основании экспрессии мРНК VEGF-A, экспрессии белка VEGF-A или другого параметра, функционально связанного с экспрессией VEGF-A. Например, ингибирование экспрессии VEGF-A может проявляться по уменьшению количества мРНК VEGF-A, которое можно

выделить из или детектировать в первой клетке или группе клеток, в которой транскрибируется VEGF-A, и которая была или были обработаны таким образом, что экспрессия VEGF-A ингибирована, по сравнению с контролем. Контроль может представлять собой вторую клетку или группу клеток, по существу идентичную первой клетке или группе клеток, за исключением того, что вторая клетка или группа клеток не были обработаны таким образом (контрольные клетки). Степень ингибирования обычно выражают как процент от контрольного уровня, например,

$$\frac{(\text{мРНК в контрольных клетках}) - (\text{мРНК в обработанных клетках})}{(\text{мРНК в контрольных клетках})} \times 100\%$$

Альтернативно, степень ингибирования может быть приведена в отношении уменьшения параметра, который является функционально связанным с экспрессией VEGF-A, например, количества белка, кодируемого геном VEGF-A. Уменьшение параметра, функционально связанного с экспрессией VEGF-A, можно сходным образом выражать как процент от контрольного уровня. В принципе, сайленсинг VEGF-A можно определять в любой клетке, экспрессирующей VEGF-A, либо конститутивно, либо в результате геномной инженерии, и посредством любого подходящего анализа.

Например, в конкретных случаях, экспрессия VEGF-A супрессирована по меньшей мере на приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, или 50% посредством введения иРНК, описанной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, VEGF-A супрессирован по меньшей мере на приблизительно 60%, 65%, 70%, 75% или 80% посредством введения иРНК, описанной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, VEGF-A супрессирован по меньшей мере на приблизительно 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или более посредством введения иРНК, как описано в настоящем описании.

Термин «антисмысловая цепь» или «направляющая цепь» относится к цепи иРНК, например, дцРНК, включающей область, которая является в основном комплементарной последовательности-мишени.

В рамках изобретения, термин «область комплементарности» относится к области на антисмысловой цепи, которая является в основном комплементарной последовательности, например, последовательности-мишени, как определено в настоящем описании. Когда область комплементарности является не полностью комплементарной последовательности-мишени, несовпадения могут присутствовать во внутренних или концевых областях молекулы. В некоторых вариантах осуществления, область комплементарности содержит 0, 1, или 2 несовпадения.

Термин «смысловая цепь» или «пассажирская цепь», в рамках изобретения, относится к цепи иРНК, включающей область, которая является в основном комплементарной области антисмысловой цепи, как этот термин определен в настоящем описании.

Термины «тупая» или «имеющая тупые концы», в рамках изобретения, применительно к дцРНК, означает, что не присутствуют неспаренные нуклеотиды или

аналоги нуклеотидов на данном конце дцРНК, т.е., отсутствуют выступающие нуклеотиды. Один или оба конца дцРНК могут являться тупыми. Когда оба конца дцРНК являются тупыми, дцРНК называют имеющей тупые концы. Для ясности, «имеющая тупые концы» дцРНК представляет собой дцРНК, которая является тупой на обоих концах, т.е., отсутствуют выступающие нуклеотиды на каждом конце молекулы. Наиболее часто, такая молекула является двухцепочечной на протяжении полной длины.

В рамках изобретения, и если не указано иное, термин «комплементарная», при использовании для описания первой нуклеотидной последовательности, по отношению к второй нуклеотидной последовательности, относится к способности олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего первую нуклеотидную последовательность, гибридизоваться и формировать структуру дуплекса, в определенных условиях, с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную последовательность, как понятно специалисту в данной области. Такие условия могут, например, представлять собой строгие условия, где строгие условия могут включать: 400 мМ NaCl, 40 мМ PIPES pH 6,4, 1 мМ ЭДТА, 50°С или 70°С в течение 12-16 часов, с последующей отмывкой. Можно использовать другие условия, такие как физиологически значимые условия, какие могут встретиться внутри организма. Специалист в данной области способен определять набор условий, наиболее подходящих для тестирования комплементарности двух последовательностей, в соответствии с конечным применением гибридизованных нуклеотидов.

Комплементарные последовательности внутри иРНК, например, внутри дцРНК, как описано в настоящем описании, включают спаривание оснований олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего первую нуклеотидную последовательность, с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную последовательность, на протяжении полной длины одной или обеих нуклеотидных последовательностей. Такие последовательности могут быть обозначены как «полностью комплементарные» по отношению друг к другу в настоящем описании. Однако, когда первая последовательность обозначена как «в основном комплементарная» по отношению к второй последовательности в настоящем описании, две последовательности могут являться полностью комплементарными, или они могут формировать одну или несколько, но, как правило, не более чем 5, 4, 3 или 2 несовпадающих пар оснований при гибридизации для дуплекса вплоть до 30 пар оснований, в то же время сохраняя способность гибридизоваться в условиях, наиболее соответствующих их конечному применению, например, ингибированию экспрессии гена посредством пути RISC. Однако, когда два олигонуклеотида сконструированы для формирования, при гибридизации, одного или нескольких одноцепочечных выступающих концов, такие выступающие концы не следует рассматривать как несовпадения, применительно к определению комплементарности. Например, дцРНК, содержащая один олигонуклеотид длиной 21 нуклеотид и другой олигонуклеотид длиной 23 нуклеотидов, где более длинный олигонуклеотид содержит последовательность из 21 нуклеотида, которая является полностью комплементарной более

короткому олигонуклеотиду, все еще может быть обозначена как «полностью комплементарная» для целей, описанных в настоящем описании.

Комплементарные последовательности, в рамках изобретения, могут также включать, или являться сформированными полностью из пар оснований не по Уотсону-Крику и/или пар оснований, сформированных из неприродных и модифицированных нуклеотидов, настолько, насколько удовлетворены вышеуказанные требования по отношению к их способности к гибридизации. Такие пары оснований не по Уотсону-Крику включают, но без ограничения, спаривание оснований G:U с качанием или спаривание оснований по Хугстину.

Термины «комплементарные», «полностью комплементарные» и «в основном комплементарные» в настоящем описании могут быть использованы по отношению к соответствию оснований между смысловой цепью и антисмысловой цепью дцРНК, или между антисмысловой цепью средства на основе иРНК и последовательностью-мишенью, как понятно из контекста их использования.

В рамках изобретения, полинуклеотид, который является «в основном комплементарным по меньшей мере части» матричной РНК (мРНК), относится к полинуклеотиду, который является в основном комплементарным непрерывной части представляющей интерес мРНК (например, мРНК, кодирующей белок VEGF-A). Например, полинуклеотид является комплементарным по меньшей мере части мРНК VEGF-A, если последовательность является в основном комплементарной непрерывной части мРНК, кодирующей VEGF-A. Термин «комплементарность» относится к способности спаривания между нуклеиновыми основаниями первой нуклеиновой кислоты и второй нуклеиновой кислоты.

В рамках изобретения, термин «область комплементарности» относится к области одной нуклеотидной последовательности средства, которая является в основном комплементарной другой последовательности, например, области смысловой последовательности и соответствующей антисмысловой последовательности дцРНК, или антисмысловой цепи иРНК и последовательности-мишени, например, нуклеотидной последовательности VEGF-A, как определено в настоящем описании. Когда область комплементарности не является полностью комплементарной последовательности-мишени, несовпадения могут находиться во внутренних или концевых областях антисмысловой цепи иРНК. Как правило, большинство приемлемых несовпадений находятся в концевых областях, например, в пределах 5, 4, 3 или 2 нуклеотидов 5’- или 3’-конца средства на основе иРНК.

«Приведение в контакт», в рамках изобретения, включает прямой контакт с клеткой, так же как опосредованный контакт с клеткой. Например, клетку в организме субъекта можно приводить в контакт, когда композицию, содержащую иРНК, вводят (например, внутриглазным способом, местно, или внутривенно) субъекту.

«Введение в клетку», применительно к иРНК, означает облегчение или вызов поглощения или абсорбции в клетку. Абсорбция или поглощение иРНК может происходить

посредством самопроизвольных диффузионных или активных клеточных процессов, или посредством вспомогательных средств или устройств. Значение этого термина не является ограниченным клетками *in vitro*; иРНК может быть также «введена в клетку», где клетка является частью живого организма. В таком случае, введение в клетку может включать доставку в организм. Например, для доставки *in vivo*, иРНК можно инъецировать в участок ткани или вводить системно. Доставку *in vivo* можно также проводить посредством β-глюкановой системы доставки, такой как описанные в Патентах США No. 5032401 и 5607677, и Публикации патентной заявки США No. 2005/0281781, полное содержание которых, таким образом, приведено посредством ссылки. Введение в клетку *in vitro* включает способы, известные в данной области такие как электропорация и липофекция. Дополнительные способы описаны в настоящем описании ниже или известны в данной области. В рамках изобретения, «нарушение, связанное с экспрессией VEGF-A», «заболевание, связанное с экспрессией VEGF-A», «патологический процесс, связанный с экспрессией VEGF-A», «ассоциированное с VEGF-A нарушение», «ассоциированное с VEGF-A заболевание» или т.п. включает любое состояние, нарушение, или заболевание, при котором экспрессия VEGF-A изменена (например, уменьшена или увеличена, относительно эталонного уровня, например, уровня, характерного для не пораженного заболеванием субъекта). В некоторых вариантах осуществления, экспрессия VEGF-A уменьшена. В некоторых вариантах осуществления, экспрессия VEGF-A увеличена. В некоторых вариантах осуществления, уменьшение или увеличение экспрессия VEGF-A поддается детекции в образце ткани от субъекта (например, в образце водной внутриглазной жидкости). Уменьшение или увеличение можно оценивать относительно уровня, наблюдаемого у того же индивидуума до развития нарушения, или относительно другого индивидуума(ов), не имеющего нарушения. Уменьшение или увеличение может быть ограничено конкретным органом, тканью или областью организма (например, глазом). Ассоциированные с VEGF-A нарушения включают, но без ограничения, ангиогенные офтальмологические нарушения.

Термин «ангиогенное офтальмологическое нарушение», в рамках изобретения, означает любое заболевание глаза, которое вызвано или ассоциировано с ростом или пролиферацией кровеносных сосудов или подтеканием кровеносных сосудов. Неограничивающие примеры ангиогенных офтальмологических нарушений, которые поддаются лечению с использованием способов, представленных в настоящем описании, включают связанную с возрастом дегенерацию желтого пятна (например, влажную AMD, экссудативную AMD и т.д.), окклюзию вены сетчатки (RVO), окклюзию центральной вены сетчатки (CRVO; например, отек желтого пятна после RVO (MEfRVO)), окклюзию ветви вены сетчатки (BRVO), ретинопатию недоношенных (ROP), диабетический отек желтого пятна (DME), хориоидальную неоваскуляризацию (CNV; например, миопическую CNV), неоваскуляризацию радужной оболочки, неоваскулярную глаукому, послеоперационный фиброз при глаукоме, пролиферативную ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), неоваскуляризацию диска зрительного нерва,

неоваскуляризацию роговицы, неоваскуляризацию сетчатки, неоваскуляризацию стекловидного тела, паннус, птеригий, сосудистую ретинопатию, болезнь фон Гиппеля-Линдау, гистоплазмоз и диабетические ретинопатии.

Термин «двухцепочечная РНК», «дцРНК», или «миРНК», в рамках изобретения, относится к иРНК, которая включает молекулу или комплекс молекул РНК, имеющие гибридизованную область дуплекса, которая содержит две антипараллельные и в основном комплементарные цепи нуклеиновой кислоты, которые могут быть обозначены как имеющие «смысловую» и «антисмысловую» ориентации по отношению к РНК-мишени. Область дуплекса может иметь любую длину, позволяющую специфическую деградацию желательной РНК-мишени, например, посредством пути RISC, но, как правило, имеет длину в диапазоне от 9 до 36 пар оснований, например, длину 15-30 пар оснований. Рассматривая дуплекс между 9 и 36 парами оснований, дуплекс может иметь любую длину в этом диапазоне, например, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 и любой поддиапазон между ними, включая, но без ограничения, 15-30 пар оснований, 15-26 пар оснований, 15-23 пар оснований, 15-22 пар оснований, 15-21 пар оснований, 15-20 пар оснований, 15-19 пар оснований, 15-18 пар оснований, 15-17 пар оснований, 18-30 пар оснований, 18-26 пар оснований, 18-23 пар оснований, 18-22 пар оснований, 18-21 пар оснований, 18-20 пар оснований, 19-30 пар оснований, 19-26 пар оснований, 19-23 пар оснований, 19-22 пар оснований, 19-21 пар оснований, 19-20 пар оснований, 20-30 пар оснований, 20-26 пар оснований, 20-25 пар оснований, 20-24 пар оснований, 20-23 пар оснований, 20-22 пар оснований, 20-21 пар оснований, 21-30 пар оснований, 21-26 пар оснований, 21-25 пар оснований, 21-24 пар оснований, 21-23 пар оснований или 21-22 пар оснований. дцРНК, образованные в клетке посредством процессинга с использованием Dicer и сходных ферментов, как правило, имеют длину в диапазоне 19-22 пар оснований. Одна цепь области дуплекса дцДНК содержит последовательность, которая является в основном комплементарной области РНК-мишени. Две цепи, формирующие структуру дуплекса, могут происходить из одной молекулы РНК, имеющей по меньшей мере одну самокомплементарную область, или могут быть сформированы из двух или более отдельных молекул РНК. Когда область дуплекса сформирована из двух цепей одной молекулы, молекула может иметь область дуплекса, отделенную одноцепочечной цепью нуклеотидов (обозначено в настоящем описании как «петля шпильки») между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи, формирующих структуру дуплекса. Петля шпильки может содержать по меньшей мере один неспаренный нуклеотид; в некоторых вариантах осуществления, петля шпильки может содержать по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 20, по меньшей мере 23 или более неспаренных нуклеотидов. Когда две в основном комплементарные цепи дцРНК содержатся в отдельных молекулах РНК, эти молекулы не должны, но могут являться ковалентно связанными. В некоторых вариантах

осуществления, две цепи являются ковалентно связанными посредством средств, отличных от петли шпильки, и связывающая структура представляет собой линкер.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе иРНК может представлять собой «одноцепочечную миРНК», которую вводят в клетку или организм для ингибирования мРНК-мишени. В некоторых вариантах осуществления, средства на основе одноцепочечной РНКи могут связываться с эндонуклеазой RISC Argonaute 2, которая затем расщепляет мРНК-мишень. Одноцепочечные миРНК, как правило, содержат 15-30 нуклеотидов и необязательно, являются химически модифицированными. Дизайн и тестирование одноцепочечных миРНК описаны в Патенте США No. 8101348 и в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894, полное содержание каждого из которых, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки. Любую из антисмысловых нуклеотидных последовательностей, описанных в настоящем описании (например, последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A или 18B), можно использовать в качестве одноцепочечной миРНК, как описано в настоящем описании, и необязательно, как химически модифицировано, например, как описано в настоящем описании, например, посредством способов, описанных в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894.

В некоторых вариантах осуществления, средство для РНК-интерференции включает одноцепочечную РНК, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени для направления расщепления РНК-мишени. Без намерения быть связанными теорией, длинная двухцепочечная РНК, введенная в клетки, разделяется на миРНК посредством эндонуклеазы типа III, известной как Dicer (Sharp *et al.*, *Genes Dev.* 2001, 15:485). Dicer, подобный рибонуклеазе-III фермент, процессирует дцРНК до малых интерферирующих РНК по 19-23 пар оснований с характерными выступающими 3'-концами из двух оснований (Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363). Затем миРНК включаются в индуцированный РНК комплекс сайленсинга (RISC), где одна или несколько хеликаз расплетают дуплекс миРНК, позволяя комплементарной антисмысловой цепи направлять узнавание мишени (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). При связывании с соответствующей мРНК-мишенью, одна или несколько эндонуклеаз внутри RISC расщепляет мишень для индукции сайленсинга (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к одноцепочечной РНК, которая стимулирует формирование комплекса RISC для осуществления сайленсинга гена-мишени.

Каждый из «G», «C», «A», «T» и «U», как правило, обозначает нуклеотид, содержащий гуанин, цитозин, аденин, тимидин и урацил в качестве основания, соответственно. Однако, понятно, что термины «дезоксирибонуклеотид», «рибонуклеотид» или «нуклеотид» могут также относиться к модифицированному нуклеотиду, как дополнительно подробно описано ниже, или суррогатной замещающей группе. Специалисту в данной области хорошо известно, что гуанин, цитозин, аденин и урацил можно заменять на другие группы без существенного изменения свойств спаривания оснований олигонуклеотида, содержащего нуклеотид, несущий такую замещающую

группу. Например, без ограничения, нуклеотид, содержащий инозин в качестве своего основания, может спариваться с основаниями с нуклеотидами, содержащими аденин, цитозин или урацил. Таким образом, нуклеотиды, содержащие урацил, гуанин или аденин, могут быть заменены в нуклеотидных последовательностях дцРНК, признаки которой раскрыты в настоящем описании, на нуклеотид, содержащий, например, инозин. В другом примере, аденин и цитозин в любом месте в олигонуклеотиде могут быть заменены на гуанин и урацил, соответственно, для образования спаривания оснований G-U с качанием с мРНК-мишенью. Последовательности, содержащие такие замещающие группы, являются пригодными для композиций и способов, признаки которых раскрыты в настоящем описании.

В рамках изобретения, термин «иРНК», «РНКи», «средство на основе иРНК», или «средство для РНКи» или «молекула РНКи» относится к средству, которое содержит РНК, как этот термин определен в настоящем описании, и которое опосредует нацеленное расщепление транскрипта РНК, например, посредством пути индуцированного РНК комплекса сайленсинга (RISC). В некоторых вариантах осуществления, иРНК, как описано в настоящем описании, осуществляет ингибирование экспрессии VEGF-A, например, в клетке или у млекопитающего. Ингибирование экспрессии VEGF-A можно оценивать на основании уменьшения уровня мРНК VEGF-A или уменьшения уровня белка VEGF-A.

Термин «линкер» или «связывающая группа» обозначает органическую группу, которая соединяет две части соединения, например, ковалентно соединяет две части соединения.

Термин «липофильный» или «липофильная группа», в широком смысле, относится к любому соединению или химической группе, имеющим аффинность для липидов. Одним способом характеризации липофильности липофильной группы является характеризация посредством коэффициента распределения октанол-вода, $\log K_{ow}$, где K_{ow} представляет собой соотношение концентрации химического вещества в октанольной фазе и его концентрации в водной фазе двухфазной системы при равновесии. Коэффициент распределения октанол-вода представляет собой измеряемое в лаборатории свойство вещества. Однако, его можно также прогнозировать с использованием коэффициентов, приписанных структурным компонентам химического вещества, которые рассчитывают с использованием способов расчета из первых принципов или эмпирических способов (см., например, Tetko et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 41:1407-21 (2001), полное содержание которого приведено в настоящем описании посредством ссылки). Он предоставляет термодинамический показатель тенденции вещества предпочитать неводную или масляную среду, а не воду (т.е. его гидрофильный/липофильный баланс). В принципе, химическое вещество является липофильным по характеру, когда его $\log K_{ow}$ превышает 0. Как правило, липофильная группа имеет $\log K_{ow}$, превышающий 1, превышающий 1,5, превышающий 2, превышающий 3, превышающий 4, превышающий 5 или превышающий 10. Например, прогнозируют, что $\log K_{ow}$ 6-аминогексанола, например, составляет приблизительно 0,7. С

использованием такого же способа, прогнозируют, что $logK_{ow}$ холестерил-N-(гексан-6-ол)карбамата составляет 10,7.

Липофильность молекулы может меняться, применительно к функциональной группы, которую она несет. Например, добавление гидроксильной группы или аминогруппы к концу липофильной группы может увеличивать или уменьшать значение коэффициента распределения (например, $logK_{ow}$) липофильной группы.

Альтернативно, гидрофобность двухцепочечного средства для РНКи, конъюгированного с одной или несколькими липофильными группами, можно измерять по его характеристикам связывания белка. Например, в конкретных вариантах осуществления, можно определять, что несвязанная фракция в анализе связывания белка плазмы для двухцепочечного средства для РНКи положительно коррелирует с относительной гидрофобностью двухцепочечного средства для РНКи, которая может затем положительно коррелировать с активностью сайленсинга двухцепочечного средства для РНКи.

В некоторых вариантах осуществления, анализ, определяющий связывание белка плазмы, представляет собой анализ сдвига электрофоретической подвижности (EMSA) с использованием белка сывороточного альбумина человека. Иллюстративный протокол этого анализа связывания подробно проиллюстрирован, например, в PCT/US2019/031170. Гидрофобность двухцепочечного средства для РНКи, измеренная по фракции несвязанной миРНК в анализе связывания, превышает 0,15, превышает 0,2, превышает 0,25, превышает 0,3, превышает 0,35, превышает 0,4, превышает 0,45, или превышает 0,5 для улучшенной доставки миРНК *in vivo*.

Соответственно, конъюгация липофильных групп с внутренним положением(ями) двухцепочечного средства для РНКи обеспечивает оптимальную гидрофобность для улучшенной доставки миРНК *in vivo*.

Термин «липидная наночастица» или «LNP» представляет собой носитель, содержащий липидный слой, инкапсулирующий фармацевтически активную молекулу, такую как молекула нуклеиновой кислоты, например, средство для РНКи, или плазмида, с которой транскрибируется средство для РНКи. LNP описаны, например, в Патентах США No. 6858225, 6815432, 8158601, и 8058069, полное содержание каждого из которых, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки.

В рамках изобретения, термин «модуляция экспрессии», относится к по меньшей мере частичному «ингибированию» или частичной «активации» экспрессии гена (например, гена VEGF-A) в клетке, обработанной с использованием композиции иРНК, как описано в настоящем описании, по сравнению с экспрессией соответствующего гена в контрольной клетке. Контрольная клетка включает необработанную клетку, или клетку, обработанную ненацеливающей контрольной иРНК.

Специалисту в данной области понятно, что термин «молекула РНК» или «молекула рибонуклеиновой кислоты» включает не только молекулы РНК, какие экспрессированы или обнаружены в природе, но также аналоги и производные РНК, содержащие один или несколько аналогов или производных рибонуклеотидов/рибонуклеозидов, как описано в

настоящем описании или как известно в данной области. Строго говоря, «рибонуклеозид» включает нуклеозидное основание и сахар рибозу, и «рибонуклеотид» представляет собой рибонуклеозид с одной, двумя или тремя фосфатными группами или их аналогами (например, фосфоротиоатом). Однако, термины «рибонуклеозид» и «рибонуклеотид» можно считать эквивалентными, в рамках изобретения. РНК может являться модифицированной в структуре нуклеинового основания, в структуре рибозы или в структуре рибозы-фосфатного остова, например, как описано в настоящем описании ниже. Однако, молекулы, содержащие аналоги или производные рибонуклеозидов должны сохранять способность формировать дуплекс. В качестве неограничивающих примеров, молекула РНК может также включать по меньшей мере один модифицированный рибонуклеозид, включая, но без ограничения, 2'-О-метил-модифицированный нуклеозид, нуклеозид, содержащий 5' фосфоротиоатную группу, концевой нуклеозид, связанный с производным холестерила или группой бис-децилами да додекановой кислоты, запертый нуклеозид, лишенный азотистого основания нуклеозид, ациклический нуклеозид, гликолевый нуклеотид, 2'-дезокси-2'-фтор-модифицированный нуклеозид, 2'-амино-модифицированный нуклеозид, 2'-алкил-модифицированный нуклеозид, морфолино-нуклеозид, содержащий фосфорамидат или неприродное основание нуклеозид, или любую их комбинацию. Альтернативно или в комбинации, молекула РНК может содержать по меньшей мере два модифицированных рибонуклеозида, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или более, вплоть до полной длины молекулы дцРНК. Модификации необязательно должны являться одинаковыми для каждого из такого множества модифицированных рибонуклеозидов в молекуле РНК. В некоторых вариантах осуществления, модифицированные РНК, предусмотренные для использования в способах и композициях, описанных в настоящем описании, представляют собой пептидные нуклеиновые кислоты (PNA), которые имеют способность формировать необходимую структуру дуплекса и которые позволяют или опосредуют специфическую деградацию РНК-мишени, например, посредством пути RISC. Для ясности, понятно, что термин «иРНК» не включает встречающуюся в природе двухцепочечную молекулу ДНК или содержащую 100% дезоксинуклеозидов молекулу ДНК.

В некоторых аспектах, модифицированный рибонуклеозид включает дезоксирибонуклеозид. В таком случае, средство на основе иРНК может содержать один или несколько дезоксинуклеозидов, включая, например, дезоксинуклеозидный выступающий конец(ы), или один или несколько дезоксинуклеозидов в двухцепочечной части дцРНК. В конкретных вариантах осуществления, молекула РНК содержит процент дезоксирибонуклеозидов по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95% или более (но не 100%) дезоксирибонуклеозидов, например, в одной или обеих цепях.

В рамках изобретения, термин «нуклеотидный выступающий конец» относится к по меньшей мере одному неспаренному нуклеотиду, который выступает из структуры дуплекса иРНК, например, дцРНК. Например, когда 3'-конец одной цепи дцРНК продолжается за 5'-концом другой цепи, или наоборот, присутствует нуклеотидный выступающий конец. дцРНК может содержать выступающий конец из по меньшей мере одного нуклеотида; альтернативно, выступающий конец может содержать по меньшей мере два нуклеотида, по меньшей мере три нуклеотида, по меньшей мере четыре нуклеотида, или по меньшей мере пять нуклеотидов или более. Нуклеотидный выступающий конец может содержать или состоять из аналога нуклеотида/нуклеозида, включая дезоксинуклеотид/нуклеозид. Выступающий конец(ы) могут находиться на смысловой цепи, антисмысловой цепи или любой их комбинации. Кроме того, нуклеотид(ы) выступающего конца могут присутствовать на 5'-конце, 3'-конце или обоих концах либо антисмысловой, либо смысловой цепи дцРНК.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь дцРНК имеет выступающий конец из 1-10 нуклеотидов на 3'-конце и/или 5'-конце. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь дцРНК имеет выступающий конец из 1-10 нуклеотидов на 3'-конце и/или 5'-конце. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из нуклеотидов в выступающем конце заменены на нуклеозидтиофосфат.

В рамках изобретения, «фармацевтическая композиция» содержит фармакологически эффективное количество лекарственного средства (например, иРНК) и фармацевтически приемлемый носитель. В рамках изобретения, «фармакологически эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или просто «эффективное количество» относится к количеству средства (например, иРНК), эффективному для получения намеченного фармакологического, терапевтического или профилактического результата. Например, в способе лечения нарушения, связанного с экспрессией VEGF-A (например, ангиогенного офтальмологического нарушения), эффективное количество включает количество, эффективное для уменьшения одного или нескольких симптомов, ассоциированных с нарушением (например, количество, эффективное для (a) ингибирования ангиогенеза; (b) ингибирования или уменьшения экспрессии или активности VEGF-A; (c) ингибирования хориоидальной неоваскуляризации; (d) ингибирования роста новых кровеносных сосудов в хориокапилляре; (e) уменьшения толщины сетчатки; (f) увеличения остроты зрения; или (g) уменьшения внутриглазного воспаления), или количество, эффективное для уменьшения риска развития состояний, ассоциированных с нарушением. Например, если данное клиническое лечение считают эффективным, когда присутствует по меньшей мере 10% уменьшение поддающегося измерению параметра, ассоциированного с заболеванием или нарушением, терапевтически эффективное количество лекарственного средства для лечения этого заболевания или нарушения представляет собой количество, необходимое для получения по меньшей мере 10% уменьшения этого параметра. Например, терапевтически эффективное количество иРНК, нацеленной на VEGF-A, может уменьшать

уровень мРНК VEGF-A или уровень белка VEGF-A на любое поддающееся измерению количество, например, по меньшей мере на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к носителю для введения лекарственного средства. Такие носители включают, но без ограничения, солевой раствор, забуференный солевой раствор, декстрозу, воду, глицерин, этанол и их комбинации. Термин конкретно исключает среду для культивирования клеток. Для лекарственных средств, вводимых перорально, фармацевтически приемлемые носители включают, но без ограничения, фармацевтически приемлемые наполнители, такие как инертные разбавители, дезинтегрирующие средства, связующие вещества, смазывающие средства, подсластители, вкусоароматические средства, окрашивающие средства и консерванты. Пригодные инертные разбавители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, и лактозу, в то время как кукурузный крахмал и альгиновая кислота представляют собой пригодные дезинтегрирующие средства. Связующие вещества могут включать крахмал и желатин, в то время как смазывающее вещество, если присутствует, может, как правило, представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Если желательно, таблетки можно покрывать таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для замедления абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Средства, включенные в составы лекарственного средства, дополнительно описаны в настоящем описании ниже.

В рамках изобретения, термин «SNALP» относится к стабильной частице из нуклеиновой кислоты-липида. SNALP представляет собой везикулу из липидов, покрывающих уменьшенное водное внутреннее пространство, содержащее нуклеиновую кислоту, такую как иРНК или плазмида, с которой транскрибируется иРНК. SNALP описаны, например, в Публикациях патентных заявок США No. 2006/0240093, 2007/0135372 и в Международной заявке No. WO 2009/082817. Полное содержание этих заявок приведено в настоящем описании посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления, SNALP представляет собой SPLP. В рамках изобретения, термин «SPLP» относится к частице из нуклеиновой кислоты-липида, содержащей плазмидную ДНК, инкапсулированную внутри липидной везикулы.

В рамках изобретения, термин «цепь, содержащая последовательность», относится к олигонуклеотиду, содержащему цепь из нуклеотидов, которая описана посредством последовательности, обозначенной с использованием стандартной номенклатуры нуклеотидов.

В рамках изобретения, «субъект», подлежащий лечению в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, включает человека или не относящегося к человеку животного, например, млекопитающего. Млекопитающее может представлять собой, например, грызуна (например, крысу или мышь) или примата (например, обезьяну). В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой человека.

«Нуждающийся в этом субъект» включает субъекта, имеющего, как подозревают, имеющего нарушение, или подверженного риску развития нарушения, связанного с экспрессией, например, сверхэкспрессией VEGF-A (например, ангиогенного офтальмологического нарушения). В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет, или как подозревают, имеет, нарушение, связанное с экспрессией или сверхэкспрессией VEGF-A. В некоторых вариантах осуществления, субъект подвержен риску развития нарушения, связанного с экспрессией или сверхэкспрессией VEGF-A.

В рамках изобретения, «последовательность-мишень» относится к непрерывной части нуклеотидной последовательности молекулы РНК, сформированной в ходе транскрипции гена, например, VEGF-A, включая мРНК, которая является продуктом процессинга РНК первичного продукта транскрипции. Часть-мишень последовательности может являться по меньшей мере достаточно длинной, чтобы служить в качестве субстрата для направляемого иРНК расщепления в или около этой части. Например, последовательность-мишень может, как правило, иметь длину 9-36 нуклеотидов, например, длину 15-30 нуклеотидов, включая все поддиапазоны между ними. В качестве неограничивающих примеров, последовательность-мишень может иметь длину от 15 до 30 нуклеотидов, 15-26 нуклеотидов, 15-23 нуклеотидов, 15-22 нуклеотидов, 15-21 нуклеотидов, 15-20 нуклеотидов, 15-19 нуклеотидов, 15-18 нуклеотидов, 15-17 нуклеотидов, 18-30 нуклеотидов, 18-26 нуклеотидов, 18-23 нуклеотидов, 18-22 нуклеотидов, 18-21 нуклеотидов, 18-20 нуклеотидов, 19-30 нуклеотидов, 19-26 нуклеотидов, 19-23 нуклеотидов, 19-22 нуклеотидов, 19-21 нуклеотидов, 19-20 нуклеотидов, 20-30 нуклеотидов, 20-26 нуклеотидов, 20-25 нуклеотидов, 20-24 нуклеотидов, 20-23 нуклеотидов, 20-22 нуклеотидов, 20-21 нуклеотидов, 21-30 нуклеотидов, 21-26 нуклеотидов, 21-25 нуклеотидов, 21-24 нуклеотидов, 21-23 нуклеотидов или 21-22 нуклеотидов.

В рамках изобретения, фразы «терапевтически эффективное количество» и «профилактически эффективное количество», и т.п., относятся к количеству, обеспечивающему терапевтическое преимущество в лечении, предотвращении или управлении течением любого нарушения или патологического процесса, связанного с экспрессией VEGF-A (например, ангиогенного офтальмологического нарушения). Конкретное количество, которое является терапевтически эффективным, может меняться, в зависимости от факторов, известных в данной области, например, таких как тип нарушения или патологического процесса, анамнез и возраст пациента, стадия нарушения или патологического процесса и введение других терапевтических средств.

В контексте настоящего описания, термины «лечить», «лечение» и т.п. означают предотвращение, задержку, смягчение или облегчение по меньшей мере одного симптома, ассоциированного с нарушением, связанным с экспрессией VEGF-A, или замедление или обращение прогрессирования или предполагаемого прогрессирования такого нарушения. Например, способы, признаки которых раскрыты в настоящем описании, при использовании для лечения ангиогенного офтальмологического нарушения, могут служить

для уменьшения или предотвращения одного или нескольких симптомов ангиогенного офтальмологического нарушения, как описано в настоящем описании, или для уменьшения риска или тяжести ассоциированных состояний. Таким образом, если контекст явно не требует иного, термины «лечить», «лечение» и т.п. предназначены для включения профилактики, например, предотвращения нарушений и/или симптомов нарушений, связанных с экспрессией VEGF-A. Лечение может также продлевать выживаемость по сравнению с ожидаемой выживаемостью в отсутствие лечения.

Под «более низким», в контексте маркера или симптома заболевания, понимают любое уменьшение, например, статистически или клинически значимое уменьшение такого уровня. Уменьшение может присутствовать, например, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90%. Уменьшение может снижаться до уровня, принятого как находящийся в нормальном диапазоне для индивидуума без такого нарушения.

В рамках изобретения, «VEGF-A» относится к «фактору роста эндотелия сосудов А», соответствующей мРНК («мРНК VEGF-A») или соответствующему белку («белку VEGF-A»). Последовательность транскрипта мРНК VEGF-A человека можно обнаружить в SEQ ID NO: 1.

II. Средства на основе иРНК

Настоящее изобретение относится к средствам на основе иРНК, которые модулируют (например, ингибируют) экспрессию VEGF-A.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе иРНК активирует экспрессию VEGF-A в клетке или у млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе иРНК включает молекулы двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке или у субъекта (например, у млекопитающего, например, у человека), где дцРНК включает антисмысловую цепь, имеющую область комплементарности, которая является комплементарной по меньшей мере части мРНК, образованной при экспрессии VEGF-A, и где область комплементарности имеет длину 30 нуклеотидов или менее, как правило, длину 19-24 нуклеотидов, и где дцРНК, при контакте с клеткой, экспрессирующей VEGF-A, ингибирует экспрессию VEGF-A, например, по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40% или 50%.

Модуляцию (например, ингибирование) экспрессии VEGF-A можно анализировать посредством, например, способа на основе ПЦР или разветвленной ДНК (bDNA), или посредством способа на основе белка, например, посредством Вестерн-блоттинга. Экспрессию VEGF-A в культуре клеток, например, в клетках COS, клетках ARPE-19, клетках hTERT RPE-1, клетках HeLa, первичных гепатоцитах, клетках HepG2, первичных культивированных клетках или в биологическом образце от субъекта можно анализировать посредством измерения уровня мРНК VEGF-A, например, посредством анализа bDNA или

TaqMan, или посредством измерения уровней белка, например, посредством иммунофлуоресцентного анализа, с использованием, например, способов Вестерн-блоттинга или проточной цитометрии.

дцРНК, как правило, включает две цепи РНК, которые являются достаточно комплементарными, чтобы гибридизоваться для формирования структуры дуплекса в условиях, в которых будут использовать дцРНК. Одна цепь дцРНК (антисмысловая цепь), как правило, включает область комплементарности, которая является в основном комплементарной, и как правило, полностью комплементарной, последовательности-мишени, происходящей из последовательности мРНК, образованной в ходе экспрессии VEGF-A. Другая цепь (смысловая цепь), как правило, включает область, которая является комплементарной антисмысловой цепи, так что две цепи гибридизуются и формируют структуру дуплекса при объединении в подходящих условиях. Как правило, структура дуплекса имеет длину между 15 и 30, включительно, более обычно, между 18 и 25, включительно, еще более обычно, между 19 и 24, включительно, и наиболее обычно, между 19 и 21 парами оснований, включительно. Подобным образом, область комплементарности с последовательностью-мишенью имеет длину между 15 и 30, включительно, более обычно, между 18 и 25, включительно, еще более обычно, между 19 и 24, включительно, и наиболее обычно, между 19 и 21 нуклеотидами, включительно.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК имеет длину между 15 и 20 нуклеотидов, включительно, и в других вариантах осуществления, дцРНК имеет длину между 25 и 30 нуклеотидов, включительно. Как понятно специалисту в данной области, область нацеливания РНК, поддающаяся нацеливанию для расщепления, наиболее часто может составлять часть большей молекулы РНК, часто, молекулы мРНК. В соответствующих случаях, «часть» мРНК-мишени представляет собой непрерывную последовательность мРНК-мишени достаточной длины, чтобы являться субстратом для направляемого РНКи расщепления (т.е., расщепления посредством пути RISC). дцРНК, имеющие дуплексы, настолько короткие, как 9 пар оснований, могут, в некоторых условиях, опосредовать направляемое РНКи расщепление РНК. Наиболее часто, мишень имеет длину по меньшей мере 15 нуклеотидов, например, длину 15-30 нуклеотидов.

Специалисту в данной области понятно также, что область дуплекса является первичной функциональной частью дцРНК, например, область дуплекса из 9-36, например, 15-30 пар оснований. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, в той степени, в которой они подвергаются процессингу до функционального дуплекса, например, *из* 15-30 пар оснований, который нацеливается на желательную РНК для расщепления, молекула РНК или комплекс молекул РНК, имеющие область дуплекса более чем 30 пар оснований, представляют собой дцРНК. Таким образом, специалисту в данной области понятно, что, в некоторых вариантах осуществления, тогда, мкРНК представляет собой дцРНК. В некоторых вариантах осуществления, дцРНК не представляет собой встречающуюся в природе мкРНК. В некоторых вариантах осуществления, средство на основе иРНК, которое

можно использовать для нацеливания на экспрессию VEGF-A, не образуется в клетке-мишени посредством расщепления большей дцРНК.

дцРНК, как описано в настоящем описании, может дополнительно включать один или несколько одноцепочечных нуклеотидных выступающих концов. дцРНК можно синтезировать посредством стандартных способов, известных в данной области, как дополнительно обсуждают ниже, например, с использованием автоматизированного синтезатора ДНК, такого как коммерчески доступные, например, из Biosearch, Applied Biosystems, Inc.

В некоторых вариантах осуществления, VEGF-A представляет собой VEGF-A человека.

В конкретных вариантах осуществления, дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую или состоящую из смысловой последовательности, выбранной из смысловых последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A или 18B, и антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из антисмысловой последовательности, выбранной из антисмысловых последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A или 18B.

В некоторых аспектах, дцРНК может включать по меньшей мере смысловую и антисмысловую нуклеотидные последовательности, причем смысловая цепь выбрана из последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A или 18B, и соответствующая антисмысловая цепь выбрана из последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A или 18B.

В этих аспектах, одна из двух последовательностей является комплементарной другой из двух последовательностей, где одна из последовательностей является в основном комплементарной последовательности мРНК, образованной посредством экспрессии VEGF-A. Таким образом, дцРНК может включать два олигонуклеотида, где один олигонуклеотид описан как смысловая цепь, и второй олигонуклеотид описан как соответствующая антисмысловая цепь. Как описано в другом месте в настоящем описании и как известно в данной области, комплементарные последовательности дцРНК могут также содержаться в качестве самокомплементарных областей одной молекулы нуклеиновой кислоты, в отличие от расположения на отдельных олигонуклеотидах.

Специалисту в данной области хорошо известно, что дцРНК, имеющая структуру дуплекса между 20 и 23, но конкретно, 21, пар оснований, объявлена особенно эффективной в индукции РНК-интерференции (Elbashir *et al.*, *EMBO* 2001, 20:6877-6888). Однако, другие авторы обнаружили, что более короткие или более длинные структуры дуплексов РНК могут являться также эффективными.

В вариантах осуществления, описанных выше, из-за характера олигонуклеотидных последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, дцРНК, описанные в настоящем описании, могут включать

по меньшей мере одну цепь длиной минимум 19 нуклеотидов. Разумно ожидать, что более короткие дуплексы, имеющие одну из последовательностей из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B минус только несколько нуклеотидов на одном или обоих концах, могут являться сходным образом эффективными, по сравнению с дцРНК, описанными выше.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК имеет частичную последовательность по меньшей мере из 15, 16, 17, 18, 19, 20, или более непрерывных нуклеотидов из одной из последовательностей из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A или 18B.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК имеет антисмысловую последовательность, содержащую по меньшей мере 15, 16, 17, 18 или 19 непрерывных нуклеотидов из антисмысловой последовательности, представленной в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A или 18B, и смысловую последовательность, содержащую по меньшей мере 15, 16, 17, 18 или 19 непрерывных нуклеотидов из соответствующей смысловой последовательности, представленной в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A или 18B.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК содержит антисмысловую последовательность, содержащую по меньшей мере 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 непрерывных нуклеотидов из антисмысловой последовательности, представленной в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A или 18B, и смысловую последовательность, содержащую по меньшей мере 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 непрерывный нуклеотид из соответствующей смысловой последовательности представленной в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A или 18B.

В некоторых таких вариантах осуществления, дцРНК, хотя она содержит только часть из последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A или 18B, является в равной степени эффективной для ингибирования уровня экспрессии VEGF-A, как и дцРНК, содержащая полноразмерные последовательности, представленные в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A или 18B. В некоторых вариантах осуществления, дцРНК отличается по ее ингибированию уровня экспрессии VEGF-A не более чем на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% ингибирования, по сравнению с дцРНК, содержащей полную последовательность, описанную в настоящем описании.

иРНК из таблиц 5A и 5B сконструированы на основе последовательности VEGF-A крысы. Без намерения быть связанными теорией, последовательность VEGF-A является достаточно консервативной между видами, так что конкретные иРНК, сконструированные на основе последовательности грызунов, имеют активность против VEGF-A приматов. В рабочем примере 2 в настоящем описании приведено доказательство того, что иРНК, сконструированные на основе последовательности грызунов, имеют активность против VEGF-A яванского макака.

Следовательно, в некоторых вариантах осуществления, иРНК из таблицы 5A или таблицы 5B уменьшает уровни белка VEGF-A или мРНК VEGF-A в клетке. В некоторых вариантах осуществления, клетка представляет собой клетку грызуна (например, клетку крысы) или клетку примата (например, клетку яванского макака или клетку человека). В некоторых вариантах осуществления, уровни белка VEGF-A или мРНК VEGF-F уменьшены по меньшей мере на 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%. В некоторых вариантах осуществления, иРНК из таблицы 5A или 5B, которая ингибирует VEGF-A в клетке человека, имеет менее чем 5, 4, 3, 2 или 1 несовпадений с соответствующей частью VEGF-A человека. В некоторых вариантах осуществления, иРНК из таблицы 5A или 5B, которая ингибирует VEGF-A в клетке человека, не имеет несовпадений с соответствующей частью VEGF-A человека.

иРНК, сконструированные на основе последовательностей грызунов, могут являться применимыми, например, для ингибирования VEGF-A в клетках человека, например, для терапевтических целей, или для ингибирования VEGF-A в клетках грызунов, например, для исследования, характеризующего VEGF-A в модели на грызунах.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК, описанная в настоящем описании, содержит антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления, иРНК, описанная в настоящем описании, содержит смысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, или 1, 2 или 3 несовпадениями, из соответствующей части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 1.

мРНК VEGF-A человека может иметь последовательность из SEQ ID NO: 1, представленной в настоящем описании.

Homo sapiens, фактор роста эндотелия сосудов A (VEGFA), вариант 1 транскрипта, мРНК

TCGCGGAGGCTTGGGGCAGCCGGGTAGCTCGGAGGTCGTGGCGCTGGGGGCT
AGCACCAGCGCTCTGTCGGGAGGCGCAGCGGTTAGGTGGACCGGTCAGCGGACTCA
CCGGCCAGGGCGCTCGGTGCTGGAATTTGATATTCATTGATCCGGGTTTTATCCCTCT
TCTTTTTTCTTAAACATTTTTTTTTAAAACTGTATTGTTTCTCGTTTTAATTTATTTTTG
CTTGCCATTCCCCACTTGAATCGGGCCGACGGCTTGGGGAGATTGCTCTACTTCCCC
AAATCACTGTGGATTTTGGAAACCAGCAGAAAGAGGAAAGAGGTAGCAAGAGCTCC
AGAGAGAAGTCGAGGAAGAGAGAGACGGGGTCAGAGAGAGCGCGCGGGCGTGCGA
GCAGCGAAAGCGACAGGGGCAAAGTGAGTGACCTGCTTTTGGGGGTGACCGCCGGA
GCGCGGCGTGAGCCCTCCCCCTTGGGATCCCGCAGCTGACCAGTCGCGCTGACGGA
CAGACAGACAGACACCGCCCCCAGCCCCAGCTACCACCTCCTCCCCGGCCGGCGGC
GGACAGTGGACGCGGCGGCGAGCCGCGGGCAGGGGCCGGAGCCCGCGCCCGGAGG
CGGGGTGGAGGGGGTCGGGGCTCGCGGCGTCGCACTGAAACTTTTCGTCCAACTTCT
GGGCTGTTCTCGCTTCGGAGGAGCCGTGGTCCGCGCGGGGGAAGCCGAGCCGAGCG
GAGCCGCGAGAAGTGCTAGCTCGGGCCGGGAGGAGCCGCAGCCGGAGGAGGGGGA

GGAGGAAGAAGAGAAGGAAGAGGAGAGGGGGCCGCAGTGGCGACTCGGCGCTCGG
AAGCCGGGCTCATGGACGGGTGAGGCGGCGGTGTGCGCAGACAGTGCTCCAGCCGC
GCGCGCTCCCCAGGCCCTGGCCCGGGCCTCGGGCCGGGGAGGAAGAGTAGCTCGCC
GAGGCGCCGAGGAGAGCGGGCCGCCCCACAGCCCGAGCCGGAGAGGGAGCGCGAG
CCGCGCCGGCCCCGGTCGGGCCTCCGAAACCATGAACTTTCTGCTGTCTTGGGTGCA
TTGGAGCCTTGCCTTGCTGCTCTACCTCCACCATGCCAAGTGGTCCCAGGCTGCACC
CATGGCAGAAGGAGGAGGGCAGAATCATCACGAAGTGGTGAAGTTCATGGATGTCT
ATCAGCGCAGCTACTGCCATCCAATCGAGACCCTGGTGGACATCTTCCAGGAGTACC
CTGATGAGATCGAGTACATCTTCAAGCCATCCTGTGTGCCCCTGATGCGATGCGGGG
GCTGCTGCAATGACGAGGGCCTGGAGTGTGTGCCCACTGAGGAGTCCAACATCACC
ATGCAGATTATGCGGATCAAACCTCACCAAGGCCAGCACATAGGAGAGATGAGCTT
CCTACAGCACAACAAATGTGAATGCAGACCAAAGAAAGATAGAGCAAGACAAGAA
AAAAAATCAGTTCGAGGAAAGGGAAAGGGGCAAAAACGAAAGCGCAAGAAATCCC
GGTATAAGTCCTGGAGCGTGTACGTTGGTGCCCGCTGCTGTCTAATGCCCTGGAGCC
TCCCTGGCCCCCATCCCTGTGGGCCTTGCTCAGAGCGGAGAAAGCATTTGTTTGTAC
AAGATCCGCAGACGTGTAAATGTTCCTGCAAAAACACAGACTCGCGTTGCAAGGCG
AGGCAGCTTGAGTTAAACGAACGTACTTGCAGATGTGACAAGCCGAGGCGGTGAGC
CGGGCAGGAGGAAGGAGCCTCCCTCAGGGTTTCGGGAACCAGATCTCTCACCAGGA
AAGACTGATACAGAACGATCGATACAGAAACCACGCTGCCGCCACCACACCATCAC
CATCGACAGAACAGTCCTTAATCCAGAAACCTGAAATGAAGGAAGAGGAGACTCTG
CGCAGAGCACTTTGGGTCCGGAGGGCGAGACTCCGGCGGAAGCATTCCCGGGCGGG
TGACCCAGCACGGTCCCTCTTGGAATTGGATTCGCCATTTTATTTTTCTTGCTGCTAA
ATCACCGAGCCCGGAAGATTAGAGAGTTTTATTTCTGGGATTCCTGTAGACACACCC
ACCCACATACATACATTTATATATATATATATTATATATATATATAAAAATAAATATCT
CTATTTTATATATATAAAATATATATATTCTTTTTTTAAATTAACAGTGCTAATGTTA
TTGGTGTCTTCACTGGATGTATTTGACTGCTGTGGACTTGAGTTGGGAGGGGAATGT
TCCCACTCAGATCCTGACAGGGAAGAGGAGGAGATGAGAGACTCTGGCATGATCTT
TTTTTTGTCCCACTTGGTGGGGCCAGGGTCCTCTCCCCTGCCCAGGAATGTGCAAGG
CCAGGGCATGGGGGCAAATATGACCCAGTTTTGGGAACACCGACAAACCCAGCCCT
GGCGCTGAGCCTCTCTACCCCAGGTCAGACGGACAGAAAGACAGATCACAGGTACA
GGGATGAGGACACCGGCTCTGACCAGGAGTTTGGGGAGCTTCAGGACATTGCTGTG
CTTTGGGGATTCCCTCCACATGCTGCACGCGCATCTCGCCCCCAGGGGCACTGCCTG
GAAGATTCAGGAGCCTGGGCGGCCTTCGCTTACTCTCACCTGCTTCTGAGTTGCCCA
GGAGACCACTGGCAGATGTCCCGGCGAAGAGAAGAGACACATTGTTGGAAGAAGC
AGCCCATGACAGCTCCCCTTCCTGGGACTCGCCCTCATCCTCTTCCTGCTCCCCTTCC
TGGGGTGCAGCCTAAAAGGACCTATGTCCTCACACCATTGAAACCACTAGTTCTGTC
CCCCCAGGAGACCTGGTTGTGTGTGTGTGAGTGGTTGACCTTCCTCCATCCCCTGGT
CCTTCCCTTCCCTTCCCGAGGCACAGAGAGACAGGGCAGGATCCACGTGCCCATTGT
GGAGGCAGAGAAAAGAGAAAGTGTTTTATATACGGTACTTATTTAATATCCCTTTTT
AATTAGAAATTAAAACAGTTAATTTAATTAAAGAGTAGGGTTTTTTTTCAGTATTCTT

GGTTAATATTTAATTTCAACTATTTATGAGATGTATCTTTTGCTCTCTCTTGCTCTCTT
ATTTGTACCGGTTTTTGTATATAAAATTCATGTTTCCAATCTCTCTCTCCCTGATCGG
TGACAGTCACTAGCTTATCTTGAACAGATATTTAATTTTGCTAACACTCAGCTCTGCC
CTCCCCGATCCCCTGGCTCCCCAGCACACATTCCTTTGAAATAAGGTTTCAATATAC
ATCTACATACTATATATATATTTGGCAACTTGTATTTGTGTGTATATATATATATATA
TGTTTATGTATATATGTGATTCTGATAAAATAGACATTGCTATTCTGTTTTTTATATG
TAAAAACAAAACAAGAAAAAATAGAGAATTCTACATACTAAATCTCTCTCCTTTTTT
AATTTTAATATTTGTTATCATTTATTTATTGGTGCTACTGTTTATCCGTAATAATTGTG
GGGAAAAGATATTAACATCACGTCTTTGTCTCTAGTGCAGTTTTTCGAGATATTCCG
TAGTACATATTTATTTTTAAACAACGACAAAGAAATACAGATATATCTTAAAAAAAA
AAAAGCATTTTGTATTAAAGAATTTAATTCTGATCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA
(SEQ ID NO: 1)

Последовательность, обратно комплементарная SEQ ID NO: 1, представлена как SEQ ID NO: 2 в настоящем описании:

TTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGATCAGAATTAAATTCTTTAATACAAAATGCTTTT
TTTTTTTTAAGATATATCTGTATTTCTTTGTCGTTGTTTAAAAATAAATATGTACTAC
GGAATATCTCGAAAAACTGCACTAGAGACAAAGACGTGATGTTAATATCTTTTCCCC
ACAATTATTACGGATAAACAGTAGCACCAATAAATAAATGATAACAAATATTAAAA
TTAAAAAAGGAGAGAGATTTAGTATGTAGAATTCTCTATTTTTTCTTGTTTTGTTTTT
ACATATAAAAAACAGAATAGCAATGTCTATTTTATCAGAATCACATATATACATAAA
CATATATATATATATATACACACAAATACAAGTTGCCAAATATATATATAGTATGTA
GATGTATATTGAAACCTTATTTCAAAGGAATGTGTGCTGGGGAGCCAGGGGATCGG
GGAGGGCAGAGCTGAGTGTTAGCAAAATTAAATATCTGTTCAAGATAAGCTAGTGA
CTGTCACCGATCAGGGAGAGAGAGATTGGAAACATGAATTTTATATACAAAAACCG
GTACAAATAAGAGAGCAAGAGAGAGCAAAAGATACATCTCATAAATAGTTGAAATT
AAATATTAACCAAGAATACTGAAAAAAAACCCTACTCTTTAATTAAATTAACTGTTT
TAATTTCTAATTAAAAAGGGATATTAAATAAGTACCGTATATAAAACACTTTCTCTT
TTCTCTGCCTCCACAATGGGCACGTGGATCCTGCCCTGTCTCTCTGTGCCTCGGGAA
GGGAAGGGAAGGACCAGGGGATGGAGGAAGGTCAACCACTCACACACACACAACC
AGGTCTCCTGGGGGGGACAGAACTAGTGGTTTCAATGGTGTGAGGACATAGGTCCTTT
TAGGCTGCACCCCAGGAAGGGGAGCAGGAAGAGGATGAGGGCGAGTCCCAGGAAG
GGGAGCTGTCATGGGCTGCTTCTTCCAACAATGTGTCTCTTCTCTTCGCCGGGACATC
TGCCAGTGGTCTCCTGGGCAACTCAGAAGCAGGTGAGAGTAAGCGAAGGCCGCCCA
GGCTCCTGAATCTTCCAGGCAGTGCCCCTGGGGGCGAGATGCGCGTGCAGCATGTG
GAGGGAATCCCCAAAGCACAGCAATGTCCTGAAGCTCCCCAAACTCCTGGTCAGAG
CCGGTGTCCTCATCCCTGTACCTGTGATCTGTCTTTCTGTCCGTCTGACCTGGGGTAG
AGAGGCTCAGCGCCAGGGCTGGGTTTGTCGGTGTTCCCAAAACTGGGTCATATTTGC
CCCCATGCCCTGGCCTTGCACATTCCTGGGCAGGGGAGAGGACCCTGGCCCCACCA
AGTGGGACAAAAAAAAGATCATGCCAGAGTCTCTCATCTCCTCCTCTTCCCTGTCAG
GATCTGAGTGGGAACATTCCCCTCCCAACTCAAGTCCACAGCAGTCAAATACATCCA

GTGAAGACACCAATAACATTAGCACTGTTAATTTAAAAAAAGAATATATATATTTTA
TATATATAAAATAGAGATATTTATTTTTATATATATATATAATATATATATATATATAAATG
TATGTATGTGGGTGGGTGTGTCTACAGGAATCCCAGAAATAAAACTCTCTAATCTTC
CGGGCTCGGTGATTTAGCAGCAAGAAAAATAAAATGGCGAATCCAATTCCAAGAGG
GACCGTGCTGGGTCACCCGCCCGGGAATGCTTCCGCCGGAGTCTCGCCCTCCGGACC
CAAAGTGCTCTGCGCAGAGTCTCCTCTTCCTTCATTTCAGGTTTCTGGATTAAGGACT
GTTCTGTCGATGGTGATGGTGTGGTGGCGGCAGCGTGGTTTCTGTATCGATCGTTCT
GTATCAGTCTTTCCTGGTGAGAGATCTGGTTCCCGAAACCCTGAGGGAGGCTCCTTC
CTCCTGCCCGGCTCACCGCCTCGGCTTGTCACATCTGCAAGTACGTTCGTTTAACTCA
AGCTGCCTCGCCTTGCAACGCGAGTCTGTGTTTTTGCAGGAACATTTACACGTCTGC
GGATCTTGTACAAACAAATGCTTTCTCCGCTCTGAGCAAGGCCCACAGGGATGGGG
GCCAGGGAGGCTCCAGGGCATTAGACAGCAGCGGGCACCAACGTACACGCTCCAGG
ACTTATACCGGGATTTCTTGCGCTTTCGTTTTTGCCCCTTTCCCTTTCCTCGAACTGAT
TTTTTTTCTTGTCTTGCTCTATCTTTCTTTGGTCTGCATTCACATTTGTTGTGCTGTAG
GAAGCTCATCTCTCCTATGTGCTGGCCTTGGTGAGGTTTGATCCGCATAATCTGCAT
GGTGATGTTGGACTCCTCAGTGGGCACACACTCCAGGCCCTCGTCATTGCAGCAGCC
CCCGCATCGCATCAGGGGCACACAGGATGGCTTGAAGATGTACTCGATCTCATCAG
GGTACTCCTGGAAGATGTCCACCAGGGTCTCGATTGGATGGCAGTAGCTGCGCTGAT
AGACATCCATGAACTTCACCACTTCGTGATGATTCTGCCCTCCTCCTTCTGCCATGGG
TGCAGCCTGGGACCACTTGGCATGGTGGAGGTAGAGCAGCAAGGCAAGGCTCCAAT
GCACCCAAGACAGCAGAAAGTTCATGGTTTCGGAGGCCCGACCGGGGCCGGCGCGG
CTCGCGCTCCCTCTCCGGCTCGGGCTGTGGGGCGGCCCGCTCTCCTCGGCGCCTCGG
CGAGCTACTCTTCCTCCCCGGCCCGAGGCCCGGGCCAGGGCCTGGGGAGCGCGCGC
GGCTGGAGCACTGTCTGCGCACACCGCCGCCTCACCCGTCCATGAGCCCGGCTTCCG
AGCGCCGAGTCGCCACTGCGGCCCCCTCTCCTCTTCCTTCTCTTCTTCCTCCTCCCCC
TCCTCCGGCTGCGGCTCCTCCCGGCCCGAGCTAGCACTTCTCGCGGCTCCGCTCGGC
TCGGCTTCCCCCGCGCGGACCACGGCTCCTCCGAAGCGAGAACAGCCCAGAAGTTG
GACGAAAAGTTTCAGTGCGACGCCGCGAGCCCCGACCCCCTCCACCCCGCCTCCGG
GCGCGGGCTCCGGCCCCTGCCCGCGGCTCGCCGCCGCGTCCACTGTCCGCCGCCGGC
CGGGGAGGAGGTGGTAGCTGGGGCTGGGGGCGGTGTCTGTCTGTCTGTCCGTCAGC
GCGACTGGTCAGCTGCGGGATCCCAAGGGGGAGGGCTCACGCCGCGCTCCGGCGGT
CACCCCCAAAAGCAGGTCACTCACTTTGCCCCTGTCGCTTTCGCTGCTCGCACGCCC
GCGCGCTCTCTCTGACCCCGTCTCTCTCTTCCTCGACTTCTCTCTGGAGCTCTTGCTA
CCTCTTTCCTCTTTCTGCTGGTTTCCAAAATCCACAGTGATTTGGGGAAGTAGAGCA
ATCTCCCCAAGCCGTCGGCCCGATTCAAGTGGGGAATGGCAAGCAAAAATAAATTA
AAACGAGAAACAATACAGTTTTAAAAAAAAATGTTTAAGAAAAAAGAAGAGGGAT
AAAACCCGGATCAATGAATATCAAATTCCAGCACCGAGCGCCCTGGCCGGTGAGTC
CGCTGACCGGTCCACCTAACCGCTGCGCCTCCCGACAGAGCGCTGGTGCTAGCCCCC
AGCGCCACGACCTCCGAGCTACCCGGCTGCCCCAAGCCTCCGCGA (SEQ ID NO: 2)

В некоторых вариантах осуществления, иРНК, описанная в настоящем описании, включает по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из одной из последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, и может, необязательно являться связанной с дополнительными нуклеотидными последовательностями, взятыми из области, примыкающей к выбранной последовательности в VEGF-A.

В то время как последовательность-мишень, как правило, имеет длину 15-30 нуклеотидов, существует широкая изменчивость в пригодности конкретных последовательностей в этом диапазоне для направления расщепления любой данной РНК-мишени. Различные пакеты программного обеспечения и руководства, указанные в настоящем описании, предоставляют руководство для идентификации оптимальных последовательностей-мишеней для любого данного гена-мишени, но можно принимать также эмпирический способ, в котором «окно» или «маску» данного размера (в качестве неограничивающего примера, 21 нуклеотид), буквально или фигурально (включая, например, *in silico*) помещают на последовательность РНК-мишени для идентификации последовательностей в диапазоне размеров, которые могут служить в качестве последовательностей-мишеней. Посредством постепенного продвижения «окна» последовательности на один нуклеотид выше или ниже исходной локализации последовательности-мишени, можно идентифицировать следующую потенциальную последовательность-мишень, пока не будет идентифицирован полный набор возможных последовательностей для любого данного выбранного размера мишени. Этим способом, в сочетании с систематическим синтезом и тестированием идентифицированных последовательностей (с использованием анализов, описанных в настоящем описании или известных в данной области), для идентификации тех последовательностей, которые функционируют оптимально, можно идентифицировать те последовательности РНК, которые, когда подвергаются нацеливанию с использованием средства на основе иРНК, опосредуют наилучшее ингибирование экспрессии гена-мишени. Таким образом, предусматривают, что дополнительной оптимизации эффективности ингибирования можно достигать посредством постепенной «прогулки окна» на один нуклеотид выше или ниже данных последовательностей для идентификации последовательностей с равными или лучшими характеристиками ингибирования.

Кроме того, предусматривают, что для любой последовательности, идентифицированной, например, в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, дополнительной оптимизации можно достигать посредством систематического либо добавления, либо удаления нуклеотидов для получения более длинных или более коротких последовательностей и тестирования этих последовательностей и последовательностей, полученных посредством прогулки окна более длинного или более короткого размера вверх или вниз по РНК-мишени от этой точки. И снова, объединение этого способа с получением новых мишеней-кандидатов с использованием тестирования эффективности иРНК, основанных на этих

последовательностях-мишенях, в анализе ингибирования, как известно в данной области или как описано в настоящем описании, может приводить к дальнейшим улучшениям эффективности ингибирования. Еще далее, такие оптимизированные последовательности можно корректировать, например, посредством введения модифицированных нуклеотидов, как описано в настоящем описании или как известно в данной области, добавления или изменений в выступающем конце, или других модификаций, как известно в данной области и/или как обсуждают в настоящем описании, для дополнительной оптимизации молекулы (например, увеличения стабильности в сыворотке или времени полужизни в кровотоке, увеличения термостабильности, улучшения трансмембранной доставки, нацеливания на конкретные локализацию или тип клеток, увеличения взаимодействия с ферментами пути сайленсинга, увеличения высвобождения из эндосом и т.д.), в качестве ингибитора экспрессии.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к иРНК из любой из таблиц 2B, 3B, 4B, 5B, 8B, 10B, 14, или 18B, которая является немодифицированной или неконъюгированной. В некоторых вариантах осуществления, средство для РНКи по настоящему изобретению имеет нуклеотидную последовательность, как представлено в любой из таблиц 2A, 3A, 4A, 5A, 8A, 10A, 12, 13 14, и 18A, но лишено одного или нескольких лигандов или групп, показанных в таблице. Лиганд или группу (например, липофильные лиганд или группу) можно включать в любое из положений, представленных в настоящем описании.

иРНК, как описано в настоящем описании, может содержать одно или несколько несовпадений с последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, иРНК, как описано в настоящем описании, содержит не более чем 3 несовпадения. В некоторых вариантах осуществления, когда антисмысловая цепь иРНК содержит несовпадения с последовательностью-мишенью, область несовпадения не локализована в центре области комплементарности. В некоторых вариантах осуществления, когда антисмысловая цепь иРНК содержит несовпадения с последовательностью-мишенью, расположение несовпадения ограничено пределами последних 5 нуклеотидов либо с 5’-, либо с 3’-конца области комплементарности. Например, для цепи РНК средства на основе иРНК из 23 нуклеотидов, которая является комплементарной области VEGF-A, цепь РНК, как правило, не содержит никаких несовпадений в пределах центральных 13 нуклеотидов. Способы, описанные в настоящем описании, или способы, известные в данной области, можно использовать для определения того, является ли иРНК, содержащая несовпадение с последовательностью-мишенью, эффективной для ингибирования экспрессии VEGF-A. Учет эффективности иРНК с несовпадениями при ингибировании экспрессии VEGF-A является важным, особенно, если известно, что конкретная область комплементарности в гене VEGF-A имеет изменчивость полиморфной последовательности внутри популяции.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один конец дцРНК имеет одноцепочечный нуклеотидный выступающий конец из 1-4, как правило, 1 или 2 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, дцРНК, имеющие по меньшей мере

один нуклеотидный выступающий конец, имеют превосходящие ингибирующие свойства, относительно их эквивалентов с тупыми концами. В некоторых вариантах осуществления, РНК из иРНК (например, дцРНК) химически модифицируют для усиления стабильности или других обеспечивающих преимущество характеристик. Нуклеиновые кислоты, признаки которых раскрыты в настоящем описании, можно синтезировать и/или модифицировать посредством способов, хорошо разработанных в данной области, таких как описанные в «Current protocols in nucleic acid chemistry», Beaucage, S.L. *et al.* (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, содержание которого, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки. Модификации включают, например, (a) концевые модификации, например, 5'-концевые модификации (фосфорилирование, конъюгацию, инвертированные связи и т.д.) 3'-концевые модификации (конъюгацию, нуклеотиды ДНК, инвертированные связи и т.д.), (b) модификации оснований, например, замену стабилизирующими основаниями, дестабилизирующими основаниями или основаниями, которые образуют пары оснований с расширенным репертуаром партнеров, удаление оснований (лишенные азотистого основания нуклеотиды), или конъюгацию оснований, (c) модификации сахаров (например, в 2'-положении или 4'-положении, или наличие ациклического сахара) или замену сахара, так же как (d) модификации остова, включая модификацию или замену фосфодиэфирных связей. Конкретные примеры соединений РНК, которые можно использовать по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, РНК, содержащие модифицированные остовы или неприродные межнуклеозидные связи. РНК, имеющие модифицированные остовы, включают, среди прочего, РНК, которые не имеют атома фосфора в остове. Для целей по настоящему изобретению, и как иногда ссылаются в данной области, модифицированные РНК, которые не имеют атома фосфора в их межнуклеозидном остове, можно также рассматривать как олигонуклеозиды. В конкретных вариантах осуществления, модифицированная РНК может иметь атом фосфора в межнуклеозидном остове.

Модифицированные остовы РНК включают, например, фосфоротиоаты, хиральные фосфоротиоаты, фосфородитиоаты, фосфотриэфиры, аминоалкилфосфотриэфиры, метильные и другие алкильные фосфонаты, включая 3'-алкиленфосфонаты и хиральные фосфонаты, фосфинаты, фосфорамидаты, включая 3'-аминофосфорамидат и аминоалкилфосфорамидаты, тионофосфорамидаты, тионоалкилфосфонаты, тионоалкилфосфотриэфиры и боранофосфаты имеющие нормальные 3'-5'-связи, их 2'-5'-связанные аналоги, и аналоги, имеющие инвертированную полярность, где соседние пары нуклеозидных звеньев соединены от 3'-5' к 5'-3' или от 2'-5' к 5'-2'. Включены также различные соли, смешанные соли и формы свободной кислоты.

Репрезентативные Патенты США, в которых объяснено получение вышеуказанных фосфорсодержащих связей, включают, но без ограничения, Патенты США No. 3687808; 4469863; 4476301; 5023243; 5177195; 5188897; 5264423; 5276019; 5278302; 5286717; 5321131; 5399676; 5405939; 5453496; 5455233; 5466677; 5476925; 5519126; 5536821;

5541316; 5550111; 5563253; 5571799; 5587361; 5625050; 6028188; 6124445; 6160109; 6169170; 6172209; 6239265; 6277603; 6326199; 6346614; 6444423; 6531590; 6534639; 6608035; 6683167; 6858715; 6867294; 6878805; 7015315; 7041816; 7273933; 7321029; и Патент США RE39464, содержание каждого из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Модифицированные остовы РНК, которые не включают в состав атом фосфора, имеют остовы, сформированные короткоцепочечными алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями, смешанными гетероатомами и алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями, или одним или несколькими короткоцепочечными гетероатомными или гетероциклическими межнуклеозидными связями. Они включают остовы, имеющие морфолиновые связи (образованные частично из части сахара нуклеозида); силоксановые остовы; сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые остовы; формацетиловые и тиоформацетиловые остовы; метиленформацетиловые и тиоформацетиловые остовы; содержащие алкен остовы; сульфаматные остовы; метилениминовые и метиленгидразиновые остовы; сульфонатные и сульфонамидные остовы; амидные остовы; и другие, имеющие смешанные части компонентов N, O, S и CH_2.

Репрезентативные Патенты США, в которых объяснено получение вышеуказанных олигонуклеозидов, включают, но без ограничения, Патенты США No. 5034506; 5166315; 5185444; 5214134; 5216141; 5235033; 5,64,562; 5264564; 5405938; 5434257; 5466677; 5470967; 5489677; 5541307; 5561225; 5596086; 5602240; 5608046; 5610289; 5618704; 5623070; 5663312; 5633360; 5677437; и 5677439, содержание каждого из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки.

В других миметиках РНК, подходящих или рассматриваемых для использования в иРНК, как сахар, так и межнуклеозидная связь, т.е. остов, нуклеотидных звеньев, заменены новыми группами. Звенья оснований сохраняют для гибридизации с соответствующим соединением нуклеиновой кислоты - мишенью. Одно такое олигомерное соединение, миметик РНК, которое, как показано, имеет отличные гибридизационные свойства, обозначено как пептидная нуклеиновая кислота (PNA). В соединениях PNA, сахарный остов РНК заменен содержащим амид остовом, в частности, аминоэтилглициновым остовом. Нуклеиновые основания сохранены и связаны напрямую или опосредованно с аза-атомами азота амидной части остова. Репрезентативные Патенты США, в которых объяснено получение соединений PNA, включают, но без ограничения, Патенты США No. 5539082; 5714331; и 5719262, содержание каждого из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки. Дополнительные объяснения соединений PNA можно обнаружить, например, в Nielsen *et al.*, Science, 1991, 254, 1497-1500.

Некоторые варианты осуществления, признаки которых раскрыты в настоящем описании, включают РНК с фосфоротиоатными остовами и олигонуклеозиды с гетероатомными остовами, и в частности $--CH_2--NH--CH_2--$, $--CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--$[известный как метиленовый (метилиминовый) или MMI остов], $--CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--$,

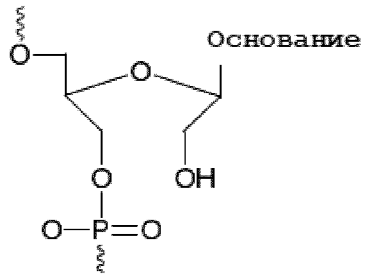
--CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2-- и --N(CH_3)--CH_2--CH_2-- [где нативный фосфодиэфирный остов представлен как --O--P--O--CH_2--] из процитированного выше Патента США No. 5489677, и амидные остовы из процитированного выше Патента США No. 5602240. В некоторых вариантах осуществления, РНК, признаки которых раскрыты в настоящем описании, имеют структуры морфолинового остова из процитированного выше Патента США No. 5034506.

Модифицированные РНК могут также содержать одну или несколько замещенных групп сахаров. иРНК, например, дцРНК, признаки которых раскрыты в настоящем описании, могут включать в положении 2' одно из следующего: OH; F; O-, S- или N-алкил; O-, S- или N-алкенил; O-, S- или N-алкинил; или O-алкил-O-алкил, где алкил, алкенил и алкинил могут представлять собой замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкил или C_2-C_{10} алкенил и алкинил. Иллюстративные пригодные модификации включают O[(CH_2)$_n$O]$_m$$CH_3$, O($CH_2$)$_n$$OCH_3$, O($CH_2$)$_n$$NH_2$, O($CH_2$)$_n$$CH_3$, O($CH_2$)$_n$$ONH_2$, и O($CH_2$)$_n$ON[($CH_2$)$_n$$CH_3$)]$_2$, где n и m составляют от 1 до приблизительно 10. В других вариантах осуществления, дцРНК включают в положении 2' одно из следующего: C_1-C_{10} низший алкил, замещенный низший алкил, алкарил, аралкил, O-алкарил или O-аралкил, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, гетероциклоалкил, гетероциклоалкарил, аминоалкиламино, полиалкиламино, замещенный силил, расщепляющая РНК группа, репортерная группа, интеркалятор, группа для улучшения фармакокинетических свойств иРНК или группа для улучшения фармакодинамических свойств иРНК, и другие заместители, имеющие сходные свойства. В некоторых вариантах осуществления, модификация включает 2'-метоксиэтокси(2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, также известную ка 2'-O-(2-метоксиэтил) или 2'-MOE) (Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504) т.е., алкокси-алкоксигруппу. Другая иллюстративная модификация представляет собой 2'-диметиламинооксиэтокси, т.е., группу O(CH_2)$_2$ON(CH_3)$_2$, также известную как 2'-DMAOE, и 2'-диметиламиноэтоксиэтокси (также известную в данной области как 2'-O-диметиламиноэтоксиэтил или 2'-DMAEOE), т.е., 2'-O--CH_2--O--CH_2--N(CH_2)$_2$.

В других вариантах осуществления, средство на основе иРНК содержит один или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) ациклических нуклеотидов (или нуклеозидов). В конкретных вариантах осуществления, смысловая цепь или антисмысловая цепь, или как смысловая цепь, так и антисмысловая цепь, включают менее чем пять ациклических нуклеотидов на цепь (например, четыре, три, два или один ациклических нуклеотидов на цепь). Один или несколько ациклических нуклеотидов можно обнаружить, например, в двухцепочечной области, смысловой или антисмысловой цепи, или обеих цепей; на 5'-конце, 3'-конце, обоих из 5'- и 3'-концов смысловой или антисмысловой цепи, или обеих цепей, средства на основе иРНК. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько ациклических нуклеотидов присутствуют в положениях 1-8 смысловой или антисмысловой цепи, или обеих. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько ациклических нуклеотидов обнаружены в антисмысловой цепи в положениях 4-10 (например, положениях 6-8) от 5'-конца

антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько ациклических нуклеотидов обнаружены на одном или обоих 3'-концевых выступающих концах средства на основе иРНК.

Термин «ациклический нуклеотид» или «ациклический нуклеозид», в рамках изобретения, относится к любому нуклеотиду или нуклеозиду, имеющему ациклический сахар, например, ациклическую рибозу. Иллюстративный ациклический нуклеотид или нуклеозид может включать нуклеиновое основание, например, природное или модифицированное нуклеиновое основание (например, нуклеиновое основание, как описано в настоящем описании). В конкретных вариантах осуществления, связь между любыми из атомов углерода рибозы (C1, C2, C3, C4 или C5), независимо или в комбинации, отсутствует в нуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления, связь между C2-C3 атомами углерода рибозного кольца отсутствует, например, ациклический 2'-3'-секо-нуклеотидный мономер. В других вариантах осуществления, связь между C1-C2, C3-C4 или C4-C5 отсутствует (например, 1'-2', 3'-4' или 4'-5'-секо-нуклеотидный мономер). Иллюстративные ациклические нуклеотиды описаны в US 8314227, полное содержание которого приведено в настоящем описании посредством ссылки. Например, ациклический нуклеотид может включать любой из мономеров D-J на фигурах 1-2 из US 8314227. В некоторых вариантах осуществления, ациклический нуклеотид включает следующий мономер:



, где основание представляет собой нуклеиновое основание, например, природное или модифицированное нуклеиновое основание (например, нуклеиновое основание, как описано в настоящем описании).

В конкретных вариантах осуществления, ациклический нуклеотид может являться модифицированным или дериватизированным, например, посредством связывания ациклического нуклеотида с другой группой, например, лигандом (например, GalNAc, холестериновым лигандом), алкилом, полиамином, сахаром, полипептидом, среди прочих.

В других вариантах осуществления, средство на основе иРНК включает один или несколько ациклических нуклеотидов и одну или несколько LNA (например, LNA, как описано в настоящем описании). Например, один или несколько ациклических нуклеотидов и/или одна или несколько LNA могут присутствовать в смысловой цепи, антисмысловой цепи или обеих. Количество ациклических нуклеотидов в одной цепи может являться одинаковым или отличным от количества LNA в противоположной цепи. В конкретных вариантах осуществления, смысловая цепь и/или антисмысловая цепь содержит менее чем

пять LNA (например, четыре, три, две или одну LNA), локализованных в двухцепочечной области или 3'-выступающем конце. В других вариантах осуществления, одна или две LNA локализованы в двухцепочечной области или 3'-выступающем конце смысловой цепи. Альтернативно или в комбинации, смысловая цепь и/или антисмысловая цепь содержит менее чем пять ациклических нуклеотидов (например, четыре, три, два или один ациклических нуклеотидов) в двухцепочечной области или 3'-выступающем конце. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь средства на основе иРНК содержит одну или две LNA в 3'-выступающем конце смысловой цепи, и один или два ациклических нуклеотидов в двухцепочечной области антисмысловой цепи (например, в положениях 4-10 (например, положениях 6-8) от 5'-конца антисмысловой цепи) средства на основе иРНК.

В других вариантах осуществления, включение одного или нескольких ациклических нуклеотидов (отдельно или в дополнение к одной или нескольким LNA) в средство на основе иРНК приводит к одному или нескольким (или всем) из: (i) уменьшения нецелевого эффекта; (ii) уменьшения участия пассажирской цепи в РНКи; (iii) увеличения специфичности направляющей цепи для ее мРНК-мишени; (iv) уменьшения нецелевого эффекта микроРНК; (v) увеличения стабильности; или (vi) увеличения устойчивости к деградации, молекулы иРНК.

Другие модификации включают 2'-метокси (2'-OCH3), 2'-5 аминопропокси (2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$) и 2'-фтор (2'-F). Сходные модификации можно также осуществлять в других положениях в РНК из иРНК, в частности, 3'-положении сахара на 3'-концевом нуклеотиде или в 2'-5'-связанных дцРНК и 5'-положении 5'-концевого нуклеотида. иРНК могут также иметь миметики сахаров, такие как циклобутильные группы, вместо пентофуранозильного сахара. Репрезентативные Патенты США, в которых объяснено получение таких модифицированных структур сахаров, включают, но без ограничения, Патенты США No. 4981957; 5118800; 5319080; 5359044; 5393878; 5446137; 5466786; 5514785; 5519134; 5567811; 5576427; 5591722; 5597909; 5610300; 5627053; 5639873; 5646265; 5658873; 5670633; и 5700920, некоторые из которых принадлежат тому же заявителю, что и настоящая заявка, и содержание каждого из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки.

иРНК могут также включать модификации или замены нуклеиновых оснований (часто обозначаемых в данной области просто как «основания»). В рамках изобретения, «немодифицированные» или «природные» нуклеиновые основания включают пуриновые основания аденин (A) и гуанин (G), и пиримидиновые основания тимин (T), цитозин (C) и урацил (U). Модифицированные нуклеиновые основания включают другие синтетические и природные нуклеиновые основания, такие как 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метил и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-пропил и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин и 2-тиоцитозин, 5-галоурацил и цитозин, 5-пропинилурацил и цитозин, 6-азоурацил, цитозин и тимин, 5-урацил (псевдоурацил), 4-тиоурацил, 8-гало, 8-амино, 8-тиол, 8-тиоалкил, 8-гидроксил и другие 8-замещенные

аденины и гуанины, 5-гало, в частности 5-бром, 5-трифторметил и другие 5-замещенные урацилы и цитозины, 7-метилгуанин и 7-метиладенин, 8-азагуанин и 8-азааденин, 7-деазагуанин и 7-деазааденин, и 3-деазагуанин и 3-деазааденин.

Дополнительные нуклеиновые основания включают основания, описанные в Патенте США No. 3687808, основания, описанные в Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008; основания, описанные в The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990, основания, описанные в Englisch *et al.*, *Angewandte Chemie*, International Edition, 1991, 30, 613, и основания, описанные в Sanghvi, Y S., Chapter 15, *dsRNA Research and Applications*, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Некоторые из этих нуклеиновых оснований являются особенно полезными для увеличения аффинности связывания олигомерных соединений, признаки которых раскрыты в настоящем описании. Они включают 5-замещенные пиримидины, 6-азапиримидины и N-2, N-6 и 0-6-замещенные пурины, включая 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил и 5-пропинилцитозин. Показано, что 5-метилцитозиновые замены увеличивают стабильность дуплекса нуклеиновой кислоты на 0,6-1,2°C (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278) и представляют собой иллюстративные замены оснований, даже более конкретно, в сочетании с 2'-О-метоксиэтильными модификациями сахаров.

Репрезентативные Патенты США, в которых объяснено получение конкретных из вышеуказанных модифицированных нуклеиновых оснований, так же как других модифицированных нуклеиновых оснований, включают, но без ограничения, вышеуказанный Патент США No. 3687808, так же как Патенты США No. 4845205; 513030; 5134066; 5175273; 5367066; 5432272; 5457187; 5459255; 5484908; 5502177; 5525711; 5552540; 5587469; 5594121, 5596091; 5614617; 5681941; 6015886; 6147200; 6166197; 6222025; 6235887; 6380368; 6528640; 6639062; 6617438; 7045610; 7427672; и 7495088, содержание каждого из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки, и Патент США No. 5750692, содержание которого также приведено в настоящем описании посредством ссылки.

РНК из иРНК можно также модифицировать для включения одной или нескольких (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, или более) бициклических сахарных групп. «Бициклический сахар» представляет собой фуранозильное кольцо, модифицированное посредством соединения мостиком двух атомов. «Бициклический нуклеозид» («BNA») представляет собой нуклеозид, имеющий группу сахара, содержащую мостик, соединяющий два атома углерода сахарного кольца, таким образом, формируя бициклическую кольцевую систему. В конкретных вариантах осуществления, мостик соединяет 4′-углерод и 2′-углерод сахарного кольца. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, средство по настоящему изобретению может включать одну или несколько запертых нуклеиновых кислот (LNA) (также обозначено в настоящем описании как «запертые нуклеотиды»). В некоторых вариантах осуществления, запертая нуклеиновая

кислота представляет собой нуклеотид, имеющей модифицированную рибозную группу, в которой рибозная группа содержит дополнительный мостик, соединяющий, например, 2'- и 4'-атомы углерода. Эта структура эффективно «запирает» рибозу в 3'-эндо-структурной конформации. Добавление запертых нуклеиновых кислот к миРНК, как показано, увеличивает стабильность миРНК в сыворотке, увеличивает термостабильность, и уменьшает нецелевые эффекты (Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, OR. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193).

Примеры бициклических нуклеозидов для использования в полинуклеотидах по настоящему изобретению включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие мостик между 4′- и 2′-атомами рибозильного кольца. В конкретных вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотидные средства по настоящему изобретению включают один или несколько бициклических нуклеозидов, содержащих 4′-2′-мостик. Примеры таких соединенных 4′-2′-мостиками бициклических нуклеозидов, включают, но без ограничения 4′-(CH2)-O-2′ (LNA); 4′-(CH2)-S-2′; 4′-(CH2)2-O-2′ (ENA); 4′-CH(CH3)-O-2′ (также обозначено как «конформационно ограниченный этил» или «cEt») и 4′-CH(CH2OCH3)-O-2′ (и их аналоги; см., например, Патент США No. 7399845); 4′-C(CH3)(CH3)-O-2′ (и их аналоги; см., например, Патент США No. 8278283); 4′-CH2-N(OCH3)-2′ (и их аналоги; см., например, Патент США No. 8278425); 4′-CH2-O-N(CH3)-2′ (см., например, Публикацию патента США No. 2004/0171570); 4′-CH2-N(R)-O-2′, где R представляет собой H, C1-C12 алкил, или защитную группу (см., например, Патент США No. 7427672); 4′-CH2-C(H)(CH3)-2′ (см., например, Chattopadhyaya *et al., J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134); и 4′-CH2-C(=CH2)-2′ (и их аналоги; см., например, Патент США No. 8278426). Содержание каждого из вышеуказанных приведено в настоящем описании посредством ссылки для способов, представленных в настоящем описании. Репрезентативные Патенты США, в которых объяснено получение запертых нуклеиновых кислот, включают, но без ограничения, следующие: Патенты США No. 6268490; 6670461; 6794499; 6998484; 7053207; 7084125; 7399845, и 8314227, полное содержание всех из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки. Иллюстративные LNA включают, но без ограничения, 2',4'-C-метиленбициклонуклеотид (см., например, Wengel *et al.,* Международная публикация PCT No. WO 00/66604 и WO 99/14226).

Можно получать любой из вышеуказанных бициклических нуклеозидов, имеющих одну или несколько стереохимических конфигураций сахара, включая например, α-L-рибофуранозу и β-D-рибофуранозу (см. WO 99/14226).

Средство для РНКи по настоящему изобретению можно также модифицировать для включения одного или нескольких конформационно ограниченных этилом нуклеотидов. В рамках изобретения, «конформационно ограниченный этилом нуклеотид» или «cEt» представляет собой запертую нуклеиновую кислоту, содержащую бициклическую группу сахара, содержащую 4'-CH(CH3)-0-2' мостик. В некоторых вариантах осуществления,

конформационно ограниченный этилом нуклеотид находится в S-конформации, обозначенной в настоящем описании как «S-cEt».

Средство для РНКи по настоящему изобретению может также включать один или несколько «конформационно ограниченных нуклеотидов» («CRN»). CRN представляют собой аналоги нуклеотидов с линкером, соединяющим C2'- и C4'-атомы углерода рибозы или C3- и C5′-атомы углерода рибозы. CRN запирает рибозное кольцо в стабильной конформации и увеличивает аффинность гибридизации с мРНК. Линкер имеет достаточную длину для помещения кислорода в оптимальное положение для стабильности и аффинности, приводящее к меньшему отклонению от плоскости рибозного кольца.

Репрезентативные публикации, в которых объяснено получение конкретных из вышеуказанных CRN, включают, но без ограничения, US 2013/0190383; и WO 2013/036868, содержание каждого из которых, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки для способов, представленных в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления, средство для РНКи по настоящему изобретению содержит один или несколько мономеров, представляющих собой нуклеотиды UNA (незапертой нуклеиновой кислоты). UNA представляет собой незапертую ациклическую нуклеиновую кислоту, где какая-либо из связей сахара удалена с образованием незапертого «сахарного» остатка. В одном примере, UNA также включает мономер с удаленными связями между C1'-C4' (т.е., ковалентной углерод-кислород-углеродной связи между C1'- и C4'-атомами углерода). В другом примере, связь C2'-C3' (т.е. ковалентная углерод-углеродная связь между C2' и C3'-атомами углерода) сахара удалена (см. *Nuc. Acids Symp. Series,* 52, 133-134 (2008) и Fluiter et al., *Mol. Biosyst.,* 2009, 10, 1039).

Репрезентативные Патентные публикации США, в которых объяснено получение UNA, включают, но без ограничения, US8314227; и Публикации патентов США No. 2013/0096289; 2013/0011922; и 2011/0313020, содержание каждого из которых, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки для способов, представленных в настоящем описании.

В других вариантах осуществления, средства на основе иРНК включают один или несколько (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) нуклеотидов G-зажима. Нуклеотид G-зажима представляет собой модифицированный аналог цитозина, где модификации обеспечивают возможность образования водородной связи как по Уотсону-Крику, так и по Хугстину с комплементарным гуанином в дуплексе, см., например, Lin and Matteucci, 1998, *J. Am. Chem. Soc.,* 120, 8531-8532. Одна замена на аналог G-зажима в олигонуклеотиде может приводить к значительному усилению термостабильности спирали и к различению несовпадений при гибридизации с комплементарными олигонуклеотидами. Включение таких нуклеотидов в молекулы иРНК может приводить к усилению аффинности и специфичности к нуклеиновым кислотам-мишеням, комплементарным последовательностям или цепям матрицы.

Потенциально стабилизирующие модификации на концах молекул РНК могут включать N-(ацетиламинокапроил)-4-гидроксипролинол (Hyp-C6-NHAc), N-(капроил)-4-гидроксипролинол (Hyp-C6), N-(ацетил)-4-гидроксипролинол (Hyp-NHAc), тимидин-2'-O-дезокситимидин (эфир), N-(аминокапроил)-4-гидроксипролинол (Hyp-C6-амино), 2-докозаноилуридин-3"-фосфат, инвертированное основание dT(idT) и другие. Описание этой модификации можно обнаружить в Публикации PCT No. WO 2011/005861.

Другие модификации средства для РНКи по настоящему изобретению включают 5'-фосфат или миметик 5'-фосфата, например, 5'-концевой фосфат или миметик фосфата на антисмысловой цепи средства для РНКи. Пригодные миметики фосфата описаны, например, в US 2012/0157511, содержание которого приведено в настоящем описании посредством ссылки для способов, представленных в настоящем описании.

Мотивы иРНК

В конкретных аспектах настоящего изобретения, двухцепочечные средства для РНКи по настоящему изобретению включают средства с химическими модификациями, как описано, например, в WO 2013/075035, содержание которой приведено в настоящем описании посредством ссылки для способов, представленных в настоящем описании. Как показано в настоящем описании и в WO 2013/075035, превосходный результат можно получать посредством введения одного или несколько мотивов из трех идентичных модификаций на трех последовательных нуклеотидах в смысловой цепи или антисмысловой цепи средства для РНКи, в частности, в участке или около участка расщепления. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь и антисмысловая цепь средства для РНКи могут в ином случае являться полностью модифицированными. Введение этих мотивов прерывает паттерн модификации, если он присутствует, смысловой или антисмысловой цепи. Средство для РНКи можно, необязательно, конъюгировать с липофильной группой или лигандом, например, группой или лигандом C16, например, на смысловой цепи. Средство для РНКи можно, необязательно, модифицировать с использованием модификации (*S*)-гликолевой нуклеиновой кислоты (GNA), например, на одном или нескольких остатках антисмысловой цепи. Полученные средства для РНКи предоставляют превосходную активность выключения гена.

В некоторых вариантах осуществления, последовательность смысловой цепи может быть представлена формулой (I):

5' n_p-N_a-(X X X)$_i$-N_b-Y Y Y -N_b-(Z Z Z)$_j$-N_a-n_q 3' (I)

где:

каждый из i и j независимо представляет собой 0 или 1;

каждый из p и q независимо представляет собой 0-6;

каждый N_a независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, где каждая последовательность содержит по меньшей мере два различно модифицированных нуклеотида;

каждый N_b независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 модифицированных нуклеотидов;

каждый из n_p и n_q независимо представляет собой выступающий концевой нуклеотид;

где Nb и Y не имеют одинаковой модификации; и

каждый из XXX, YYY и ZZZ независимо представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций на трех последовательных нуклеотидах. В некоторых вариантах осуществления, YYY все представляют собой 2'-F модифицированные нуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления, N_a и/или N_b содержат модификации чередующегося паттерна.

В некоторых вариантах осуществления, мотив YYY возникает в участке или около участка расщепления смысловой цепи. Например, когда средство для РНКи имеет область дуплекса длиной 17-23 нуклеотидов, мотив YYY может возникать в участке или поблизости от участка расщепления (например: может возникать в положениях 6, 7, 8; 7, 8, 9; 8, 9, 10; 9, 10, 11; 10, 11, 12 или 11, 12, 13) смысловой цепи, где счет начинается от 1ro нуклеотида, от 5'-конца; или необязательно, где счет начинается на 1м спаренном нуклеотиде внутри области дуплекса, от 5'-конца.

В некоторых вариантах осуществления, i представляет собой 1, и j представляет собой 0, или i представляет собой 0, и j представляет собой 1, или оба i и j представляют собой 1. Смысловая цепь может быть, таким образом, представлена следующими формулами:

5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Ib);

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3' (Ic); или

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Id).

Когда смысловая цепь представлена формулой (Ib), N_b представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a независимо может представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда смысловая цепь представлена как формула (Ic), N_b представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a может независимо представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда смысловая цепь представлена как формула (Id), каждый N_b независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, Nb представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Каждый Na может независимо представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Каждый из X, Y и Z могут являться одинаковыми или отличными друг от друга.

В других вариантах осуществления, i представляет собой 0, и j представляет собой 0, и смысловая цепь может быть представлена формулой:

5’ n_p-N_a-YYY-N_a-n_q 3’ (Ia).

Когда смысловая цепь представлена формулой (Ia), каждый N_a независимо может представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, последовательность антисмысловой цепи РНКи может быть представлена формулой (II):

5’ $n_{q'}$-N_a′-(Z’Z′Z′)$_k$-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′-(X′X′X′)$_l$-N′$_a$-n_p′ 3’ (II)

где:

каждый из k и l независимо представляет собой 0 или 1;

каждый из p’ и q’ независимо представляет собой 0-6;

каждый N_a’ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, где каждая последовательность содержит по меньшей мере два различно модифицированных нуклеотида;

каждый N_b’ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 модифицированных нуклеотидов;

каждый n_p’ и n_q’ независимо представляет собой выступающий концевой нуклеотид;

где N_b’ и Y’ не имеют одинаковой модификации;

и

каждый из X’X’X’, Y’Y’Y’ и Z’Z’Z’ независимо представляет собой одну из трех идентичных модификаций на трех последовательных нуклеотидах.

В некоторых вариантах осуществления, N_a’ и/или N_b’ содержат модификацию чередующегося паттерна.

Мотив Y’Y’Y’ возникает в участке или около участка расщепления антисмысловой цепи. Например, когда средство для РНКи имеет область дуплекса длиной 17-23 нуклеотидов, мотив Y’Y’Y’ может возникать в положениях 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; или 13, 14, 15 антисмысловой цепи, где счет начинается от 1го нуклеотида, от 5’-конца; или необязательно, где счет начинается на 1^{м} спаренном нуклеотиде внутри области дуплекса, от 5’-конца. В некоторых вариантах осуществления, мотив Y’Y’Y’ возникает в положениях 11, 12, 13.

В некоторых вариантах осуществления, мотив Y’Y’Y’ представляет собой все 2’-Ome модифицированные нуклеотиды.

В одном варианте осуществления, k представляет собой 1, и l представляет собой 0, или k представляет собой 0, и l представляет собой 1, или оба k и l представляют собой 1.

Антисмысловая цепь может быть, таким образом, представлена следующими формулами:

5’ n_q’-N_a′-Z′Z′Z′-N_b′-Y′Y′Y′-N_a′-n_p’ 3’ (IIb);

5’ n_q’-N_a′-Y′Y′Y′-N_b′-X′X′X′-n_p’ 3’ (IIc); или

5’ n_q’-N_a′- Z′Z′Z′-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′- X′X′X′-N_a′-n_p’ 3’ (IId).

Когда антисмысловая цепь представлена формулой (IIb), N_b’ представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a’ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда антисмысловая цепь представлена как формула (IId), каждый N_b’ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a’ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, N_b представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В других вариантах осуществления, k представляет собой 0, и l представляет собой 0, и антисмысловая цепь может быть представлена формулой:

5’ n_p’-N_a’-Y’Y’Y’- N_a’-n_q’ 3’ (Ia).

Когда антисмысловая цепь представлена как формула (IIa), каждый Na’ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Каждый из X’, Y’ и Z’ могут являться одинаковыми или отличными друг от друга.

Каждый нуклеотид смысловой цепи и антисмысловой цепи может являться независимо модифицированным с использованием LNA, HNA, CeNA, GNA, 2’-метоксиэтила, 2’-О-метила, 2’-О-аллила, 2’-С- аллила, 2’-гидроксила или 2’-фтора. Например, каждый нуклеотид смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо является модифицированным с использованием 2’-О-метила или 2’-фтора. Каждый из X, Y, Z, X’, Y’ и Z’, в частности, может представлять собой 2’-О-метил-модификацию или 2’-фтор-модификацию.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь средства для РНКи может содержать мотив YYY, возникший в 9, 10 и 11 положениях цепи, когда область дуплекса составляет 21 н., где счет начинается от 1го нуклеотида от 5’-конца, или необязательно, где счет начинается на 1м спаренном нуклеотиде внутри области дуплекса, от 5’-конца; и Y представляет собой модификацию 2’-F. Смысловая цепь может, кроме того, содержать мотив XXX или мотивы ZZZ в качестве модификации крыла на противоположном конце области дуплекса; и каждый из XXX и ZZZ независимо представляет собой 2’-OMe-модификацию или 2’-F-модификацию.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь может представлять собой мотив Y’Y’Y’, возникающий в положениях 11, 12, 13 цепи, где счет начинается на 1м нуклеотиде от 5’-конца, или необязательно, где счет начинается на 1м спаренном нуклеотиде внутри области дуплекса, от 5’-конца; и Y’ представляет собой 2’-О-метил-модификацию. Антисмысловая цепь может, кроме того, содержать мотив X’X’X’ или

мотивы Z'Z'Z' в качестве модификаций крыла на противоположном конце области дуплекса; и каждый из X'X'X' и Z'Z'Z' независимо представляет собой 2'-OMe-модификацию или 2'-F-модификацию.

Смысловая цепь, представленная любой из вышеуказанных формул (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), формирует дуплекс с антисмысловой цепью, представленной любой из формул (IIa), (IIb), (IIc) и (IId), соответственно.

Соответственно, конкретные средства для РНКи для использования в способах по настоящему изобретению могут содержать смысловую цепь и антисмысловую цепь, где каждая цепь имеет 14-30 нуклеотидов, где дуплекс РНКи представлен формулой (III):

смысловая: 5' n_p -N_a-$(XXX)_i$ -N_b- YYY -N_b -$(ZZZ)_j$-N_a-n_q 3'

антисмысловая: 3' n_p'-Na'-$(X'X'X')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(Z'Z'Z')_l$-N_a'-n_q' 5'

(III)

где,

каждый из i, j, k и l независимо представляет собой 0 или 1;

каждый из p, p', q и q' независимо представляют собой 0-6;

каждый N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, где каждая последовательность содержит по меньшей мере два различно модифицированных нуклеотида;

каждый из N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 модифицированных нуклеотидов;

где

каждый из n_p', n_p, n_q' и n_q, каждый из которых может присутствовать или может не присутствовать, независимо представляет собой нуклеотид выступающего конца; и

каждый из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций на трех последовательных нуклеотидах.

В некоторых вариантах осуществления, i представляет собой 0, и j представляет собой 0; или i представляет собой 1, и j представляет собой 0; или i представляет собой 0, и j представляет собой 1; или оба i и j представляют собой 0; или оба i и j представляют собой 1. В некоторых вариантах осуществления, k представляет собой 0 и l представляет собой 0; или k представляет собой 1 и l представляет собой 0; k представляет собой 0, и l представляет собой 1; или оба k и l представляют собой 0; или оба k и l представляют собой 1.

Иллюстративные комбинации смысловой цепи и антисмысловой цепи, формирующие дуплекс РНКи, включают формулы ниже:

5' n_p -N_a-Y Y Y-N_a-n_q 3'

3' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_a'n_q' 5'

(IIIa)

5' n_p-N_a -Y Y Y-N_b-Z Z Z-N_a-n_q 3'

3’ n_p-N_a’-Y’Y’Y’-N_b’-Z’Z’Z’-N_a’-n_q’ 5’

(IIIb)

5’ n_p-N_a -X X X-N_b-Y Y Y-N_a-n_q 3’

3’ n_p-N_a’-X’X’X’-N_b’-Y’Y’Y’-N_a’-n_q’ 5’

(IIIc)

5’ n_p-N_a -X X X-N_b-Y Y Y-N_b-Z Z Z-N_a-n_q 3’

3’ n_p-N_a’-X’X’X’-N_b’-Y’Y’Y’-N_b’-Z’Z’Z’-N_a’-n_q’ 5’

(IIId)

Когда средство для РНКи представлено формулой (IIIa), каждый N_a независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда средство для РНКи представлено формулой (IIIb), каждый N_b независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 1-10, 1-7, 1-5 или 1-4 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда средство для РНКи представлено как формула (IIIc), каждый из N_b, N_b’ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда средство для РНКи представлено как формула (IIId), каждый из N_b, N_b’ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый из N_a, N_a’ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов. Каждый из N_a, N_a’, N_b и N_b’ независимо содержит модификации чередующегося паттерна.

Каждый из X, Y и Z в формулах (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId) могут являться одинаковыми или отличными друг от друга.

Когда средство для РНКи представлено формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), по меньшей мере один из нуклеотидов Y может формировать пару оснований с одним из нуклеотидов Y’. Альтернативно, по меньшей мере два из нуклеотидов Y формируют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Y’; или все три из нуклеотидов Y формируют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Y’.

Когда средство для РНКи представлено формулой (IIIb) или (IIId), по меньшей мере один из нуклеотидов Z может формировать пару оснований с одним из нуклеотидов Z’. Альтернативно, по меньшей мере два из нуклеотидов Z формируют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Z’; или все три из нуклеотидов Z формируют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Z’.

Когда средство для РНКи представлено как формула (IIIc) или (IIId), по меньшей мере один из нуклеотидов X может формировать пару оснований с одним из нуклеотидов X'. Альтернативно, по меньшей мере два из нуклеотидов X формируют пары оснований с соответствующими нуклеотидами X'; или все три из нуклеотидов X формируют пары оснований с соответствующими нуклеотидами X'.

В некоторых вариантах осуществления, модификация на нуклеотиде Y является отличной от модификации на нуклеотиде Y', модификация на нуклеотиде Z является отличной от модификации на нуклеотиде Z', и/или модификация на нуклеотиде X является отличной от модификации на нуклеотиде X'.

В некоторых вариантах осуществления, когда средство для РНКи представлено формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2'-O-метил- или 2'-фтор-модификации. В некоторых вариантах осуществления, когда средство для РНКи представлено формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2'-O-метил- или 2'-фтор-модификации, и $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи. В некоторых вариантах осуществления, когда средство для РНКи представлено формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2'-O-метил- или 2'-фтор-модификации, $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи, и смысловая цепь является конъюгированной с одной или несколькими группами или лигандами (например, одной или несколькими липофильными группами, необязательно, одной или несколькими группами C16, или одной или несколькими группами GalNAc), присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера. В некоторых вариантах осуществления, когда средство для РНКи представлено формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2'-O-метил- или 2'-фтор-модификации, $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи, смысловая цепь содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь является конъюгированной с одной или несколькими группами или лигандами (например, одной или несколькими липофильными группами, необязательно одной или несколькими группами C16, или одной или несколькими группами GalNAc), присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

В некоторых вариантах осуществления, когда средство для РНКи представлено формулой (IIIa), модификации N_a представляют собой 2'-O-метил- или 2'-фтор-модификации, $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи, смысловая цепь содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь является конъюгированной с одной или несколькими группами или лигандами (например, одной или несколькими липофильными группами, необязательно, одной или несколькими группами C16, или одной или несколькими группами GalNAc) присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

В некоторых вариантах осуществления, средство для РНКи представляет собой мультимер, содержащий по меньшей мере два дуплекса, представленные формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), и (IIId), где дуплексы являются связанными посредством линкера. Линкер может являться расщепляемым или нерасщепляемым. Необязательно, мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген или два различных гена; или каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген в двух различных участках-мишенях.

В некоторых вариантах осуществления, средство для РНКи представляет собой мультимер, содержащий три, четыре, пять, шесть или более дуплексов, представленных формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), где дуплексы являются связанными посредством линкера. Линкер может являться расщепляемым или нерасщепляемым. Необязательно, мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген или два различных гена; или каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген в двух различных участках-мишенях.

В некоторых вариантах осуществления, средства для РНКи, представленные формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), связаны друг с другом на 5'-конце, и одном или обоих из 3'-концов, и являются, необязательно, конъюгированными с лигандом. Каждое из средств может быть нацелено на один и тот же ген или два различных гена; или каждое из средств может быть нацелено на один и тот же ген в двух различных участках-мишенях.

В различных публикациях описаны мультимерные средства для РНКи, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению. Такие публикации включают WO2007/091269, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 и WO2011/031520; и US 7858769, содержание каждого из которых, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки для способов, представленных в настоящем описании. В конкретных вариантах осуществления, средства для РНКи по настоящему изобретению могут включать лиганды GalNAc.

Как более подробно описано ниже, средство для РНКи, содержащее конъюгации одной или нескольких углеводных групп со средством для РНКи, может оптимизировать одно или несколько свойств средства для РНКи. Во многих случаях, углеводная группа может быть присоединена к модифицированной субъединице средства для РНКи. Например, сахар рибозу одной или нескольких рибонуклеотидных субъединиц средства на основе дцРНК можно заменять на другую группу, например, неуглеводный (предпочтительно, циклический) носитель, к которому присоединен углеводный лиганд. Рибонуклеотидная субъединица, в которой сахар рибоза из субъединицы заменен таким образом, обозначена в настоящем описании как субъединица модификации замены рибозы (RRMS). Циклический носитель может представлять собой карбоциклическую кольцевую систему, т.е., все атомы кольца представляют собой атомы углерода, или гетероциклическую кольцевую систему, т.е., один или несколько атомов кольца могут представлять собой гетероатом, например, азот, кислород, серу. Циклический носитель может представлять собой моноциклическую кольцевую систему, или может содержать два

или более колец, например, конденсированных колец. Циклический носитель может представлять собой полностью насыщенную кольцевую систему, или он может содержать одну или несколько двойных связей.

Лиганд можно присоединять к полинуклеотиду посредством носителя. Носители включают (i) по меньшей мере одну «точку присоединения к остову», предпочтительно, две «точки присоединения к остову» и (ii) по меньшей мере одну «связывающую точку присоединения». «Точка присоединения к остову», в рамках изобретения, относится к функциональной группе, например, гидроксильной группе, или как правило, к связи, которая является доступной для, и которая является пригодной для включения носителя в остов, например, фосфатный или модифицированный фосфатный, например, серосодержащий, остов рибонуклеиновой кислоты. «Связывающая точка присоединения» (TAP), в некоторых вариантах осуществления относится к входящему в состав кольца атому циклического носителя, например, атому углерода или гетероатому (отличному от атома, который обеспечивает точку присоединения к остову), с которым связывается выбранная группа. Группа может представлять собой, например, углевод, например, моносахарид, дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, олигосахарид и полисахарид. Необязательно, выбранная группа является связанной посредством промежуточного связывающего фрагмента с циклическим носителем. Таким образом, циклический носитель часто включает функциональную группу, например, аминогруппу, или как правило, обеспечивает связь, подходящую для включения в состав кольца или связывания с кольцом другого химического структурного элемента, например, лиганда.

Средства для РНКи можно конъюгировать с лигандом посредством носителя, где носитель может представлять собой циклическую группу или ациклическую группу; предпочтительно, циклическая группа выбрана из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксолана, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофурила и декалина; предпочтительно, ациклическая группа выбрана из серинолового остова или диэтаноламинового остова.

В конкретных вариантах осуществления, средство для РНКи для использования в способах по настоящему изобретению, представляет собой средство, выбранное из группы средств, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B. Эти средства могут дополнительно содержать лиганд. Лиганд может быть присоединен к смысловой цепи, антисмысловой цепи или обеим цепям, на 3'-конце, 5'-конце или обоих концах. Например, лиганд может быть конъюгирован со смысловой цепью, в частности, с 3'-концом смысловой цепи.

Конъюгаты иРНК

Средства на основе иРНК, описанные в настоящем описании, могут находиться в форме конъюгатов. Конъюгат можно присоединять в любой подходящей локализации в

молекуле иРНК, например, на 3'-конце или 5'-конце смысловой или антисмысловой цепи. Конъюгаты, необязательно, присоединяют посредством линкера.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе иРНК, описанное в настоящем описании, является химически связанным с одним или несколькими лигандами, группами или конъюгатами, которые могут обеспечивать функциональность, например, посредством влияния на (например, усиления) активность, клеточное распределение или клеточное поглощение иРНК. Такие группы включают, но без ограничения, липидные группы, такие как группа холестерина (Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acid. Sci. USA*, 1989, 86: 6553-6556), холевую кислоту (Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1994, 4:1053-1060), тиоэфир, например, берил-S-тритилтиол (Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306-309; Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533-538), алифатическую цепь, например, остатки додекандиола или ундецила (Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J*, 1991, 10:1111-1118; Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327-330; Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75:49-54), фосфолипид, например, ди-гексадецил-рац-глицерин или триэтиламмоний-1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-фосфонат (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654; Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777-3783), полиамин или цепь полиэтиленгликоля (Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969-973), или адамантануксусную кислоту (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654), группу пальмитила (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229-237), или группу октадециламина или гексиламинокарбонилоксихолестерина (Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923-937).

В некоторых вариантах осуществления, лиганд изменяет распределение, нацеливание или время жизни средства на основе иРНК, в которое он включен. В некоторых вариантах осуществления, лиганд обеспечивает улучшенную аффинность для выбранной мишени, например, молекулы, клетки или типа клеток, компартмента, например, компартмента клетки или органа, ткани, органа или области организма, например, по сравнению с молекулами с отсутствием такого лиганда. Типичные лиганды не участвуют в спаривании дуплекса в дуплексной нуклеиновой кислоте.

Лиганды могут включать природное вещество, такое как белок (например, человеческий сывороточный альбумин (HSA), липопротеин низкой плотности (LDL), или глобулин); углевод (например, декстран, пуллулан, хитин, хитозан, инулин, циклодекстрин или гиалуроновая кислота); или липид. Лиганды могут также представлять собой рекомбинантную или синтетическую молекулу, такую как синтетический полимер, например, синтетическую полиаминокислоту. Примеры полиаминокислот включают полиаминокислоту, такую как полилизин (PLL), поли-L-аспарагиновая кислота, поли-L-глутаминовая кислота, сополимер стирола-ангидрида малеиновой кислоты, сополимер поли(L-лактида-гликолида), сополимер дивинилового эфира-малеинового ангидрида, сополимер N-(2-гидроксипропил)метакриламида (HMPA), полиэтиленгликоль (PEG), поливиниловый спирт (PVA), полиуретан, поли(2-этилакриловую кислоту), полимеры N-

изопропилакриламида или полифосфазин. Примеры полиаминов включают: полиэтиленимин, полилизин (PLL), спермин, спермидин, полиамин, псевдопептид-полиамин, пептидомиметический полиамин, дендримерный полиамин, аргинин, амидин, протамин, катионный липид, катионный порфирин, четвертичную соль полиамина или α-спиральный пептид.

Лиганды могут также включать нацеливающие группы, например, нацеливающее на клетку или ткань средство, например, лектин, гликопротеин, липид или белок, например, антитело, которое связывается с определенным типом клеток, таким как клетка почки. Нацеливающая группа может представлять собой тиреотропин, меланотропин, лектин, гликопротеин, поверхностно-активный белок A, углевод муцин, мультивалентную лактозу, мультивалентную галактозу, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилацетилглюкозамин, мультивалентную маннозу, мультивалентную фукозу, гликозилированные полиаминокислоты, мультивалентную галактозу, трансферрин, бисфосфонат, полиглутамат, полиаспартат, липид, холестерин, стероид, желчную кислоту, фолат, витамин B12, биотин, или пептид RGD или пептидомиметик RGD.

Другие примеры лигандов включают красители, интеркалирующие средства (например, акридины), перекрестно сшивающие линкеры (например, псорален, митомицин C), порфирины (TPPC4, тексафирин, сапфирин), полициклические ароматические углеводороды (например, феназин, дигидрофеназин), искусственные эндонуклеазы (например, ЭДТА), липофильные молекулы, например, холестерин, холевую кислоту, адамантануксусную кислоту, 1-пиренмасляную кислоту, дигидротестостерон, 1,3-бис-O(гексадецил)глицерин, геранилоксигексильную группу, гексадецилглицерин, борнеол, ментол, 1,3-пропандиол, гептадецильную группу, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, O3-(олеоил)литохолевую кислоту, O3-(олеоил)холеновую кислоту, диметокситритил, или феноксазин) и пептидные конъюгаты (например, пептид antennapedia, пептид Tat), алкилирующие средства, фосфат, амино, меркапто, PEG (например, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, полиамино, алкил, замещенный алкил, меченные радиоактивной меткой маркеры, ферменты, гаптены (например, биотин), облегчающие транспорт/абсорбцию средства (например, аспирин, витамин E, фолиевую кислоту), синтетические рибонуклеазы (например, имидазол, бисимидазол, гистамин, имидазольные кластеры, акридин-имидазольные конъюгаты, Eu3+ комплексы тетраазамакроциклов), динитрофенил, HRP или AP.

Лиганды могут представлять собой белки, например, гликопротеины, или пептиды, например, молекулы, имеющие специфическую аффинность для колиганда, или антитела, например, антитело, которое связывается со специфическим типом клеток, таким как клетка глаза. Лиганды могут также включать гормоны и рецепторы гормонов. Они могут также включать непептидные молекулы, такие как липиды, лектины, углеводы, витамины, кофакторы, мультивалентную лактозу, мультивалентную галактозу, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин, мультивалентную маннозу или

мультивалентную фукозу. Лиганд может представлять собой, например, липополисахарид, активатор MAP-киназы p38 или активатор NF-κB.

Лиганд может представлять собой вещество, например, лекарственное средство, которое может увеличивать поглощение средства на основе иРНК в клетке, например, посредством разрушения цитоскелета клетки, например посредством разрушения микротрубочек, микрофиламентов или промежуточных филаментов клетки. Лекарственное средство может представлять собой, например, таксон, винкристин, винбластин, цитохалазин, нокодазол, яплакинолид, латрункулин А, фаллоидин, свинхолид А, инданоцин или миосервин.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд, присоединенный к иРНК, как описано в настоящем описании, действует как фармакокинетический модулятор (PK модулятор). PK модуляторы включают липофилы, желчные кислоты, стероиды, аналоги фосфолипидов, пептиды, связывающие белок средства, PEG, витамины и т.д. Иллюстративные PK модуляторы включают, но без ограничения, холестерин, жирные кислоты, холевую кислоту, литохолевую кислоту, диалкилглицериды, диацилглицерид, фосфолипиды, сфинголипиды, напроксен, ибупрофен, витамин Е, биотин и т.д. Известно также, что олигонуклеотиды, которые содержат ряд фосфоротиоатных связей, связываются с сывороточным белком, таким образом, короткие олигонуклеотиды, например, олигонуклеотиды из приблизительно 5 оснований, 10 оснований, 15 оснований или 20 оснований, содержащие множество фосфоротиоатных связей в остове, также являются пригодными по настоящему изобретению в качестве лигандов (например, в качестве модулирующих PK лигандов). Кроме того, аптамеры, которые связываются с компонентами сыворотки (например, сывороточными белками), также являются пригодными для использования в качестве модулирующих PK лигандов в вариантах осуществления, описанных в настоящем описании.

Конъюгированные с лигандами олигонуклеотиды по настоящему изобретению можно синтезировать с использованием олигонуклеотида, который несет боковую реакционноспособную функциональную группу, такого как полученный в результате присоединения связывающей молекулы к олигонуклеотиду (описано ниже). Этот реакционноспособный олигонуклеотид может напрямую вступать в реакцию с коммерчески доступными лигандами, лигандами, которые синтезированы как несущие любую из разнообразных защитных групп, или лигандами, которые имеют связывающую группу, присоединенную к ним.

Олигонуклеотиды, используемые в конъюгатах по настоящему изобретению, можно удобным и общепринятым образом получать посредством хорошо известного способа твердофазного синтеза. Оборудование для такого синтеза продают несколько поставщиков, включая, например, Applied Biosystems (Foster City, Calif.). Любые другие способы такого синтеза, известные в данной области, можно использовать дополнительно или альтернативно. Также известно использование сходных способов для получения других олигонуклеотидов, таких как фосфоротиоаты и алкилированные производные.

В конъюгированных с лигандом олигонуклеотидах и несущих лиганд-молекулу специфическим для последовательности образом связанных нуклеозидах по настоящему описанию, олигонуклеотиды и олигонуклеозиды можно собирать в подходящем синтезаторе ДНК с использованием стандартных предшественников нуклеотидов или нуклеозидов, или предшественников конъюгатов нуклеотидов или нуклеозидов, которые уже несут связывающую группу, предшественников конъюгатов лиганд-нуклеотид или -нуклеозид, которые уже несут молекулу лиганда, или отличных от нуклеозидов структурных блоков, несущих лиганд.

При использовании предшественников конъюгатов нуклеотидов, которые уже несут связывающую группу, синтез специфических для последовательности связанных нуклеозидов, как правило, завершают, и затем осуществляют реакцию молекулы лиганда со связывающей группой с образованием олигонуклеотида, конъюгированного с лигандом. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды или связанные нуклеозиды по настоящему изобретению синтезируют посредством автоматического синтезатора с использованием фосфорамидитов, происходящих из конъюгатов лиганд-нуклеозид, в дополнение к стандартным фосфорамидитам и нестандартным фосфорамидитам, которые являются коммерчески доступными и общепринятым образом используемыми в синтезе олигонуклеотидов.

А. *Липофильные группы*

В конкретных вариантах осуществления, липофильная группа представляет собой алифатическое, циклическое, такое как алициклическое, или полициклическое, такое как полиалициклическое соединение, такое как стероид (например, стерол) или линейный или разветвленный алифатический углеводород. Липофильная группа может, как правило, содержать углеводородную цепь, которая может являться циклической или ациклической. Углеводородная цепь может содержать различные заместители, или один или несколько гетероатомов, таких как атом кислорода или азота. Такие липофильные алифатические группы включают, без ограничения, насыщенный или ненасыщенный C_4-C_{30} углеводород (например, C_6-C_{18} углеводород), насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты, воски (например, сложные эфиры одноатомных спиртов с жирными кислотами и диамиды жирных кислот), терпены (например, C_{10} терпены, C_{15} сесквитерпены, C_{20} дитерпены, C_{30} тритерпены и C_{40} тетратерпены), и другие полиалициклические углеводороды. Например, липофильная группа может содержать C_4-C_{30} углеводородную цепь (например, C_4-C_{30} алкил или алкенил). В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную C_6-C_{18} углеводородную цепь (например, линейный C_6-C_{18} алкил или алкенил). В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную C16 углеводородную цепь (например, линейный C16 алкил или алкенил).

Липофильную группу можно присоединять к средству для РНКи посредством любого способа, известного в данной области, включая присоединение посредством функциональной группировки, уже присутствующей в липофильной группе или введенной

в средство для РНКи, такой как гидрокси-группа (например, -CO-CH_2-OH). Функциональные группы, уже присутствующие в липофильной группе или введенные в средство для РНКи, включают, но без ограничения, гидроксил, амин, карбоновую кислоту, сульфонат, фосфат, тиол, азид и алкин.

Конъюгацию средства для РНКи и липофильной группы можно осуществлять, например, посредством формирования эфирной или карбоновой или карбамоильной сложноэфирной связи между гидрокси и алкильной группой R-, алканоильной группой RCO- или замещенной карбамоильной группой RNHCO-. Алкильная группа R может являться циклической (например, циклогексил) или ациклической (например, прямой или разветвленной; и насыщенной или ненасыщенной). Алкильная группа R может представлять собой бутильную, пентильную, гексильную, гептильную, октильную, нонильную, децильную, ундецильную, додецильную, тридецильную, тетрадецильную, пентадецильную, гексадецильную, гептадецильную или октадецильную группу, или т.п..

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа является конъюгированной с двухцепочечным средством для РНКи посредством линкера, содержащего эфир, тиоэфир, мочевину, карбонат, амин, амид, малеинимид-тиоэфир, дисульфид, фосфодиэфир, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции (например, триазол из азид-алкинового циклоприсоединения) или карбамат.

В другом варианте осуществления, липофильная группа представляет собой стероид, такой как стерол. Стероиды представляют собой полициклические соединения, содержащие пергидро-1,2-циклопентанофенантреновую кольцевую систему. Стероиды включают, без ограничения, желчные кислоты (например, холевую кислоту, дезоксихолевую кислоту и дегидрохолевую кислоту), кортизон, дигоксигенин, тестостерон, холестерин и катионные стероиды, такие как кортизон. «Производное холестерина» относится к соединению, полученному из холестерина, например, посредством замены, добавления или удаления заместителей.

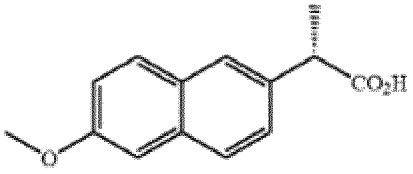
В другом варианте осуществления, липофильная группа представляет собой ароматическую группу. В этом контексте, термин «ароматический» относится, в широком смысле, к моно- и полиароматическим углеводородам. Ароматические группы включают, без ограничения, C_6-C_{14} арильные группы, содержащие от одного до трех ароматических колец, которые могут являться, необязательно, замещенными; «аралкильные» или «арилалкильные» группы, содержащие арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, каждая из которых может, независимо, являться, необязательно, замещенной или незамещенной; и «гетероарильные» группы. В рамках изобретения, термин «гетероарил» относится к группам, имеющим 5-14 атомов кольца, предпочтительно, 5, 6, 9 или 10 атомов кольца; имеющим 6, 10, или 14 π-электронов, общих в циклическом массиве, и имеющим, в дополнение к атомам углерода, от одного до приблизительно трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота (N), кислорода (O) и серы (S).

В рамках изобретения, «замещенная» алкильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа представляет собой группу, имеющую от

одного до приблизительно четырех, предпочтительно, от одного до приблизительно трех, более предпочтительно один или два, неводородных заместителей. Пригодные заместители включают, без ограничения, группы гало, гидрокси, нитро, галоалкил, алкил, алкарил, арил, аралкил, алкокси, арилокси, амино, ациламино, алкилкарбамоил, арилкарбамоил, аминоалкил, алкоксикарбонил, карбокси, гидроксиалкил, алкансульфонил, аренсульфонил, алкансульфонамидо, аренсульфонамидо, аралкилсульфонамидо, алкилкарбонил, ацилокси, циано и уреидо.

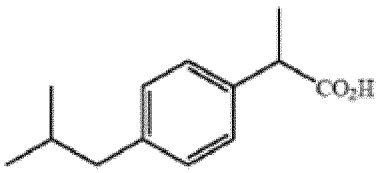
В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа представляет собой аралкильную группу, например, 2-арилпропаноильную группу. Структурные признаки аралкильной группы выбирают таким образом, что липофильная группа может связываться по меньшей мере с одним белком *in vivo*. В конкретных вариантах осуществления, структурные признаки аралкильной группы выбирают таким образом, что липофильная группа связывается с белками сыворотки, сосудов или клеток. В конкретных вариантах осуществления, структурные признаки аралкильной группы способствуют связыванию с альбумином, иммуноглобулином, липопротеином, α-2-макроглобулином или α-1-гликопротеином.

В конкретных вариантах осуществления, лиганд представляет собой напроксен или структурное производное напроксена. Способы синтеза напроксена можно обнаружить в Патенте США No. 3904682 и Патенте США No. 4009197, полное содержание которых, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки. Напроксен имеет химическое наименование (S)-6-метокси-α-метил-2-нафталинуксусная кислота, и структура представляет собой



.

В конкретных вариантах осуществления, лиганд представляет собой ибупрофен или структурное производное ибупрофена. Способы синтеза ибупрофена можно обнаружить в US3228831, содержание которого приведено в настоящем описании посредством ссылки для способов, представленных в настоящем описании. Структура ибупрофена представляет собой



.

Дополнительные иллюстративные аралкильные группы проиллюстрированы в US 7626014, содержание которого приведено в настоящем описании посредством ссылки для способов, представленных в настоящем описании.

В другом варианте осуществления, пригодные липофильные группы включают липид, холестерин, ретиноевую кислоту, холевую кислоту, адамантануксусную кислоту, 1-пиренмасляную кислоту, дигидротестостерон, 1,3-бис-О(гексадецил)глицерин, геранилоксигексанол, гексадецилглицерин, борнеол, ментол, 1,3-пропандиол, гептадецильную группу, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, О3-(олеоил)литохолевую кислоту, О3-(олеоил)холеновую кислоту, ибупрофен, напроксен, диметокситритил или феноксазин.

В конкретных вариантах осуществления, более одной липофильной группы можно включать в двухцепочечное средство для РНКи, в частности, когда липофильная группа имеет низкую липофильность или гидрофобность. В некоторых вариантах осуществления, две или более липофильных групп включают в одну и ту же цепь двухцепочечного средства для РНКи. В некоторых вариантах осуществления, каждая цепь двухцепочечного средства для РНКи имеет одну или несколько включенных липофильных групп. В некоторых вариантах осуществления, две или более липофильных групп включают в одно и то же положение (т.е., одно и то же нуклеиновое основание, одну и ту же группу сахара или одну и ту же межнуклеозидную связь) двухцепочечного средства для РНКи. Этого можно достигать, например, посредством конъюгации двух или более липофильных групп посредством носителя или конъюгации двух или более липофильных групп посредством разветвленного линкера, или конъюгации двух или более липофильных групп посредством одного или нескольких линкеров, где один или несколько линкеров связывают липофильные группы последовательно.

Липофильную группу можно конъюгировать со средством для РНКи посредством прямого присоединения к рибосахару средства для РНКи. Альтернативно, липофильную группу можно конъюгировать с двухцепочечным средством для РНКи посредством линкера или носителя.

В конкретных вариантах осуществления, липофильную группу можно конъюгировать со средством для РНКи посредством одного или нескольких линкеров (связывающих групп).

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа является конъюгированной с двухцепочечным средством для РНКи посредством линкера, содержащего эфир, тиоэфир, мочевину, карбонат, амин, амид, малеинимид-тиоэфир, дисульфид, фосфодиэфир, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции (например, триазол из азид-алкинового циклоприсоединения) или карбамат.

В. Липидные конъюгаты

В некоторых вариантах осуществления, лиганд представляет собой липид или молекулу на основе липида. Такие липид или молекула на основе липида могут, как правило, связываться с сывороточным белком, таким как человеческий сывороточный альбумин (HSA). Связывающий HSA лиганд позволяет распределение по сосудам конъюгата в ткани-мишени. Например, ткань-мишень может представлять собой глаз. Другие молекулы, которые могут связывать HSA, также можно использовать в качестве

лигандов. Например, можно использовать напроксен или аспирин. Липид или лиганд на основе липида может (a) увеличивать устойчивость конъюгата к деградации, (b) увеличивать нацеливание или транспорт в клетку-мишень или клеточную мембрану, и/или (c) может быть использован для коррекции связывания с сывороточным белком, например, HSA.

Лиганд на основе липида можно использовать для модуляции, например, контроля (например, ингибирования) связывания конъюгата с тканью-мишенью. Например, липид или лиганд на основе липида, который связывается с HSA более сильно, с меньшей вероятностью нацеливается на почку, и таким образом с меньшей вероятностью выводиться из организма. Липид или лиганд на основе липида, который связывается с HSA менее сильно, можно использовать для нацеливания конъюгата на почку.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд на основе липида связывается с HSA. Например, лиганд может связывать HSA с достаточной аффинностью, так чтобы распределение конъюгата в ткань, отличную от ткани почек, усиливалось. Однако, аффинность, как правило, не является настолько сильной, чтобы связывание HSA-лиганд было необратимым.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд на основе липида связывает HSA слабо или вообще не связывает, так чтобы распределение конъюгата в почку усиливалось. Другие группы, нацеливающие на клетки почки, также можно использовать вместо или в дополнение к лиганду на основе липида.

В другом аспекте лиганд представляет собой группу, например, витамин, который поглощается клеткой-мишенью, например, пролиферирующей клеткой. Они являются особенно полезными для лечения нарушений, характеризующихся нежелательной пролиферацией клеток, например, злокачественного или незлокачественного типа, например, клеток злокачественных опухолей. Иллюстративные витамины включают витамины A, E и K. Другие иллюстративные витамины включают витамин B, например, фолиевую кислоту, B12, рибофлавин, биотин, пиридоксаль или другие витамины или пищевые добавки, поглощаемые клетками злокачественных опухолей. Также включены HSA и липопротеин низкой плотности (LDL).

Средства для проникновения в клетку

В другом аспекте, лиганд представляет собой средство для проникновения в клетку, такое как спиральное средство для проникновения в клетку. В некоторых вариантах осуществления, средство является амфипатическим. Иллюстративное средство представляет собой пептид, такой как tat или antennopedia. Если средство представляет собой пептид, он может являться модифицированным, включая пептидилмиметик, инвертомеры, непептидные или псевдопептидные связи и использование D-аминокислот. Спиральное средство, как правило, представляет собой α-спиральное средство, и может иметь липофильную и липофобную фазы.

Лиганд может представлять собой пептид или пептидомиметик. Пептидомиметик (также обозначено в настоящем описании как олигопептидомиметик) представляет собой

молекулу, способную к сворачиванию в определенную трехмерную структуру, сходную с природным пептидом. Присоединение пептида и пептидомиметиков к средствам на основе иРНК может влиять на фармакокинетическое распределение иРНК, например, посредством улучшения клеточных узнавания и абсорбции. Пептид или пептидомиметик может иметь длину приблизительно 5-50 аминокислот, например, длину приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислот.

Пептид или пептидомиметик может представлять собой, например, пептид для проникновения в клетку, катионный пептид, амфипатический пептид или гидрофобный пептид (например, состоящий преимущественно из Tyr, Trp или Phe). Пептидная группа может представлять собой дендримерный пептид, конформационно затрудненный пептид или перекрестно сшитый пептид. В другом альтернативном варианте, пептидная группа может включать гидрофобную последовательность, обеспечивающую перенос через мембрану (MTS). Иллюстративный содержащий гидрофобную MTS пептид представляет собой RFGF, имеющий аминокислотную последовательность AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 4158). Аналог RFGF (например, аминокислотная последовательность AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 4159)), содержащий гидрофобную MTS, также может представлять собой нацеливающую группу. Пептидная группа может представлять собой «доставляющий» пептид, который может переносить большие полярные молекулы, включая пептиды, олигонуклеотиды и белок, через клеточные мембраны. Например, обнаружено, что последовательности из белка Tat HIV (GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO: 4160)) и белка *Antennapedia Drosophila* (RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 4161)) являются способными функционировать в качестве доставляющих пептидов. Пептид или пептидомиметик может быть кодирован случайной последовательностью ДНК, например, пептид, идентифицированный из библиотеки фагового дисплея или комбинаторной библиотеки одна бусина-одно соединение (OBOC) (Lam *et al.*, *Nature*, 354:82-84, 1991). Как правило, пептид или пептидомиметик, связанный со средством на основе дцРНК посредством введенного мономерного звена, представляет собой нацеливающий на клетку пептид, такой как пептид аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD) или миметик RGD. Пептидная группа может иметь длину в диапазоне от приблизительно 5 аминокислот до приблизительно 40 аминокислот. Пептидные группы могут иметь структурную модификацию, например, для увеличения стабильности или управления конформационными свойствами. Можно использовать любую из структурных модификаций, описанных ниже.

Пептид RGD для использования в композициях и способах по настоящему изобретению может являться линейным или циклическим, и может являться модифицированным, например, гликозилированным или метилированным, для облегчения нацеливания на специфическую ткань(и). Содержащие RGD пептиды и пептидомиметики могут включать D-аминокислоты, так же как синтетические миметики RGD. В дополнение к RGD, можно использовать другие группы, нацеленные на лиганд интегрина. В некоторых вариантах осуществления, конъюгаты этого лиганда нацелены на PECAM-1 или VEGF.

Пептидную группу RGD можно использовать для нацеливания на конкретный тип клеток, например, клетку опухоли, такую как клетка эндотелиальной опухоли или клетка опухоли рака молочной железы (Zitzmann *et al.*, *Cancer Res.*, 62:5139-43, 2002). Пептид RGD может облегчать нацеливание средства на основе дцРНК на опухоли из множества других тканей, включая легкое, почку, селезенку или печень (Aoki *et al.*, *Cancer Gene Therapy* 8:783-787, 2001). Как правило, пептид RGD может облегчать нацеливание средства на основе иРНК на почку. Пептид RGD может являться линейным или циклическим, и может являться модифицированным, например, гликозилированным или метилированным, для облегчения нацеливания на специфические ткани. Например, гликозилированный пептид RGD может доставлять средство на основе иРНК в клетку опухоли, экспрессирующую $\alpha_V \beta_3$ (Haubner *et al.*, *Jour. Nucl. Med.*, 42:326-336, 2001).

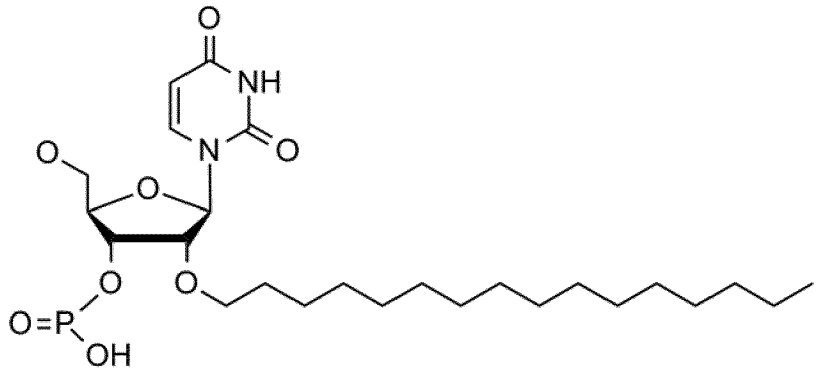
«Пептид для проникновения в клетку» является способным проникать в клетку, например, клетку микроорганизма, такую как клетка бактерии или гриба, или клетку млекопитающего, такую как клетка человека. Пептид для проникновения в клетку микроорганизма может представлять собой, например, α-спиральный линейный пептид (например, LL-37 или Ceropin P1), содержащий дисульфидную связь пептид (например, α-дефензин, β-дефензин или бактенецин) или пептид, содержащий только одну или две преобладающие аминокислоты (например, PR-39 или индолицидин). Пептид для проникновения в клетку также может включать сигнал ядерной локализации (NLS). Например, пептид для проникновения в клетку может представлять собой двухкомпонентный амфипатический пептид, такой как MPG, происходящий из домена слитого пептида HIV-1 gp41 и NLS из большого Т-антигена SV40 (Simeoni *et al.*, *Nucl. Acids Res.* 31:2717-2724, 2003).

Углеводные конъюгаты и лиганды

В некоторых вариантах осуществления композиций и способов по настоящему изобретению, олигонуклеотид иРНК дополнительно содержит углевод. Конъюгированные с углеводом иРНК являются предпочтительными для доставки *in vivo* нуклеиновых кислот, так же как композиций, пригодных для терапевтического применения *in vivo*, как описано в настоящем описании. В рамках изобретения, «углевод» относится к соединению, которое представляет собой либо собственно углевод, состоящий из одного или нескольких моносахаридных звеньев, имеющих по меньшей мере 6 атомов углерода (который может являться линейным, разветвленным или циклическим) с атомом кислорода, азота или серы, связанным с каждым атомом углерода; либо соединение, частью которого является углеводная группа, образованная из одного или нескольких моносахаридных звеньев, где каждое имеет по меньшей мере шесть атомов углерода (которое может являться линейным, разветвленным или циклическим), с атомом кислорода, азота или серы, связанным с каждым атомом углерода. Репрезентативные углеводы включают сахара (моно-, ди-, три- и олигосахариды, содержащие от приблизительно 4, 5, 6, 7, 8 или 9 моносахаридных звеньев) и полисахариды, такие как крахмалы, гликоген, целлюлоза и полисахаридные камеди. Конкретные моносахариды включают С5 и выше (например, С5, С6, С7 или С8) сахара; ди-

и трисахариды включают сахара, имеющие два или три моносахаридных звена (например, C5, C6, C7 или C8).

В конкретных вариантах осуществления, композиции и способы по настоящему изобретению включают C16 лиганд. В иллюстративных вариантах осуществления, C16 лиганд по настоящему изобретению имеет следующую структуру (проиллюстрированную ниже в настоящем описании для основания урацила, хотя присоединение C16 лиганда предусматривают для нуклеотида, представляющего любое основание (C, G, A и т.д.) или имеющего любую другую модификацию, как представлено в настоящем описании, при условии, что 2'-рибо-присоединение сохраняется) и присоединен в 2'-рибо-положении, в остатке, модифицированном таким образом:



Химическая формула: $C_{25}H_{43}N_2O_8P$

Точная масса: 530,2757

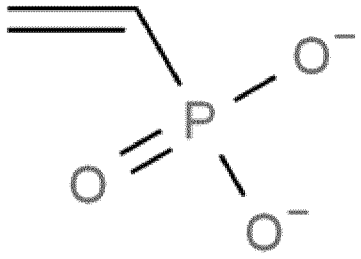
Молекулярная масса: 530,5913

Как показано выше, модифицированный C16 лигандом остаток представляет собой неразветвленный алкил в 2'-рибо-положении иллюстративного остатка (в данном случае, урацила), модифицированного таким образом.

В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат средства для РНКи по настоящему изобретению дополнительно содержит один или несколько дополнительных лигандов, как описано выше, например, но без ограничения, РК модулятор или пептид для проникновения в клетку.

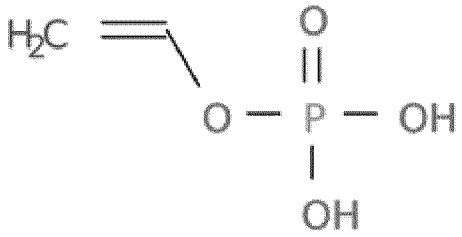
Дополнительные углеводные конъюгаты (и линкеры), пригодные для использования по настоящему изобретению, включают описанные в WO 2014/179620 и WO 2014/179627, полное содержание каждого из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки.

В конкретных вариантах осуществления, композиции и способы по настоящему изобретению включают винилфосфонатную (VP) модификацию средства для РНКи, как описано в настоящем описании. В иллюстративных вариантах осуществления, винилфосфонат по настоящему изобретению имеет следующую структуру:



Винилфосфонат по настоящему изобретению может быть присоединен либо к антисмысловой, либо к смысловой цепи дцРНК по настоящему изобретению. В конкретных предпочтительных вариантах осуществления, винилфосфонат по настоящему изобретению присоединен к антисмысловой цепи дцРНК, необязательно, на 5'-конце антисмысловой цепи дцРНК.

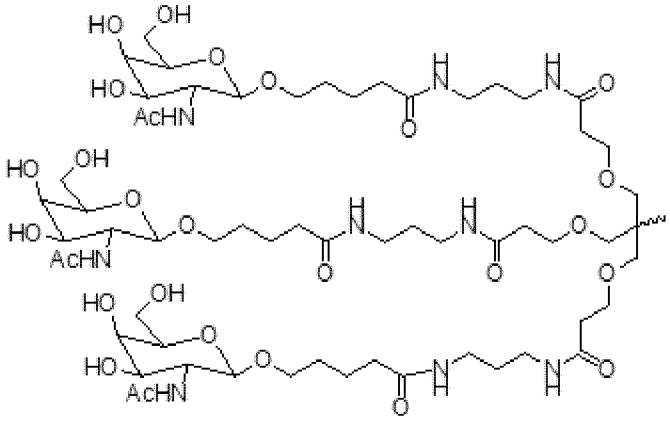
Винилфосфатные модификации также предусматривают для использования в композициях и способах по настоящему изобретению. Иллюстративная структура винилфосфата представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат содержит моносахарид. В некоторых вариантах осуществления, моносахарид представляет собой N-ацетилгалактозамин (GalNAc). Конъюгаты GalNAc, содержащие одно или несколько производных N-ацетилгалактозамина (GalNAc), описаны, например, в Патенте США No. 8106022, полное содержание которого, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc служит в качестве лиганда, нацеливающего иРНК на конкретные клетки. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc нацеливает иРНК на клетки печени, например, посредством того, что служит в качестве лиганда для асиалогликопротеинового рецептора клеток печени (например, гепатоцитов).

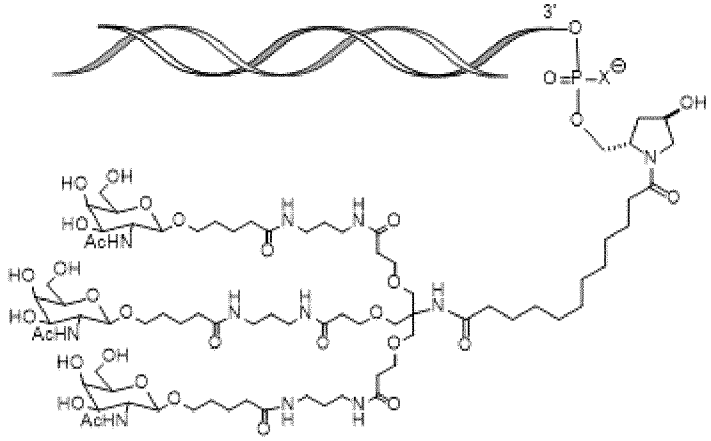
В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат содержит одно или несколько производных GalNAc. Производные GalNAc могут быть присоединены посредством линкера, например, двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера. В некоторых вариантах осуществления конъюгат GalNAc является конъюгированным с 3'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc является конъюгированным со средством на основе иРНК (например, с 3'-концом смысловой цепи) посредством линкера, например, линкера, как описано в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc представляет собой

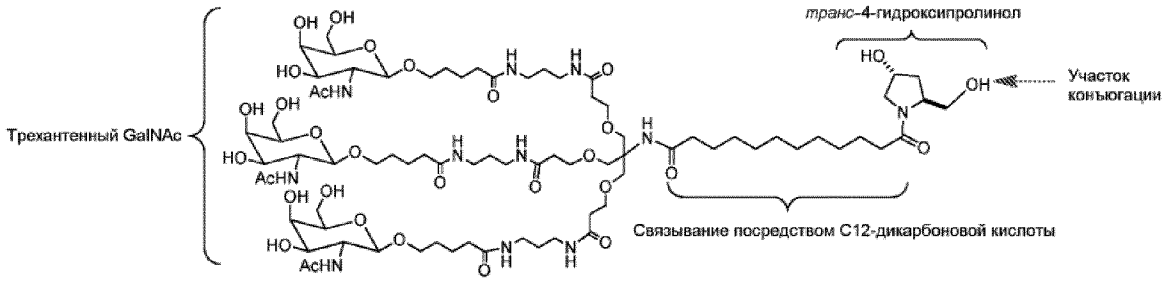


Формула II.

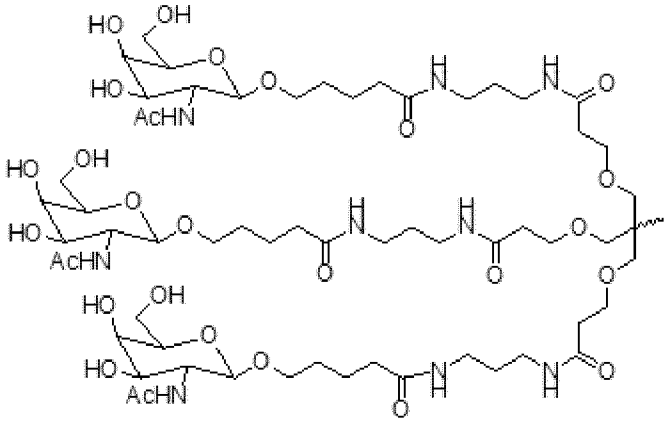
В некоторых вариантах осуществления, средство для РНКи присоединено к углеводному конъюгату посредством линкера, как показано на следующей схеме, где X представляет собой O или S:



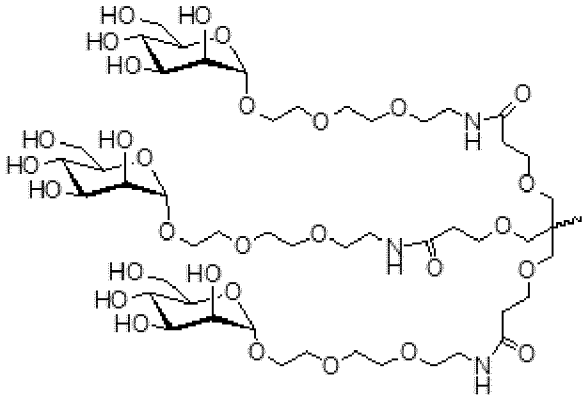
В некоторых вариантах осуществления, средство для РНКи является конъюгированным с L96, как определено в таблице 1 и показано ниже:



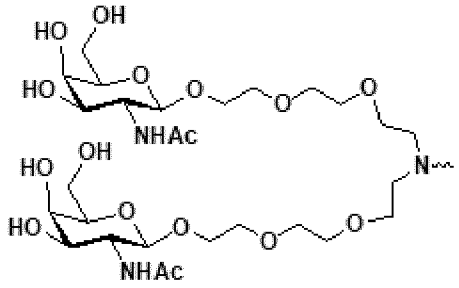
В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат для использования в композициях и способах по настоящему изобретению выбран из группы, состоящей из:



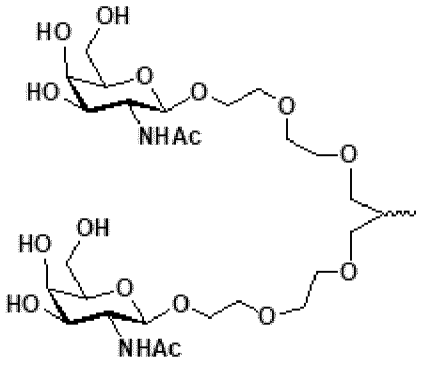
Формула II,



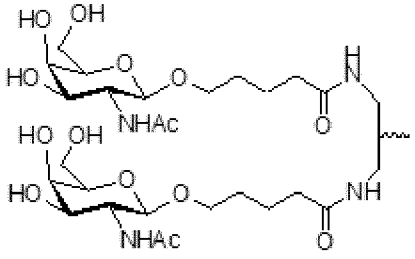
Формула III,



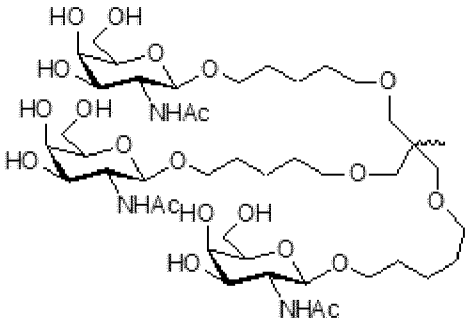
Формула IV,



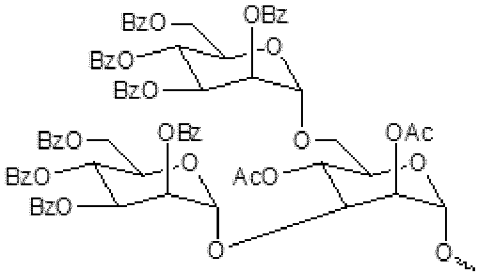
Формула V,



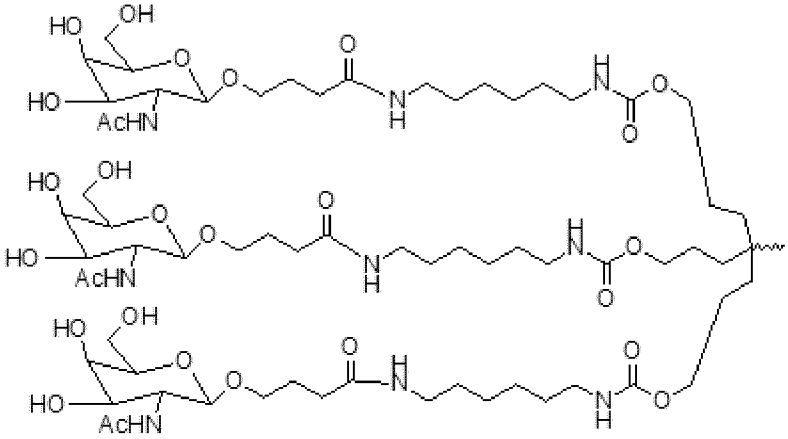
Формула VI,



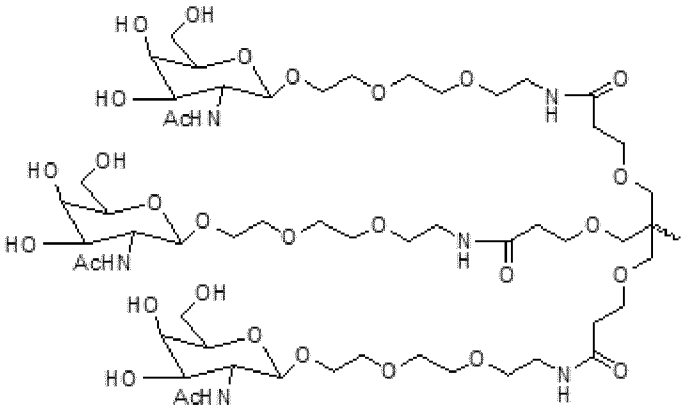
Формула VII,



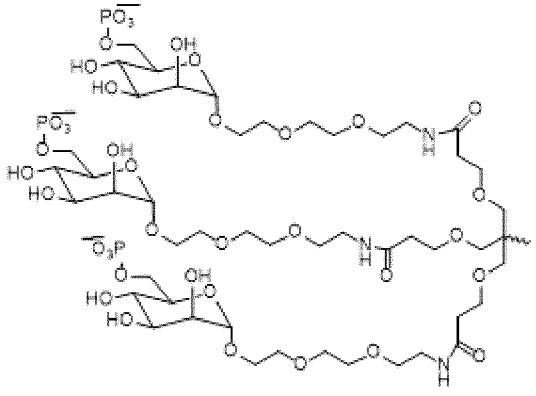
Формула VIII,



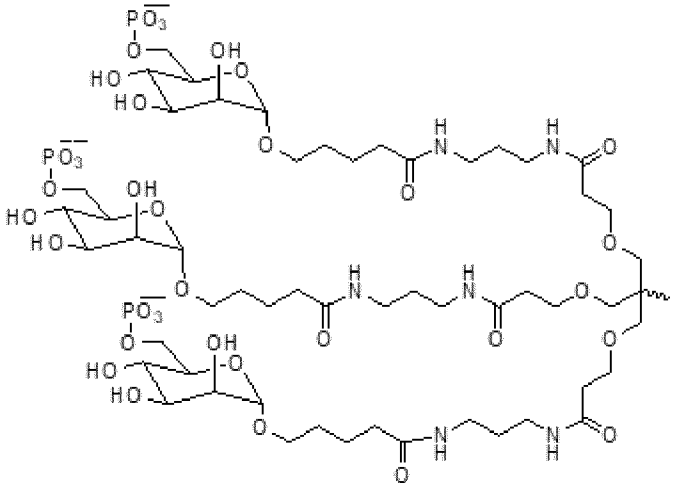
Формула IX,



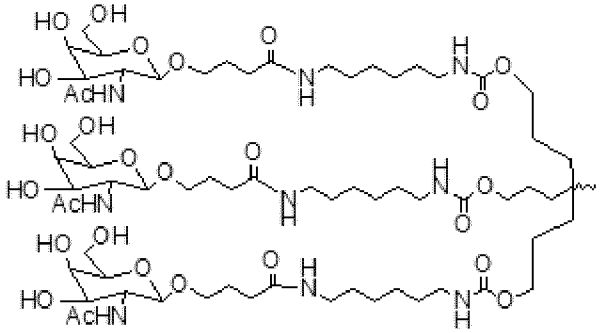
Формула X,



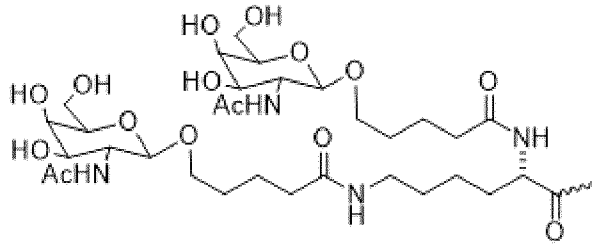
Формула XI,



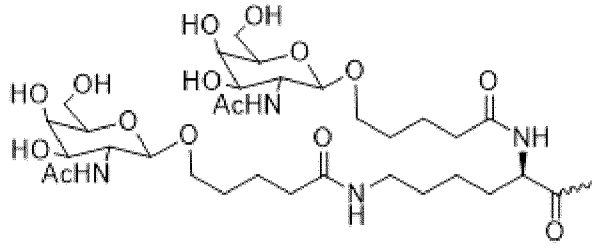
Формула XII,



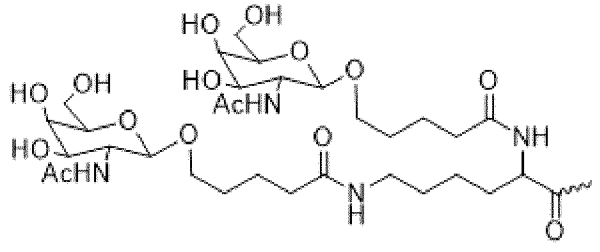
Формула XIII,



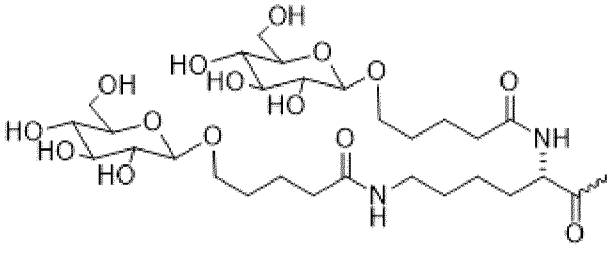
Формула XIV,



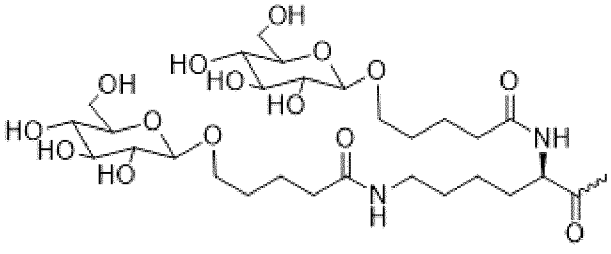
Формула XV,



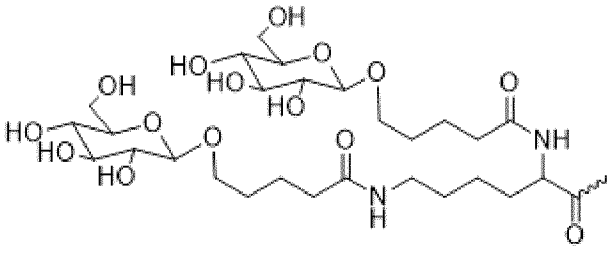
Формула XVI,



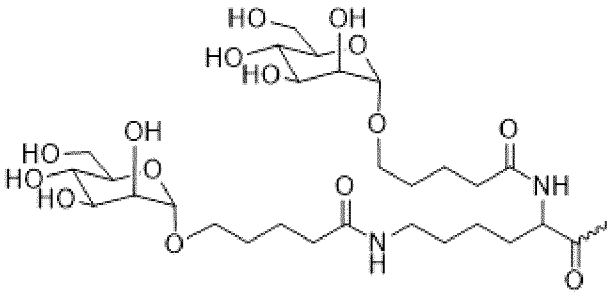
Формула XVII,



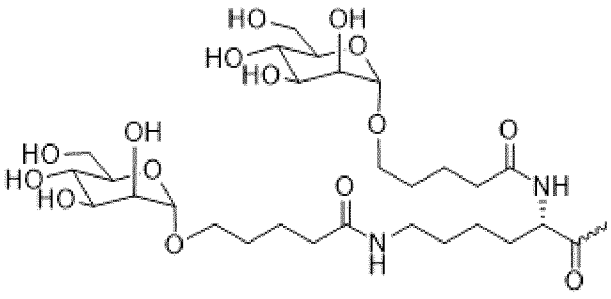
Формула XVIII,



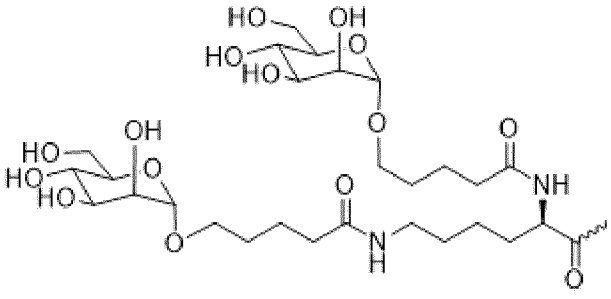
Формула XIX,



Формула XX,

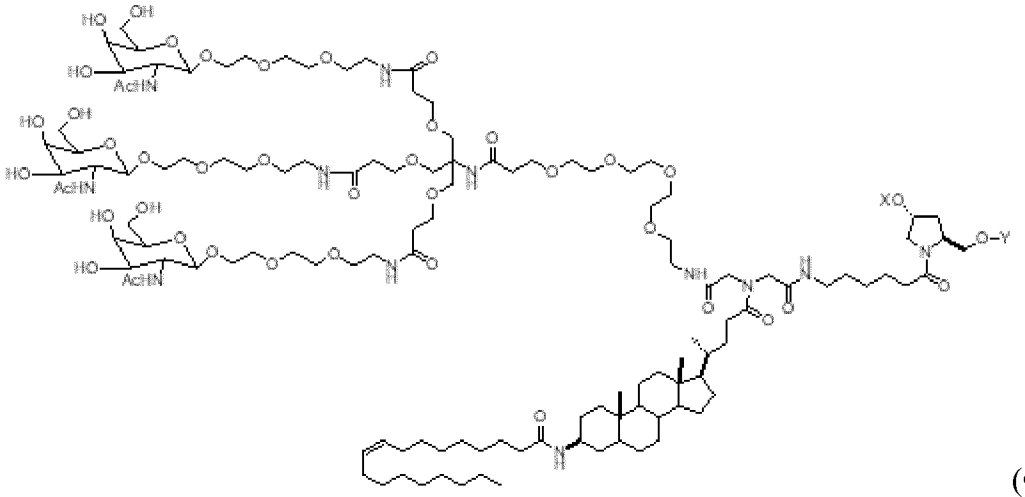


Формула XXI,



Формула XXII.

Другой репрезентативный углеводный конъюгат для использования в вариантах осуществления, описанных в настоящем описании включает, но без ограничения,

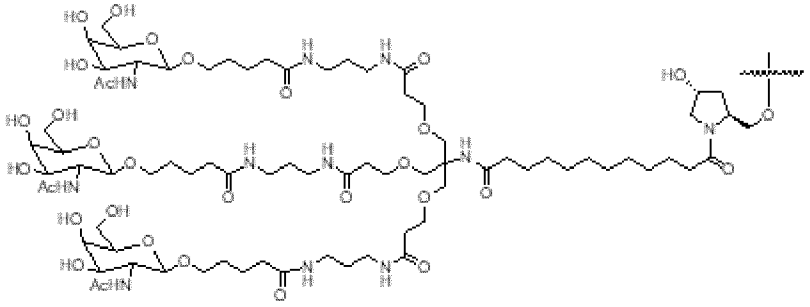


(Формула XXIII),

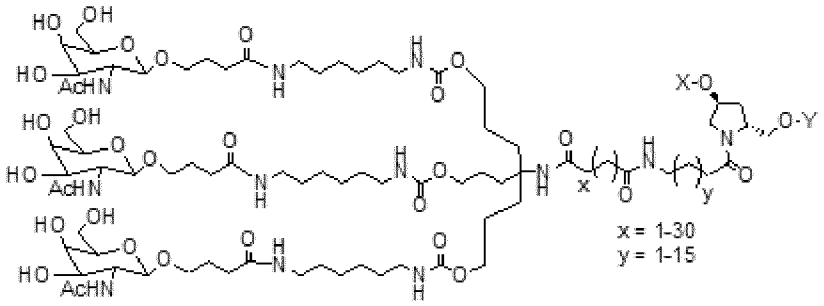
когда один из X или Y представляет собой олигонуклеотид, другой представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат дополнительно содержит один или несколько дополнительных лигандов, как описано выше, например, но без ограничения, PK модулятор и/или пептид для проникновения в клетку.

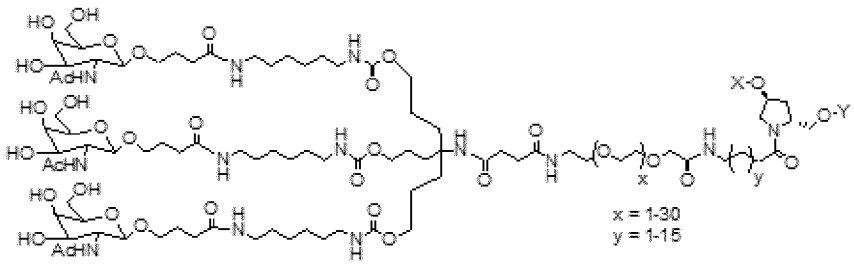
В некоторых вариантах осуществления, иРНК по настоящему изобретению является конъюгированной с углеводом посредством линкера. Неограничивающие примеры углеводных конъюгатов иРНК с линкерами из композиций и способов по настоящему изобретению включают, но без ограничения,



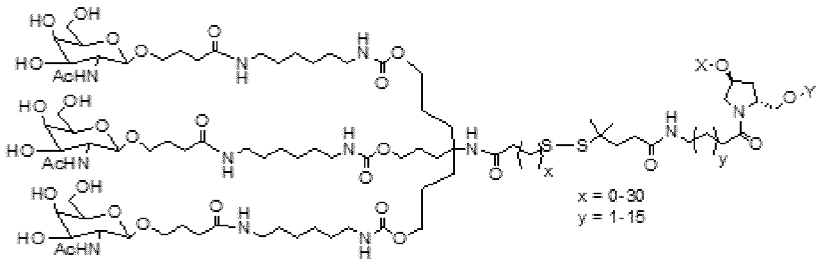
(Формула XXIV),



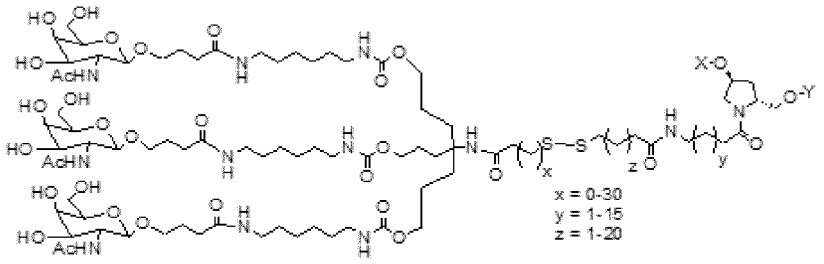
(Формула XXV),



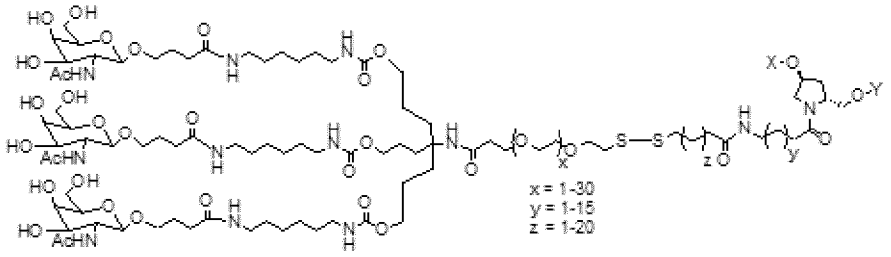
(Формула XXVI),



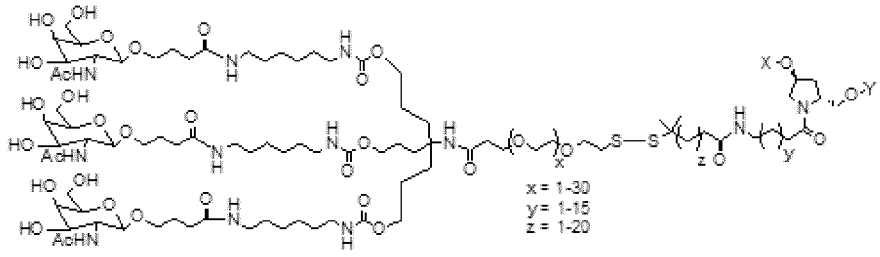
(Формула XXVII),



(Формула XXVIII),



(Формула XXIX) и



(Формула XXX),

когда один из X или Y представляет собой олигонуклеотид, другой представляет собой водород.

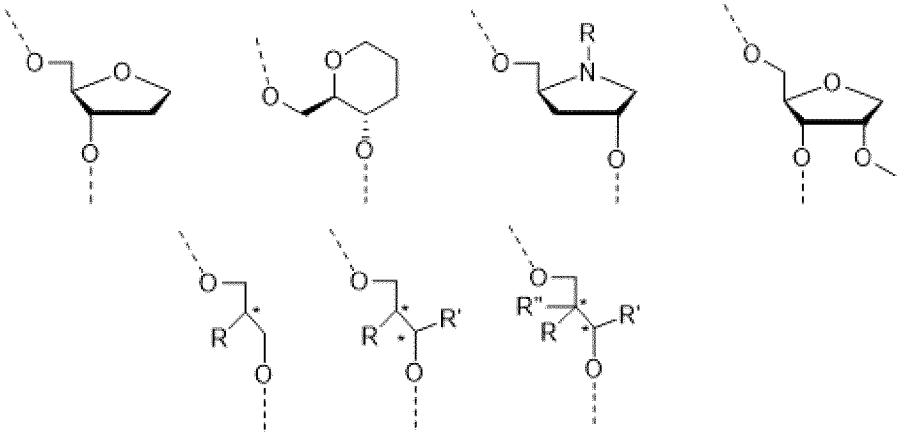
E. *Термически дестабилизирующие модификации*

В конкретных вариантах осуществления, молекулу дцРНК можно оптимизировать для РНК-интерференции посредством включения термически дестабилизирующих модификаций в области затравки антисмысловой цепи (т.е., в положениях 2-9 5’-конца антисмысловой цепи) для уменьшения или ингибирования неспецифического сайленсинга генов. Открыто, что дцРНК с антисмысловой цепью, содержащей по меньшей мере одну термически дестабилизирующую модификацию дуплекса в пределах первых 9 положений нуклеотидов, считая с 5’-конца, антисмысловой цепи, имеют уменьшенную активность неспецифического сайленсинга генов. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять или более) термически дестабилизирующую модификацию дуплекса в пределах первых 9 положений нуклеотидов 5’-области антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько термически дестабилизирующая модификация(и) дуплекса локализована/локализованы в положениях 2-9, или предпочтительно, положениях 4-8, от 5’-конца антисмысловой цепи. В некоторых

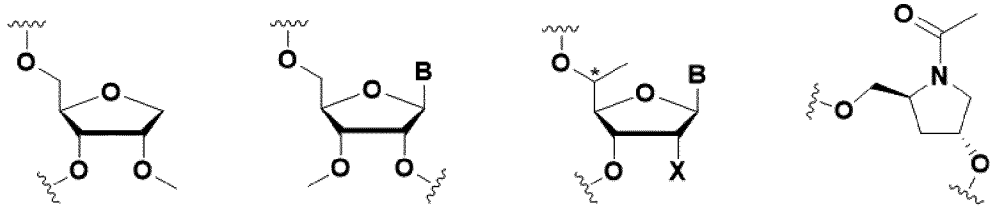
дополнительных вариантах осуществления, термически дестабилизирующая модификация(и) дуплекса локализована/локализованы в положении 6, 7 или 8 от 5’-конца антисмысловой цепи. В некоторых дополнительных вариантах осуществления, термически дестабилизирующая модификация дуплекса локализована в положении 7 от 5’-конца антисмысловой цепи. Термин «термически дестабилизирующая модификация(и)» включает модификацию(и), которые могут приводить к образованию дцРНК с более низкой общей температурой плавления (Tm) (предпочтительно, Tm на один, два, три, или четыре градуса ниже, чем Tm дцРНК без наличия такой модификации(й). В некоторых вариантах осуществления, термически дестабилизирующая модификация дуплекса локализована в положении 2, 3, 4, 5 или 9 от 5’-конца антисмысловой цепи.

Термически дестабилизирующие модификации могут включать, но без ограничения, лишенную азотистого основания модификацию; несовпадение с противоположным нуклеотидом на противоположной цепи; и модификацию сахара, такую как 2’-дезокси-модификация или ациклический нуклеотид, например, незапертые нуклеиновые кислоты (UNA) или гликолевая нуклеиновая кислота (GNA).

Иллюстративные лишенные азотистого основания модификации включают, но без ограничения, следующие:



, где R=H, Me, Et или OMe; R’=H, Me, Et или OMe; R”=H, Me, Et или OMe.



Мод.2 (2′-OMe-лишенный азотистого основания спейсер)

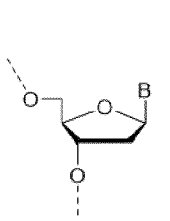
Мод.3 (3′-OMe)

Мод.4 (5′-Me) X = OMe, F

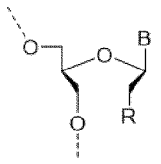
Мод.5 (Нур-спейсер)

, где B представляет собой модифицированное или немодифицированное нуклеиновое основание.

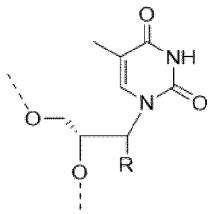
Иллюстративные модификации сахара включают, но без ограничения, следующие:



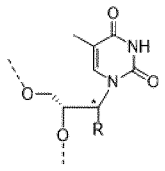
2′-дезокси



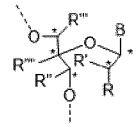
незапертая нуклеиновая кислота
R = H, OH, O-алкил



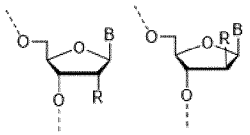
гликолевая нуклеиновая кислота
R = H, OH, O-алкил



гликолевая нуклеиновая кислота
R = H, OH, O-алкил



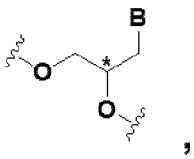
незапертая нуклеиновая кислота
R = H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-алкил, NH_2, NHMe, NMe_2
R′ = H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-алкил, NH_2, NHMe, NMe_2
R″ = H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-алкил, NH_2, NHMe, NMe_2
R‴ = H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-алкил, NH_2, NHMe, NMe_2
R⁗ = H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-алкил, NH_2, NHMe, NMe_2



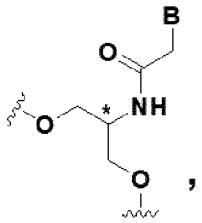
R = H, метил, этил

, где B представляет собой модифицированное или немодифицированное нуклеиновое основание.

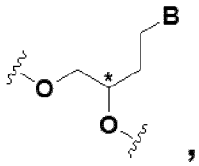
В некоторых вариантах осуществления, термически дестабилизирующая модификация дуплекса выбрана из группы, состоящей из:



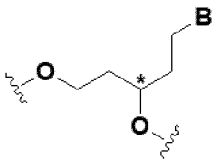
,



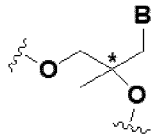
,



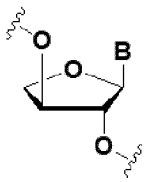
,



,

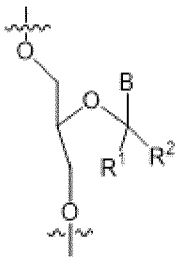
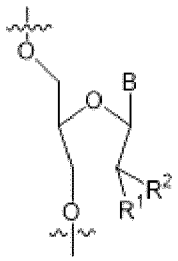
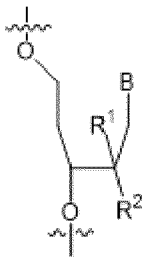
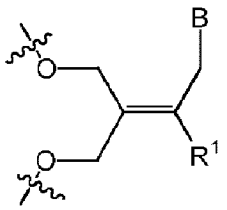
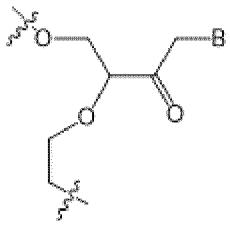


и



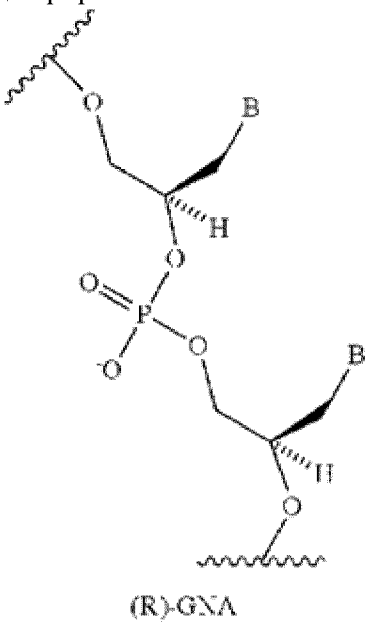
, где B представляет собой модифицированное или немодифицированное нуклеиновое основание, и звездочка на каждой структуре представляет собой *R*, *S* или *рацемический*.

Термин «ациклический нуклеотид» относится к любому нуклеотиду, имеющей ациклический сахар рибозу, например, где любая из связей между атомами углерода рибозы (например, C1’-C2’, C2’-C3’, C3’-C4’, C4’-O4’ или C1’-O4’) отсутствует, или по меньшей мере один из атомов углерода или кислорода рибозы (например, C1’, C2’, C3’, C4’ или O4’), независимо или в комбинации, отсутствуют в нуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления, ациклический нуклеотид представляет собой





или


где B представляет собой модифицированное или немодифицированное нуклеиновое основание, R^1 и R^2 независимо представляют собой H, галоген, OR_3 или алкил; и R_3 представляет собой H, алкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил или сахар). Термин «UNA» относится к незапертой ациклической нуклеиновой кислоте, где какая-либо из связей сахара удалена, с формированием незапертого остатка «сахара». В одном примере, UNA также включает мономеры с удаленными связями между C1'-C4' (т.е., ковалентной углерод-кислород-углеродной связью между C1' и C4'-атомами углерода). В другом примере, связь C2'-C3' (т.е. ковалентная углерод-углеродная связь между C2' и C3'-атомами углерода) сахара удалена (см. Mikhailov et. al., Tetrahedron Letters, 26 (17): 2059 (1985); и Fluiter et al., Mol. Biosyst., 10: 1039 (2009), полное содержание которых, таким образом, приведено посредством ссылки). Ациклическое производное обеспечивает более сильную гибкость остова без влияния на спаривания по Уотсону-Крику. Ациклический нуклеотид может являться связанными посредством 2'-5'- или 3'-5'-связи.

Термин «GNA» относится к гликолевой нуклеиновой кислоте, представляющей собой полимер, сходный с ДНК или РНК, но отличающийся по составу его «остова» тем, что состоит из повторяющихся глицериновых единиц, связанных посредством фосфодиэфирных связей:

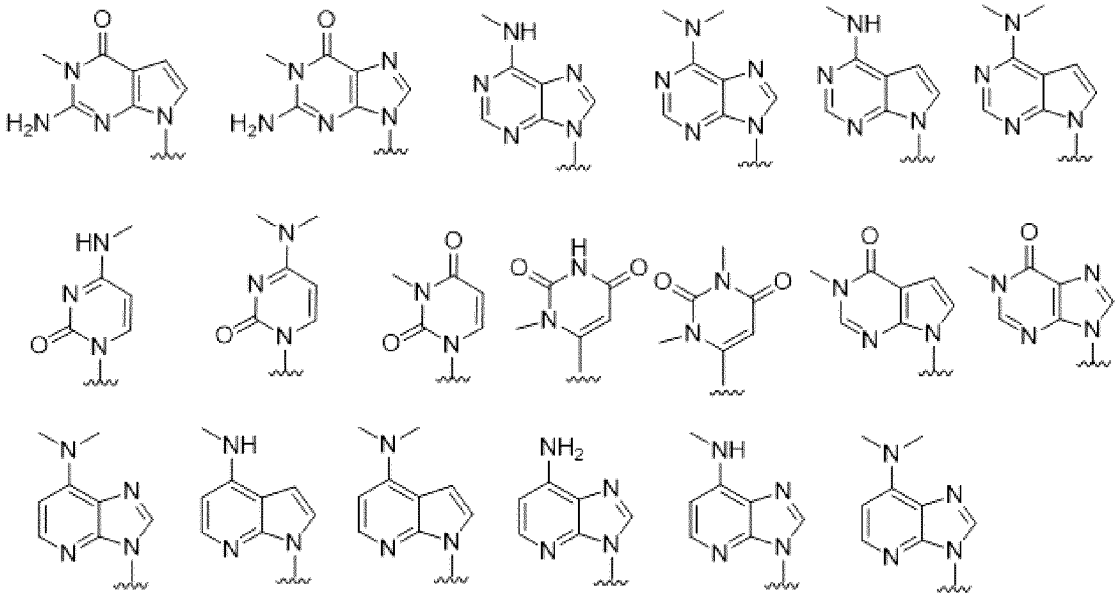


(R)-GNA

Термически дестабилизирующая модификация дуплекса может представлять собой несовпадения (т.е., некомплементарные пары оснований) между термически

дестабилизирующим нуклеотидом и противоположным нуклеотидом на противоположной цепи внутри дуплекса дцРНК. Иллюстративные несовпадающие пары оснований включают G:G, G:A, G:U, G:T, A:A, A:C, C:C, C:U, C:T, U:U, T:T, U:T или их комбинации. Другие несовпадения спаривания оснований, известные в данной области, также являются пригодными по настоящему изобретению. Несовпадение может возникать между нуклеотидами, представляющими собой либо природные нуклеотиды, либо модифицированные нуклеотиды, т.е., несовпадение спаривания оснований может возникать между нуклеиновыми основаниями из соответствующих нуклеотидов, независимо от модификаций сахаров рибозы нуклеотидов. В конкретных вариантах осуществления, молекула дцРНК содержит по меньшей мере одно нуклеиновое основание в несовпадающем спаривании, представляющее собой 2'-дезоксинуклеиновое основание; например, 2'-дезоксинуклеиновое основание находится в смысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, термически дестабилизирующая модификация дуплекса в области затравки антисмысловой цепи включает нуклеотиды с нарушенным образованием W-C H-связей с комплементарным основанием на мРНК-мишени, такие как:

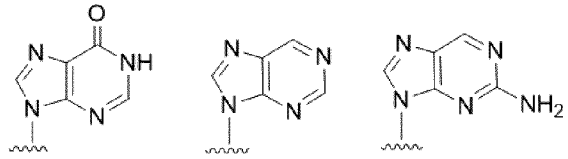


Больше примеров лишенного азотистого основания нуклеотида, модификаций ациклического нуклеотида (включая UNA и GNA) и модификаций несовпадения подробно описаны в WO 2011/133876, полное содержание которой приведено в настоящем описании посредством ссылки.

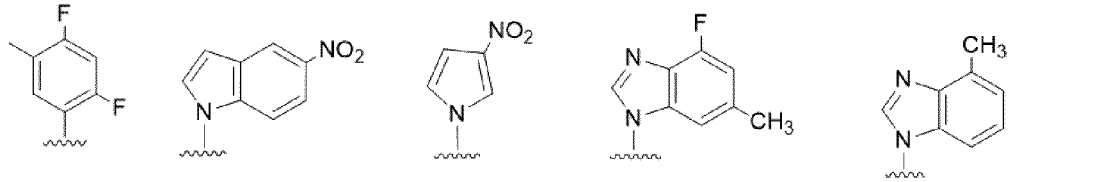
Термически дестабилизирующие модификации могут также включать универсальное основание с уменьшенной или уничтоженной способностью формировать водородные связи с противоположными основаниями и фосфатные модификации.

В некоторых вариантах осуществления, термически дестабилизирующая модификация дуплекса включает нуклеотиды с неканоническими основаниями, такие как, но без ограничения, модификации нуклеиновых оснований с нарушенной или полностью утраченной способностью формировать водородные связи с основаниями на

противоположной цепи. Эти модификации нуклеиновых оснований оценивали по дестабилизации центральной области дуплекса дцРНК, как описано в WO 2010/0011895, полное содержание которой приведено в настоящем описании посредством ссылки. Иллюстративные модификации нуклеиновых оснований представляют собой:

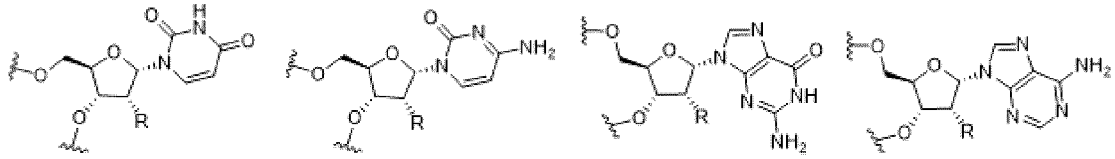


инозин небуларин 2-аминопурин



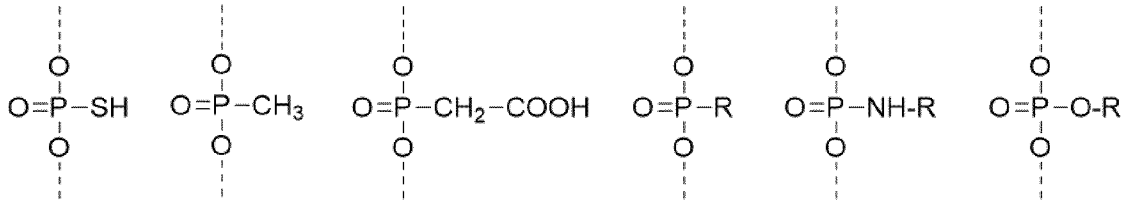
2,4-дифтортолуол 5-нитроиндол 3-нитропиррол 4-фтор-6-метилбензимидазол 4-метилбензимидазол

В некоторых вариантах осуществления, термически дестабилизирующая модификация дуплекса в области затравки антисмысловой цепи включает один или несколько α-нуклеотидов, комплементарных основанию в мРНК-мишени, таких как:



, где R представляет собой H, OH, OCH_3, F, NH_2, NHMe, NMe_2 или O-алкил.

Иллюстративные модификации фосфата, как известно, уменьшающие термостабильность дуплексов дцРНК, по сравнению с природными фосфодиэфирными связями, представляют собой:



R = алкил

Алкил для группы R может представлять собой C_1-C_6алкил. Конкретные алкилы для группы R включают, но без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, пентил и гексил.

Как известно специалисту в данной области, с учетом того, что функциональной ролью нуклеиновых оснований является определение специфичности средства для РНКи по настоящему изобретению, в то время как модификации нуклеиновых оснований можно осуществлять различными способами, как описано в настоящем описании, например, для введения дестабилизирующих модификаций в средство для РНКи по настоящему

изобретению, например, для цели усиления специфического эффекта, относительно неспецифического эффекта, диапазон модификаций, доступных и, как правило, присутствующих в средствах для РНКи по настоящему изобретению, проявляет тенденцию являться намного больше для не относящихся к нуклеиновым основаниям модификаций, например, модификаций сахарных групп или фосфатных остовов полирибонуклеотидов. Такие модификации более подробно описаны в других разделах настоящего описания и явно предусмотрены для средств для РНКи по настоящему изобретению, имеющих либо нативные нуклеиновые основания, либо модифицированные нуклеиновые основания, как описано выше или в другом месте в настоящем описании.

В дополнение к антисмысловой цепи, содержащей термически дестабилизирующую модификацию, дцРНК может также содержать одну или несколько стабилизирующих модификаций. Например, дцРНК может содержать по меньшей мере две (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более) стабилизирующих модификаций. Без ограничений, все стабилизирующие модификации могут присутствовать на одной цепи. В некоторых вариантах осуществления, как смысловая, так и антисмысловая цепи содержат по меньшей мере две стабилизирующие модификации. Стабилизирующая модификация может встречаться в любом нуклеотиде смысловой цепи или антисмысловой цепи. Например, стабилизирующая модификация может встречаться в каждом нуклеотиде на смысловой цепи или антисмысловой цепи; каждая стабилизирующая модификация может встречаться в чередующемся паттерне на смысловой цепи или антисмысловой цепи; или смысловая цепь или антисмысловая цепь содержит обе стабилизирующие модификации в чередующемся паттерне. Чередующийся паттерн стабилизирующих модификаций на смысловой цепи может являться одинаковым или отличным от антисмысловой цепи, и чередующийся паттерн стабилизирующих модификаций на смысловой цепи может иметь сдвиг, относительно чередующегося паттерна стабилизирующих модификаций на антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере две (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более) стабилизирующих модификаций. Без ограничений, стабилизирующая модификация в антисмысловой цепи может присутствовать в любых положениях.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит стабилизирующие модификации в положениях 2, 6, 8, 9, 14, и 16 от 5’-конца. В некоторых других вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит стабилизирующие модификации в положениях 2, 6, 14 и 16 от 5’-конца. В некоторых других вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит стабилизирующие модификации в положениях 2, 14 и 16 от 5’-конца.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере одну стабилизирующую модификацию, соседнюю с дестабилизирующей модификацией. Например, стабилизирующая модификация может представлять собой нуклеотид на 5’-конце или 3’-конце дестабилизирующей модификации, т.е., в положении -

1 или +1 от положения дестабилизирующей модификации. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит стабилизирующую модификацию на каждом из 5'-конца и 3'-конца дестабилизирующей модификации, т.е., в положениях -1 и +1 от положения дестабилизирующей модификации.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере две стабилизирующие модификации на 3'-конце дестабилизирующей модификации, т.е., в положениях +1 и +2 от положения дестабилизирующей модификации.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит по меньшей мере две (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более) стабилизирующих модификаций. Без ограничений, стабилизирующая модификация в смысловой цепи может присутствовать в любых положениях. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит стабилизирующие модификации в положениях 7, 10 и 11 от 5'-конца. В некоторых других вариантах осуществления, смысловая цепь содержит стабилизирующие модификации в положениях 7, 9, 10 и 11 от 5'-конца. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит стабилизирующие модификации в положениях, противоположных или комплементарных положениям 11, 12 и 15 антисмысловой цепи, считая от 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых других вариантах осуществления, смысловая цепь содержит стабилизирующие модификации в положениях, противоположных или комплементарных положениям 11, 12, 13 и 15 антисмысловой цепи, считая от 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит блок из двух, трех или четырех стабилизирующих модификаций.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь не содержит стабилизирующую модификацию в положении, противоположном или комплементарном термически дестабилизирующей модификации дуплекса в антисмысловой цепи.

Иллюстративные термически стабилизирующие модификации включают, но без ограничения, 2'-фтор-модификации. Другие термически стабилизирующие модификации включают, но без ограничения, LNA.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК по настоящему изобретению содержит по меньшей мере четыре (например, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более) 2'-фтор-нуклеотидов. Без ограничений, все 2'-фтор-нуклеотиды могут присутствовать на одной цепи. В некоторых вариантах осуществления, как смысловая, так и антисмысловая цепи содержат по меньшей мере два 2'-фтор-нуклеотида. 2'-фтор-модификация может встречаться в любом нуклеотиде смысловой цепи или антисмысловой цепи. Например, 2'-фтор-модификация может встречаться в каждом нуклеотиде на смысловой цепи или антисмысловой цепь; каждая 2'-фтор-модификация может встречаться в чередующемся паттерне на смысловой цепи или антисмысловой цепи; или смысловая цепь или антисмысловая цепь содержит обе 2'-фтор-модификации в чередующемся паттерне. Чередующийся паттерн 2'-фтор-модификаций на смысловой цепи может являться одинаковым или отличным от антисмысловой цепи, и чередующийся паттерн 2'-

фтор-модификаций на смысловой цепи может иметь сдвиг, относительно чередующегося паттерна 2’-фтор-модификаций на антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере два (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более) 2’-фтор-нуклеотидов. Без ограничения, 2’-фтор-модификация в антисмысловой цепи может присутствовать в любых положениях. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит 2’-фтор-нуклеотиды в положениях 2, 6, 8, 9, 14 и 16 от 5’-конца. В некоторых других вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит 2’-фтор-нуклеотиды в положениях 2, 6, 14 и 16 от 5’-конца. В некоторых других вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит 2’-фтор-нуклеотиды в положениях 2, 14 и 16 от 5’-конца.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один 2’-фтор-нуклеотид, соседний с дестабилизирующей модификацией. Например, 2’-фтор-нуклеотид может представлять собой нуклеотид на 5’-конце или 3’-конце дестабилизирующей модификации, т.е., в положении -1 или +1 от положения дестабилизирующей модификации. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит 2’-фтор-нуклеотид на каждом из 5’-конца и 3’-конца дестабилизирующей модификации, т.е., в положениях -1 и +1 от положения дестабилизирующей модификации.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере два 2’-фтор-нуклеотида на 3’-конце дестабилизирующей модификации, т.е., в положениях +1 и +2 от положения дестабилизирующей модификации.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит по меньшей мере два (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более) 2’-фтор-нуклеотидов. Без ограничений, 2’-фтор-модификация в смысловой цепи может присутствовать в любых положениях. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит 2’-фтор-нуклеотиды в положениях 7, 10 и 11 от 5’-конца. В некоторых других вариантах осуществления, смысловая цепь содержит 2’-фтор-нуклеотиды в положениях 7, 9, 10 и 11 от 5’-конца. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит 2’-фтор-нуклеотиды в положениях, противоположных или комплементарных положениям 11, 12 и 15 антисмысловой цепи, считая от 5’-конца антисмысловой цепи. В некоторых других вариантах осуществления, смысловая цепь содержит 2’-фтор-нуклеотиды в положениях, противоположных или комплементарных положениям 11, 12, 13 и 15 антисмысловой цепи, считая от 5’-конца антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит блок из двух, трех или четырех 2’-фтор-нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь не содержит 2’-фтор-нуклеотид в положении, противоположном или комплементарном термически дестабилизирующей модификации дуплекса в антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению содержит 21 нуклеотид (н.) смысловой цепи и 23 нуклеотида (н.)

антисмысловой цепи, где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид, где по меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид встречается в области затравки антисмысловой цепи (т.е., в положении 2-9 5'-конца антисмысловой цепи), где один конец дцРНК является тупым, в то время как другой конец содержит 2 н. выступающий конец, и где дцРНК, необязательно, дополнительно имеет по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять, шесть или все семь) из следующих характеристик: (i) антисмысловая цепь содержит 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) антисмысловая цепь содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая цепь является конъюгированной с лигандом; (iv) смысловая цепь содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (v) смысловая цепь содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (vi) дцРНК содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; и (vii) дцРНК содержит тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи. Предпочтительно, 2 н. выступающий конец находится на 3'-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, каждый нуклеотид в смысловой цепи и антисмысловой цепи молекулы дцРНК может являться модифицированным. Каждый нуклеотид может являться модифицированным с использованием одинаковой или отличной модификации, которая может включать одно или несколько изменений одного или нескольких из несвязанных атомов кислорода фосфата или одного или нескольких из связанных атомов кислорода фосфата; изменение составляющих сахара рибозы, например, 2'-гидроксила на сахаре рибозе; полную замену фосфатной группы на «дефосфо»-линкеры; модификацию или замену природного основания; и замену или модификацию рибозо-фосфатного остова.

Поскольку нуклеиновые кислоты представляют собой полимеры из субъединиц, многие из модификаций встречаются в положении, которое повторяется в нуклеиновой кислоте, например, модификация основания или фосфатной группы, или несвязанного О фосфатной группы. В некоторых случаях, модификация может встречаться во всех из рассматриваемых положений в нуклеиновой кислоте, но во многих случаях может не встречаться. В качестве примера, модификация может встречаться только в 3'- или 5'-концевом положении, может встречаться только в концевой области, например, в положении концевого нуклеотида или в последних 2, 3, 4, 5 или 10 нуклеотидах цепи. Модификация может встречаться в области двойной цепи, в области одинарной цепи или в обеих. Модификация может встречаться только в области двойной цепи РНК или может встречаться только в области одинарной цепи РНК. Например, фосфоротиоатная модификация в положении несвязанного О может встречаться только на одном или обоих концах, может встречаться только в концевой области, например, в положении концевого нуклеотида или в последних 2, 3, 4, 5 или 10 нуклеотидах цепи, или может встречаться в областях двойной цепи и одинарной цепи, в частности, на концах. 5'-конец или концы могут являться фосфорилированными.

Может являться возможным, например, для улучшения стабильности, включать конкретные основания в выступающие концы, или включать модифицированные нуклеотиды или суррогаты нуклеотидов, в одноцепочечные выступающие концы, например, в выступающий 5'- или 3'-конец, или в оба. Например, может являться желательным включать пуриновые нуклеотиды в выступающие концы. В некоторых вариантах осуществления, все или некоторые из оснований в 3'- или 5'-выступающем конце могут являться модифицированными, например, с использованием модификации, описанной в настоящем описании. Модификации могут включать, например, использование модификаций в 2'-положении сахара рибозы с использованием модификаций, которые известны в данной области, например, использование дезоксирибонуклеотидов, 2'-дезокси-2'-фтор- (2'-F) или 2'-O-метил-модифицированных, вместо рибосахара нуклеинового основания, и модификации в фосфатной группе, например, фосфоротиоатные модификации. Выступающие концы не обязательно должны являться гомологичными последовательности-мишени.

В некоторых вариантах осуществления, каждый остаток смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо является модифицированным с использованием LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтила, 2'-O-метил, 2'-O-аллил, 2'-C-аллил, 2'-дезокси или 2'-фтор. Цепи могут содержать более одной модификации. В некоторых вариантах осуществления, каждый остаток смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо является модифицированным с использованием 2'-O-метил или 2'-фтор. Следует понимать, что эти модификации присутствуют в дополнение к по меньшей мере одной термически дестабилизирующей модификации дуплекса, присутствующей в антисмысловой цепи.

По меньшей мере две различных модификации, как правило, присутствуют на смысловой цепи и антисмысловой цепи. Эти две модификации могут представлять собой 2'-дезокси, 2'-O-метил или 2'-фтор-модификации, ациклические нуклеотиды или другие. В некоторых вариантах осуществления, каждая из смысловой цепи и антисмысловой цепи содержит два различно модифицированных нуклеотида, выбранных из 2'-O-метил или 2'-дезокси. В некоторых вариантах осуществления, каждый остаток смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо является модифицированным с использованием 2'-O-метил-нуклеотида, 2'-дезоксинуклеотида, 2′-дезокси-2'-фтор-нуклеотида, 2'-O-N-метилацетамидо (2'-O-NMA)-нуклеотида, 2'-O-диметиламиноэтоксиэтил (2'-O-DMAEOE)-нуклеотида, 2'-O-аминопропил (2'-O-AP)-нуклеотида или 2'-ара-F нуклеотида. И снова, следует понимать, что эти модификации присутствуют в дополнение к по меньшей мере одной термически дестабилизирующей модификации дуплекса, присутствующей в антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению содержит модификации из чередующегося паттерна, конкретно в областях B1, B2, B3, B1', B2', B3', B4'. Термин «чередующийся мотив» или «альтернативный паттерн», в рамках изобретения, относится к мотиву, имеющему одну или несколько модификаций, где каждая модификация встречается на чередующихся нуклеотидах одной цепи.

Чередующийся нуклеотид может относиться к одной на каждый второй нуклеотид или к одной на каждые три нуклеотида, или к сходному паттерну. Например, если каждый из A, B и C представляет один тип модификации для нуклеотида, чередующийся мотив может представлять собой «ABABABABABAB…», «AABBAABBAABB…», «AABAABAABAAB…», «AAABAAABAAAB…», «AAABBBAAABBB…» или «ABCABCABCABC…» и т.д.

Типы модификаций, содержащихся в чередующемся мотиве, могут являться одинаковыми или различными. Например, если каждый из A, B, C, D представляет один тип модификации в нуклеотиде, чередующийся паттерн, т.е., модификации в каждом втором нуклеотиде, может являться таким же, но каждую из смысловой цепи или антисмысловой цепи можно выбирать из нескольких возможностей модификаций в пределах чередующегося мотива, таких как «ABABAB…», «ACACAC…» «BDBDBD…» или «CDCDCD…» и т.д.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению содержит паттерн модификации для чередующегося мотива на смысловой цепи, который сдвинут относительно паттерна модификации для чередующегося мотива на антисмысловой цепи. Сдвиг может быть таким, что модифицированная группа нуклеотидов смысловой цепи соответствует отлично модифицированной группе нуклеотидов антисмысловой цепи, и наоборот. Например, смысловая цепь, при спаривании с антисмысловой цепью в дуплексе дцРНК, чередующийся мотив в смысловой цепи может начинаться с «ABABAB» от 5’-3’ цепи, и чередующийся мотив в антисмысловой цепи может начинаться с «BABABA» от 3’-5’ цепи внутри области дуплекса. В качестве другого примера, чередующийся мотив в смысловой цепи может начинаться с «AABBAABB» с 5’-3’ цепи, и чередующийся мотив в антисмысловой цепи может начинаться с «BBAABBAA» от 3’-5’ цепи внутри области дуплекса, так что присутствует полный или частичный сдвиг паттернов модификаций между смысловой цепью и антисмысловой цепью.

Молекула дцРНК по настоящему изобретению может дополнительно содержать по меньшей мере одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь. Модификация фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи может встречаться в любом нуклеотиде смысловой цепи или антисмысловой цепи, или обеих, в любом положении цепи. Например, модификация межнуклеотидной связи может встречаться в каждом нуклеотиде на смысловой цепи или антисмысловой цепи; каждая модификация межнуклеотидной связи может встречаться в чередующемся паттерне на смысловой цепи или антисмысловой цепи; или смысловая цепь или антисмысловая цепь содержит обе модификации межнуклеотидной связи в чередующемся паттерне. Чередующийся паттерн модификации межнуклеотидной связи на смысловой цепи может являться одинаковым или отличным от антисмысловой цепи, и чередующийся паттерн модификации межнуклеотидной связи на смысловой цепи может иметь сдвиг, относительно чередующегося паттерна модификации межнуклеотидной связи на антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК содержит фосфоротиоатную или метилфосфонатную модификацию межнуклеотидной связи в области выступающего конца. Например, область выступающего конца содержит два нуклеотида, имеющих фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь между двумя нуклеотидами. Модификации межнуклеотидной связи также можно осуществлять для связывания нуклеотидов выступающего конца с концевыми спаренными нуклеотидами внутри области дуплекса. Например, по меньшей мере 2, 3, 4 или все из нуклеотидов выступающего конца могут являться связанными посредством фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидней связи, и необязательно, могут присутствовать дополнительные фосфоротиоатные или метилфосфонатные межнуклеотидные связи, связывающие нуклеотид выступающего конца со спаренным нуклеотидом, который является следующим от нуклеотида выступающего конца. Например, могут присутствовать по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между концевыми тремя нуклеотидами, в которых два из трех нуклеотидов представляют собой нуклеотиды выступающих концов, и третий представляет собой спаренный нуклеотид, следующий от нуклеотида выступающего конца. Предпочтительно, эти три концевые нуклеотида могут присутствовать на 3’-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь молекулы дцРНК содержит 1-10 блоков из от двух до десяти фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей помещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная смысловая цепь спарена с антисмысловой цепью, содержащей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, содержащей либо фосфоротиоатную, либо метилфосфонатную, либо фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь молекулы дцРНК содержит два блока из двух фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей помещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, содержащей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, содержащей либо фосфоротиоатную, либо метилфосфонатную, либо фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь молекулы дцРНК содержит два блока из трех фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных

межнуклеотидных связей помещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, содержащей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, содержащей либо фосфоротиоатную, либо метилфосфонатную, либо фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь молекулы дцРНК содержит два блока из четырех фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей помещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, содержащей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловая цепь содержащей либо фосфоротиоатную, либо метилфосфонатную, либо фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь молекулы дцРНК содержит два блока из пяти фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей помещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, содержащей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, содержащей либо фосфоротиоатную, либо метилфосфонатную, либо фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь молекулы дцРНК содержит два блока из шести фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей помещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, содержащей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, содержащей либо фосфоротиоатную, либо метилфосфонатную, либо фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь молекулы дцРНК содержит два блока из семи фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей помещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, содержащей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, содержащей либо фосфоротиоатную, либо метилфосфонатную, либо фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь молекулы дцРНК содержит два блока из восьми фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фосфатных межнуклеотидных связей, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей помещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, содержащей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, содержащей либо фосфоротиоатную, либо метилфосфонатную, либо фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь молекулы дцРНК содержит два блока из девяти фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3 или 4 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей помещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая цепь спарена со смысловой цепью, содержащей любую комбинацию фосфоротиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или антисмысловой цепью, содержащей либо фосфоротиоатную, либо метилфосфонатную, либо фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит одну или несколько фосфоротиоатных или метилфосфонатных модификаций межнуклеотидной связи в положениях 1-10 из концевого положения(й) смысловой или антисмысловой цепи. Например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов могут являться связанными посредством фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи на одном конце или обоих концах смысловой или антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит одну или несколько фосфоротиоатных или метилфосфонатных модификаций межнуклеотидной связи в положениях 1-10 из внутренней области дуплекса каждой из смысловой или антисмысловой цепи. Например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов могут являться связанными посредством фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в положении 8-16 области дуплекса, считая от 5’-конца смысловой цепи; молекула дцРНК может, необязательно, дополнительно содержать одну или несколько фосфоротиоатных или метилфосфонатных модификаций межнуклеотидной связи в положениях 1-10 из концевого положения(й).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит от одной до пяти фосфоротиоатных или метилфосфонатных модификаций межнуклеотидной связи(и) в положениях 1-5 и от одной до пяти фосфоротиоатных или метилфосфонатных модификаций межнуклеотидной связи(и) в положениях 18-23 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и от одной до пяти фосфоротиоатных или метилфосфонатных модификаций межнуклеотидной связи в

положениях 1 и 2, и от одной до пяти в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1-5 и одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и две фосфоротиоатных или метилфосфонатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1-5, и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1-5 и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1-5, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1-5, и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1-5, и одну в положениях 18-23 смысловой цепи

(считая от 5’-конца), и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1-5 (считая от 5’-конца) смысловой цепи, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1-5 (считая от 5’-конца) смысловой цепи, и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1-5, и одну в положениях 18-23 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1-5 и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1-5 и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положении 1 и 2, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 20 и 21 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и одну

фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 1 и одну в положении 21 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 1, и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 21 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 20 и 21 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положении 21 и 22 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 1, и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 21 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 1, и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 21 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 21 и 22 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 22 и 23 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 1, и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 21 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 1, и одну фосфоротиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 21 смысловой цепи (считая от 5’-конца), и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и две фосфоротиоатных модификации межнуклеотидной связи в положениях 23 и 23 антисмысловой цепи (считая от 5’-конца).

В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению содержит паттерн хиральных центров остова. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 5

межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 6 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 7 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 8 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 9 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 10 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 11 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 12 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 13 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 14 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 15 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 16 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 17 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 18 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 19 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 8 межнуклеотидных связей в Rp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 7 межнуклеотидных связей в Rp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 6 межнуклеотидных связей в Rp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 5 межнуклеотидных связей в Rp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 4 межнуклеотидных связи в Rp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 3 межнуклеотидных связи в Rp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн

хиральных центров остова содержит не более чем 2 межнуклеотидных связи в Rp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 1 межнуклеотидную связь в Rp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 8 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными (в качестве неограничивающего примера, фосфодиэфир). В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 7 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 6 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 5 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 4 межнуклеотидных связи, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 3 межнуклеотидных связи, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 2 межнуклеотидных связи, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит не более чем 1 межнуклеотидную связь, которая не является хиральной. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 10 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не более чем 8 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 11 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не более чем 7 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 12 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не более чем 6 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 13 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не более чем 6 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 14 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не более чем 5 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, обычный паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 15 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не более чем 4 межнуклеотидных связи, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, межнуклеотидные связи в Sp-конфигурации являются, необязательно, непрерывными или не непрерывными. В некоторых вариантах осуществления, межнуклеотидные связи в Rp-конфигурации являются, необязательно, непрерывными или не непрерывными. В некоторых вариантах

осуществления, межнуклеотидные связи, которые не являются хиральными являются, необязательно, непрерывными или не непрерывными.

В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению содержит блок, представляющий собой стереохимический блок. В некоторых вариантах осуществления, блок представляет собой Rp-блок, в котором каждая межнуклеотидная связь из блока представляет собой Rp. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок представляет собой Rp-блок. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок представляет собой Rp-блок. В некоторых вариантах осуществления, блок представляет собой Sp-блок, в котором каждая межнуклеотидная связь из блока представляет собой Sp. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок представляет собой Sp-блок. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок представляет собой Sp-блок. В некоторых вариантах осуществления, представленные олигонуклеотиды содержат как Rp-, так и Sp-блоки. В некоторых вариантах осуществления, представленные олигонуклеотиды содержат один или несколько Rp-, но не Sp-блоков. В некоторых вариантах осуществления, представленные олигонуклеотиды содержат один или несколько Sp-, но не Rp-блоков. В некоторых вариантах осуществления, представленные олигонуклеотиды содержат один или несколько PO-блоков, где каждая межнуклеотидная связь представляет собой природную фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению содержит 5'-блок, который представляет собой Sp-блок, где каждая группа сахара содержит 2'-F-модификацию. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок представляет собой Sp-блок, где каждая из межнуклеотидных связей представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, и каждая группа сахара содержит 2'-F-модификацию. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок представляет собой Sp-блок, где каждая из межнуклеотидных связей представляет собой фосфоротиоатную связь, и каждая группа сахара содержит 2'-F-модификацию. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок содержит 4 или более нуклеозидных звеньев. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок содержит 5 или более нуклеозидных звеньев. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок содержит 6 или более нуклеозидных звеньев. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок содержит 7 или более нуклеозидных звеньев. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок представляет собой Sp-блок, где каждая группа сахара содержит 2'-F-модификацию. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок представляет собой Sp-блок, где каждая из межнуклеотидных связей представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, и каждая группа сахара содержит 2'-F-модификацию. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок представляет собой Sp-блок, где каждая из межнуклеотидных связей представляет собой фосфоротиоатную связь, и каждая группа сахара содержит 2'-F-модификацию. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок содержит 4 или более нуклеозидных звеньев. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок содержит 5 или более нуклеозидных звеньев. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок содержит 6 или более нуклеозидных звеньев.

В некоторых вариантах осуществления, 3’-блок содержит 7 или более нуклеозидных звеньев.

В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению содержит некоторый тип нуклеозида в области, или за олигонуклеотидом следует конкретный тип межнуклеотидной связи, например, природная фосфатная связь, модифицированная межнуклеотидная связь, Rp-хиральная межнуклеотидная связь, Sp-хиральная межнуклеотидная связь и т.д. В некоторых вариантах осуществления, за A следует Sp. В некоторых вариантах осуществления, за A следует Rp. В некоторых вариантах осуществления, за A следует природная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления, за U следует Sp. В некоторых вариантах осуществления, за U следует Rp. В некоторых вариантах осуществления, за U следует природная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления, за C следует Sp. В некоторых вариантах осуществления, за C следует Rp. В некоторых вариантах осуществления, за C следует природная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления, за G следует Sp. В некоторых вариантах осуществления, за G следует Rp. В некоторых вариантах осуществления, за G следует природная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления, за C и U следует Sp. В некоторых вариантах осуществления, за C и U следует Rp. В некоторых вариантах осуществления, за C и U следует природная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления, за A и G следует Sp. В некоторых вариантах осуществления, за A и G следует Rp.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению содержит несовпадение(я) с мишенью, в дуплексе, или их комбинации. Несовпадение может возникать в области выступающего конца или области дуплекса. Пары оснований можно ранжировать на основании их склонности способствовать диссоциации или плавлению (например, на свободной энергии связывания или диссоциации конкретного спаривания, простейшим способом является проверка пар на основании индивидуальных пар, хотя можно использовать также анализ следующего соседа или сходный анализ). В отношении стимуляции диссоциации: A:U является более предпочтительным, чем G:C; G:U является более предпочтительным, чем G:C; и I:C является более предпочтительным, чем G:C (I=инозин). Несовпадения, например, неканонические или отличные от канонических спаривания (как описано в другом месте в настоящем описании), являются более предпочтительными, чем канонические (A:T, A:U, G:C) спаривания; и спаривания, включающие универсальное основание, являются более предпочтительными, чем канонические спаривания.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению содержит по меньшей мере одну из первых 1, 2, 3, 4 или 5 пар оснований внутри областей дуплекса от 5’-конца антисмысловой цепи, которые могут быть выбраны независимо из группы из: A:U, G:U, I:C и несовпадающих пар, например, неканонических или отличных от канонических спариваний, или спариваний, включающих универсальное основание, чтобы способствовать диссоциации антисмысловой цепи на 5’-конце дуплекса.

В некоторых вариантах осуществления, нуклеотид в положении 1 внутри области дуплекса от 5'-конца в антисмысловой цепи выбран из группы, состоящей из A, dA, dU, U и dT. Альтернативно, по меньшей мере одна из первых 1, 2 или 3 пар оснований внутри области дуплекса от 5'-конца антисмысловой цепи представляет собой пару оснований AU. Например, первая пара оснований внутри области дуплекса от 5'-конца антисмысловой цепи представляет собой пару оснований AU.

Обнаружено, что введение 4'-модифицированного или 5'-модифицированного нуклеотида в 3'-конец фосфодиэфирной (PO), фосфоротиоатной (PS) или фосфородитиоатной (PS2) связи динуклеотида в любом положении одноцепочечного или двухцепочечного олигонуклеотида может оказывать стерический эффект на межнуклеотидную связь и, таким образом, защищать или стабилизировать ее против нуклеаз.

В некоторых вариантах осуществления, 5'-модифицированный нуклеозид введен на 3'-конце динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной миРНК. Например, 5'-алкилированный нуклеозид может быть введен на 3'-конце динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной миРНК. Алкильная группа в 5'-положении сахара рибозы может представлять собой рацемический или хирально чистый *R*- или *S*-изомер. Иллюстративный 5'-алкилированный нуклеозид представляет собой 5'-метилнуклеозид. 5'-метил может представлять собой либо рацемический, либо хирально чистый *R*- или *S*-изомер.

В некоторых вариантах осуществления, 4'-модифицированный нуклеозид введен на 3'-конце динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной миРНК. Например, 4'-алкилированный нуклеозид может быть введен на 3'-конце динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной миРНК. Алкильная группа в 4'-положении сахара рибозы может представлять собой рацемический или хирально чистый *R*- или *S*-изомер. Иллюстративный 4'-алкилированный нуклеозид представляет собой 4'-метилнуклеозид. 4'-метил может представлять собой либо рацемический, либо хирально чистый *R*- или *S*-изомер. Альтернативно, 4'-*O*-алкилированный нуклеозид может быть введен на 3'-конце динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной миРНК. 4'-*O*-алкил сахара рибозы может представлять собой рацемический или хирально чистый *R*- или *S*-изомер. Иллюстративный 4'-*O*-алкилированный нуклеозид представляет собой 4'-*O*-метилнуклеозид. 4'-*O*-метил может представлять собой либо рацемический, либо хирально чистый *R*- или *S*-изомер.

В некоторых вариантах осуществления, 5'-алкилированный нуклеозид введен в любом положении на смысловой цепи или антисмысловой цепи дцРНК, и такая модификация поддерживает или улучшает активность дцРНК. 5'-алкил может представлять собой либо рацемический, либо хирально чистый *R*- или *S*-изомер. Иллюстративный 5'-алкилированный нуклеозид представляет собой 5'-метилнуклеозид. 5'-метил может представлять собой либо рацемический, либо хирально чистый *R*- или *S*-изомер.

В некоторых вариантах осуществления, 4’-алкилированный нуклеозид введен в любом положении на смысловой цепи или антисмысловой цепи дцРНК, и такая модификация поддерживает или улучшает активность дцРНК. 4’-алкил может представлять собой либо рацемический, либо хирально чистый *R*- или *S*-изомер. Иллюстративный 4’-алкилированный нуклеозид представляет собой 4’-метилнуклеозид. 4’-метил может представлять собой либо рацемический, либо хирально чистый *R*- или *S*-изомер.

В некоторых вариантах осуществления, 4’-*O*-алкилированный нуклеозид введен в любом положении на смысловой цепи или антисмысловой цепи дцРНК, и такая модификация поддерживает или улучшает активность дцРНК. 5’-алкил может представлять собой либо рацемический, либо хирально чистый *R*- или *S*-изомер. Иллюстративный 4’-*O*-алкилированный нуклеозид представляет собой 4’-*O*-метилнуклеозид. 4’-*O*-метил может представлять собой либо рацемический, либо хирально чистый *R*- или *S*-изомер.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению может содержать 2’-5’-связи (с 2’-H, 2’-OH и 2’-OMe, и с P=O или P=S). Например, модификации 2'-5'-связей можно использовать для содействия устойчивости к нуклеазам или для ингибирования связывания смысловой и антисмысловой цепей, или можно использовать на 5’-конце смысловой цепи для исключения активации смысловой цепи посредством RISC.

В другом варианте осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению может содержать L-сахара (например, L-рибозу, L-арабинозу с 2’-H, 2’-OH и 2’-OMe). Например, эти модификации L-сахаров можно использовать для содействия устойчивости к нуклеазам или для ингибирования связывания смысловой и антисмысловой цепи, или можно использовать на 5’-конце смысловой цепи для исключения активации смысловой цепи посредством RISC.

В различных публикациях описаны мультимерные миРНК, которые все можно использовать с дцРНК по настоящему изобретению. Такие публикации включают WO2007/091269, US 7858769, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 и WO2011/031520, полное содержание которых, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления молекулы дцРНК по настоящему изобретению являются 5’-фосфорилированными или включают фосфорильный аналог на 5'-конце. 5’-фосфатные модификации включают те, которые являются совместимыми с опосредованным RISC сайленсингом гена. Подходящие модификации включают: 5’-монофосфат ($(HO)_2$(O)P-O-5’); 5’-дифосфат ($(HO)_2$(O)P-O-P(HO)(O)-O-5’); 5’-трифосфат ($(HO)_2$(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5’); 5’-гуанозиновый кэп (7-метилированный или неметилированный) (7m-G-O-5’-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5’); 5’-аденозиновый кэп (Appp), и любую модифицированную или немодифицированную кэп-структуру нуклеотида (N-O-5’-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5’); 5’-монотиофосфат (фосфоротиоат; $(HO)_2$(S)P-O-5’); 5’-монодитиофосфат (фосфородитиоат; (HO)(HS)(S)P-O-5’), 5’-фосфоротиолат ((HO)2(O)P-S-5’); любую дополнительную

комбинацию кислород/сера-замещенных монофосфата, дифосфата и трифосфатов (например, 5'-альфа-тиотрифосфат, 5'- гамма-тиотрифосфат и т.д.), 5'-фосфорамидаты ($(HO)_2(O)P$-NH-5', $(HO)(NH_2)(O)P$-O-5'), 5'-алкилфосфонаты (R=алкил=метил, этил, изопропил, пропил и т.д., например, RP(OH)(O)-O-5'-, 5'-алкенилфосфонаты (т.е. винил, замещенный винил), $(OH)_2(O)P$-5'-CH2-), 5'-алкилэфирфосфонаты (R=алкилэфир=метоксиметил (MeOCH2-), этоксиметил и т.д., например, RP(OH)(O)-O-5'-). В одном примере, модификация может быть помещена в антисмысловой цепи молекулы дцРНК.

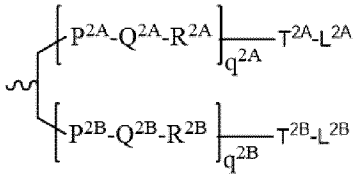
Линкеры

В некоторых вариантах осуществления, конъюгат или лиганд, описанный в настоящем описании, можно присоединять к олигонуклеотиду иРНК с использованием различных линкеров, которые могут являться расщепляемыми или нерасщепляемыми.

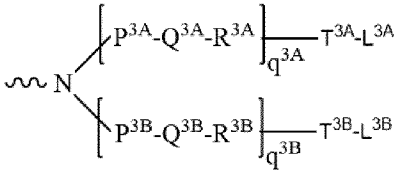
Линкеры, как правило, включают прямую связь или атом, такой как кислород или сера, единицу, такую как NR8, C(O), C(O)NH, SO, SO_2, SO_2NH, или цепь атомов, такую как, но без ограничения, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, гетероциклилалкил, гетероциклилалкенил, гетероциклилалкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, циклоалкенил, алкиларилалкил, алкиларилалкенил, алкиларилалкинил, алкениларилалкил, алкениларилалкенил, алкениларилалкинил, алкиниларилалкил, алкиниларилалкенил, алкиниларилалкинил, алкилгетероарилалкил, алкилгетероарилалкенил, алкилгетероарилалкинил, алкенилгетероарилалкил, алкенилгетероарилалкенил, алкенилгетероарилалкинил, алкинилгетероарилалкил, алкинилгетероарилалкенил, алкинилгетероарилалкинил, алкилгетероциклилалкил, алкилгетероциклилалкенил, алкилгетероциклилалкинил, алкенилгетероциклилалкил, алкенилгетероциклилалкенил, алкенилгетероциклилалкинил, алкинилгетероциклилалкил, алкинилгетероциклилалкенил, алкинилгетероциклилалкинил, алкиларил, алкениларил, алкиниларил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, алкинилгетероарил, где одна или несколько групп метилена могут быть прерваны или оканчиваться O, S, S(O), SO_2, N(R8), C(O), замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным гетероциклическим соединением; где R8 представляет собой водород, ацил, алифатическое или замещенное алифатическое соединение. В некоторых вариантах осуществления, линкер имеет между приблизительно 1-24 атомов, 2-24, 3-24, 4-24, 5-24, 6-24, 6-18, 7-18, 8-18 атомов, 7-17, 8-17, 6-16, 7-16 или 8-16 атомов.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК по настоящему изобретению является конъюгированной с двухвалентным или трехвалентным разветвленным линкером, выбранным из группы из структур, показанных в любой из формул (XXXI) - (XXXIV):

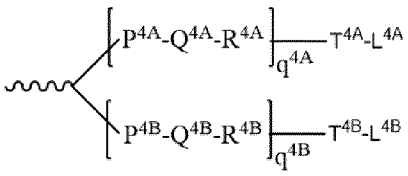
Формула XXXI Формула XXXII

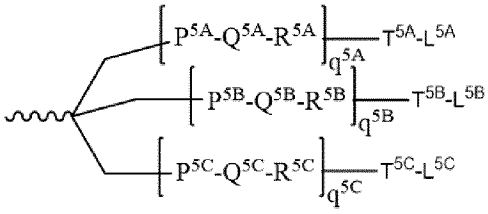


(IV)



(V)





Формула XXXIII Формула XXXIV

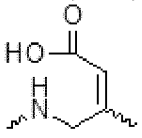
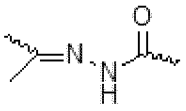
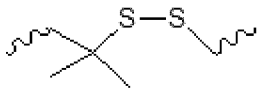
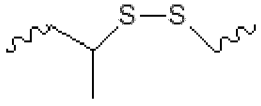
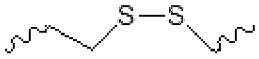
, где:

q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B и q5C представляет независимо для каждого случая 0-20, и где повторяющиеся единицы могут являться одинаковыми или различными;

каждый из P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C} независимо для каждого случая отсутствует, представляет собой CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH или CH_2O;

каждый из Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C} независимо для каждого случая отсутствует, представляет собой алкилен, замещенный алкилен, где одна или несколько групп метилена могут быть прерваны или оканчиваться одним или несколькими из O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R''), C≡C или C(O);

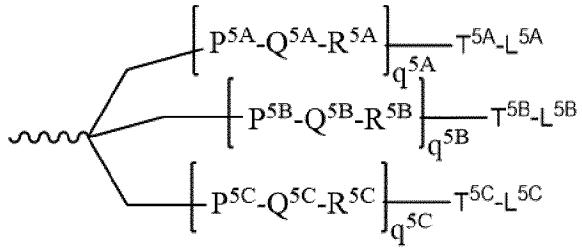
каждый из R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C} независимо для каждого случая отсутствует, представляет собой NH, O, S, CH_2, C(O)O, C(O)NH, $NHCH(R^a)C(O)$, $-C(O)-CH(R^a)-NH-$, CO, CH=N-O,

или гетероциклил;

L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} и L^{5C} представляют собой лиганд; т.е., каждый независимо для каждого случая представляет собой моносахарид (такой как GalNAc), дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, олигосахарид или полисахарид; и R^a представляет собой H или боковую цепь аминокислоты. Трехвалентные конъюгирующие производные GalNAc являются особенно полезными для использования со средствами для РНКи для ингибирования экспрессии гена-мишени, такие как производные формулы (XXXV):

Формула XXXV



(VII)

где L^{5A}, L^{5B} и L^{5C} представляют собой моносахарид, такой как производное GalNAc.

Примеры пригодных двухвалентных и трехвалентных разветвленных линкерных групп, конъюгирующих производные GalNAc, включают, но без ограничения, структуры, процитированные выше как формулы II, VII, XI, X и XIII.

Расщепляемая связывающая группа представляет собой группу, которая достаточно стабильна вне клетки, но которая расщепляется при входе в клетку-мишень с высвобождением двух частей линкера, удерживаемых вместе. В некоторых вариантах осуществления, расщепляемая связывающая группа расщепляется по меньшей мере приблизительно в 10 раз, 20, раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 60 раз, 70 раз, 80 раз, 90 раз или более, или по меньшей мере приблизительно в 100 раз быстрее в клетке-мишени или при первом эталонном условии (которое может, например, быть выбрано для имитации или представления внутриклеточных условий), чем в крови субъекта, или при втором эталонном условии (которое может, например, быть выбрано для имитации или представления условий, обнаруженных в крови или сыворотке).

Расщепляемые связывающие группы являются чувствительными к расщепляющим средствам, например, pH, окислительно-восстановительному потенциалу или присутствию вызывающих деградацию молекул. Как правило, расщепляющие средства являются более преобладающими или обнаружены с более высокими уровнями или активностью внутри клеток, чем в сыворотке или крови. Примеры таких вызывающих деградацию средств включают: окислительно-восстановительные средства, которые выбраны для конкретных субстратов или которые не имеют субстратной специфичности, включая, например, окислительные или восстановительные ферменты или восстанавливающие средства, такие как меркаптаны, присутствующие в клетках, которые могут вызывать окислительно-восстановительную деградацию расщепляемой связывающей группы посредством восстановления; эстеразы; эндосомы или средства, которые могут создать кислую среду, например, средства, которые приводят к pH пять или ниже; ферменты, которые могут осуществлять гидролиз или деградацию расщепляемой посредством кислоты связывающей группы, посредством действия в качестве обычной кислоты, пептидазы (которые могут являться специфическими для субстрата) и фосфатазы.

Расщепляемая связывающая группа, такая как дисульфидная связь, может являться чувствительной к pH. pH сыворотки человека составляет 7,4, в то время как средний внутриклеточный pH является немного более низким, находясь в диапазоне от приблизительно 7,1 до 7,3. Эндосомы имеют более кислый pH, в диапазоне 5,5-6,0, и

лизосомы имеют даже более кислый pH около 5,0. Некоторые линкеры могут иметь расщепляемую связывающую группу, которая расщепляется при соответствующем pH, таким образом, освобождая катионный липид от лиганда внутри клетки, или в желательном компартменте клетки.

Линкер может включать расщепляемую связывающую группу, которая расщепляется посредством конкретного фермента. Тип расщепляемой связывающей группы, включенной в линкер, может зависеть от клетки, подлежащей нацеливанию.

Как правило, пригодность расщепляемой связывающей группы-кандидата можно оценивать посредством тестирования способности осуществляющего деградацию средства (или условия) расщеплять связывающую группу-кандидата. Может также являться желательным тестировать расщепляемую связывающую группу-кандидат по способности являться устойчивой к расщеплению в крови или при контакте с другой нецелевой тканью. Таким образом, можно определить относительную чувствительность к расщеплению между первым и вторым условием, где первое выбрано, чтобы являться показателем расщепления в клетке-мишени, и второе выбрано, чтобы являться показателем расщепления в других тканях или биологических жидкостях, например, крови или сыворотке. Оценки можно осуществлять в бесклеточных системах, в клетках, в культуре клеток, в культуре органа или ткани, или в целых животных. Может являться полезным проведение первичных оценок в бесклеточных условиях или условиях культивирования и подтверждение посредством дальнейших оценок в целых животных. В некоторых вариантах осуществления, применимые соединения-кандидаты расщепляются по меньшей мере приблизительно в 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или приблизительно 100 раз быстрее в клетке (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внутриклеточных условий) по сравнению с кровью или сывороткой (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внеклеточных условий).

Связывающие группы, расщепляемые посредством окисления-восстановления

В некоторых вариантах осуществления, расщепляемая связывающая группа представляет собой расщепляемую посредством окисления-восстановления связывающую группу, которая расщепляется при восстановлении или окислении. Примером расщепляемой при восстановлении связывающей группы является дисульфидная связывающая группа (-S-S-). Для определения того, является ли расщепляемая связывающая группа-кандидат подходящей «расщепляемой при восстановлении связывающей группой», или например, является ли она подходящей для использования с конкретной группой иРНК и конкретным нацеливающим средством, можно рассматривать способы, описанные в настоящем описании. Например, кандидата можно оценивать посредством инкубации с дитиотреитолом (DTT), или другим восстанавливающим средством с использованием реагентов, известных в данной области, которые имитируют скорость расщепления, которые можно наблюдать в клетке, например, клетке-мишени. Кандидатов можно также оценивать в условиях, выбранных для имитации условий в крови или в сыворотке. В одном варианте осуществления, соединения-кандидаты расщепляются

в крови самое большее на приблизительно 10%. В других вариантах осуществления, применимые соединения-кандидаты деградируют, по меньшей мере, приблизительно в 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или приблизительно 100 раз быстрее в клетке (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внутриклеточных условий), по сравнению с кровью (или с условиями *in vitro*, выбранными для имитации внеклеточных условий). Скорость расщепления соединений-кандидатов можно определять с использованием стандартных кинетических анализов ферментов, в условиях, выбранных для имитации внутриклеточных сред, и по сравнению с условиями, выбранными для имитации внеклеточных сред.

Расщепляемые связывающие группы на основе фосфата

В некоторых вариантах осуществления, расщепляемый линкер содержит расщепляемую связывающую группу на основе фосфата. Расщепляемая связывающая группа на основе фосфата расщепляется посредством средств, осуществляющих деградацию или гидролиз фосфатной группы. Примером средства, которое расщепляет фосфатные группы в клетках, являются ферменты, такие как фосфатазы, в клетках. Примерами связывающих групп на основе фосфата являются -O-P(O)(ORk)-O-, -O-P(S)(ORk)-O-, -O-P(S)(SRk)-O-, -S-P(O)(ORk)-O-, -O-P(O)(ORk)-S-, -S-P(O)(ORk)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(ORk)-O-, -O-P(O)(Rk)-O-, -O-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-O-, -S-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-S-, -O-P(S)(Rk)-S-. В некоторых вариантах осуществления, связывающие группы на основе фосфата представляют собой -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -O-P(S)(OH)-S-, -S-P(S)(OH)-O-, -O-P(O)(H)-O-, -O-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-O, -S-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-S-, -O-P(S)(H)-S-. В некоторых вариантах осуществления, связывающая группа на основе фосфата представляет собой -O-P(O)(OH)-O-. Этих кандидатов можно оценивать с использованием способов, аналогичных способам, описанным выше.

Расщепляемые посредством кислоты связывающие группы

В некоторых вариантах осуществления, расщепляемый линкер содержит расщепляемую посредством кислоты связывающую группу. Расщепляемая посредством кислоты связывающая группа представляет собой связывающую группу, которая расщепляется в кислых условиях. В некоторых вариантах осуществления расщепляемые посредством кислоты связывающие группы расщепляются в условиях кислой среды при pH приблизительно 6,5 или ниже (например, приблизительно 6,0, 5,75, 5,5, 5,25, 5,0 или ниже), или посредством средств, таких как ферменты, которые могут действовать в качестве обычной кислоты. В клетке, специфические органеллы с низким pH, такие как эндосомы и лизосомы, могут обеспечивать расщепляющую среду для расщепляемых посредством кислоты связывающих групп. Примеры расщепляемых посредством кислоты связывающих групп включают, но без ограничения, гидразоны, сложные эфиры и сложные эфиры аминокислот. Расщепляемые посредством кислоты группы могут иметь общую формулу -C=NN-, C(O)O или -OC(O). В некоторых вариантах осуществления, углерод, присоединенный к кислороду сложного эфира (алкокси-группа) представляет собой

арильную группу, замещенную алкильную группу или третичную алкильную группу, такую как диметилпентил или т-бутил. Этих кандидатов можно оценивать с использованием способов, аналогичных описанным выше.

Расщепляемые связывающие группы на основе сложного эфира

В некоторых вариантах осуществления, расщепляемый линкер содержит расщепляемую связывающую группу на основе сложного эфира. Расщепляемая связывающая группа на основе сложного эфира расщепляется в клетках посредством ферментов, таких как эстеразы и амидазы. Примеры расщепляемых связывающих групп на основе сложного эфира включают, но без ограничения, сложные эфиры алкиленовых, алкениленовых и алкиниленовых групп. Расщепляемые связывающие группы на основе сложного эфира имеют общую формулу -C(O)O- или -OC(O)-. Этих кандидатов можно оценивать с использованием способов, аналогичных описанным выше.

Расщепляемые связывающие группы на основе пептида

В некоторых вариантах осуществления, расщепляемый линкер содержит расщепляемую связывающую группу на основе пептида. Расщепляемая связывающая группа на основе пептида расщепляется в клетках посредством ферментов, таких как пептидазы и протеазы. Расщепляемые связывающие группы на основе пептида представляют собой пептидные связи, сформированные между аминокислотами с получением олигопептидов (например, дипептидов, трипептидов и т.д.) и полипептидов. Расщепляемые группы на основе пептида не включают амидную группу (-C(O)NH-). Амидная группа может быть сформирована между любым алкиленом, алкениленом или алкинеленом. Пептидная связь представляет собой специфический тип амидной связи, сформированной между аминокислотами с получением пептидов и белков. Расщепляемая группа на основе пептида, как правило, ограничена пептидной связью (т.е., амидной связью), сформированной между аминокислотами с получением пептидов и белков, и не включает полной амидной функциональной группы. Расщепляемые связывающие группы на основе пептида имеют общую формулу - NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-, где RA и RB представляют собой группы R двух соседних аминокислот. Этих кандидатов можно оценивать с использованием способов, аналогичных описанным выше. Репрезентативные Патенты США, в которых объяснено получение конъюгатов РНК, включают, но без ограничения, Патенты США No. 4828979; 4948882; 5218105; 5525465; 5541313; 5545730; 5552538; 5578717, 5580731; 5591584; 5109124; 5118802; 5138045; 5414077; 5486603; 5512439; 5578718; 5608046; 4587044; 4605735; 4667025; 4762779; 4789737; 4824941; 4835263; 4876335; 4904582; 4958013; 5082830; 5112963; 5214136; 5082830; 5112963; 5214136; 5245022; 5254469; 5258506; 5262536; 5272250; 5292873; 5317098; 5371241, 5391723; 5416203, 5451463; 5510475; 5512667; 5514785; 5565552; 5567810; 5574142; 5585481; 5587371; 5595726; 5597696; 5599923; 5599928 и 5688941; 6294664; 6320017; 6576752; 6783931; 6900297; 7037646; 8106022, полное содержание каждого из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Не является необходимым, чтобы все положения в данном соединении являлись единообразно модифицированными, и фактически, более одной из вышеупомянутых модификаций можно включать в одно соединение или даже в один нуклеозид в иРНК. Настоящее изобретение также относится к соединениям иРНК, представляющим собой химерные соединения.

«Химерные» соединения иРНК, или «химеры», в контексте настоящего изобретения, представляют собой соединения иРНК, например, дцРНК, которые содержат две или более химически различных областей, где каждая состоит по меньшей мере из одиного мономерного звена, т.е., нуклеотида в случае соединения дцРНК. Эти иРНК, как правило, содержат по меньшей мере одну область, где РНК является модифицированной таким образом, чтобы придавать иРНК увеличенную устойчивость к деградации нуклеазами, увеличенное клеточное поглощение, и/или увеличенную аффинность связывания для нуклеиновой кислоты-мишени. Дополнительная область иРНК может служить в качестве субстрата для ферментов, способных расщеплять гибриды РНК:ДНК или РНК:РНК. В качестве примера, РНКаза Н представляет собой клеточную эндонуклеазу, которая расщепляет цепь РНК дуплекса РНК:ДНК. Активация РНКазы Н, таким образом, приводит к расщеплению РНК мишени, таким образом, сильно увеличивая эффективность ингибирования посредством иРНК экспрессии гена. Следовательно, сравнимые результаты часто можно получать с более короткими иРНК, когда используют химерные дцРНК, по сравнению с фосфоротиоатдезокси-дцРНК, гибридизующимися с той же самой областью-мишенью. Расщепление РНК-мишени можно общепринятым образом детектировать посредством электрофореза в геле и, при необходимости, связанных способов гибридизации нуклеиновой кислоты, известных в данной области.

В конкретных случаях, РНК из иРНК может являться модифицированной посредством не являющейся лигандом группы. Ряд не являющихся лигандами молекул конъюгировали с иРНК для усиления активности, клеточного распределения или клеточного поглощения иРНК, и способы осуществления таких конъюгаций доступны в научной литературе. Такие не являющиеся лигандами группы имеют включенные липидные группы, такие как холестерин (Kubo, T. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2007, 365(1):54-61; Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86:6553), холевая кислота (Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053), тиоэфир, например, гексил-S-тритилтиол (Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306; Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765), тиохолестерин (Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533), алифатическая цепь, например, остатки додекандиола или ундецила (Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J.*, 1991, 10:111; Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327; Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75:49), фосфолипид, например, ди-гексадецил-рац-глицерин или 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат триэтиламмония (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651; Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777), цепь полиамина или полиэтиленгликоля (Manoharan *et al.*, Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969), или адамантануксусная кислота (Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651), группа

пальмитила (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta,* 1995, 1264:229), или группа октадециламина или гексиламино-карбонил-оксихолестерина (Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923). Репрезентативные Патенты Соединенных Штатов, в которых объяснено получение таких конъюгатов РНК, перечислены выше. Типичные протоколы конъюгации включают синтез РНК, несущих аминолинкер в одном или нескольких положениях последовательности. Затем проводят реакцию аминогруппы с молекулой, подвергаемой конъюгации, с использованием подходящих связывающих или активирующих реагентов. Реакцию конъюгации можно осуществлять либо с РНК, все еще связанной с твердой подложкой, либо после отщепления РНК, в фазе раствора. Очистка конъюгата РНК посредством HPLC как правило, обеспечивает чистый конъюгат.

Доставка иРНК

Доставку иРНК нуждающемуся в этом субъекту можно обеспечивать рядом различных способов. Доставку *in vivo* можно проводить напрямую посредством введения композиции, содержащей иРНК, например, дцРНК, субъекту. Альтернативно, доставку можно проводить опосредованно посредством введения одного или нескольких векторов, которые кодируют и управляют экспрессией иРНК. Эти альтернативы дополнительно обсуждают ниже.

Прямая доставка

В общем, любой способ доставки молекулы нуклеиновой кислоты можно адаптировать для использования с иРНК (см., например, Akhtar S. and Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 и WO94/02595, полное содержание которых приведено в настоящем описании посредством ссылки). Однако, существует три фактора, которые важно учитывать для успешной доставки молекулы иРНК *in vivo*: (a) биологическая стабильность доставляемой молекулы, (2) предотвращение неспецифических эффектов, и (3) накопление доставляемой молекулы в ткани-мишени. Неспецифические эффекты иРНК можно минимизировать посредством местного введения, например, посредством прямой инъекции или имплантации в ткань (в качестве неограничивающего примера, глаз) или местного введения препарата. Местное введение в участок лечения максимизирует локальную концентрацию средства, ограничивает воздействие средства на системные ткани, что в ином случае может приводить к вредному действию средства или может вызывать деградацию средства, и позволяет введение более низкой суммарной дозы молекулы иРНК. В нескольких исследованиях показан успешный нокдаун продуктов гена при местном введении иРНК. Например, показано, что внутриглазная доставка дцРНК VEGF посредством как инъекции в стекловидное тело у яванских макаков (Tolentino, MJ., *et al* (2004) *Retina* 24:132-138), так и субретинальных инъекций у мышей (Reich, SJ., *et al* (2003) *Mol. Vis.* 9:210-216) предотвращали неоваскуляризацию в экспериментальной модели связанной с возрастом дегенерацией желтого пятна. Кроме того, прямая внутриопухолевая инъекция дцРНК у мышей уменьшает объем опухоли (Pille, J., *et al* (2005) *Mol. Ther.*11:267-274) и может продлевать выживаемость несущих опухоль мышей (Kim, WJ., *et al* (2006) *Mol. Ther.* 14:343-350; Li, S., *et al* (2007) *Mol. Ther.* 15:515-523).

Показан также успех РНК-интерференции с использованием местной доставки в ЦНС посредством прямой инъекции (Dorn, G., *et al.* (2004) *Nucleic Acids* 32:e49; Tan, PH., *et al* (2005) *Gene Ther.* 12:59-66; Makimura, H., *et al* (2002) *BMC Neurosci.* 3:18; Shishkina, GT., *et al* (2004) *Neuroscience* 129:521-528; Thakker, ER., *et al* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275; Akaneya, Y., *et al* (2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602) и в легкие посредством интраназального введения (Howard, KA., *et al* (2006) *Mol. Ther.* 14:476-484; Zhang, X., *et al* (2004) *J. Biol. Chem.* 279:10677-10684; Bitko, V., *et al* (2005) *Nat. Med.* 11:50-55). Для системного введения иРНК для лечения заболевания, РНК можно модифицировать или альтернативно доставлять с использованием системы доставки лекарственного средства; оба способа действуют для предотвращения быстрой деградации дцРНК посредством эндо- и экзонуклеаз *in vivo*.

Модификация РНК или фармацевтического носителя также может позволять нацеливание композиции иРНК на ткань-мишень и исключать нежелательные нецелевые эффекты. Молекулы иРНК можно модифицировать посредством химической конъюгации с другими группами, например, группой липида или углевода, как описано в настоящем описании. Такие конъюгаты можно использовать для нацеливания иРНК на конкретные клетки, например, клетки печени, например, гепатоциты. Например, конъюгаты GalNAc или составы липидов (например, LNP) можно использовать для нацеливания иРНК на конкретные клетки, например, клетки печени, например, гепатоциты.

Молекулы иРНК можно также модифицировать посредством химической конъюгации с липофильными группами, такими как холестерин, для усиления клеточного поглощения и предотвращения деградации. Например, иРНК, нацеленную против ApoB, конъюгированную с липофильной группой холестерина, системно инъецировали мышам, и это приводило к нокдауну мРНК apoB, как в печени, так и в тощей кишке (Soutschek, J., *et al* (2004) *Nature* 432:173-178). Показано, что конъюгация иРНК с аптамером ингибирует рост опухоли и опосредует регрессию опухоли в модели рака предстательной железы на мышах (McNamara, JO., *et al* (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015). В альтернативном варианте осуществления, иРНК можно доставлять с использованием систем доставки лекарственного средства, таких как наночастица, дендример, полимер, липосомы или катионная система доставки. Положительно заряженные катионные системы доставки облегчают связывание молекулы иРНК (отрицательно заряженной) и также усиливают взаимодействия на отрицательно заряженной клеточной мембране для обеспечения возможности эффективного поглощения иРНК клеткой. Катионные липиды, дендримеры или полимеры можно либо связывать с иРНК, либо индуцировать для формирования везикулы или мицеллы (см., например, Kim SH., *et al* (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116), которые инкапсулируют иРНК. Формирование везикул или мицелл дополнительно предотвращает деградацию иРНК при системном введении. Способы получения и введения комплексов катионы-иРНК полностью находятся в компетенции специалиста в данной области (см., например, Sorensen, DR., *et al* (2003) *J. Mol. Biol* 327:761-766; Verma, UN., *et al* (2003) *Clin. Cancer Res.* 9:1291-1300; Arnold, AS *et al* (2007) *J.*

Hypertens. 25:197-205, полное содержание которых приведено в настоящем описании посредством ссылки). Некоторые неограничивающие примеры систем доставки лекарственных средств, которые можно использовать для системной доставки иРНК, включают DOTAP (Sorensen, DR., *et al* (2003), выше; Verma, UN., *et al* (2003), выше), олигофектамин, «липидные частицы твердой нуклеиновой кислоты» (Zimmermann, TS., *et al* (2006) *Nature* 441:111-114), кардиолипин (Chien, PY., *et al* (2005) Cancer Gene Ther. 12:321-328; Pal, A., *et al* (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091), полиэтиленимин (Bonnet ME., *et al* (2008) *Pharm. Res.* Aug 16 Epub ahead of print; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659), пептиды Arg-Gly-Asp (RGD) (Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487), и полиамидоамины (Tomalia, DA., *et al* (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67; Yoo, H., *et al* (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804). В некоторых вариантах осуществления, иРНК формирует комплекс с циклодекстрином для системного введения. Способы введения и фармацевтические композиции иРНК и циклодекстринов можно обнаружить в Патенте США No. 7427605, полное содержание которого приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Вектор, кодирующий иРНК

В другом аспекте иРНК, нацеливающую на VEGF-A, можно экспрессировать с транскрипционных единиц, вставленных в ДНК- или РНК-векторы (см., например, Couture, A, *et al.*, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A., *et al.*, Международную публикацию PCT No. WO 00/22113, Conrad, Международную публикацию PCT No. WO 00/22114, и Conrad, Патент США No. 6054299). Экспрессия может являться временной (порядка от нескольких часов до нескольких недель) или поддерживаемой (от нескольких недель до нескольких месяцев или дольше), в зависимости от конкретной используемой конструкции и ткани или типа клеток - мишени. Эти трансгены можно вводить в форме линейной конструкции, кольцевой плазмиды или вирусного вектора, который может представлять собой интегрирующий или неинтегрирующий вектор. Трансген можно также конструировать, чтобы позволять его наследование в форме внехромосомной плазмиды (Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

Индивидуальную цепь или цепи иРНК можно транскрибировать с промотора на экспрессирующем векторе. Когда две отдельные цепи предназначены для экспрессии, для получения, например, дцРНК, два отдельных экспрессирующих вектора можно вводить совместно (например, посредством трансфекции или инфекции) в клетку-мишень. Альтернативно, каждую индивидуальную цепь дцРНК можно транскрибировать посредством промоторов, оба из которых локализованы в одной и той же экспрессирующей плазмиде. В некоторых вариантах осуществления, дцРНК экспрессируют в форме инвертированных повторов, соединенных линкерной полинуклеотидной последовательностью, так что дцРНК имеет структуру стебля и петли.

Экспрессирующий иРНК вектор, как правило, представляет собой ДНК-плазмиду или вирусный вектор. Экспрессирующий вектор, совместимый с эукариотическими клетками, например, с клетками позвоночных, можно использовать для получения

рекомбинантных конструкций для экспрессии иРНК, как описано в настоящем описании. Экспрессирующие векторы для эукариотических клеток хорошо известны в данной области и доступны из ряда коммерческих источников. Как правило, такие векторы содержат удобные участки рестрикции для вставки желательного фрагмента нуклеиновой кислоты. Доставка экспрессирующих иРНК векторов может являться системной, например, посредством внутривенного или внутримышечного введения, посредством введения в клетки-мишени, выделенные от пациента, с последующим повторным введением пациенту, или посредством любых других способов, позволяющих введение в желательную клетку-мишень.

Экспрессирующую иРНК плазмиду можно трансфицировать в клетку-мишень в форме комплекса с катионным липидным носителем (например, олигофектамином) или некатионным носителем на основе липида (например, Transit TKO™). Множественные липидные трансфекции для опосредуемых иРНК нокдаунов, нацеливающих на различные области РНК-мишени в течение периода недели или более, также предусмотрены по настоящему изобретению. Успешное введение векторов в клетки-хозяева можно мониторировать с использованием различных известных способов. Например, для временной трансфекции можно получать сигналы репортера, такого как флуоресцентный маркер, такой как зеленый флуоресцентный белок (GFP). Стабильную трансфекцию клеток *ex vivo* можно обеспечивать с использованием маркеров, придающих трансфицированной клетке устойчивость к конкретным факторам внешней среды (например, антибиотикам и лекарственным средствам), такую как устойчивость к гигромицину B.

Вирусные векторные системы, которые можно использовать со способами и композициями, описанными в настоящем описании, включают, но без ограничения, (a) аденовирусные векторы; (b) ретровирусные векторы, включая, но без ограничения, лентивирусные векторы, вирус мышиного лейкоза Молони и т.д.; (c) аденоассоциированные вирусные векторы; (d) векторы на основе вируса простого герпеса; (e) векторы SV40; (f) векторы на основе вируса полиомы; (g) векторы на основе вируса папилломы; (h) пикорнавирусные векторы; (i) поксвирусные векторы, такие как ортопоксвирусные, например, векторы на основе вируса осповакцины, или авипоксвирусные, например, на основе оспы канареек или оспы кур; и (j) зависимый от помощника или выпотрошенный аденовирус. Дефектные по репликации вирусы также могут обеспечивать преимущество. Различные векторы могут или не могут становиться вставленными в геном клетки. Конструкции могут включать вирусные последовательности для трансфекции, если желательно. Альтернативно, конструкция может быть вставлена в векторы, способные к эписомной репликации, например, векторы EPV и EBV. Конструкции для рекомбинантной экспрессии иРНК могут, как правило, требовать регуляторных элементов, например, промоторов, энхансеров и т.д., для обеспечения экспрессии иРНК в клетках-мишенях. Другие аспекты, которые необходимо учитывать для векторов и конструкций, дополнительно описаны ниже.

Векторы, которые можно использовать для доставки иРНК, могут включать регуляторные элементы (промотор, энхансер и т.д.), достаточные для экспрессии иРНК в желательной клетке или ткани-мишени. Регуляторные элементы можно выбирать для обеспечения либо конститутивной, либо регулируемой/индуцируемой экспрессии.

Экспрессию иРНК можно строго регулировать, например, с использованием индуцируемой регуляторной последовательности, которая является чувствительной к конкретным физиологическим регуляторам, например, уровням циркулирующей глюкозы или гормонам (Docherty *et al.*, 1994, *FASEB J.* 8:20-24). Такие индуцируемые системы экспрессии, подходящие для контроля экспрессии дцРНК в клетках или у млекопитающих, включают, например, регуляцию посредством экдизона, посредством эстрогена, прогестерона, тетрациклина, химических индукторов димеризации и изопропил-β-D1-тиогалактопиранозида (IPTG). Специалист в данной области способен выбрать подходящую регуляторную/промоторную последовательность на основе намеченного использования трансгена иРНК.

В конкретном варианте осуществления, можно использовать вирусные векторы, которые содержат последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие иРНК. Например, можно использовать ретровирусный вектор (см. Miller *et al.*, *Meth. Enzymol.* 217:581-599 (1993)). Эти ретровирусные векторы содержат компоненты, необходимые для корректной упаковки вирусного генома и интеграции в ДНК клетки-хозяина. Последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие иРНК, клонируют в один или несколько векторов, которые облегчают доставку нуклеиновой кислоты пациенту. Более подробную информацию о ретровирусных векторах можно обнаружить, например, в Boesen *et al.*, *Biotherapy* 6:291-302 (1994), в котором описано использование ретровирусного вектора для доставки гена mdr1 в гемопоэтические стволовые клетки, чтобы сделать стволовые клетки более устойчивыми к химиотерапии. Другие ссылки, иллюстрирующие использование ретровирусных векторов в генотерапии, представляют собой: Clowes *et al.*, *J. Clin. Invest.* 93:644-651 (1994); Kiem *et al.*, *Blood* 83:1467-1473 (1994); Salmons and Gunzberg, Human Gene Therapy 4:129-141 (1993); и Grossman and Wilson, *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114 (1993). Лентивирусные векторы, предусмотренные для применения, включают, например, векторы на основе HIV, описанные в Патентах США No. 6143520; 5665557; и 5981276, содержание которых приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Аденовирусы также предусматривают для применения в доставке иРНК. Аденовирусы являются особенно привлекательными носителями, например, для доставки генов в эпителий дыхательных путей. Аденовирусы в природе инфицируют эпителий дыхательных путей, где они вызывают умеренное заболевание. Другими мишенями для систем доставки на основе аденовирусов являются печень, центральная нервная система, эндотелиальные клетки и мышцы. Аденовирусы имеют то преимущество, что являются способными инфицировать неделящиеся клетки. В Kozarsky and Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993), представлен обзор генотерапии на основе

аденовирусов. В Bout *et al.*, *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994) показано использование аденовирусных векторов для переноса генов в эпителий дыхательных путей макак-резусов. Другие случаи использования аденовирусов в генотерапии можно обнаружить в Rosenfeld *et al.*, *Science* 252:431-434 (1991); Rosenfeld *et al.*, *Cell* 68:143-155 (1992); Mastrangeli *et al.*, *J. Clin. Invest.* 91:225-234 (1993); Публикации PCT WO94/12649; и Wang, *et al.*, *Gene Therapy* 2:775-783 (1995). Подходящий AV вектор для экспрессии иРНК, признаки которой раскрыты в настоящем описании, способ конструирования рекомбинантного AV вектора и способ доставки вектора в клетки-мишени, описаны в Xia H *et al.* (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010.

Предусматривают также применение аденоассоциированных вирусных (AAV) векторов (Walsh *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 204:289-300 (1993); Патент США No. 5436146). В некоторых вариантах осуществления, иРНК можно экспрессировать в форме двух отдельных, комплементарных одноцепочечных молекул РНК с рекомбинантного AAV вектора, имеющего, например, промоторы либо U6, либо H1 РНК, или промотор цитомегаловируса (CMV). Подходящие AAV векторы для экспрессии дцРНК, признаки которой раскрыты в настоящем описании, способы конструирования рекомбинантного AV вектора и способы доставки векторов в клетки-мишени описаны в Samulski R *et al.* (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101; Fisher K J *et al.* (1996), *J. Virol.*, 70: 520-532; Samulski R *et al.* (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826; Патент США No. 5252479; Патент США No. 5139941; Международная патентная заявка No. WO 94/13788; и Международная патентная заявка No. WO 93/24641, полное содержание которых приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Другим типичным вирусным вектором является поксвирус, такой как вирус осповакцины, например, ослабленный вирус осповакцины, такой как модифицированный вирус Анкара (MVA) или NYVAC, вирус оспы птиц, такой как вирус оспы кур или оспы канареек.

Тропизм вирусных векторов можно модифицировать посредством псевдотипирования векторов с использованием белков оболочки или других поверхностных антигенов из других вирусов, или посредством замены различных вирусных капсидных белков, по необходимости. Например, лентивирусные векторы можно псевдотипировать с использованием поверхностных белков из вируса везикулярного стоматита (VSV), бешенства, вируса Эбола, вируса Мокола, и т.п. AAV векторы можно получать для нацеливания на различные клетки посредством конструирования векторов для экспрессии различных серотипов капсидных белков; см., например, Rabinowitz J E *et al.* (2002), *J Virol* 76:791-801, полное содержание которого приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Фармацевтический препарат вектора может включать вектор в приемлемом разбавителе, или включать матрикс с замедленным высвобождением, в который заключен носитель для доставки гена. Альтернативно, когда полный вектор для доставки гена может быть получен интактным из рекомбинантных клеток, например, ретровирусные векторы,

фармацевтический препарат может включать одну или несколько клеток, которые продуцируют систему для доставки гена.

III. Фармацевтические композиции, содержащие иРНК

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим иРНК, как описано в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическую композицию, содержащую иРНК, можно использовать для лечения заболевания или нарушения, связанного с экспрессией или активностью VEGF-A (например, ангиогенного офтальмологического нарушения). Такие фармацевтические композиции формулируют на основании способа доставки. В некоторых вариантах осуществления, композиции можно формулировать для локализованной доставки, например, посредством внутриглазной доставки (например, введения в стекловидное тело, например, инъекции в стекловидное тело; транссклерального введения, например, транссклеральной инъекции; субконъюнктивального введения, например, субконъюнктивальной инъекции; ретробульбарного введения, например, ретробульбарной инъекции; внутрикамерного введения, например, внутрикамерной инъекции; или субретинального введения, например, субретинальной инъекции). В других вариантах осуществления, композиции можно составлять для местной доставки. В другом примере, композиции можно составлять для системного введения посредством парентеральной доставки, например, посредством внутривенной (IV) доставки. В некоторых вариантах осуществления, композицию, представленную в настоящем описании (например, композицию, содержащую конъюгат GalNAc или состав LNP), составляют для внутривенной доставки.

Фармацевтические композиции, признаки которых раскрыты в настоящем описании, вводят в дозе, достаточной для ингибирования экспрессии VEGF-A. Как правило, подходящая доза иРНК может лежать в диапазоне от 0,01 до 200,0 милиграмм на килограмм массы тела реципиента в сутки. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в сутки, или иРНК можно вводить как две, три или более части дозы с подходящими интервалами на протяжении суток, или даже с использованием непрерывной инфузии или доставки посредством состава с контролируемым высвобождением. В этом случае, иРНК, содержащаяся в каждой части дозы, должна присутствовать в соответствующем меньшем количестве для достижения суммарной ежесуточной дозы. Единичную дозу можно также составлять для доставки на протяжении нескольких суток, например, с использованием общепринятого состава с замедленным высвобождением, обеспечивающего замедленное высвобождение иРНК на протяжении периода нескольких суток. Составы с замедленным высвобождением хорошо известны в данной области и являются особенно полезными для доставки средств в конкретный участок, например, могут быть использованы со средствами по настоящему изобретению. В этом варианте осуществления, единичная доза содержит соответствующую кратную часть ежесуточной дозы.

Эффект однократной дозы на уровни VEGF-A может являться длительным, так что последующие дозы вводят с интервалами не более чем 3, 4 или 5 суток, или с интервалами не более чем 1, 2, 3, 4, 12, 24 или 36 недель.

Специалисту в данной области понятно, что конкретные факторы могут влиять на дозу и расписание, необходимые для эффективного лечения субъекта, включая, но без ограничения, тяжесть заболевания или нарушения, предшествующее лечение, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта, и присутствующие другие заболевания. Кроме того, лечение субъекта с использованием терапевтически эффективного количества композиции может включать однократную обработку или серию обработок. Оценки эффективных доз и периодов времени полужизни *in vivo* индивидуальных иРНК, охваченных описанием, можно проводить с использованием общепринятых способов или на основании тестирования *in vivo* с использованием подходящей модели на животных.

Подходящая модель на животном, например, мыши или яванском макаке, например, животном, содержащем трансген, экспрессирующий VEGF-A человека, можно использовать для определения терапевтически эффективной дозы и/или эффективного режима введения дозы миРНК VEGF-A.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям и составам, включающим соединения иРНК, признаки которых раскрыты в настоящем описании. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить рядом способов, в зависимости от того, местное или системное лечение является желательным, и от области, подлежащей лечению. Введение может являться локальным (например, посредством внутриглазной инъекции), местным (например, посредством раствора глазных капель) или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; подкожное, например, посредством имплантированного устройства; или интракраниальное, например, посредством интрапаренхимального, интратекального или интравентрикулярного введения.

Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать чрескожные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Общепринятые фармацевтические носители, на водной, порошкообразной или масляной основе, загустители и т.п. могут являться необходимыми или желательными. Можно использовать также покрытые презервативы, перчатки и т.п. Подходящие местные составы включают составы, в которых иРНК, признаки которых раскрыты в настоящем описании, находятся в смеси со средством для местной доставки, таким как липиды, липосомы, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, стероиды, хелатирующие средства и поверхностно-активные вещества. Подходящие липиды и липосомы включают нейтральные (например, диолеоилфосфатидилэтаноламин DOPE, димиристоилфосфатидилхолин DMPC, дистеароилфосфатидилхолин) отрицательные (например, димиристоилфосфатидилглицерин DMPG) и катионные (например, диолеоилтетраметиламинопропил DOTAP и диолеоилфосфатидилэтаноламин DOTMA).

иРНК, признаки которых раскрыты в настоящем описании могут являться инкапсулированными в липосомы или могут формировать комплексы с ними, в частности, с катионными липосомами. Альтернативно, иРНК могут образовывать комплексы с липидами, в частности, с катионными липидами. Подходящие жирные кислоты и сложные эфиры включают, но без ограничения, арахидоновую кислоту, олеиновую кислоту, эйкозаноевую кислоту, лауриновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолеиновую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин, дилаурин, глицерил-1-монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарнитин, ацилхолин, или C_{1-20} алкиловый эфир (например, изопропилмиристат IPM), моноглицерид, диглицерид или их фармацевтически приемлемую соль. Местные составы описаны подробно в Патенте США No. 6747014, содержание которого приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Липосомные составы

Кроме микроэмульсий, существует множество организованных структур поверхностно-активных веществ, которые были исследованы и использованы для формулирования лекарственных средств. Они включают монослои, мицеллы, бислои и везикулы. Везикулы, такие как липосомы, привлекают большой интерес из-за предоставляемой ими специфичности и продолжительности действия с точки зрения доставки лекарственного средства. В рамках изобретения, термин «липосома» обозначает везикулу, состоящую из амфифильных липидов, организованных в сферический бислой или бислои.

Липосомы представляют собой однослойные или многослойные везикулы, которые имеют мембрану, образованную из липофильного материала, и водное внутренне содержимое. Водная часть содержит композицию, предназначенную для доставки. Катионные липосомы имеют преимущество способности сливаться с клеточной стенкой. Некатионные липосомы, хотя и не способны сливаться так эффективно с клеточной стенкой, захватываются макрофагами *in vivo*.

Чтобы пересечь интактную кожу млекопитающих, липидные везикулы должны пройти через серии тонких пор, каждая диаметром менее 50 нм, под влиянием подходящего чрескожного градиента. Таким образом, желательно использовать липосому, которая является высоко деформируемой и способной проходить через такие тонкие поры.

Дополнительные преимущества липосом включают: липосомы, получаемые из природных фосфолипидов, являются биосовместимыми и биоразлагаемыми; липосомы могут включать широкий диапазон растворимых в воде и в липидах лекарственных средств; липосомы в своих внутренних компартментах могут защищать инкапсулированные лекарственные средства от метаболизма и деградации (Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245). Важными учитываемыми факторами в получении составов липосом являются поверхностный заряд липидов, размер везикул и водный объем липосом.

Липосомы являются полезными для переноса и доставки активных ингредиентов к месту действия. Поскольку липосомная мембрана является структурно сходной с биологическими мембранами, когда липосомы наносят на ткань, липосомы начинают сливаться с клеточными мембранами и по мере прогрессирования слияния липосомы и клетки, содержимое липосомы опустошается в клетку, где может действовать действующее вещество.

На составах липосом сфокусированы интенсивные исследования применительно к способу доставки многих лекарственных средств. Существуют усиливающиеся доказательства того, что для местного введения липосомы имеют несколько преимуществ над другими составами. Такие преимущества включают уменьшенные побочные эффекты, по сравнению с системной абсорбцией вводимого лекарственного средства, увеличенное накопление вводимого лекарства в желательной мишени и способность к введению широкого множества лекарственных средств, как гидрофильных, так и гидрофобных, в кожу.

В нескольких сообщениях подробно описана способность липосом к доставке средств, включая ДНК высокой молекулярной массы, в кожу. Соединения, включая анальгетики, антитела, гормоны и ДНК высокой молекулярной массы, вводили в кожу. Большинство вариантов применения приводило к нацеливанию на верхний эпидермис.

Липосомы подразделяют на два широких класса. Катионные липосомы представляют собой положительно заряженные липосомы, которые взаимодействуют с отрицательно заряженными молекулами ДНК, с формированием стабильного комплекса. Положительно заряженный комплекс ДНК/липосома связывается с отрицательно заряженной клеточной поверхностью и интернализуется в эндосому. Из-за кислого pH внутри эндосомы, липосомы разрушаются, высвобождая свое содержимое в цитоплазму клетки (Wang *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985).

Липосомы, которые являются чувствительными к pH или отрицательно заряженными, захватывают ДНК, а не образуют комплекс с ней. Поскольку, как ДНК, так и липид, заряжены сходно, возникает отталкивание, а не образование комплекса. Тем не менее, некоторое количество ДНК захватывается в водное внутреннее содержимое этих липосом. Чувствительные к pH липосомы использовали для доставки ДНК, кодирующей ген тимидинкиназы, к монослоям клеток в культуре. Экспрессию экзогенного гена детектировали в клетках-мишенях (Zhou *et al.*, *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274).

Один из главных типов состава липосом включает фосфолипиды, отличные от природного фосфатидилхолина. Композиции нейтральных липосом, например, могут быть образованы из димиристоилфосфатилхолина (DMCP) или дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC). Композиции анионных липосом, как правило, образованы из димиристоилфосфатидилглицерина, в то время как анионные способные к слиянию липосомы образуются в первую очередь из диолеоилфосфатидилэтаноламина (DOPE). Другой тип липосомной композиции образуется из фосфатидилхолина (PC), такого

как, например, PC сои и PC яйца. Другой тип образуется из смесей фосфолипида и/или фосфатидилхолина, и/или холестерина.

В нескольких исследованиях оценивали местную доставку липосомных составов лекарственных средств в кожу. Нанесение липосом, содержащих интерферон, на кожу морских свинок приводило к уменьшению поражения кожи герпесом, в то время как доставка интерферона другими способами (например, в форме раствора или в форме эмульсии) была не эффективной (Weiner et al., *Journal of Drug Targeting*, 1992, 2, 405-410). Кроме того, в дополнительном исследовании тестировали эффективность интерферона, вводимого в виде части липосомного состава, по сравнению с введением интерферона с использованием водной системы, и заключили, что липосомный состав превосходил водное введение (du Plessis et al., *Antiviral Research*, 1992, 18, 259-265).

Неионные липосомные системы также исследовали для определения их применимости для доставки лекарственных средств в кожу, в частности, системы, содержащие неионное поверхностно-активное вещество и холестерин. Неионные липосомные составы, содержащие Novasome™ I (глицерилдилаурат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир) и Novasome™ II (глицерилдистеарат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир), использовали для доставки циклоспорина А в дерму кожи мыши. Результаты показали, что такие неионные липосомные системы являлись эффективными в облегчении накопления циклоспорина А в различных слоях кожи (Hu *et al.* S.T.P. *Pharma. Sci.*, 1994, 4, 6, 466).

Липосомы включают также «стерически стабилизированные» липосомы, этот термин в рамках изобретения, относится к липосомам, содержащим один или более специализированных липидов, которые при включении в липосомы приводят к увеличенному времени жизни в кровотоке, по сравнению с липосомами, лишенными таких специализированных липидов. Примерами стерически стабилизированных липосом являются липосомы, в которых часть состава липидов, образующих везикулу липосомы, (A) содержит один или более гликолипидов, таких как моносиалоганглиозид G_{M1}, или (B) дериватизирована с использованием одного или нескольких гидрофильных полимеров, такими как группа полиэтиленгликоля (PEG). Без желания быть связанными какой-либо конкретной теорией, в данной области считают, что, по меньшей мере, в отношении стерически стабилизированных липосом, содержащих ганглиозиды, сфингомиелин или дериватизированные посредством PEG липиды, увеличенное время полужизни в кровотоке этих стерически стабилизированных липосом возникает из-за уменьшенного поглощения клетками ретикуло-эндотелиальной системы (RES) (Allen *et al.*, *FEBS Letters*, 1987, 223, 42; Wu *et al.*, *Cancer Research*, 1993, 53, 3765).

Различные липосомы, содержащие один или несколько гликолипидов, известны в данной области. В Papahadjopoulos *et al.* (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64) опубликована способность моносиалоганглиозида G_{M1}, сульфата галактоцереброзида и фосфатидилинозитола улучшать периоды времени полужизни липосом в крови. Эти обнаружения объяснены в Gabizon *et al.* (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949). В

Патенте США No. 4837028 и WO 88/04924, оба от Allen *et al.*, описаны липосомы, содержащие (1) сфингомиелин и (2) ганглиозид G_{M1} или сложный эфир сульфата галактоцереброзида. В Патенте США No. 5543152 (Webb *et al.*) описаны липосомы, содержащие сфингомиелин. Липосомы, содержащие 1,2-sn-димиристоилфосфатидилхолин, описаны в WO 97/13499 (Lim *et al*).

Множество липосом, содержащих липиды, дериватизированные с использованием одного или нескольких гидрофильных полимеров, и способы их получения известны в данной области. В Sunamoto *et al.* (Bull. *Chem. Soc. Jpn.*, 1980, 53, 2778) описаны липосомы, содержащие неионный детергент, $2C_{1215G}$, который содержит группу PEG. В Illum *et al.* (*FEBS Lett.*, 1984, 167, 79) отмечено, что гидрофильное покрытие полистироловых частиц полимерными гликолями приводит к существенному увеличению периодов времени полужизни в крови. Синтетические фосфолипиды, модифицированные посредством присоединения карбоксильных групп полиалкиленгликолей (например, PEG), описаны в Sears (Патенты США No. 4426330 и 4534899). В Klibanov *et al.* (*FEBS Lett.*, 1990, 268, 235) описаны эксперименты, показывающие, что липосомы, содержащие фосфатидилэтаноламин (PE), дериватизированные с использованием PEG или стеарата PEG, имеют существенное увеличение периодов времени полужизни в кровотоке. В Blume *et al.* (*Biochimica et Biophysica Acta*, 1990, 1029, 91) расширены такие наблюдения в отношении других фосфолипидов, дериватизированных посредством PEG, например, DSPE-PEG, образованного из комбинации дистеароилфосфатидилэтаноламина (DSPE) и PEG. Липосомы, имеющие ковалентно связанные группы PEG на своей внешней поверхности, описаны в Европейском патенте No. EP 0 445 131 B1 и WO 90/04384 от Fisher. Композиции липосом, содержащие 1-20 молярных процентов PE, дериватизированного с использованием PEG, и способы их использования, описаны в Woodle *et al.* (Патенты США No. 5013556 и 5356633) и Martin *et al.* (Патент США No. 5213804 и Европейский патент No. EP 0 496 813 B1). Липосомы, содержащие ряд других конъюгатов липид-полимер, описаны в WO 91/05545 и Патенте США No. 5225212 (оба от Martin *et al.*) и в WO 94/20073 (Zalipsky *et al.*). Липосомы, содержащие модифицированные посредством PEG церамидные липиды, описаны в WO 96/10391 (Choi *et al*). В Патенте США No. 5540935 (Miyazaki *et al.*) и Патенте США No. 5556948 (Tagawa *et al.*) описаны содержащие PEG липосомы, которые могут являться дополнительно дериватизированными с использованием функциональных групп на их поверхности.

Ряд липосом, включающих нуклеиновые кислоты, известен в данной области. В WO 96/40062 от Thierry *et al.*, описаны способы инкапсуляции в липосомы нуклеиновых кислот высокой молекулярной массы. В Патенте США No. 5264221 от Tagawa et al. описаны связанные с белком липосомы и доказано, что такие липосомы могут включать дцРНК. В Патенте США No. 5665710 от Rahman *et al.* описаны конкретные способы инкапсуляции олигодезоксинуклеотидов в липосомы. В WO 97/04787 от Love *et al.* описаны липосомы, включающие дцРНК, нацеленные на ген raf.

Трансферсомы представляют собой еще один тип липосом, и они являются высоко деформируемыми липидными агрегатами, которые являются привлекательными кандидатами на роль носителей для доставки лекарственных средств. Трансферсомы могут быть описаны как липидные капли, которые являются настолько высоко деформируемыми, что они легко способны проникать через поры, имеющие меньший размера, чем капля. Трансферсомы являются способными адаптироваться к той среде, в которой их используют, например, они являются способными к самооптимизации (адаптируемости к форме пор в коже), к самовосстановлению, они часто достигают своих мишеней без фрагментации и часто являются самозагружающимися. Для получения трансферсом можно добавлять активаторы поверхности краев, обычно поверхностно-активные вещества, в стандартную композицию липосом. Трансферсомы используют для доставки сывороточного альбумина в кожу. Показано, что опосредованная трансферсомами доставка сывороточного альбумина является эффективной для подкожной инъекции раствора, содержащего сывороточный альбумин.

Поверхностно-активные вещества находят широкое применение в составах, таких как эмульсии (включая микроэмульсии) и липосомы. Наиболее общим способом классификации и ранжирования свойств многих различных типов поверхностно-активных веществ, как природных, так и синтетических, является способ с использованием гидрофильного/липофильного баланса (HLB). Характер гидрофильной группы (также известной как «головка») обеспечивает наиболее полезные средства для категоризации различных поверхностно-активных веществ, используемых в составах (Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Если молекула поверхностно-активного вещества не является ионизированной, ее классифицируют как неионное поверхностно-активное вещество. Неионные поверхностно-активные вещества находят широкое применение в фармацевтических и косметических продуктах и являются применимвми в широком диапазоне величин pH. Как правило, величины их HLB лежат в диапазоне от 2 до приблизительно 18, в зависимости от их структуры. Неионные поверхностно-активные вещества включают неионные сложные эфиры, такие как сложные эфиры этиленгликоля, сложные эфиры пропиленгликоля, глицериловые сложные эфиры, полиглицериловые сложные эфиры, сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры сахарозы и этоксилированные сложные эфиры. Неионные алканоламиды и эфиры, такие как этоксилаты жирных спиртов, пропоксилированные спирты и этоксилированные/пропоксилированные блок-полимеры, также включены в этот класс. Полиоксиэтиленовые поверхностно-активные вещества являются наиболее популярными членами класса неионных поверхностно-активных веществ.

Если молекула поверхностно-активного вещества несет отрицательный заряд, когда она растворена или диспергирована в воде, поверхностно-активное вещество классифицируют как анионное. Анионные поверхностно-активные вещества включают карбоксилаты, такие как мыла, ациллактилаты, ациламиды аминокислот, сложные эфиры серной кислоты, такие как алкилсульфаты и этоксилированные алкилсульфаты,

сульфонаты, такие как алкилбензолсульфонаты, ацилизетионаты, ацилтаураты и сульфосукцинаты и фосфаты. Наиболее важными членами класса анионных поверхностно-активных веществ являются алкилсульфаты и мыла.

Если молекула поверхностно-активного вещества несет положительный заряд, когда она растворена или диспергирована в воде, поверхностно-активное вещество классифицируют как катионное. Катионные поверхностно-активные вещества включают четвертичные соли аммония и этоксилированные амины. Четвертичные соли аммония представляют собой наиболее часто используемые члены этого класса.

Если молекула поверхностно-активного вещества обладает способностью нести либо положительный, либо отрицательный заряд, поверхностно-активное вещество классифицируют как амфотерное. Амфотерные поверхностно-активные вещества включают производные акриловой кислоты, замещенные алкиламиды, N-алкилбетаины и фосфатиды.

Обзор использования поверхностно-активных веществ в продуктах лекарственного средства, составах и в эмульсиях приведен в (Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Липидные частицы с нуклеиновыми кислотами

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК VEGF-A, признаки которой описаны в настоящем описании, является полностью инкапсулированной в липидный состав, например, с образованием SPLP, pSPLP, SNALP или другой частицы нуклеиновая кислота-липид. SNALP и SPLP, как правило, содержат катионный липид, некатионный липид и липид, который предотвращает агрегацию частиц (например, конъюгат PEG-липид). SNALP и SPLP являются чрезвычайно полезными для системных применений, поскольку они имеют продленные периоды времени жизни в кровотоке после внутривенной (i.v.) инъекции и накапливаются в отдаленных участках (например, участках, физически отделенных от участка введения). SPLP включают «pSPLP», включающие инкапсулированный комплекс конденсирующее средство-нуклеиновая кислота, как указано в Публикации PCT No. WO 00/03683. Частицы по настоящему изобретению как правило, имеют средний диаметр от приблизительно 50 нм до приблизительно 150 нм, более типично, от приблизительно 60 нм до приблизительно 130 нм, более типично, от приблизительно 70 нм до приблизительно 110 нм, наиболее типично, от приблизительно 70 нм до приблизительно 90 нм, и являются по существу нетоксичными. Кроме того, нуклеиновые кислоты, когда присутствуют в частицах нуклеиновая кислота-липид по настоящему изобретению, являются устойчивыми в водном растворе к деградации с использованием нуклеазы. Частицы нуклеиновая кислота-липид и способ их получения описаны, например, в Патентах США No. 5976567; 5981501; 6534484; 6586410; 6815432; и Публикации PCT No. WO 96/40964.

В некоторых вариантах осуществления, соотношение липида и лекарственного средства (соотношение масс./масс.) (например, соотношение липида и дцРНК) может лежать в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 1:1

до приблизительно 25:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 или от приблизительно 6:1 до приблизительно 9:1.

Катионный липид может представлять собой, например, хлорид N, N-диолеил-N, N-диметиламмония (DODAC), бромид N, N-дистеарил-N, N-диметиламмония (DDAB), хлорид N-(1-(2,3-диолеоилокси)пропил)-N, N,N-триметиламмония (DOTAP), хлорид N-(1-(2,3-диолеилокси)пропил)-N, N,N-триметиламмония (DOTMA), N, N-диметил-2,3-диолеилокси)пропиламин (DODMA), 1,2-дилинолеилокси-N, N-диметиламинопропан (DLinDMA), 1,2-дилиноленилокси-N, N-диметиламинопропан (DLenDMA), 1,2-дилинолеилкарбамоилокси-3-диметиламинопропан (DLin-C-DAP), 1,2-дилинолеилокси-3-(диметиламино)ацетоксипропан (DLin-DAC), 1,2-дилинолеилокси-3-морфолинопропан (DLin-MA), 1,2-дилинолеоил-3-диметиламинопропан (DLinDAP), 1,2-дилинолеилтио-3-диметиламинопропан (DLin-S-DMA), 1-линолеоил-2-линолеилокси-3-диметиламинопропан (DLin-2-DMAP), соль хлорид 1,2-дилинолеилокси-3-триметиламинопропана (DLin-TMA.Cl), соль хлорид 1,2-дилинолеоил-3-триметиламинопропана (DLin-TAP.Cl), 1,2-дилинолеилокси-3-(N-метилпиперазино)пропан (DLin-MPZ) или 3-(N, N-дилинолеиламино)-1,2-пропандиол (DLinAP), 3-(N, N-диолеиламино)-1,2-пропандиол (DOAP), 1,2-дилинолеилоксо-3-(2-N, N-диметиламино)этоксипропан (DLin-EG-DMA), 1,2-дилиноленилокси-N, N-диметиламинопропан (DLinDMA), 2,2-дилинолеил-4-диметиламинометил-[1,3]-диоксолан (DLin-K-DMA) или их аналоги, (3aR,5s,6aS)-N, N-диметил-2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диенил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-5-амин (ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил 4-(диметиламино)бутаноат (MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксидодецил)амино)этил)(2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этилазандиил)дидодекан-2-ол (Tech G1) или их смесь. Катионный липид может содержать от приблизительно 20 моль.% до приблизительно 50 моль.% или приблизительно 40 моль.% от суммарного липида, присутствующего в частице.

В некоторых вариантах осуществления, соединение 2,2-дилинолеил можно использовать для получения наночастиц липид-миРНК. Синтез 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолана описан в Предварительной патентной заявке Соединенных Штатов номер 61/107998, поданной 23 октября 2008 г., содержание которой приведено в настоящем описании посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, частица липид-миРНК включает 40% 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан: 10% DSPC: 40% холестерин: 10% PEG-C-DOMG (молярный процент) с размером частиц 63,0±20 нм и соотношением миРНК/липид 0,027.

Некатионный липид может представлять собой анионный липид или нейтральный липид, включая, но без ограничения, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG),

диолеоил-фосфатидилэтаноламин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеоилфосфатидилэтаноламин (POPE), диолеоил- фосфатидилэтаноламин 4-(N-малеимидометил)-циклогексан-l- карбоксилат (DOPE-mal), дипальмитоилфосфатидилэтаноламин (DPPE), димиристоилфосфоэтаноламин (DMPE), дистеароил-фосфатидил-этаноламин (DSPE), 16-О-монометил PE, 16-О-диметил PE, 18-1-транс PE, 1-стеароил-2-олеоил-фосфатидилэтаноламин (SOPE), холестерин, или их смесь. Некатионный липид может составлять от приблизительно 5 моль.% до приблизительно 90 моль.%, приблизительно 10 моль.%, или приблизительно 58 моль.%, если включен холестерин, от суммарного липида, присутствующего в частице.

Конъюгированный липид, который ингибирует агрегацию частиц, может представлять собой, например, полиэтиленгликоль (PEG)-липид, включая, без ограничения, PEG-диацилглицерин (DAG), PEG-диалкилоксипропил (DAA), PEG-фосфолипид, PEG-церамид (Cer) или их смесь. Конъюгат PEG-DAA может представлять собой, например, PEG-дилаурилоксипропил (Ci_2), PEG-димиристилоксипропил (Ci_4), PEG-дипальмитилоксипропил (Ci_6) или PEG-дистеарилоксипропил (Ci_8). Конъюгированный липид, который предотвращает агрегацию частиц, может составлять от 0 моль.% до приблизительно 20 моль.% или приблизительно 2 моль.% от суммарного липида, присутствующего в частице.

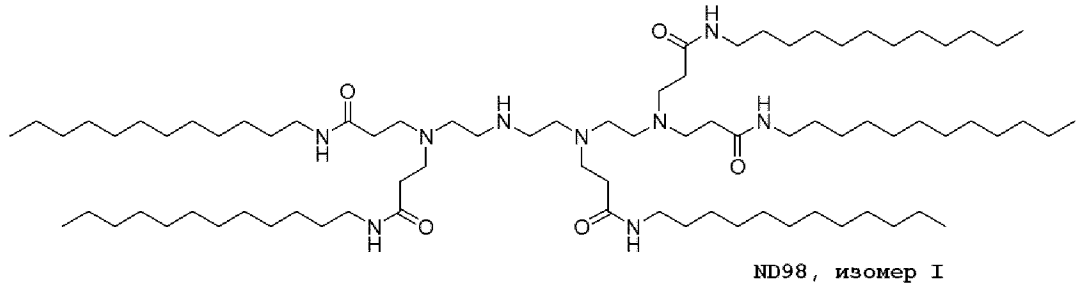
В некоторых вариантах осуществления, частица нуклеиновая кислота-липид дополнительно включает холестерин, например, от приблизительно 10 моль.% до приблизительно 60 моль.% или приблизительно 48 моль.% от суммарного липида, присутствующего в частице.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК формулируют в липидную наночастицу (LNP).

LNP01

В некоторых вариантах осуществления, липидоид ND98·4HCl (MW 1487) (см. Патентную заявку США No. 12/056230, поданную 3/26/2008, содержание которой приведено в настоящем описании посредством ссылки), холестерин (Sigma-Aldrich) и PEG-церамид C16 (Avanti Polar Lipids) можно использовать для получения наночастиц липид-дцРНК (например, частиц LNP01). Растворы каждого для хранения в этаноле можно получать следующим образом: ND98, 133 мг/мл; холестерин, 25 мг/мл, PEG-церамид C16, 100 мг/мл. Затем растворы для хранения ND98, холестерина и PEG-церамида C16 можно объединять, например, в молярном соотношении 42:48:10. Объединенный липидный раствор можно смешивать с водной дцРНК (например, в ацетате натрия, pH 5), так что конечная концентрация этанола составляет приблизительно 35-45% и конечная концентрация ацетата натрия составляет приблизительно 100-300 мМ. Наночастицы липид-дцРНК, как правило, образуются спонтанно при смешивании. В зависимости от желательного распределения размеров частиц, полученную смесь наночастиц можно экструдировать через поликарбонатную мембрану (например, с порогом отсечения 100 нм) с использованием, например, термического цилиндрического экструдера, такого как

экструдер Lipex (Northern Lipids, Inc). В некоторых случаях, стадия экструзии может быть опущена. Удаление этанола и одновременную замену буфера можно осуществлять, например, посредством диализа или проточной фильтрации вдоль потока. Буфер можно заменять, например, на фосфатно-солевой буфер (PBS) при приблизительно pH 7, например, приблизительно pH 6,9, приблизительно pH 7,0, приблизительно pH 7,1, приблизительно pH 7,2, приблизительно pH 7,3 или приблизительно pH 7,4.



Формула 1

Составы LNP01 описаны, например, в публикации Международной заявки No. WO 2008/042973, содержание которой, таким образом, приведено посредством ссылки.

Дополнительные иллюстративные составы липид-дцРНК представлены в следующей таблице.

Таблица 6: Иллюстративные липидные составы

	Катионный липид	**катионный липид/некатионный липид/холестерин/конъюгат PEG-липид** **Соотношение липид:миРНК**
SNALP	1,2-дилиноленилокси-N, N-диметиламинопропан (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/холестерин/PEG-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) липид:миРНК ~ 7:1
S-XTC	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DPPC/холестерин/PEG-cDMA 57,1/7,1/34,4/1,4 липид:миРНК ~ 7:1
LNP05	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/холестерин/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 липид:миРНК ~ 6:1
LNP06	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/холестерин/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 липид:миРНК ~ 11:1
LNP07	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5,

		липид:миРНК ~ 6:1
LNP08	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, липид:миРНК ~ 11:1
LNP09	2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N, N-диметил-2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диенил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-5-амин (ALN100)	ALN100/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК 10:1
LNP11	(6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноат (MC3)	MC-3/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксидодецил)амино)этил)(2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этилазандиил)дидодекан-2-ол (C12-200)	C12-200/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/хол./PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/хол./PEG-DMG 40/15/40/5 Липид:миРНК: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/хол./PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4,5/0,5 Липид:миРНК: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/хол./PEG-DMG 50/10/38,5/1,5

		Липид:миРНК: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/хол./PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/хол./PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/хол./PEG-DMG 50/10/35/5 Липид:миРНК: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/хол./PEG-DPG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/хол./PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/хол./PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид:миРНК: 10:1

DSPC: дистеароилфосфатидилхолин

DPPC: дипальмитоилфосфатидилхолин

PEG-DMG: PEG-дидимиристоилглицерин (C14-PEG или PEG-C14) (PEG со средн. мол. массой 2000)

PEG-DSG: PEG-дистирилглицерин (C18-PEG или PEG-C18) (PEG со средн. мол. массой 2000)

PEG-cDMA: PEG-карбамоил-1,2-димиристилоксипропиламин (PEG со средн. мол. массой 2000)

Составы, содержащие SNALP (l,2-дилиноленилокси-N, N-диметиламинопропан (DLinDMA)), описаны в Международной публикации No. WO2009/127060, поданной 15 апреля 2009 г., содержание которой, таким образом, приведено посредством ссылки.

Составы, содержащие XTC, описаны, например, в Предварительной патентной заявке США серийный No. No. 61/148,366, поданной 29 января 2009 г.; Предварительной патентной заявке США серийный No. 61/156851, поданной 2 марта 2009 г.; Предварительной патентной заявке США серийный No. 61/185712, поданной 10 июня 2009 г.; Предварительной патентной заявке США серийный No. 61/228373, поданной 24 июля 2009 г.; Предварительной патентной заявке США серийный No. 61/239686, поданной 3

сентября 2009 г., и Международной заявке No. PCT/US2010/022614, поданной 29 января 2010 г., содержание которых, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Составы, содержащие MC3, описаны, например, в Предварительной патентной заявке США серийный No. 61/244834, поданной 22 сентября 2009 г., Предварительной патентной заявке США серийный No. 61/185800, поданной 10 июня 2009 г., и Международной заявке No. PCT/US10/28224, поданной 10 июня 2010 г., содержание которых, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Составы, содержащие ALNY-100, описаны, например, в Международной патентной заявке номер PCT/US09/63933, поданной 10 ноября 2009 г., содержание которого, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Составы, содержащие C12-200, описаны в Предварительной патентной заявке США серийный No. 61/175770, поданной 5 мая 2009 г., и Международной заявке No. PCT/US10/33777, поданной 5 мая 2010 г., содержание которых, таким образом, приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Синтез катионных липидов

Любое из соединений, например, катионных липидов и т.п., используемое в частицах нуклеиновая кислота-липид, признаки которых раскрыты в настоящем описании, можно получать посредством известных способов органического синтеза. Все заместители являются такими, как определено ниже, если не указано иное.

«Алкил» обозначает неразветвленный или разветвленный, нециклический или циклический, насыщенный алифатический углеводород, содержащий от 1 до 24 атомов углерода. Репрезентативные насыщенные неразветвленные алкилы включают метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил и т.п.; в то время как насыщенные разветвленные алкилы включают изопропил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, изопентил, и т.п.. Репрезентативные насыщенные циклические алкилы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.; в то время как ненасыщенные циклические алкилы включают циклопентенил и циклогексенил, и т.п.

«Алкенил» обозначает алкил, как определено выше, содержащий по меньшей мере одну двойную связь между соседними атомами углерода. Алкенилы включают как цис-, так и транс-изомеры. Репрезентативные неразветвленные и разветвленные алкенилы включают этиленил, пропиленил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутиленил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-метил-1-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил и т.п.

«Алкинил» обозначает любой алкил или алкенил, как определено выше, который, кроме того, содержит по меньшей мере одну тройную связь между соседними атомами углерода. Репрезентативные неразветвленные и разветвленные алкинилы включают ацетиленил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-метил-1-бутинил и т.п.

«Ацил» обозначает любой алкил, алкенил или алкинил, в котором углерод в точке присоединения замещен оксогруппой, как определено ниже. Например, -C(=O)алкил, -C(=O)алкенил и -C(=O)алкинил представляют собой ацильные группы.

«Гетероцикл» обозначает от 5- до 7-членное моноциклическое, или от 7- до 10-членное бициклическое, гетероциклическое кольцо, которое является либо насыщенным, ненасыщенным, либо ароматическим, и которое содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероатомы азота и серы, могут, необязательно, являться окисленными, и гетероатом азота может, необязательно, являться кватернизованным, включая бициклические кольца, в которых любой из вышеуказанных гетероциклов является конденсированным с бензольным кольцом. Гетероцикл может быть присоединен через любой гетероатом или атом углерода. Гетероциклы включают гетероарилы, как определено ниже. Гетероциклы включают морфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, пиперизинил, гидантоинил, валеролактамил, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиримидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил и т.п.

Термины «необязательно замещенный алкил», «необязательно замещенный алкенил», «необязательно замещенный алкинил», «необязательно замещенный ацил», и «необязательно замещенный гетероцикл» обозначают, что при замещении, по меньшей мере один атом водорода замещен заместителем. В случае оксо-заместителя (=O), замещены два атома водорода. В этом отношении, заместители включают оксо, галоген, гетероцикл, -CN, $-OR^x$, NR^xR^y, $NR^xC(=O)R^y$, $NR^xSO_2R^y$, $C(=O)R^x$, $C(=O)OR^x$, $C(=O)NR^xR^y$, $-SO_nR^x$ и $SO_nNR^xR^y$, где n представляет собой 0, 1 или 2, R^x и R^y являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл, и каждый из указанных алкильных и гетероциклических заместителей может являться дополнительно замещенным одним или несколькими из оксо, галогена, -OH, -CN, алкила, $-OR^x$, гетероцикла, NR^xR^y, $NR^xC(=O)R^y$, $NR^xSO_2R^y$, $C(=O)R^x$, $C(=O)OR^x$, $C(=O)NR^xR^y$, SO_nR^x и $SO_nNR^xR^y$.

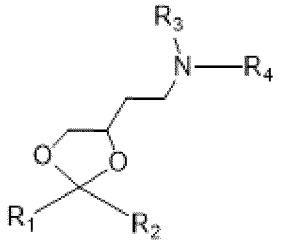
«Галоген» обозначает фтор, хлор, бром и иод.

В некоторых вариантах осуществления, способы, признаки которых раскрыты в настоящем описании, могут требовать использования защитных групп. Способы для защитных групп хорошо известны специалисту в данной области (см., например, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, Green, T.W. *et al.*, Wiley-Interscience, New York City, 1999). Кратко, защитные группы, в контексте настоящего изобретения, представляют собой любую группу, которая уменьшает или уничтожает нежелательную реакционную способность функциональной группы. Защитную группу можно добавлять к функциональной группе для маскировки ее реакционной способности во время конкретный реакций и затем удалять для выявления исходной функциональной группы. В некоторых вариантах осуществления, используют «защитную группу спирта». «Защитная группа спирта» представляет собой любую группу, которая уменьшает или уничтожает

нежелательную реакционную способность функциональной группы спирта. Защитные группы можно добавлять и удалять с использованием способов, хорошо известных в данной области.

Синтез формулы А

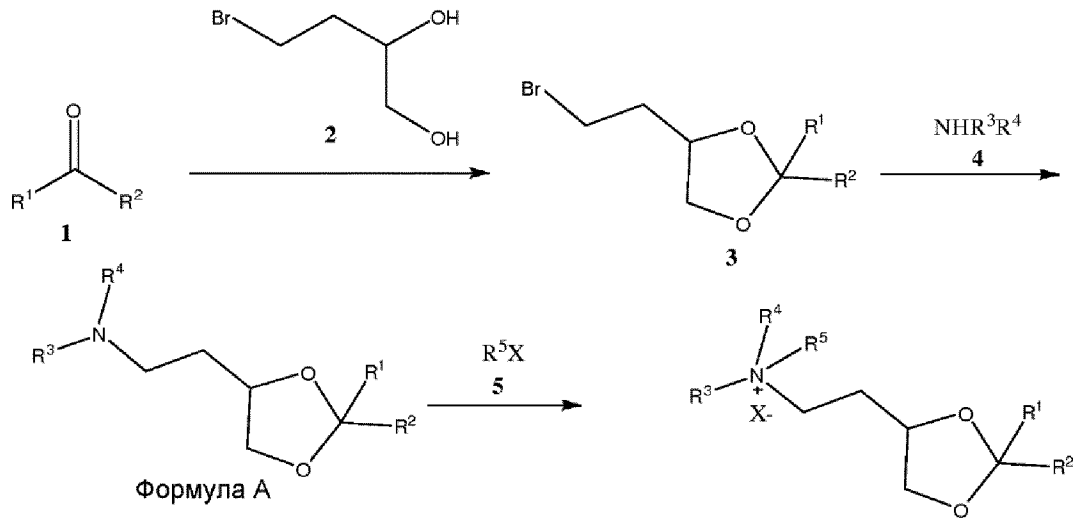
В некоторых вариантах осуществления, частицы нуклеиновая кислота-липид, признаки которых раскрыты в настоящем описании, формулируют с использованием катионного липида формулы А:



,

где R1 и R2 независимо представляют собой алкил, алкенил или алкинил, каждый может являться, необязательно, замещенным, и R3 и R4 независимо представляют собой низший алкил, или R3 и R4 могут быть взяты вместе для формирования необязательно замещенного гетероциклического кольца. В некоторых вариантах осуществления, катионный липид представляет собой XTC (2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан). Как правило, липид формулы А выше может быть получен посредством следующих реакционных схем 1 или 2, где все заместители являются такими, как определено выше, если не указано иное.

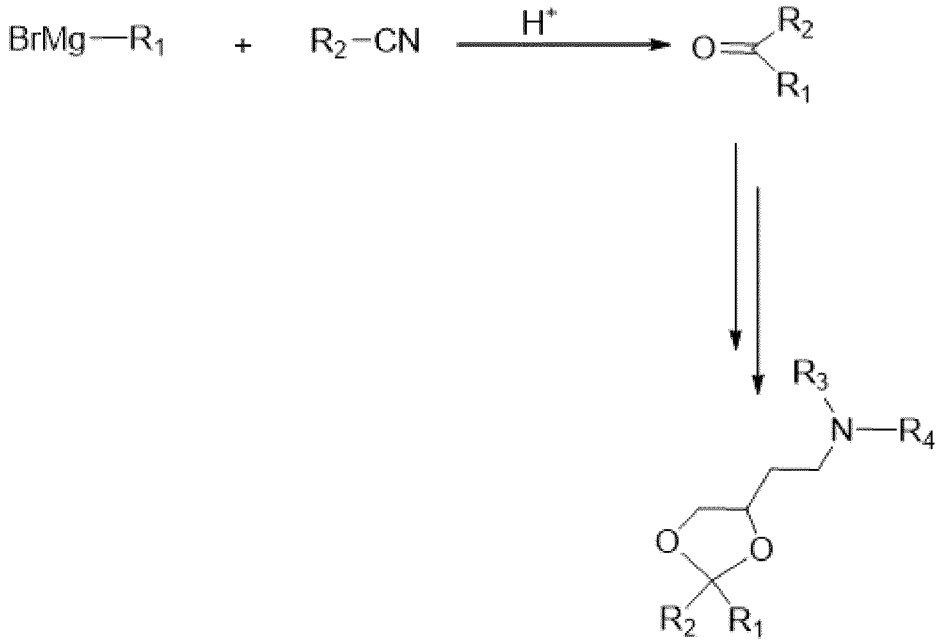
Схема 1



Липид А, где R_1 и R_2 независимо представляют собой алкил, алкенил или алкинил, каждый может являться, необязательно, замещенным, и R_3 и R_4 независимо представляют собой низший алкил, или R_3 и R_4 могут быть взяты вместе для формирования необязательно замещенного гетероциклического кольца, можно получать, в соответствии со схемой 1. Кетон 1 и бромид 2 можно закупать или получать, в соответствии со способами, известными специалисту в данной области. Посредством реакции 1 и 2 получают кеталь 3. Посредством обработки кеталя 3 амином 4 получают липиды формулы А. Липиды формулы А можно

переводить в соответствующую соль аммония с использованием органической соли формулы 5, где X представляет собой анионный противоион, выбранный из галогена, гидроксида, фосфата, сульфата или т.п.

Схема 2



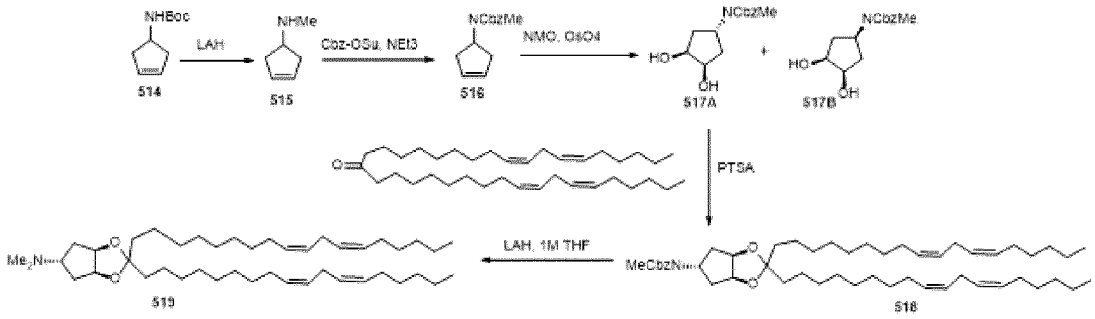
Альтернативно, исходный материал кетон 1 можно получать, в соответствии со схемой 2. Реагент Гриньяра 6 и цианид 7 можно закупать или получать, в соответствии со способами, известными специалисту в данной области. Посредством реакции 6 и 7 получают кетон 1. Превращение кетона 1 в соответствующие липиды формулы A осуществляют, как описано в схеме 1.

Синтез MC3

Получение DLin-M-C3-DMA (т.е., (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноата) являлось следующим. Раствор (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ола (0,53 г), гидрохлорида 4-N, N-диметиламиномасляной кислоты (0,51 г), 4-N, N-диметиламинопиридина (0,61 г) и гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (0,53 г) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор промывали разведенной соляной кислотой, затем разведенным водным бикарбонатом натрия. Органические фракции сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и растворитель удаляли посредством роторного вакуумного испарителя. Осадок пропускали через колонку с силикагелем (20 г) с использованием градиента элюции 1-5% метанола/дихлорметана. Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли, и растворитель удаляли с получением бесцветного масла (0,54 г).

Синтез ALNY-100

Синтез кеталя 519 [ALNY-100] проводили с использованием следующей схемы 3:



Синтез 515:

К перемешиваемой суспензии LiAlH4 (3,74 г, 0,09852 моль) в 200 мл безводного THF в двугорлой RBF (1л), добавляли раствор 514 (10 г, 0,04926 моль) в 70 мл THF, медленно при 0°C в атмосфере азота. После полного добавления, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем нагревали с обратным холодильником в течение 4 час. Прогресс реакции мониторировали посредством TLC. После завершения реакции (по TLC), смесь охлаждали до 0°C, и реакцию останавливали с использованием осторожного добавления насыщенного раствора Na2SO4. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 час при комнатной температуре и отфильтровывали. Остаток хорошо промывали с использованием THF. Фильтрат и смывы смешивали и разводили с использованием 400 мл диоксана и 26 мл конц. HCl, и перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Летучие соединения отделяли в вакууме с получением гидрохлоридной соли 515 в виде белого твердого вещества. Выход: 7,12 г 1H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ = 9,34 (широкий, 2H), 5,68 (с, 2H), 3,74 (м, 1H), 2,66-2,60 (м, 2H), 2,50-2,45 (м, 5H).

Синтез 516:

К перемешиваемому раствору соединения 515 в 100 мл сухого DCM в 250 мл двугорлой RBF, добавляли NEt3 (37,2 мл, 0,2669 моль) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. После медленного добавления N-(бензилокси-карбонилокси)-сукцинимида (20 г, 0,08007 моль) в 50 мл сухого DCM, реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры. После завершения реакции (2-3 час по TLC), смесь промывали последовательно с использованием 1H раствора HCl (1×100 мл) и насыщенного раствора NaHCO3 (1×50 мл). Затем органический слой сушили над безводн. Na2SO4, и растворитель выпаривали с получением неочищенного материала, который очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением 516 в виде клейкой массы. Выход: 11 г (89%). 1H-ЯМР (CDCl3, 400 МГц): δ=7,36-7,27(м, 5H), 5,69 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,96 (шир., 1H) 2,74 (с, 3H), 2,60(м, 2H), 2,30-2,25(м, 2H). LC-MS [M+H] -232,3 (96,94%).

Синтез 517A и 517B:

Циклопентен 516 (5 г, 0,02164 моль) растворяли в растворе 220 мл ацетона и воды (10:1) в одногорлой 500 мл RBF, и к нему добавляли N-метилморфолин-N-оксид (7,6 г, 0,06492 моль), затем 4,2 мл 7,6% раствора OsO4 (0,275 г, 0,00108 моль) в трет-бутаноле при комнатной температуре. После завершения реакции (~ 3 час), реакцию в смеси останавливали с использованием добавления твердого Na2SO3, и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 час при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили

с использованием DCM (300 мл) и промывали водой (2×100 мл), затем насыщенным раствором NaHCO3 (1×50 мл), водой (1×30 мл) и наконец, рассолом (1х 50 мл). Органическую фазу сушили над безводн. Na2SO4, и растворитель удаляли в вакууме. Посредством хроматографической очистки неочищенного материала на колонке с силикагелем получали смесь диастереомеров, которые разделяли посредством препаративной HPLC. Выход: - 6 г неочищенного 517A - пик-1 (белое твердое вещество), 5,13 г (96%). 1H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ = 7,39-7,31(м, 5H), 5,04(с, 2H), 4,78-4,73 (м, 1H), 4,48-4,47(d, 2H), 3,94-3,93(м, 2H), 2,71(с, 3H), 1,72-1,67(м, 4H). LC-MS - [M+H]-266,3, [M+NH4 +]-283,5 присутствует, HPLC-97,86%. Стереохимия подтверждена посредством рентгеновского анализа.

Синтез 518:

С использованием способа, аналогичного описанному для синтеза соединения 505, соединение 518 (1,2 г, 41%) получали в виде бесцветного масла. 1H-ЯМР (CDCl3, 400 МГц): δ = 7,35-7,33(м, 4H), 7,30-7,27(м, 1H), 5,37-5,27(м, 8H), 5,12(с, 2H), 4,75(м, 1H), 4,58-4,57(м,2H), 2,78-2,74(м,7H), 2,06-2,00(м,8H), 1,96-1,91(м, 2H), 1,62(м, 4H), 1,48(м, 2H), 1,37-1,25 (шир. м, 36H), 0,87(м, 6H). HPLC-98,65%.

Общий способ синтеза соединения 519:

Раствор соединения 518 (1 экв.) в гексане (15 мл) добавляли по каплям к ледяному раствору LAH в THF (1 M, 2 экв.). После окончания добавления, смесь нагревали при 40°C в течение 0,5 час, затем опять охлаждали в ледяной бане. Смесь осторожно гидролизовали насыщенным водным Na2SO4, затем фильтровали через целит и восстанавливали до масла. Посредством хроматографии на колонке получали чистое 519 (1,3 г, 68%), которое получали в виде бесцветного масла. 13C ЯМР=130,2, 130,1 (x2), 127,9 (x3), 112,3, 79,3, 64,4, 44,7, 38,3, 35,4, 31,5, 29,9 (x2), 29,7, 29,6 (x2), 29,5 (x3), 29,3 (x2), 27,2 (x3), 25,6, 24,5, 23,3, 226, 14,1; Электроспрей MS (+ve): Молекулярная масса для C44H80NO2 (M+H)+ Рассч. 654,6, обнаружено 654,6.

Составы, полученные либо стандартным способом, либо способом без экструзии, можно характеризовать сходным способом. Например, составы, как правило, характеризуют посредством визуального осмотра. Они должны являться беловатыми полупрозрачными растворами, свободными от агрегатов или осадка. Размер частиц и распределение размеров частиц для липидных наночастиц можно измерять посредством светорассеяния с использованием, например, Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern, USA). Размер частиц должен составлять приблизительно 20-300 нм, например, 40-100 нм. Распределение размеров частиц должно быть унимодальным. Суммарную концентрацию дцРНК в составе, так же как в связанной фракции, оценивают с использованием анализа исключения красителя. Образец сформулированной дцРНК можно инкубировать со связывающим РНК красителем, таким как Ribogreen (Molecular Probes), в присутствии или в отсутствие поверхностно-активного вещества, разрушающего состав, например, 0,5% Triton-X100. Суммарную дцРНК в составе можно определять по сигналу образца, содержащего поверхностно-активное вещество, относительно стандартной кривой.

Связанную фракцию определяют посредством вычитания содержания «свободной» дцРНК (как измерено по сигналу в отсутствие поверхностно-активного вещества) из суммарного содержания дцРНК. Процент связанной дцРНК, составляет, как правило, >85%. Для состава SNALP, размер частиц составляет по меньшей мере 30 нм, по меньшей мере 40 нм, по меньшей мере 50 нм, по меньшей мере 60 нм, по меньшей мере 70 нм, по меньшей мере 80 нм, по меньшей мере 90 нм, по меньшей мере 100 нм, по меньшей мере 110 нм и по меньшей мере 120 нм. Подходящий диапазон, как правило, содержит от приблизительно по меньшей мере 50 нм до приблизительно по меньшей мере 110 нм, от приблизительно по меньшей мере 60 нм до приблизительно по меньшей мере 100 нм или от приблизительно по меньшей мере 80 нм до приблизительно по меньшей мере 90 нм.

Композиции и составы для перорального введения включают порошки или гранулы, микрочастицы, наночастицы, суспензии или растворы в воде или неводных средах, капсулы, желатиновые капсулы, саше, таблетки или минитаблетки. Загустители, вкусоароматические средства, разбавители, эмульгаторы, диспергирующие средства или связующие вещества могут являться желательными. В некоторых вариантах осуществления, пероральные составы представляют собой составы, в которых дцРНК, признаки которых раскрыты в настоящем описании, вводят в сочетании с одним или несколькими усиливающими проникновение поверхностно-активными веществами и хелаторами. Подходящие поверхностно-активные вещества включают жирные кислоты и/или их сложные эфиры или соли, желчные кислоты и/или их соли. Подходящие желчные кислоты/соли включают хенодезоксихолевую кислоту (CDCA) и урсодезоксихенодезоксихолевую кислоту (UDCA), холевую кислоту, дегидрохолевую кислоту, дезоксихолевую кислоту, глухолевую кислоту, глихолевую кислоту, гликодезоксихолевую кислоту, таурохолевую кислоту, тауродезоксихолевую кислоту, тауро-24,25-дигидрофузидат натрия и гликодигидрофузидат натрия. Подходящие жирные кислоты включают арахидоновую кислоту, ундекановую кислоту, олеиновую кислоту, лауриновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолеиновую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин, дилаурин, глицерил-1- монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарнитин, ацилхолин или моноглицерид, диглицерид или их фармацевтически приемлемую соль (например, натрия). В некоторых вариантах осуществления, используют комбинацию усиливающих проникновение средств, например, жирных кислот/солей в комбинации с желчными кислотами/солями. Одной иллюстративной комбинацией является натриевая соль лауриловой кислоты, каприновой кислоты и UDCA. Дополнительные усиливающие проникновение средства включают полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, полиоксиэтилен-20-цетиловый эфир. дцРНК, признаки которых раскрыты в настоящем описании, можно доставлять перорально, в гранулированной форме, включая частицы, высушенные распылением, или включенные в комплексы с формированием микро- или наночастиц. Средства, образующие комплексы с дцРНК, включают полиаминокислоты; полиимины; полиакрилаты; полиалкилакрилаты,

полиоксэтаны, полиалкилцианоакрилаты; катионизированные желатины, альбумины, крахмалы, акрилаты, полиэтиленгликоли (PEG) и крахмалы; полиалкилцианоакрилаты; дериватизированные посредством DEAE полиимины, поллуланы, целлюлозы и крахмалы. Подходящие комплексообразующие средства включают хитозан, N-триметилхитозан, поли-L-лизин, полигистидин, полиорнитин, полиспермины, протамин, поливинилпиридин, политиодиэтиламинометилэтилен P(TDAE), полиаминостирол (например, п-амино), поли(метилцианоакрилат), поли(этилцианоакрилат), поли(бутилцианоакрилат), поли(изобутилцианоакрилат), поли(изогексилцианоакрилат), DEAE-метакрилат, DEAE-гексилакрилат, DEAE-акриламид, DEAE-альбумин и DEAE-декстран, полиметилакрилат, полигексилакрилат, поли(D, L-молочную кислоту), сополимер (DL-молочной-гликолевой кислоты (PLGA), альгинат и полиэтиленгликоль (PEG). Пероральные составы для дцРНК и их получение подробно описаны в Патенте США 6887906, Патентной публикации США No. 20030027780 и Патенте США No. 6747014, полное содержание каждого из которых приведено в настоящем описании посредством ссылки.

Композиции и составы для парентерального, интрапаренхимального (в мозг), интратекального введения, введения в стекловидное тело, субретинального, транссклерального, субконъюнктивального, ретробульбарного, внутрикамерного, интравентрикулярного или внутрипеченочного введения могут включать стерильные водные растворы, которые могут также содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки, такие как, но без ограничения, усиливающее проникновение средства, соединения носителей и другие фармацевтически приемлемые носители или наполнители.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают, но без ограничения, растворы, эмульсии, и содержащие липосомы составы. Эти композиции можно получать из множества компонентов, которые включают, но без ограничения, предварительно образованные жидкости, самоэмульгирующиеся твердые вещества и самоэмульгирующиеся полутвердые вещества.

Фармацевтические составы, признаки которых раскрыты в настоящем описании, которые можно удобным образом представлять в единичной дозированной форме, можно получать, в соответствии с общепринятыми способами, хорошо известными в фармацевтической промышленности. Такие способы включают стадию объединения активных ингредиентов с фармацевтическим(и) носителем(ями) или наполнителем(ями). Как правило, составы получают посредством однородного и тесного объединения активных ингредиентов с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями или с обоими, и затем, при необходимости, придания формы продукту.

Композиции, признаки которых раскрыты в настоящем описании, можно составлять в любую из многих возможных лекарственных форм, таких как, но без ограничения, таблетки, капсулы, желатиновые капсулы, жидкие сиропы, мягкие гели, суппозитории и клизмы. Композиции можно также составлять в форме суспензий в водных, неводных или смешанных средах. Водные суспензии могут дополнительно содержать вещества, которые

увеличивают вязкость суспензии, включая, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сорбит и/или декстран. Суспензия может также содержать стабилизаторы.

Дополнительные составы

Эмульсии

Композиции по настоящему изобретению можно получать и составлять в форме эмульсий. Эмульсии, как правило, представляют собой гетерогенные системы одной жидкости, диспергированной в другой в виде капель, обычно превышающих 0,1 мкм в диаметре (см., например, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; *Block in Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi *et al.*, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301). Эмульсии часто представляют собой двухфазные системы, включающие две несмешиваемые жидкие фазы, тщательно смешанные и диспергированные друг в друге. Как правило, эмульсии могут представлять собой вариант либо вода-в-масле (w/o), либо масло-в-воде (o/w). Когда водная фаза является тонко измельченной или диспергированной в виде мелких капель в основной масляной фазе, полученную композицию называют эмульсией вода-в-масле (w/o). Альтернативно, когда масляная фаза является тонко измельченной или диспергированной в виде мелких капель в основной водной фазе, полученную композицию называют эмульсией масло-в-воде (o/w). Эмульсии могут содержать дополнительные компоненты в дополнение к диспергированным фазам и активное лекарственное средство, которое может присутствовать в виде раствора либо в водной фазе, либо в масляной фазе, либо само по себе в форме отдельной фазы. Фармацевтические наполнители, такие как эмульгаторы, стабилизаторы, красители и антиоксиданты, также могут присутствовать в эмульсиях, по необходимости. Фармацевтические эмульсии могут также представлять собой гетерогенные эмульсии, состоящие из более чем двух фаз, например, такие как в случае эмульсий масло-в-воде-в-масле (o/w/o) и вода-в-масле-в-воде (w/o/w). Такие сложные составы часто обеспечивают конкретные преимущества, которых нет у простых двойных эмульсий. Гетерогенные эмульсии, в которых индивидуальные масляные капли эмульсии o/w заключают мелкие водные капли, составляют эмульсию w/o/w. Подобно этому, система масляных капель, заключенная в глобулы воды, стабилизированные в непрерывной масляной фазе, обеспечивает эмульсию o/w/o.

Эмульсии характеризуются малой или отсутствующей термодинамической стабильностью. Часто диспергированная или дискретная фаза эмульсии хорошо диспергирована во внешней или непрерывной фазе и поддерживается в этой форме посредством эмульгаторов или вязкости состава. Каждая из фаз эмульсии может являться полутвердой или твердой, как в случае основ мазей и кремов типа эмульсий. Другие

способы стабилизации эмульсий предусматривают использование эмульгаторов, которые могут быть включены в любую фазу эмульсии. Эмульгаторы можно в широком смысле классифицировать на четыре категории: синтетические поверхностно-активные вещества, природные эмульгаторы, абсорбирующие основы и мелкодисперсные твердые вещества (см., например, Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,* Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

Синтетические сурфактанты, также известные как поверхностно-активные вещества, нашли широкое применение в формулировании эмульсий и обзорно описаны в литературе (см., например, Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199). Поверхностно-активные вещества, как правило, являются амфифильными и содержат гидрофильную и гидрофобную часть. Соотношение гидрофильного и гидрофобного характера поверхностно-активного вещества обозначено как гидрофильный/липофильный баланс (HLB) и является ценным инструментом категоризации и выбора поверхностно-активных веществ при получении составов. Поверхностно-активные вещества могут быть классифицированы на различные классы на основе характера их гидрофильной группы: неионные, анионные, катионные и амфотерные (см., например, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285).

Природные эмульгаторы, используемые в составах эмульсий, включают ланолин, пчелиный воск, фосфатиды, лектин и гуммиарабик. Абсорбирующие основы, такие как безводный ланолин и гидрофильный вазелин, имеют гидрофильные свойства, так что они могут впитывать воду с образованием эмульсий w/o, все еще сохраняя свою полутвердую консистенцию. Тонко измельченные твердые вещества также используют в качестве хороших эмульгаторов, особенно в сочетании с поверхностно-активными веществами и в вязких препаратах. Они включают полярные неорганические твердые вещества, такие как гидроксиды тяжелых металлов, ненабухающие глины, такие как бентонит, аттапульгит, гекторит, каолин, монтмориллонит, коллоидный силикат алюминия и коллоидный алюмосиликат магния, пигменты и неполярные твердые вещества, такие как углерод или глицерилтристеарат.

Широкое разнообразие неэмульгирующих метериалов также включают в составы эмульсий, и они вносят вклад в свойства эмульсий. Они включают жиры, масла, воски, жирные кислоты, жирные спирты, сложные эфиры жирных кислот, увлажнители,

гидрофильные коллоиды, консерванты и антиоксиданты (Block, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

Гидрофильные коллоиды или гидроколлоиды включают природные камеди и синтетические полимеры, такие как полисахариды (например, гуммиарабик, агар, альгиновая кислота, каррагинан, гуаровая камедь, камедь карайи и трагакант), производные целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлозу и карбоксипропилцеллюлозу), и синтетические полимеры (например, карбомеры, простые эфиры целлюлозы и полимеры карбоксивинила). Они диспергируются или набухают в воде с образованием коллоидных растворов, которые стабилизируют эмульсии посредством образования сильных межфазных пленок вокруг капель диспергированной фазы и посредством повышения вязкости внешней фазы.

Поскольку эмульсии часто содержат ряд ингредиентов, таких как углеводы, белки, стеролы и фосфатиды, которые могут легко поддерживать рост микроорганизмов, эти составы часто включают консерванты. Общеупотребительные консерванты, включаемые в составы эмульсий, включают метилпарабен, пропилпарабен, соли четвертичного аммония, хлорид бензалкония, сложные эфиры п-гидроксибензойной кислоты и борную кислоту. Антиоксиданты также обычно добавляют к составам эмульсий для предотвращения разрушения состава. Используемые антиоксиданты могут представлять собой ловушки свободных радикалов, такие как токоферолы, алкилгаллаты, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, или восстанавливающие средства, такие как аскорбиновая кислота и метабисульфит натрия, и синергисты антиоксидантов, такие как лимонная кислота, винная кислота и лецитин.

Обзор применения эмульсионных составов посредством дерматологических, пероральных и парентеральных способов, и способов их получения приведен в литературе (см., например, Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., и Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199). Эмульсионные составы для пероральной доставки очень широко использовали из-за легкости их формулирования, так же как эффективности с точки зрения всасывания и биодоступности (см., например, Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger и Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199). Слабительные на минерально-масляной основе, растворимые в масле витамины и препараты высокожирных пищевых продуктов присутствуют среди веществ, которые обычно вводят перорально в виде эмульсий o/w.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, композиции иРНК и нуклеиновых кислот формулируют в виде микроэмульсий. Микроэмульсия может быть определена как система воды, масла и амфифильного средства, которая представляет собой отдельный оптически изотропный и термодинамически стабильный жидкий раствор (см., например, Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245). Как правило, микроэмульсии представляют собой системы, которые получают сначала путем диспергирования масла в водном растворе поверхностно-активного вещества и затем добавления достаточного количества четвертого компонента, как правило, спирта с промежуточной длиной цепи, с образованием прозрачной системы. Таким образом, микроэмульсии также описывают как термодинамически стабильные, изотропически прозрачные дисперсии двух несмешиваемых жидкостей, которые стабилизированы межфазными пленками поверхностно-активных молекул (Leung and Shah, in: *Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems*, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215). Микроэмульсии обычно получают посредством объединения от трех до пяти компонентов, которые включают масло, воду, поверхностно-активное вещество, сопутствующее поверхностно-активное вещество и электролит. Является ли микроэмульсия эмульсией типа вода-в-масле (w/o) или масло-в-воде (o/w), зависит от свойств используемого масла и поверхностно-активного вещества, и от структуры и геометрической упаковки полярных головок и углеводородных хвостов поверхностно-активных молекул (Schott, in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

Феноменологический способ, использующий фазовые диаграммы, интенсивно исследован и обеспечивает для специалиста в данной области глубокое понимание того, каким образом формулировать микроэмульсии (см., например, Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Block, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335). По сравнению с общепринятыми эмульсиями, микроэмульсии предоставляют преимущества солюбилизации не растворимых в воде лекарственных средств в составе термодинамически стабильных капель, которые образуются спонтанно.

Поверхностно-активные вещества, используемые в получении микроэмульсий, включают, но без ограничения, ионные поверхностно-активные вещества, неионные поверхностно-активные вещества, Brij 96, полиоксиэтиленолеиловые эфиры, сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот, тетраглицеринмонолаурат (ML310), тетраглицеринмоноолеат (MO310), гексаглицеринмоноолеат (PO310), гексаглицеринпентаолеат (PO500), декаглицеринмонокапрат (MCA750),

декаглицеринмоноолеат (MO750), декаглицеринсеквиолеат (SO750), декаглицериндекаолеат (DAO750), отдельно или в комбинации с сопутствующими поверхностно-активными веществами. Сопутствующее поверхностно-активное вещество, обычно спирт с короткой цепью, такой как этанол, 1-пропанол и 1-бутанол, служит для повышения межфазовой текучести посредством проникновения в пленку поверхностно-активного вещества и последующего создания неупорядочной пленки из-за свободного объема, образуемого между молекулами поверхностно-активного вещества. Микроэмульсии можно, однако, получать без использования сопутствующих поверхностно-активных веществ, и безалкогольные самоэмульгирующиеся системы микроэмульсий известны в данной области. Водная фаза, как правило, может представлять собой, но без ограничения, воду, водный раствор лекарственного средства, глицерин, PEG300, PEG400, полиглицерины, пропиленгликоли и производные этиленгликоля. Масляная фаза может включать, но без ограничения, такие материалы, как Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, сложные эфиры жирных кислот, моно-, ди- и триглицериды со средней длиной цепи (C8-C12), полиоксиэтилированные сложные эфиры глицерина и жирных кислот, жирные спирты, полигликолизированные глицериды, насыщенные полигликолизированные C8-C10 глицериды, растительные масла и силиконовое масло.

Микроэмульсии представляют особенный интерес с точки зрения солюбилизации лекарственных средств и усиления абсорбции лекарственных средств. Микроэмульсии на основе липидов (как o/w, так и w/o), как предполагают, усиливают пероральную биодоступность лекарственных средств, включая пептиды (см., например, Патенты США No. 6191105; 7063860; 7070802; 7157099; Constantinides *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1993, 13, 205). Микроэмульсии предоставляют преимущества улучшенной солюбилизации лекарственного средства, защиты лекарственного средства от ферментного гидролиза, возможного усиления абсорбции лекарственного средства, благодаря индуцируемым поверхностно-активным веществом изменениям текучести и проницаемости мембран, простоты получения, простоты перорального введения, по сравнению с твердыми лекарственными формами, улучшенной клинической эффективности и уменьшенной токсичности (см., например, Патенты США No. 6191105; 7063860; 7070802; 7157099; Constantinides *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385; Ho *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1996, 85, 138-143). Часто микроэмульсии могут образовываться спонтанно, когда их компоненты соединяют вместе при температуре окружающей среды. Это может являться особенно преимущественным при формулировании термолабильных лекарственных средств, пептидов или иРНК. Микроэмульсии эффективны также при чрескожной доставке активных компонентов, как при косметических, так и при фармацевтических применениях. Ожидают, что композиции и составы микроэмульсий по настоящему изобретению должны облегчать системную абсорбцию иРНК и нуклеиновых кислот из желудочно-кишечного тракта, так же как улучшать локальное клеточное поглощение иРНК и нуклеиновых кислот.

Микроэмульсии по настоящему изобретению могут также содержать дополнительные компоненты и добавки, такие как моностеарат сорбитана (Grill 3), Labrasol и усиливающее проникновение средства, для улучшения свойств состава и для усиления абсорбции иРНК и нуклеиновых кислот по настоящему изобретению. Усиливающее проникновение средства, используемые в микроэмульсиях по настоящему изобретению, могут быть классифицированы как принадлежащие к одной из пяти широких категорий - поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, соли желчных кислот, хелатирующие средства и средства, не являющиеся хелатирующими и не являющиеся поверхностно-активными веществами (Lee et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p. 92). Каждый из этих классов обсуждали выше.

Усиливающее проникновение средства

В некоторых вариантах осуществления, по настоящему изобретению используют различные усиливающее проникновение средства, для эффекта эффективной доставки нуклеиновых кислот, в частности, иРНК, в кожу животных. Большинство лекарственных средств присутствуют в растворе как в ионизированной, так и в неионизированной форме. Однако, обычно только растворимые в липидах или липофильные лекарственные средства легко пересекают клеточные мембраны. Обнаружено, что даже нелипофильные лекарственные средства могут пересекать клеточные мембраны, если мембрана, подлежащая пересечению, обработана усиливающим проникновение средством. В дополнение к поддержке диффузии нелипофильных лекарственных средств через клеточные мембраны, усиливающее проникновение средства также усиливают проникновение липофильных лекарственных средств.

Усиливающее проникновение средства можно классифицировать как принадлежащие к одной из пяти широких категорий, т.е. к поверхностно-активным веществам, жирным кислотам, солям желчных кислот, хелатирующим средствам и средствам, не являющимся хелатирующими и не являющимся поверхностно-активными веществами (см., например, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, *Informa Health Care*, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92). Каждый из вышеупомянутых классов описан ниже более подробно.

Поверхностно-активные вещества: в рамках изобретения, сурфактанты (или «поверхностно-активные вещества») представляют собой химические вещества, которые при растворении в водном растворе уменьшают поверхностное натяжение раствора или межфазовое натяжение между водным раствором и другой жидкостью, в результате чего абсорбция иРНК через слизистую оболочку усиливается. В дополнение к солям желчных кислот и жирным кислотам, эти усиливающее проникновение средства включают, например, лаурилсульфат натрия, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир и полиоксиэтилен-20-цетиловый эфир) (см., например, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92); и перфторированные эмульсии, такие как FC-43. Takahashi *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 252).

Жирные кислоты: различные жирные кислоты и их производные, которые действуют как усиливающее проникновение средства, включают, например, олеиновую кислоту, лауриловую кислоту, каприловую кислоту (н-декановую кислоту), миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолеиновую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин (1-моноолеоил-рац-глицерин), дилаурин, каприловую кислоту, арахидоновую кислоту, глицерин-1-монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарнитины, ацилхолины, их C_{1-20}-алкиловые сложные эфиры (например, метиловый, изопропиловый и т-бутиловый), и их моно- и диглицериды (т.е. олеат, лаурат, капрат, миристат, пальмитат, стеарат, линолеат и т.д.) (см., например, Touitou, E., *et al. Enhancement in Drug Delivery*, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; El Hariri *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1992, 44, 651-654).

Соли желчных кислот: физиологическая роль желчи включает облегчение диспергирования и абсорбции липидов и жирорастворимых витаминов (см., например, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, *Informa Health Care*, New York, NY, 2002; Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Ed., Hardman *et al.* Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935). Различные природные соли желчных кислот и их синтетические производные действуют в качестве усиливающих проникновение средств. Таким образом, термин «соли желчных кислот» включает любой из природных компонентов желчи, так же как любые их синтетические производные. Подходящие соли желчных кислот включают, например, холевую кислоту (или ее фармацевтически приемлемую натриевую соль, холат натрия), дегидрохолевую кислоту (дегидрохолат натрия), дезоксихолевую кислоту (дезоксихолат натрия), глюкохолевую кислоту (глюкохолат натрия), гликохолевую кислоту (гликохолат натрия), гликодезоксихолевую кислоту (гликодезоксихолат натрия), таурохолевую кислоту (таурохолат натрия), тауродезоксихолевую кислоту (тауродезоксихолат натрия), хенодезоксихолевую кислоту (хенодезоксихолат натрия), урсодезоксихолевую кислоту (UDCA), тауро-24,25-дигидрофузидат натрия (STDHF), гликодигидрофузидат натрия и полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир (POE) (см., например, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, *Informa Health Care*, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, page 92; Swinyard, Chapter 39 In: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782-783; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; Yamamoto *et al.*, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1992, 263, 25; Yazatopita *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1990, 79, 579-583).

Хелатирующие средства: хелатирующие средства, при применении в связи с настоящим изобретением, могут быть определены как соединения, которые удаляют ионы металлов из раствора посредством образования комплексов с ними, в результате чего абсорбция иРНК через слизистую оболочку усиливается. Применительно к их

использованию по настоящему изобретению в качестве усиливающих проникновение средств, хелатирующие средства имеют дополнительное преимущество, являясь также ингибиторами ДНКаз, поскольку большинство охарактеризованных нуклеаз ДНК требуют двухвалентного иона металла для катализа и, таким образом, подвергаются ингибированию посредством хелатирующих средств (Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339). Подходящие хелатирующие средства включают, но без ограничения, динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), лимонную кислоту, салицилаты (например, салицилат, 5-метоксисалицилат и гомованилат натрия), N-ацильные производные коллагена, лаурет-9 и N-аминоацильные производные β-дикетонов (енамины) (см., например, Katdare, A. *et al.*, *Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery*, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, page 92; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; Buur *et al.*, *J. Control Rel.*, 1990, 14, 43-51).

Средства, не являющиеся хелатирующими и не являющиеся поверхностно-активными веществами: в рамках изобретения, усиливающие проникновение средства, не являющиеся хелатирующими и не являющиеся поверхностно-активными веществами, могут быть определены как соединения, которые проявляют незначительную активность в качестве хелатирующих средств или в качестве поверхностно-активных веществ, но, тем не менее, усиливают абсорбцию иРНК через слизистую оболочку пищеварительного тракта (смотри, например, Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33). Этот класс усиливающих проникновение средств включает, например, ненасыщенные циклические производные мочевины, производные 1-алкил- и 1-алкенилазациклоалканона (Lee et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, page 92); и нестероидные противовоспалительные средства, такие как диклофенак натрия, индометацин и фенилбутазон (Yamashita et al., J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626).

Средства, усиливающие поглощение иРНК на клеточном уровне, можно также добавлять к фармацевтическим и другим композициям по настоящему изобретению. Например, катионные липиды, такие как липофектин (Junichi et al., Патент США No. 5705188), катионные производные глицерина и поликатионные молекулы, такие как полилизин (Lollo et al., заявка PCT WO 97/30731), как также известно, усиливают клеточное поглощение дцРНК. Примеры коммерчески доступных реагентов для трансфекции включают, среди прочих, например, липофектамин™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), липофектамин 2000™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), 293fectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Cellfectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), DMRIE-C™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), FreeStyle™ MAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), липофектамин™ 2000 CD (Invitrogen; Carlsbad, CA), липофектамин™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), RNAiMAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), олигофектамин™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), оптифект™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), реагент для трансфекции X-tremeGENE Q2 (Roche; Grenzacherstrasse, Switzerland), липосомный реагент для трансфекции DOTAP (Grenzacherstrasse, Switzerland), липосомный реагент для

трансфекции DOSPER (Grenzacherstrasse, Switzerland), или Fugene (Grenzacherstrasse, Switzerland), реагент трансфектам® (Promega; Madison, WI), реагент для трансфекции TransFast™ (Promega; Madison, WI), реагент Tfx™-20 (Promega; Madison, WI), реагент Tfx™-50 (Promega; Madison, WI), DreamFect™ (OZ Biosciences; Marseille, France), EcoTransfect (OZ Biosciences; Marseille, France), реагент для трансфекции TransPassa D1 (New England Biolabs; Ipswich, MA, USA), LyoVec™/LipoGen™ (Invivogen; San Diego, CA, USA), реагент для трансфекции PerFectin (Genlantis; San Diego, CA, USA), реагент для трансфекции NeuroPORTER (Genlantis; San Diego, CA, USA), реагент для трансфекции GenePORTER (Genlantis; San Diego, CA, USA), реагент для трансфекции GenePORTER 2 (Genlantis; San Diego, CA, USA), реагент для трансфекции цитофектин (Genlantis; San Diego, CA, USA), реагент для трансфекции BaculoPORTER (Genlantis; San Diego, CA, USA), реагент для трансфекции TroganPORTER™ (Genlantis; San Diego, CA, USA), RiboFect (Bioline; Taunton, MA, USA), PlasFect (Bioline; Taunton, MA, USA), UniFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), SureFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA) или HiFectTM (B-Bridge International, Mountain View, CA, USA).

Для усиления проникновения вводимых нуклеиновых кислот можно использовать другие средства, включая гликоли, такие как этиленгликоль и пропиленгликоль, пирролы, такие как 2-пиррол, азоны и терпены, такие как лимонен и ментон.

Носители

Конкретные композиции по настоящему изобретению также включают соединения-носители. В рамках изобретения, «соединение-носитель» может обозначать нуклеиновую кислоту или ее аналог, который является инертным (т.е., не обладает биологической активностью сам по себе), но который узнаваем как нуклеиновая кислота процессами *in vivo*, которые уменьшают биодоступность нуклеиновой кислоты, обладающей биологической активностью, например, посредством деградации биологически активной нуклеиновой кислоты или стимуляции ее удаления из кровотока. Совместное введение нуклеиновой кислоты и соединения-носителя, как правило, с избытком последнего вещества, может приводить к существенному уменьшению количества нуклеиновой кислоты, выделяемой в печени, почке или в другой структуре вне циркуляторного русла, предположительно, из-за конкуренции между соединением-носителем и нуклеиновой кислотой за общий рецептор. Например, выделение частично фосфоротиоатной дцРНК в ткани печени может быть уменьшено, когда ее вводят совместно с полиинозиновой кислотой, декстрансульфатом, полицитидиновой кислотой или 4-ацетамидо-4'-изотиоциано-стильбен-2,2'-дисульфоновой кислотой (Miyao et al., DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121; Takakura et al., DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183).

Наполнители

В отличие от соединения-носителя, фармацевтический носитель или наполнитель может содержать, например, фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующее средство или любой другой фармакологически инертный носитель для доставки одной или нескольких нуклеиновых кислот животному. Наполнитель может

представлять собой жидкость или твердое вещество, и его выбирают с учетом планируемого способа его введения, так чтобы обеспечить желаемый объем, консистенцию и т.д., при объединении с нуклеиновой кислотой и другими компонентами данной фармацевтической композиции. Типичные фармацевтические носители включают, но без ограничения, связующие вещества (например, прежелатинизированный маисовый крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлозу и т.д.); наполнители (например, лактозу и другие сахара, микрокристаллическую целлюлозу, пектин, желатин, сульфат кальция, этилцеллюлозу, полиакрилаты или гидрофосфат кальция и т.д.); смазывающие средства (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, стеариновую кислоту, стеараты металлов, гидрогенизированные растительные масла, кукурузный крахмал, полиэтиленгликоли, бензоат натрия, ацетат натрия и т.д.); дезинтегрирующие средства (например, крахмал, натриевую соль гликолята крахмала и т.д.); и увлажняющие средства (например, лаурилсульфат натрия и т.д.).

Фармацевтически приемлемые органические или неорганические наполнители, подходящие для непарентерального введения, которые не вступают в неблагоприятную реакцию с нуклеиновыми кислотами, также можно использовать для формулирования композиций по настоящему изобретению. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, но без ограничения, воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и т.п.

Составы для местного введения нуклеиновых кислот могут включать стерильные и нестерильные водные растворы, неводные растворы в обычных растворителях, таких как спирты, или растворы нуклеиновых кислот в жидких или твердых масляных основах. Растворы могут также содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки. Можно использовать фармацевтически приемлемые органические или неорганические наполнители, подходящие для непарентерального введения, которые не вступают в неблагоприятную реакцию с нуклеиновыми кислотами.

Подходящие фармацевтически приемлемые наполнители включают, но без ограничения, воду, солевые растворы, спирт, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и т.п.

Другие компоненты

Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать другие вспомогательные компоненты, обычно обнаруживаемые в фармацевтических композициях, на уровнях их использования, установленных в данной области. Таким образом, например, композиции могут содержать дополнительные, совместимые, фармацевтически активные материалы, такие как, например, противозудные средства, вяжущие средства, местные анестетики или противовоспалительные средства, или могут содержать дополнительные материалы, которые можно использовать для физического формулирования различных лекарственных форм композиций по настоящему изобретению, такие как красители,

вкусоароматические средства, консерванты, антиоксиданты, замутняющие агенты, загустители и стабилизаторы. Однако, такие материалы при добавлении не должны оказывать чрезмерное влияние на биологическую активность компонентов композиций по настоящему изобретению. Составы можно стерилизовать и, если желательно, смешивать с вспомогательными средствами, например, со смазывающими средствами, консервантами, стабилизаторами, увлажняющими средствами, эмульгаторами, солями для влияния на осмотическое давление, буферами, красителями, вкусовыми и/или ароматическими веществами и т.п., которые не вступают в неблагоприятное взаимодействие с нуклеиновой кислотой(ами) состава.

Водные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, включая, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сорбит и/или декстран. Суспензия может также содержать стабилизаторы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, признаки которых раскрыты в настоящем описании, включают (a) одно или несколько несколько соединений иРНК и (b) одно или несколько биологических средств, которые функционируют посредством механизма, не относящегося к РНКи. Примеры таких биологических средств включают средства, создающие помехи для взаимодействия VEGF-A и по меньшей мере одного партнера по связыванию VEGF-A.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких соединений можно определять посредством стандартных фармацевтических способов в культурах клеток или у экспериментальных животных, например, для определения LD50 (дозы, летальной для 50% популяции) и ED50 (дозы, терапевтически эффективной у 50% популяции). Соотношение доз между токсическими и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен как отношение LD50/ED50. Соединения, которые имеют высокие терапевтические индексы, являются типичными.

Данные, полученные в анализах культур клеток и в исследованиях на животных, можно использовать для формулирования диапазона доз для применения у человека. Доза композиций, признаки которых раскрыты в настоящем описании, как правило, лежит в пределах диапазона циркулирующих концентраций, который включает ED50 с низкой или отсутствующей токсичностью. Дозу можно менять в рамках этого диапазона, в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого способа введения. Для любого соединения, используемого в способах, признаки которых раскрыты в настоящем описании, терапевтически эффективную дозу можно первоначально оценивать по анализам культур клеток. Дозу можно формулировать в моделях на животных для достижения диапазона концентраций циркулирующего соединения в плазме или, когда это применимо, полипептидного продукта последовательности-мишени (например, достижения уменьшенной концентрации полипептида), который включает IC50 (т.е. концентрацию тестируемого соединения, при которой достигают половины максимального ингибирования симптомов), как определено в культуре клеток. Такую информацию можно

использовать для более точного определения пригодных доз для человека. Уровни в плазме можно измерять, например, посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В дополнение к их введению, как обсуждают выше, иРНК, признаки которых раскрыты в настоящем описании, можно вводить в сочетании с другими известными средствами, эффективными при лечении заболеваний или нарушений, связанных с экспрессией VEGF-A (например, ангиогенного офтальмологического нарушения). В любом случае, терапевт, осуществляющий введение, может корректировать количество и расписание введения иРНК на основании результатов, наблюдаемых при использовании стандартных измерений эффективности, известных в данной области или описанных в настоящем описании.

Способы лечения нарушений, связанных с экспрессией VEGF-A

Настоящее изобретение относится к применению иРНК, нацеливающей на VEGF-A, для ингибирования экспрессии VEGF-A и/или для лечения заболевания, нарушения или патологического процесса, связанного с экспрессией VEGF-A (например, ангиогенного офтальмологического нарушения).

В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, связанного с экспрессией VEGF-A, включающему введение описанной иРНК (например, дцРНК) нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления, иРНК ингибирует (уменьшает) экспрессию VEGF-A.

В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой животное, которое служит моделью для нарушения, связанного с экспрессией VEGF-A, например, ангиогенного офтальмологического нарушения, например, AMD, DR, DME, RVO, MEfRVO, CVO, ROP или mCNV.

Ангиогенные офтальмологические нарушения

В некоторых вариантах осуществления, нарушение, связанное с экспрессией VEGF-A, представляет собой ангиогенное офтальмологическое нарушение. Неограничивающие примеры ангиогенных офтальмологических нарушений, которые поддаются лечению с использованием способов, описанных в настоящем описании, включают AMD (включая влажную AMD, экссудативную AMD и т.д.), RVO (например, CRVO, MEfRVO, ретинопатию недоношенных (ROP), или окклюзию ветви вены сетчатки (BRVO), DME, CNV (например, миопическую CNV), неоваскуляризацию радужной оболочки, неоваскулярную глаукому, послеоперационный фиброз при глаукоме, пролиферативную ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), неоваскуляризацию диска зрительного нерва, неоваскуляризацию роговицы, неоваскуляризацию сетчатки, неоваскуляризацию стекловидного тела, паннус, птеригий, сосудистую ретинопатию, болезнь фон Гиппеля-Линдау, гистоплазмоз и диабетические ретинопатии.

Клинические и патологические признаки ангиогенных офтальмологических нарушений включают, но без ограничения, уменьшение остроты зрения (например, характеризующееся плавающими пятнами, размытостью около краев или центра поля зрения (например, скотомой), метаморфопсией и нарушенным цветным зрением),

увеличенное просачивание из CNV, увеличенную проницаемость сосудов в глазу, скопление жидкости или крови под желтым пятном, аномальный ангиогенез глаза и интраретинальную геморрагию.

В некоторых вариантах осуществления, субъект с ангиогенным офтальмологическим нарушением имеет возраст менее чем 18 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект с ангиогенным офтальмологическим нарушением является взрослым. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет, или идентифицирован как имеющий, увеличенные уровни мРНК или белка VEGF-A, относительно эталонного уровня (например, уровень VEGF-A, который больше эталонного уровня).

В некоторых вариантах осуществления, ангиогенное офтальмологическое нарушение диагностируют с использованием анализа образца от субъекта (например, образца водной внутриглазной жидкости). В некоторых вариантах осуществления, образец анализируют с использованием способа, выбранного из одного или нескольких из: флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), иммуногистохимии, иммуноанализа VEGF-A, электронной микроскопии, лазерной микродиссекции и масс-спектрометрии. В некоторых вариантах осуществления, ангиогенное офтальмологическое нарушение диагностируют с использованием любого подходящего диагностического теста или способа, например, ангиографии (например, ангиографии с флуоресцеином или ангиографии с индоцианином зеленым), электроретинографии, ультразвукового исследования, пахиметрии, оптической когерентной томографии (OCT), компьютерной томографии (CT) и магнитно-резонансной томографии (MRI), тонометрии, проверки цветного зрения, проверки поля зрения, осмотра глаза с помощью щелевой лампы, офтальмоскопии и физического обследования (например, для оценки остроты зрения (например, посредством фундоскопии или оптической когерентной томографии (OCT)).

Комбинированная терапия

В некоторых вариантах осуществления, иРНК (например, дцРНК), описанную в настоящем описании, вводят в комбинации с второй терапией (например, одним или несколькими видами дополнительной терапии), как известно, эффективной для лечения нарушения, связанного с экспрессией VEGF-A (например, ангиогенного офтальмологического нарушения), или симптома такого нарушения. иРНК можно вводить до, после или во время второй терапии. В некоторых вариантах осуществления, иРНК вводят до второй терапии. В некоторых вариантах осуществления, иРНК вводят после второй терапии. В некоторых вариантах осуществления, иРНК вводят во время второй терапии.

Вторая терапия может представлять собой дополнительное лекарственное средство. иРНК и дополнительное лекарственное средство можно вводить в комбинации в одной и той же композиции, или дополнительное лекарственное средство можно вводить в качестве части отдельной композиции.

В некоторых вариантах осуществления, вторая терапия представляет собой не относящееся к иРНК лекарственное средство, которое является эффективным для лечения нарушения или симптомов нарушения.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК вводят в сочетании с терапией.

Иллюстративные виды комбинированной терапии включают, но без ограничения, фотодинамическую терапию, фотокоагуляционную терапию, стероидное, нестероидное противовоспалительное средство, средство против VEGF и витрэктомию.

В некоторых вариантах осуществления, средство против VEGF-A содержит слитый белок. Иллюстративные слитые белки против VEGF включают, но без ограничения, афлиберцепт (EYLEA®). В некоторых вариантах осуществления, слитый белок против VEGF-A имеет аминокислотную последовательность

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIW DSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEK LVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRS DQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 1905), или ее вариант, имеющий по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентичность последовательности с ней.

В некоторых вариантах осуществления, средство против VEGF-A представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, молекулу антитела против VEGF-A). Иллюстративные молекулы антител против VEGF-A включают, но без ограничения, ранибизумаб (LUCENTIS®) и бролуцизумаб (BEOVU®). В некоторых вариантах осуществления, молекула антитела против VEGF-A конкурирует за связывание с VEGF-A с ранибизумабом или бролуцизумабом.

В некоторых вариантах осуществления, молекулы антитела против VEGF-A содержат одну или несколько (например, все три) из определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HCDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HCDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HCDR3). В некоторых вариантах осуществления, молекулы антитела против VEGF-A содержат одну или несколько (например, все три) из определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LCDR1), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LCDR2) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LCDR3).

В некоторых вариантах осуществления, молекула антитела против VEGF-A содержит VH, содержащую одну или несколько (например, все три) из определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HCDR1) молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7, (или последовательности с не более чем 1, 2, 3 или 4 мутациями, например, заменами, добавлениями или делециями),

HCDR2 антитела против VEGF-A или его фрагмента антитела, описанного в настоящем описании, например, в таблице 7, (или последовательности с не более чем 1, 2, 3 или 4 мутациями, например, заменами, добавлениями или делециями), и HCDR3 молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7, (или последовательности с не более чем 1, 2, 3 или 4 мутациями, например, заменами, добавлениями или делециями).

В некоторых вариантах осуществления, молекула антитела против VEGF-A содержит VL, содержащую одну или несколько (например, все три) из определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LCDR1) молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7, (или последовательности с не более чем 1, 2, 3 или 4 мутациями, например, заменами, добавлениями или делециями), LCDR2 молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7 (или последовательности с не более чем 1, 2, 3 или 4 мутациями, например, заменами, добавлениями или делециями), и LCDR3 молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7 (или последовательности с не более чем 1, 2, 3 или 4 мутациями, например, заменами, добавлениями или делециями).

В некоторых вариантах осуществления, молекула антитела против VEGF-A содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентичность последовательности с ней. В некоторых вариантах осуществления, молекула антитела против VEGF-A содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентичность последовательности с ней.

В некоторых вариантах осуществления, молекула антитела против VEGF-A содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7, (или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентичность последовательности с ней), и VL, содержащую аминокислотную последовательность молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7, (или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентичность последовательности с ней).

В одном варианте осуществления, молекула антитела против VEGF-A содержит scFv, содержащий легкую цепь и тяжелую цепь из аминокислотной последовательности молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7. В одном варианте осуществления, молекула антитела против VEGF-A (например, scFv) содержит: вариабельную область легкой цепи, содержащую

аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более чем 30, 20 или 10 модификаций (например, замен) из аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7, или последовательности с 95-99% идентичностью с аминокислотной последовательностью молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7; и/или вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (например, замены), но не более чем 30, 20 или 10 модификаций (например, замен), из аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7, или последовательности с 95-99% идентичностью с аминокислотной последовательностью молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7.

В одном варианте осуществления, молекула антитела против VEGF-A представляет собой scFv, и вариабельная область легкой цепи, содержащая аминокислотную последовательность молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, например, в таблице 7, присоединена к вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность молекулы антитела против VEGF-A, описанной в настоящем описании, посредством линкера, например, линкера, описанного в настоящем описании. В одном варианте осуществления, молекула антитела против VEGF-A включает линкер $(Gly_4\text{-}Ser)n$, где n представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 3 или 4 (SEQ ID NO:1951). Вариабельная область легкой цепи и вариабельная область тяжелой цепи scFv могут находиться, например, в любой из следующих ориентаций: вариабельная область легкой цепи-линкер-вариабельная область тяжелой цепи или вариабельная область тяжелой цепи-линкер-вариабельная область легкой цепи.

Таблица 7: Иллюстративные последовательности молекулы антитела против VEGF

Описание	**SEQ ID NO.**	**Последовательность**
Последовательность бролуцизумаба	1906	MEIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCQASEIIHSWLAWY QQKPGKAPKLLIYLASTLASGVPSRFSGSGSGAEFTL TISSLQPDDFATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKLTV LGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCTASGFSLTDYYYMTWVRQAPGKGLEW VGFIDPDDDPYYATWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAGGDHNSGWGLDIWGQGTLVTVS S
VH бролуцизумаба	1907	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLTDYYYMT WVRQAPGKGLEWVGFIDPDDDPYYATWAKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGDHNSGW GLDIWGQGTLVTVSS

VL бролуцизумаба	1908	MEIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCQASEIIHSWLAWY QQKPGKAPKLLIYLASTLASGVPSRFSGSGSGAEFTL TISSLQPDDFATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKLTV LG
Линкер бролуцизумаба	1909	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
Тяжелая цепь ранибизумаба	1910	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFT**HYGMN** WVRQAPGKGLEWVG**WINTYTGEPTYAADFKR**RFT FSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**YPYYYG TSHWYFDV**WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHL
Легкая цепь ранибизумаба	1911	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**SASQDISNYLN**WYQ QKPGKAPKVLIY**FTSSLHS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYC**QQYSTVPWT**FGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
VH ранибизумаба	1912	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFT**HYGMN** WVRQAPGKGLEWVG**WINTYTGEPTYAADFKR**RFT FSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**YPYYYG TSHWYFDV**WGQGTLVTVSS
VL ранибизумаба	1913	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**SASQDISNYLN**WYQ QKPGKAPKVLIY**FTSSLHS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYC**QQYSTVPWT**FGQGTKVEIK

Примечание: последовательности CDR выделены жирным шрифтом и подчеркнуты.

Дозы, способы и расписание введения

Субъекту (например, субъекту-человеку, например, пациенту) можно вводить терапевтическое количество иРНК. Терапевтическое количество может составлять, например, 0,05-50 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК формулируют для доставки в орган-мишень, например, в глаз.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК формулируют в форме липидного состава, например, состава LNP, как описано в настоящем описании. В некоторых таких вариантах осуществления, терапевтическое количество представляет собой 0,05-5 мг/кг дцРНК. В некоторых вариантах осуществления, липидный состав, например, состав LNP, вводят внутривенно.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК находится в форме конъюгата GalNAc, например, как описано в настоящем описании. В некоторых таких вариантах осуществления, терапевтическое количество представляет собой 0,5-50 мг дцРНК. В некоторых вариантах осуществления, например, конъюгат GalNAc вводят подкожно.

В некоторых вариантах осуществления, введение повторяют, например, на регулярной основе, например, ежесуточно, раз в две недели (т.е., каждые две недели), в течение одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или

дольше. После начального режима лечения, обработки можно проводить на менее частой основе. Например, после введения раз в две недели в течение трех месяцев, введение можно повторять один раз в месяц, в течение шести месяцев или года, или дольше.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе иРНК вводят в двух или более дозах. В некоторых вариантах осуществления, количество или уровень последующих доз зависит от достижения желательного эффекта, например, для (a) ингибирования ангиогенеза; (b) ингибирования или уменьшения экспрессии или активности VEGF-A; (c) ингибирования хориоидальной неоваскуляризации; (d) ингибирования роста новых кровеносных сосудов в хориокапилляре; (e) уменьшения толщины сетчатки; (f) увеличения остроты зрения; или (g) уменьшения внутриглазного воспаления, или достижения терапевтического или профилактического эффеекта, например, уменьшения или предотвращения одного или несколько симптомов, ассоциированных с нарушением.

В некоторых вариантах осуществления, средство на основе иРНК вводят в соответствии с расписанием. Например, средство на основе иРНК можно вводить один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю или пять раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления, расписание включает введения с регулярными интервалами, например, каждый час, каждые четыре часов, каждые шесть часов, каждые восемь часов, каждые двенадцать часов, ежесуточно, каждые 2 суток, каждые 3 суток, каждые 4 суток, каждые 5 суток, один раз в неделю, раз в две недели или один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления, средство на основе иРНК вводят с частотой, необходимой для достижения желательного эффекта.

В некоторых вариантах осуществления, расписание включает введения, разделенные близкими интервалами, с последующим более длительным периодом времени, в течение которого средство не вводят. Например, расписание может включать начальную группу доз, которые вводят в относительно короткий период времени (например, приблизительно каждые 6 часов, приблизительно каждые 12 часов, приблизительно каждые 24 часа, приблизительно каждые 48 часов или приблизительно каждые 72 часа) с последующим более длительным периодом времени (например, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 7 недель или приблизительно 8 недель), в течение которого средство на основе иРНК не вводят. В некоторых вариантах осуществления, средство на основе иРНК сначала вводят каждый час и позднее вводят с более длительным интервалом (например, ежесуточно, один раз в неделю, раз в две недели или один раз в месяц). В некоторых вариантах осуществления, средство на основе иРНК сначала вводят ежесуточно и позднее вводят с более длительным интервалом (например, один раз в неделю, раз в две недели или один раз в месяц). В конкретных вариантах осуществления, более длительный интервал увеличивается с течением времени, или его определяют на основании достижения желательного эффекта.

До введения полной дозы иРНК, пациентам можно вводить меньшую дозу, например, 5% от дозы для инфузии, и мониторировать по неблагоприятным эффектам,

таким как аллергическая реакция, или по увеличеным уровням липидов или кровяному давлению. В другом примере, пациента можно мониторировать по нежелательным эффектам.

Способы модуляции экспрессии VEGF-A

В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу модуляции (например, ингибирования или активации) экспрессия VEGF-A, например, в клетке, в ткани или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, клетка или ткань находится *ex vivo*, *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления, клетка или ткань находится в глазу (например, пигментный эпителий сетчатки (RPE), ткань сетчатки, астроцит, перицит, клетка Мюллера, клетка ганглия, эндотелиальная клетка, фоторецепторная клетка, кровеносный сосуд сетчатки (например, включая эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов), или хориоидная ткань, например, сосуд хориоида). В некоторых вариантах осуществления, клетка или ткань находится у субъекта (например, млекопитающего, например, такого как человек). В некоторых вариантах осуществления, субъект (например, человек) подвержен риску или имеет диагноз нарушения, связанного с экспрессией VEGF-A, как описано в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления, способ включает приведение клетки в контакт с иРНК, как описано в настоящем описании, в количестве, эффективном для уменьшения экспрессии VEGF-A в клетке. В некоторых вариантах осуществления, приведение клетки в контакт со средством для РНКи включает приведение клетки в контакт *in vitro* со средством для РНКи или приведение клетки в контакт *in vivo* со средством для РНКи. В некоторых вариантах осуществления, средство для РНКи приводят в физический контакт с клеткой посредством индивидуального осуществления способа, или средство для РНКи можно помещать в ситуацию, которая может позволять ему или вынуждать его затем вступать в контакт с клеткой. Приведение клетки в контакт *in vitro* можно осуществлять, например, посредством инкубации клетки со средством для РНКи. Приведение клетки в контакт *in vivo* можно осуществлять, например, посредством инъекции средства для РНКи в ткань или вблизи ткани, где локализована клетка, или посредством инъекции средства для РНКи в другую область, например, ткань глаза. Например, средство для РНКи может содержать лиганд или являться связанным с лигандом, например, липофильной группой или группами, как описано ниже, и как более подробно описано, например, в PCT/US2019/031170, полное содержание которой приведено в настоящем описании посредством ссылки, включая словосочетания в ней, описывающие липофильные группы, которые направляют или иным образом стабилизируют средство для РНКи в представляющем интерес участке. Комбинации способов приведения в контакт *in vitro* и *in vivo* также являются возможными. Например, клетку также можно приводить в контакт *in vitro* со средством для РНКи и затем трансплантировать субъекту.

Экспрессию VEGF-A можно оценивать, на основании уровня экспрессии мРНК VEGF-A, белка VEGF-A или уровня другого параметра, функционально связанного с уровнем экспрессии VEGF-A. В некоторых вариантах осуществления, экспрессия VEGF-A

ингибирована по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления, иРНК имеет IC_{50} в диапазоне 0,001-0,01 нМ, 0,001-0,10 нМ, 0,001-1,0 нМ, 0,001-10 нМ, 0,01-0,05 нМ, 0,01-0,50 нМ, 0,02-0,60 нМ, 0,01-1,0 нМ, 0,01-1,5 нМ, 0,01-10 нМ. Значение IC_{50} может быть нормализовано, относительно соответствующего контрольного значения, например, IC_{50} ненацеливающей иРНК.

В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение в клетку или ткань иРНК, как описано в настоящем описании и поддержания клетки или ткани в течение времени, достаточного для получения деградации транскрипта мРНК VEGF-A, таким образом, ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке или ткани.

В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение композиции, описанной в настоящем описании, например, композиции, содержащией иРНК, которая связывает VEGF-A, млекопитающему, так что экспрессия мишени VEGF-A уменьшена, например, на протяжении продленной длительности, например, по меньшей мере двух, трех, четыре суток или более, например, одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель, или дольше. В некоторых вариантах осуществления, уменьшение экспрессии VEGF-A поддается детекции в пределах 1 часа, 2 часов, 4 часов, 8 часов, 12 часов или 24 часов от первого введения.

В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение композиции, как описано в настоящем описании, млекопитающему, так что экспрессия VEGF-A-мишени увеличивается, например, по меньшей мере на 10%, по сравнению с необработанным животным. В некоторых вариантах осуществления, активация VEGF-A возникает на протяжении продленной длительности, например, по меньшей мере двух, трех, четырех суток или более, например, одной недели, двух недель, трех недель, четырех недель или более. Без намерения быть связанными теорией, иРНК может активировать экспрессию VEGF-A посредством стабилизации транскрипта мРНК VEGF-A, взаимодействия с промотором в геноме, или ингибирования ингибитора экспрессии VEGF-A.

иРНК, которые можно использовать для способов и композиций, признаки которых раскрыты в настоящем описании, специфически нацеливают на РНК (первичные или процессированные) VEGF-A. Композиции и способы для ингибирования экспрессии VEGF-A с использованием иРНК можно получать и осуществлять, как описано в другом месте в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение композиции, содержащей иРНК, где иРНК включает нуклеотидную последовательность, которая является комплементарной по меньшей мере части транскрипта РНК VEGF-A субъекта, например, млекопитающего, например, человека, подлежащего лечению. Композицию

можно вводить посредством любых подходящих способов, известных в данной области, включая, но без ограничения, глазное (например, внутриглазное), местное и внутривенное введение.

В конкретных вариантах осуществления, композицию вводят внутриглазным способом (например, посредством введения в стекловидное тело, например, инъекции в стекловидное тело; транссклерального введения, например, транссклеральной инъекции; субконъюнктивального введения, например, субконъюнктивальной инъекции; ретробульбарного введения, например, ретробульбарной инъекции; внутрикамерного введения, например, внутрикамерной инъекции; или субретинального введения, например, субретинальной инъекции. В других вариантах осуществления, композицию вводят местно. В других вариантах осуществления, композицию вводят посредством внутривенной инфузии или инъекции.

В конкретных вариантах осуществления, композицию вводят посредством внутривенной инфузии или инъекции. В некоторых таких вариантах осуществления, композиция содержит формулированную с липидом миРНК (например, состав LNP, такой как состав LNP11) для внутривенной инфузии.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют такое же значение, какое является общепринятым для специалиста в области, к которой относится настоящее изобретение. Хотя способы и материалы, сходные или эквивалентные описанным в настоящем описании, можно использовать в практическом осуществлении или тестировании иРНК и способов, признаки которых раскрыты в настоящем описании, подходящие способы и материалы описаны ниже. Содержание всех публикаций, патентных заявок, патентов и других ссылок, упомянутых в настоящем описании, приведено в настоящем описании посредством ссылки. В случае несоответствия, настоящее описание, включая определения, имеет преимущество. В случае несоответствия между перечисленными положениями дуплексов, представленными в настоящем описании, и выравниванием дуплексов с перечисленными последовательностями, выравнивание дуплексов с перечисленной последовательностью, имеет преимущество. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Конкретные варианты осуществления

1. Средство на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), где средство на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, формирующие двухцепочечную область, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из части кодирующей цепи VEGF-A человека, и антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из соответствующей части

некодирующей цепи VEGF-A человека, так что смысловая цепь является комплементарной по меньшей мере 15 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

2. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 1, где кодирующая цепь VEGF-A человека содержит последовательность SEQ ID NO: 1.

3. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 1 или 2, где некодирующая цепь VEGF-A человека содержит последовательность из SEQ ID NO: 2.

4. Средство на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии VEGF-A, где средство на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, формирующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь является комплементарной по меньшей мере 15 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

5. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 4, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, или 1, 2 или 3 несовпадениями, из соответствующей части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 1.

6. дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где средство на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 17 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь является комплементарной по меньшей мере 17 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

7. дцРНК из варианта осуществления 6, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 17 непрерывных нуклеотидов, с 0, или 1, 2 или 3 несовпадениями, из соответствующей части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 1.

8. дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где средство на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 19 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь является комплементарной по меньшей мере 19 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

9. дцРНК из варианта осуществления 8, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 19 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из соответствующей части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 1.

10. дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где средство на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 21

непрерывный нуклеотид, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь является комплементарной по меньшей мере 21 непрерывному нуклеотиду в антисмысловой цепи.

11. дцРНК из варианта осуществления 10, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 21 непрерывный нуклеотид, с 0, или 1, 2 или 3 несовпадениями, из соответствующей части нуклеотидной последовательности из SEQ ID NO: 1.

12. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-11, где часть смысловой цепи представляет собой часть в пределах нуклеотидов 1855-1875, 1858-1878, 2178-2198, 2181-2201, 2944-2964, 2946-2966, 2952-2972, 3361-3381 или 3362-3382 из SEQ ID NO: 1.

13. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-12, где часть смысловой цепи представляет собой часть в пределах смысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1020574 (CGACAGAACAGUCCUUAAUCA (SEQ ID NO: 4200)), AD-901094 (CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA (SEQ ID NO: 4201)), AD-1020575 (CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA (SEQ ID NO: 4202)), AD-901100 (AACAGUGCUAAUGUUAUUGGA (SEQ ID NO: 4203)), AD-901101 (AGUGCUAAUGUUAUUGGUGUA (SEQ ID NO: 4204)), AD-901113 (GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA (SEQ ID NO: 4205)), AD-901123 (AAAAUAGACAUUGCUAUUCUA (SEQ ID NO: 4206)), AD-901124 (AAAUAGACAUUGCUAUUCUGA (SEQ ID NO: 4207)), AD-901158 (GAAAGUGUUUUAUAUACGGUA (SEQ ID NO: 4208)), AD-901159 (GUUUUAUAUACGGUACUUAUA (SEQ ID NO: 4209)), AD-1020573 (AGUGCUAATGTUAUUGGUGUA (SEQ ID NO: 4210)) или AD-1023143 (AAAAUAGACATUGCUAUUCUA (SEQ ID NO: 4211)).

14. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-13, где часть смысловой цепи представляет собой смысловую цепь, выбранную из смысловых цепей из AD-1020574 (CGACAGAACAGUCCUUAAUCA (SEQ ID NO: 4200)), AD-901094 (CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA (SEQ ID NO: 4201)), AD-1020575 (CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA (SEQ ID NO: 4202)), AD-901100 (AACAGUGCUAAUGUUAUUGGA (SEQ ID NO: 4203)), AD-901101 (AGUGCUAAUGUUAUUGGUGUA (SEQ ID NO: 4204)), AD-901113 (GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA (SEQ ID NO: 4205)), AD-901123 (AAAAUAGACAUUGCUAUUCUA (SEQ ID NO: 4206)), AD-901124 (AAAUAGACAUUGCUAUUCUGA (SEQ ID NO: 4207)), AD-901158 (GAAAGUGUUUUAUAUACGGUA (SEQ ID NO: 4208)), AD-901159 (GUUUUAUAUACGGUACUUAUA (SEQ ID NO: 4209)), AD-1020573 (AGUGCUAATGTUAUUGGUGUA (SEQ ID NO: 4210)) или AD-1023143 (AAAAUAGACATUGCUAUUCUA (SEQ ID NO: 4211)).

15. дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-14, где часть антисмысловой цепи представляет собой часть в пределах антисмысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1020574 (UGAUUAAGGACUGUUCUGUCGAU (SEQ ID NO: 4212)), AD-901094 (UCUGGAUUAAGGACUGUUCUGUC (SEQ ID NO: 4213)), AD-1020575 (UCUGGATUAAGGACUGUUCUGUC (SEQ ID NO: 4214)), AD-901100 (UCCAAUAACAUUAGCACUGUUAA (SEQ ID NO: 4215)), AD-901101 (UACACCAAUAACAUUAGCACUGU (SEQ ID NO: 4216)), AD-901113 (UCGUAUAUAAAACACUUUCUCUU (SEQ ID NO: 4217)), AD-901123 (UAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUAU (SEQ ID NO: 4218)), AD-901124 (UCAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUA (SEQ ID NO: 4219)), AD-901158 (UACCGUAUAUAAAACACUUUCUC (SEQ ID NO: 4220)), AD-901159 (UAUAAGUACCGUAUAUAAAACAC (SEQ ID NO: 4221)), AD-1020573 (UACACCAAUAACATUAGCACUGU (SEQ ID NO: 4222)) или AD-1023143 (UAGAAUAGCAATGTCTAUUUUAU (SEQ ID NO: 4223)).

16. дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-15, где часть антисмысловой цепи представляет собой антисмысловую цепь, выбранную из антисмысловых цепей из AD-1020574 (UGAUUAAGGACUGUUCUGUCGAU (SEQ ID NO: 4212)), AD-901094 (UCUGGAUUAAGGACUGUUCUGUC (SEQ ID NO: 4213)), AD-1020575 (UCUGGATUAAGGACUGUUCUGUC (SEQ ID NO: 4214)), AD-901100 (UCCAAUAACAUUAGCACUGUUAA (SEQ ID NO: 4215)), AD-901101 (UACACCAAUAACAUUAGCACUGU (SEQ ID NO: 4216)), AD-901113 (UCGUAUAUAAAACACUUUCUCUU (SEQ ID NO: 4217)), AD-901123 (UAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUAU (SEQ ID NO: 4218)), AD-901124 (UCAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUA (SEQ ID NO: 4219)), AD-901158 (UACCGUAUAUAAAACACUUUCUC (SEQ ID NO: 4220)), AD-901159 (UAUAAGUACCGUAUAUAAAACAC (SEQ ID NO: 4221)), AD-1020573 (UACACCAAUAACATUAGCACUGU (SEQ ID NO: 4222)), или AD-1023143 (UAGAAUAGCAATGTCTAUUUUAU (SEQ ID NO: 4223)).

17. дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-16, где смысловая цепь и антисмысловая цепь содержат нуклеотидные последовательности из спаренных смысловой цепи и антисмысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1020574 (SEQ ID NO: 4200 и 4212), AD-901094 (SEQ ID NO: 4201 и 4213), AD-1020575 (SEQ ID NO: 4202 и 4214), AD-901100 (SEQ ID NO: 4203 и 4215), AD-901101 (SEQ ID NO: 4204 и 4216), AD-901113 (SEQ ID NO: 4205 и 4217), AD-901123 (SEQ ID NO: 4206 и 4218), AD-901124 (SEQ ID NO: 4207 и 4219), AD-901158 (SEQ ID NO: 4208 и 4220), AD-901159 (SEQ ID NO: 4209 и 4221), AD-1020573 (SEQ ID NO: 4210 и 4222), или AD-1023143 (SEQ ID NO: 4211 и 4223).

18. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-11, где часть смысловой цепи представляет собой часть в пределах смысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-953374 (SEQ ID NO: 813), AD-953504 (SEQ ID NO: 1297), AD-953481 (SEQ ID NO: 1298), AD-953351 (SEQ ID NO: 800), AD-901356 (SEQ ID NO: 261), AD-953344

(SEQ ID NO: 787), AD-901355 (SEQ ID NO: 262), AD-953410 (SEQ ID NO: 845), AD-953363 (SEQ ID NO: 779), AD-953411 (SEQ ID NO: 844), AD-953350 (SEQ ID NO: 784) или AD-953375 (SEQ ID NO: 790).

19. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-11 или 18, где часть смысловой цепи представляет собой смысловую цепь, выбранную из смысловых цепей из AD-953374 (SEQ ID NO: 813), AD-953504 (SEQ ID NO: 1297), AD-953481 (SEQ ID NO: 1298), AD-953351 (SEQ ID NO: 800), AD-901356 (SEQ ID NO: 261), AD-953344 (SEQ ID NO: 787), AD-901355 (SEQ ID NO: 262), AD-953410 (SEQ ID NO: 845), AD-953363 (SEQ ID NO: 779), AD-953411 (SEQ ID NO: 844), AD-953350 (SEQ ID NO: 784) или AD-953375 (SEQ ID NO: 790).

20. дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-11 или 18-19, где часть антисмысловой цепи представляет собой часть в пределах антисмысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-953374 (SEQ ID NO: 943), AD-953504 (SEQ ID NO: 1427), AD-953481 (SEQ ID NO: 1428), AD-953351 (SEQ ID NO: 930), AD-901356 (SEQ ID NO: 390), AD-953344 (SEQ ID NO: 917), AD-901355 (SEQ ID NO: 391), AD-953410 (SEQ ID NO: 975), AD-953363 (SEQ ID NO: 909), AD-953411 (SEQ ID NO: 974), AD-953350 (SEQ ID NO: 914) или AD-953375 (SEQ ID NO: 920).

21. дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-11 или 18-20, где часть антисмысловой цепи представляет собой антисмысловую цепь, выбранную из AD-953374 (SEQ ID NO: 943), AD-953504 (SEQ ID NO: 1427), AD-953481 (SEQ ID NO: 1428), AD-953351 (SEQ ID NO: 930), AD-901356 (SEQ ID NO: 390), AD-953344 (SEQ ID NO: 917), AD-901355 (SEQ ID NO: 391), AD-953410 (SEQ ID NO: 975), AD-953363 (SEQ ID NO: 909), AD-953411 (SEQ ID NO: 974), AD-953350 (SEQ ID NO: 914) или AD-953375 (SEQ ID NO: 920).

22. дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-11 или 18-21, где смысловая цепь и антисмысловая цепь содержат нуклеотидные последовательности из спаренных смысловой цепи и антисмысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-953374 (SEQ ID NO: 813 и 943), AD-953504 (SEQ ID NO: 1297 и 1427), AD-953481 (SEQ ID NO: 1298 и 1428), AD-953351 (SEQ ID NO: 800 и 930), AD-901356 (SEQ ID NO: 261 и 390), AD-953344 (SEQ ID NO: 787 и 917), AD-901355 (SEQ ID NO: 262 и 391), AD-953410 (SEQ ID NO: 845 и 975), AD-953363 (SEQ ID NO: 779 и 909), AD-953411 (SEQ ID NO: 844 и 974), AD-953350 (SEQ ID NO: 784 и 914) или AD-953375 (SEQ ID NO: 790 и 920).

23. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где часть смысловой цепи представляет собой часть в пределах смысловой цепи в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B.

24. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где часть антисмысловой цепи представляет собой часть в пределах антисмысловой цепи в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B.

25. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B.

26. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из смысловой последовательности, перечисленной в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, которая соответствует антисмысловой последовательности.

27. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 17 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B.

28. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 17 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из смысловой последовательности, перечисленной в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, которая соответствует антисмысловой последовательности.

29. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 19 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B.

30. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 19 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из смысловой последовательности, перечисленной в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, которая соответствует антисмысловой последовательности.

31. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 21 непрерывный нуклеотид, с 0, 1, 2, или 3 несовпадениями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B.

32. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность,

содержащую по меньшей мере 21 непрерывный нуклеотид, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из смысловой последовательности, перечисленной в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, которая соответствует антисмысловой последовательности.

33. Средство на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии VEGF-A, где средство на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, формирующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность из антисмысловой последовательности, перечисленной в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность из смысловой последовательности, перечисленной в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, которая соответствует антисмысловой последовательности.

34. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 33, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность из антисмысловой последовательности, перечисленной в таблице 2A, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность из смысловой последовательности, перечисленной в таблице 2A, которая соответствует антисмысловой последовательности.

35. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 33, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность из антисмысловой последовательности, перечисленной в таблице 3A, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность из смысловой последовательности, перечисленной в таблице 3A, которая соответствует антисмысловой последовательности.

36. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 33, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность из антисмысловой последовательности, перечисленной в таблице 4A, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность из смысловой последовательности, перечисленной в таблице 4A, которая соответствует антисмысловой последовательности.

37. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 33, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность из антисмысловой последовательности, перечисленной в таблице 18A, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность из смысловой последовательности, перечисленной в таблице 18A, которая соответствует антисмысловой последовательности.

38. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 33 или 37, где средство на основе дцРНК представляет собой AD-1020574, AD-901094, AD-1020575, AD-901100, AD-901101, AD-901113, AD-901123, AD-901124, AD-901158, AD-901159, AD-1020573 или AD-1023143.

39. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 33 или 37-38, содержащее:

(i) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4164, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4176;

(ii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1465, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4177;

(iii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1466, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4178;

(iv) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1467, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4179;

(v) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1468, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4180;

(vi) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1469, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4181;

(vii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1470, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4182;

(viii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1471, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4183;

(ix) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1472, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4184;

(x) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1473, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4185;

(xi) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1474, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4186; или

(xii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1475, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4187.

40. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 33-36, где средство на основе дцРНК представляет собой AD-953374, AD-953504, AD-953481, AD-953351, AD-901356, AD-953344, AD-901355, AD-953410, AD-953363, AD-953411, AD-953350 или AD-953375.

41. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 33-36 или 40, содержащее:

(i) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 553, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 683;

(ii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1037, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1167;

(iii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1038, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1168;

(iv) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 540, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 670;

(v) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 3, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 132;

(vi) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 527, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 657;

(vii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 133;

(viii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 585, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 715;

(ix) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 519, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 649;

(x) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 584, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 714;

(xi) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 524, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 654; или

(xii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 530, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 660.

42. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где смысловая цепь имеет длину по меньшей мере 23 нуклеотида, например, длину 23-30 нуклеотидов.

43. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где по меньшей мере одна из смысловой цепи и антисмысловой цепи является конъюгированной с одной или несколькими липофильными группами.

44. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 43, где липофильная группа является конъюгированной с одним или несколькими положениями в двухцепочечной области средства на основе дцРНК.

45. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 43 или 44, где липофильная группа является конъюгированной посредством линкера или носителя.

46. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 43-45, где липофильность липофильной группы, измеренная посредством logKow, превышает 0.

47. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где гидрофобность двухцепочечного средства для РНКи, измеренная по несвязанной фракции в анализе связывания белка плазмы для двухцепочечного средства для РНКи, превышает 0,2.

48. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 47, где анализ связывания белка плазмы представляет собой анализ сдвига электрофоретической подвижности с использованием белка сывороточного альбумина человека.

49. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где средство на основе дцРНК содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

50. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 49, где не более пяти из нуклеотидов смысловой цепи и не более пяти из нуклеотидов антисмысловой цепи представляют собой немодифицированные нуклеотиды.

51. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 50, где все из нуклеотидов смысловой цепи и все из нуклеотидов антисмысловой цепи содержат модификацию.

52. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 49-51, где по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезокси-нуклеотида, 3'-концевого дезокси-тиминового (dT) нуклеотида, 2'-О-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, запертого нуклеотида, незапертого нуклеотида, конформационно ограниченного нуклеотида, конформационно ограниченного этилом нуклеотида, лишенного азотистого основания нуклеотида, 2'-амино-модифицированного нуклеотида, 2'-О-аллил-модифицированного нуклеотида, 2'-С-алкил-модифицированного нуклеотида, 2'-метоксиэтил-модифицированного нуклеотида, 2'-О-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолино-нуклеотида, фосфорамидата, содержащего неприродное основание нуклеотида, тетрагидропиран-модифицированного нуклеотида, 1,5-ангидрогексит-модифицированного нуклеотида, циклогексенил-модифицированного

нуклеотида, нуклеотида, содержащего фосфоротиоатную группу, нуклеотида, содержащего метилфосфонатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-фосфат, нуклеотида, содержащего миметик 5'-фосфата, гликоль-модифицированного нуклеотида и 2-O-(N-метилацетамид)-модифицированного нуклеотида; и их комбинаций.

53. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 49-51, где не более пяти из нуклеотидов смысловой цепи и не более пяти из нуклеотидов антисмысловой цепи включают модификации, отличные от 2'-O-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, незапертых нуклеиновых кислот (UNA) или глицериновой нуклеиновой кислоты (GNA).

54. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, которое содержит ненуклеотидный спейсер (где, необязательно, ненуклеотидный спейсер содержит C3-C6 алкил) между двумя из непрерывных нуклеотидов смысловой цепи или между двумя из непрерывных нуклеотидов антисмысловой цепи.

55. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где каждая цепь имеет длину не более чем 30 нуклеотидов.

56. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где по меньшей мере одна цепь содержит выступающий 3'-конец по меньшей мере из 1 нуклеотида.

57. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где по меньшей мере одна цепь содержит выступающий 3'-конец по меньшей мере из 2 нуклеотидов.

58. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где двухцепочечная область имеет длину 15-30 пар нуклеотидов.

59. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 58, где двухцепочечная область имеет длину 17-23 пар нуклеотидов.

60. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 58, где двухцепочечная область имеет длину 17-25 пар нуклеотидов.

61. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 58, где двухцепочечная область имеет длину 23-27 пар нуклеотидов.

62. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 58, где двухцепочечная область имеет длину 19-21 пар нуклеотидов.

63. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 58, где двухцепочечная область имеет длину 21-23 пар нуклеотидов.

64. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где каждая цепь имеет 19-30 нуклеотидов.

65. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где каждая цепь имеет 19-23 нуклеотидов.

66. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где каждая цепь имеет 21-23 нуклеотидов.

67. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где средство содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь.

68. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 67, где фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 3'-конце одной цепи.

69. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 68, где цепь представляет собой антисмысловую цепь.

70. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 68, где цепь представляет собой смысловую цепь.

71. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 67, где фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5'-конце одной цепи.

72. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 71, где цепь представляет собой антисмысловую цепь.

73. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 71, где цепь представляет собой смысловую цепь.

74. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 67, где каждый из 5'- и 3'-концов одной цепи содержит фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидная связь.

75. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 74, где цепь представляет собой антисмысловую цепь.

76. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, где пара оснований в положении 1 5'-конца антисмысловой цепи дуплекса представляет собой пару оснований AU.

77. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 74, где смысловая цепь имеет всего 21 нуклеотид, и антисмысловая цепь имеет всего 23 нуклеотида.

78. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 43-77, где одна или несколько липофильных групп являются конъюгированными с одним или несколькими внутренними положениями по меньшей мере на одной цепи.

79. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 78, где одна или несколько липофильных групп являются конъюгированными с одним или несколькими внутренними положениями по меньшей мере на одной цепи посредством линкера или носителя.

80. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 79, где внутренние положения включают все положения, за исключением двух концевых положений от каждого конца по меньшей мере одной цепи.

81. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 79, где внутренние положения включают все положения, за исключением трех концевых положений от каждого конца по меньшей мере одной цепи.

82. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 79-61, где внутренние положения исключают область участка расщепления смысловой цепи.

83. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 82, где внутренние положения включают все положения, за исключением положений 9-12, считая от 5’-конца смысловой цепи.

84. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 82, где внутренние положения включают все положения, за исключением положений 11-13, считая от 3’-конца смысловой цепи.

85. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 79-81, где внутренние положения исключают область участка расщепления антисмысловой цепи.

86. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 85, где внутренние положения включают все положения, за исключением положений 12-14, считая от 5’-конца антисмысловой цепи.

87. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 79-81, где внутренние положения включают все положения, за исключением положений 11-13 на смысловой цепи, считая от 3’-конца и положений 12-14 на антисмысловой цепи, считая от 5’-конца.

88. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 43-87, где одна или несколько липофильных групп являются конъюгированными с одним или несколькими из внутренних положений, выбранных из группы, состоящей из положений 4-8 и 13-18 на смысловой цепи, и положений 6-10 и 15-18 на антисмысловой цепи, считая от 5’-конца каждой цепи.

89. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 88, где одна или несколько липофильных групп являются конъюгированными с одним или несколькими из внутренних положений, выбранных из группы, состоящей из положений 5, 6, 7, 15 и 17 на смысловой цепи, и положений 15 и 17 на антисмысловой цепи, считая от 5’-конца каждой цепи.

90. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 44, где положения в двухцепочечной области исключают область участка расщепления смысловой цепи.

91. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 43-90, где смысловая цепь имеет длину 21 нуклеотид, антисмысловая цепь имеет длину 23 нуклеотида, и липофильная группа является конъюгированной с положением 21, положением 20, положением 15, положением 1, положением 7, положением 6 или положением 2 смысловой цепи или положением 16 антисмысловой цепи.

92. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 91, где липофильная группа является конъюгированной с положением 21, положением 20, положением 15, положением 1 или положением 7 смысловой цепи.

93. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 91, где липофильная группа является конъюгированной с положением 21, положением 20 или положением 15 смысловой цепи.

94. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 91, где липофильная группа является конъюгированной с положением 20 или положением 15 смысловой цепи.

95. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 91, где липофильная группа является конъюгированной с положением 16 антисмысловой цепи.

96. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 91, где липофильная группа является конъюгированной с положением 6, считая от 5'-конца смысловой цепи.

97. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 43-96, где липофильная группа представляет собой алифатическое, алициклическое или полиалициклическое соединение.

98. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 98, где липофильная группа выбрана из группы, состоящей из липида, холестерина, ретиноевой кислоты, холевой кислоты, адамантануксусной кислоты, 1-пиренмасляной кислоты, дигидротестостерона, 1,3-бис-О(гексадецил)глицерина, геранилоксигексанола, гексадецилглицерина, борнеола, ментола, 1,3-пропандиола, гептадецильной группы, пальмитиновой кислоты, миристиновой кислоты, О3-(олеоил)литохолевой кислоты, О3-(олеоил)холеновой кислоты, диметокситритила или феноксазина.

99. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 98, где липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную С4-С30 углеводородную цепь, и необязательную функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксила, амина, карбоновой кислоты, сульфоната, фосфата, тиола, азида и алкина.

100. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 99, где липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную С6-С18 углеводородную цепь.

101. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 99, где липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную С16 углеводородную цепь.

102. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 43-101, где липофильная группа является конъюгированной посредством носителя, который заменяет один или несколько нуклеотид(ов) во внутреннем положении(ях) или двухцепочечной области.

103. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 102, где носитель представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, состоящей из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксоланила, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофуранила и декалинила; или представляет собой ациклическую группу на основе серинолового остова или диэтаноламинового остова.

104. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 43-101, где липофильная группа является конъюгированной со средством на основе двухцепочечной иРНК посредством линкера, содержащего эфир, тиоэфир, мочевину, карбонат, амин, амид, малеинимид-тиоэфир, дисульфид, фосфодиэфир, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции или карбамат.

105. Средство на основе двухцепочечной иРНК из любого из вариантов осуществления 43-104, где липофильная группа является конъюгированной с нуклеиновым основанием, группой сахара или межнуклеозидной связью.

106. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 43-105, где липофильная группа является конъюгированной посредством биорасщепляемого линкера, выбранного из группы, состоящей из ДНК, РНК, дисульфида, амида, функционализированных моносахаридов или олигосахаридов из галактозамина, глюкозамина, глюкозы, галактозы, маннозы и их комбинаций.

107. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 43-106, где 3'-конец смысловой цепи защищен посредством концевого кэпа, который представляет собой циклическую группу, имеющую амин, где указанная циклическая группа выбрана из группы, состоящей из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксоланила, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофуранила и декалинила.

108. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 43-107, дополнительно содержащее нацеливающий лиганд, например, лиганд, нацеленный на ткань глаза или ткань печени.

109. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 108, где лиганд является конъюгированным со смысловой цепью.

110. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 108 или 109, где лиганд является конъюгированным с 3'-концом или 5'-концом смысловой цепи.

111. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 108 или 109, где лиганд является конъюгированным с 3'-концом смысловой цепи.

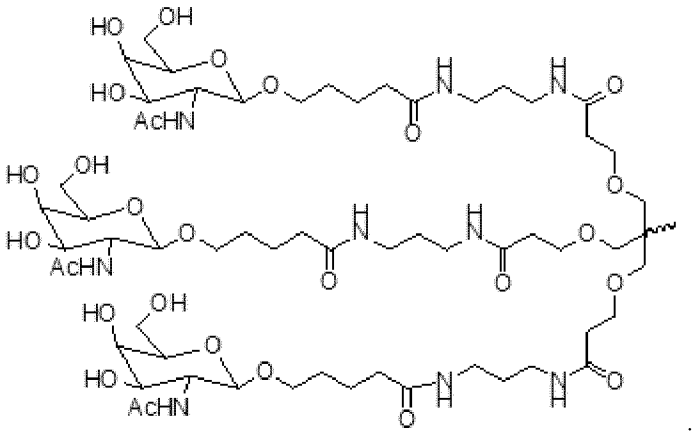
112. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 108-111, где ткань глаза представляет собой пигментный эпителий сетчатки (RPE) или хориоидную ткань, например, сосуд хориоида.

113. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 108-111, где нацеливающий лиганд содержит N-ацетилгалактозамин (GalNAc).

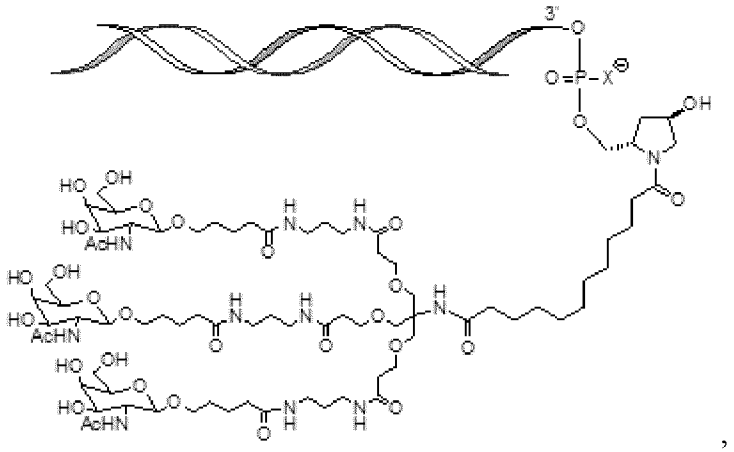
114. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 108-111, где нацеливающий лиганд представляет собой один или несколько конъюгатов GalNAc, или одно или несколько производных GalNAc.

115. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 114, где один или несколько конъюгатов GalNAc, или одно или несколько производных GalNAc прикреплены посредством одновалентного линкера, или двухвалентного, трехвалентного или тетравалентного разветвленного линкера.

116. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 114, где лиганд представляет собой



117. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 116, где средство на основе дцРНК является конъюгированным с лигандом, как показано на следующей схеме



где X представляет собой O или S.

118. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 117, где X представляет собой O.

119. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-118, дополнительно содержащее концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 3’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации,

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp-конфигурации, либо в Sp-конфигурации.

120. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-118, дополнительно содержащее

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой и второй межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации,

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp-, либо в Sp-конфигурации.

121. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-118, дополнительно содержащее

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой, второй и третьей межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации,

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp-, либо в Sp-конфигурации.

122. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-118, дополнительно содержащее

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой и второй межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации,

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на третьей межнуклеотидной связи на 3’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации,

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp-, либо в Sp-конфигурации.

123. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-118, дополнительно содержащее

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой и второй межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Sp-конфигурации,

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой и второй межнуклеотидных связях на 5’-конце антисмысловой цепи, имеющей атом фосфора связи в Rp-конфигурации, и

концевую, хиральную модификацию, находящуюся на первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой цепи, имеющей атом фосфора связи либо в Rp-, либо в Sp-конфигурации.

124. Средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-123, дополнительно содержащее фосфат или миметик фосфата на 5’-конце антисмысловой цепи.

125. Средство на основе дцРНК из варианта осуществления 104, где миметик фосфата представляет собой 5’-винилфосфонат (VP).

126. Клетка, содержащая средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-125.

127. Клетка глаза человека, например, (клетка RPE, астроцит, перицит, клетка Мюллера, клетка ганглия, эндотелиальная клетка или фоторецепторная клетка), содержащая уменьшенный уровень мРНК VEGF-A или уровень белка VEGF-A, по сравнению со сходной в ином отношении необработанной клеткой, где необязательно, уровень уменьшен по меньшей мере на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

128. Клетка человека из варианта осуществления 127, которая получена посредством способа, включающего приведение клетки человека в контакт с средством на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-125.

129. Фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии VEGF-A, содержащая средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-125.

130. Фармацевтическая композиция, содержащая средство на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-125 и липидный состав.

131. Способ ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке, включающий:

(a) приведение клетки в контакт с средством на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-125, или фармацевтической композицией из варианта осуществления 129 или 130; и

(b) поддержание клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для получения деградации транскрипта мРНК VEGF-A, таким образом, ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке.

132. Способ ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке, включающий:

(a) приведение клетки в контакт с средством на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-125, или фармацевтической композицией из варианта осуществления 129 или 130; и

(b) поддержание клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для уменьшения уровней мРНК VEGF-A, белка VEGF-A или как мРНК, так и белка VEGF-A, таким образом, ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке.

133. Способ из варианта осуществления 131 или 132, где клетка находится в организме субъекта.

134. Способ из варианта осуществления 133, где субъект представляет собой человека.

135. Способ из любого из вариантов осуществления 131-134, где уровень мРНК VEGF-A ингибирован по меньшей мере на 50%.

136. Способ из любого из вариантов осуществления 131-134, где уровень белка VEGF-A ингибирован по меньшей мере на 50%.

137. Способ из варианта осуществления 134-136, где ингибирование экспрессии VEGF-A уменьшает уровень белка VEGF-A в биологическом образце (например, образце водной внутриглазной жидкости) от субъекта по меньшей мере на 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

138. Способ из любого из вариантов осуществления 134-137, где у субъекта было диагностировано ассоциированное с VEGF-A нарушение, например, влажная связанная с возрастом дегенерация желтого пятна (влажная AMD), диабетическая ретинопатия (DR), диабетический отек желтого пятна (DME), окклюзия вены сетчатки (RVO), отек желтого пятна после окклюзия вены сетчатки (MEfRVO), ретинопатия недоношенных (ROP) или миопическая хориоидальная неоваскуляризация (mCNV).

139. Способ ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке или ткани глаза, включающий:

(a) приведение клетки или ткани в контакт с средством на основе дцРНК, которое связывает VEGF-A; и

(b) поддержание клетки или ткани, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для уменьшения уровней мРНК VEGF-A, белка VEGF-A или как мРНК, так и белка VEGF-A, таким образом, ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке или ткани.

140. Способ из варианта осуществления 139, где клетка или ткань глаза содержит клетку RPE, ткань сетчатки, астроцит, перицит, клетку Мюллера, клетку ганглия, эндотелиальную клетку, фоторецепторную клетку, кровеносный сосуд сетчатки (например, включая эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов), или хориоидную ткань, например, сосуд хориоида.

141. Способ лечения субъекта, у которого диагностировано ассоциированное с VEGF-A нарушение, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества средства на основе дцРНК из любого из вариантов осуществления 1-125, или фармацевтической композиции из варианта осуществления 129 или 130, таким образом, лечение нарушения.

142. Способ из варианта осуществления 138 или 141, где ассоциированное с VEGF-A нарушение представляет собой ангиогенное офтальмологическое нарушение.

143. Способ из варианта осуществления 142, где ангиогенное офтальмологическое нарушение выбрано из группы, состоящей из AMD, DR, DME, RVO, CVO, MEfRVO, ROP или mCNV.

144. Способ из любого из вариантов осуществления 141-143, где лечение включает облегчение по меньшей мере одного признака или симптома нарушения.

145. Способ из варианта осуществления 144, где по меньшей мере один признак или симптом ангиогенного офтальмологического нарушения включает показатель одного или

нескольких из ангиогенеза, хориоидальной неоваскуляризации, воспаления глаза, остроты зрения, или присутствия, уровня или активности VEGF-A (например, гена VEGF-A, мРНК VEGF-A или белка VEGF-A).

146. Способ из любого из вариантов осуществления 141-143, где лечение включает предотвращение прогрессирования нарушения.

147. Способ из любого из вариантов осуществления 144-146, где лечение включает одно или несколько из (a) ингибирования ангиогенеза; (b) ингибирования или уменьшения экспрессии или активности VEGF-A; (c) ингибирования хориоидальной неоваскуляризации; (d) ингибирования роста новых кровеносных сосудов в хориокапилляре; (e) уменьшения толщины сетчатки; (f) увеличения остроты зрения; или (g) уменьшения внутриглазного воспаления.

148. Способ из варианта осуществления 147, где лечение приводит к по меньшей мере 30% среднему уменьшению от исходного уровня мРНК VEGF в сетчатке, RPE, кровеносном сосуде сетчатки (например, включая эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов), или хориоидной ткани, например, сосуде хориоида.

149. Способ из варианта осуществления 148, где лечение приводит к по меньшей мере 60% среднему уменьшению от исходного уровня мРНК VEGF в сетчатке, RPE, кровеносном сосуде сетчатки (например, включая эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов) или хориоидной ткани, например, сосуде хориоида.

150. Способ из варианта осуществления 149, где лечение приводит к по меньшей мере 90% среднему уменьшению от исходного уровня мРНК VEGF в сетчатке, RPE, кровеносном сосуде сетчатки (например, включая эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов) или хориоидной ткани, например, сосуде хориоида.

151. Способ из любого из вариантов осуществления 144-149, где после лечения субъект испытывает по меньшей мере 8-недельную длительность нокдауна после однократной дозы дцРНК, как оценено по белку VEGF-A в сетчатке.

152. Способ из варианта осуществления 151, где лечение приводит к по меньшей мере 12-недельной длительности нокдауна после однократной дозы дцРНК, как оценено по белку VEGF-A в сетчатке.

153. Способ из варианта осуществления 152, где лечение приводит к по меньшей мере 16-недельной длительности нокдауна после однократной дозы дцРНК, как оценено по белку VEGF-A в сетчатке.

154. Способ из любого из вариантов осуществления 133-153, где субъект представляет собой человека.

155. Способ из любого из вариантов осуществления 134-154, где средство на основе дцРНК вводят в дозе от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг.

156. Способ из любого из вариантов осуществления 134-155, где средство на основе дцРНК вводят субъекту внутриглазным способом, внутривенно или местно.

157. Способ из варианта осуществления 156, где внутриглазное введение включает введение в стекловидное тело (например, инъекцию в стекловидное тело),

транссклеральное введение (например, транссклеральную инъекцию), субконъюнктивальное введение (например, субконъюнктивальную инъекцию), ретробульбарное введение (например, ретробульбарную инъекцию), внутрикамерное введение (например, внутрикамерную инъекцию) или субретинальное введение (например, субретинальную инъекцию).

158. Способ из любого из вариантов осуществления 134-157, дополнительно включающий измерение уровня VEGF-A (например, гена VEGF-A, мРНК VEGF-A или белка VEGF-A) у субъекта.

159. Способ из варианта осуществления 158, где измерение уровня VEGF-A у субъекта включает измерение уровня гена VEGF-A, белка VEGF-A или мРНК VEGF-A в биологическом образце от субъекта (например, образце водной внутриглазной жидкости).

160. Способ из любого из вариантов осуществления 134-159, дополнительно включающий проведение анализа крови, анализа визуализации или биопсии водной внутриглазной жидкости.

161. Способ из любого из вариантов осуществления 158-168, где измерение уровня VEGF-A (например, гена VEGF-A, мРНК VEGF-A или белка VEGF-A) у субъекта проводят до лечения средством или фармацевтической композицией на основе дцРНК.

162. Способ из варианта осуществления 161, где, при определении того, что субъект имеет уровень VEGF-A (например, гена VEGF-A, мРНК VEGF-A или белка VEGF-A), который больше эталонного уровня, средство или фармацевтическую композицию на основе дцРНК вводят субъекту.

163. Способ из любого из вариантов осуществления 159-162, где измерение уровня VEGF-A (например, гена VEGF-A, мРНК VEGF-A или белка VEGF-A) у субъекта проводят после лечения средством или фармацевтической композицией на основе дцРНК.

164. Способ из любого из вариантов осуществления 141-163, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного средства и/или подвергание терапии, подходящей для лечения или предотвращения ассоциированного с VEGF-A нарушения.

165. Способ из варианта осуществления 164, где дополнительное средство и/или терапия включает одно или несколько из фотодинамической терапии, фотокоагуляционной терапии, стероидного, нестероидного противовоспалительного средства, средства против VEGF-A и/или витрэктомии.

166. Способ из варианта осуществления 165, где средство против VEGF-A представляет собой слитый белок или антитело против VEGF-A, или его антигенсвязывающий фрагмент (например, молекулу антитела против VEGF-A).

ПРИМЕРЫ

Пример 1. миРНК VEGF-A

Последовательности нуклеиновой кислоты, представленные в настоящем описании, представлены с использованием стандартной номенклатуры. См. сокращенные наименования из таблицы 1.

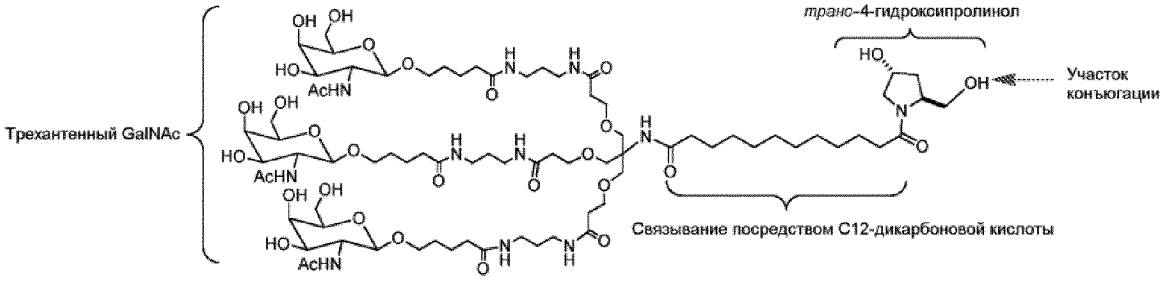
Таблица 1. Сокращенные наименования мономеров нуклеотидов, используемых в представлении последовательности нуклеиновой кислоты

Понятно, что эти мономеры, когда присутствуют в олигонуклеотиде, взаимно связаны посредством 5’-3’-фосфодиэфирных связей.

Сокращенное наименование	Нуклеотид(ы)
A	Аденозин-3’-фосфат
Ab	бета-L-аденозин-3’-фосфат
Abs	бета-L-аденозин-3’-фосфоротиоат
Af	2’-фтораденозин-3’-фосфат
Afs	2’-фтораденозин-3’-фосфоротиоат
(Ahd)	2’-O-гексадецил-аденозин-3’-фосфат
(Ahds)	2’-O-гексадецил-аденозин-3’-фосфоротиоат
As	аденозин-3’-фосфоротиоат
(A2p)	аденозин-2’-фосфат
C	цитидин-3’-фосфат
Cb	бета-L-цитидин-3’-фосфат
Cbs	бета-L-цитидин-3’-фосфоротиоат
Cf	2’-фторцитидин-3’-фосфат
Cfs	2’-фторцитидин-3’-фосфоротиоат
(Chd)	2’-O-гексадецил-цитидин-3’-фосфат
(Chds)	2’-O-гексадецил-цитидин-3’-фосфоротиоат
Cs	цитидин-3’-фосфоротиоат
(C2p)	цитозин 2’-фосфат
G	гуанозин-3’-фосфат
Gb	бета-L-гуанозин-3’-фосфат
Gbs	бета-L-гуанозин-3’-фосфоротиоат
Gf	2’-фторгуанозин-3’-фосфат
Gfs	2’-фторгуанозин-3’-фосфоротиоат
(Ghd)	2’-O-гексадецил-гуанозин-3’-фосфат
(Ghds)	2’-O-гексадецил-гуанозин-3’-фосфоротиоат
Gs	гуанозин-3’-фосфоротиоат
T	5’-метилуридин-3’-фосфат
Tb	бета-L-тимидин-3’-фосфат
Tbs	бета-L-тимидин-3’-фосфоротиоат
Tf	2’-фтор-5-метилуридин-3’-фосфат
Tfs	2’-фтор-5-метилуридин-3’-фосфоротиоат
Tgn	тимидин-гликолевая нуклеиновая кислота (GNA), S-изомер
Agn	аденозин-гликолевая нуклеиновая кислота (GNA), S-изомер
Cgn	цитидин-гликолевая нуклеиновая кислота (GNA), S-изомер
Ggn	гуанозин-гликолевая нуклеиновая кислота (GNA), S-изомер
Ts	5-метилуридин-3’-фосфоротиоат
U	Уридин-3’-фосфат
Ub	бета-L-уридин-3’-фосфат
Ubs	бета-L-уридин-3’-фосфоротиоат
Uf	2’-фторуридин-3’-фосфат
Ufs	2’-фторуридин -3’-фосфоротиоат
(Uhd)	2’-O-гексадецил-уридин-3’-фосфат
(Uhds)	2’-O-гексадецил-уридин-3’-фосфоротиоат

Us	уридин-3’-фосфоротиоат
(U2p)	урацил-2’-фосфат
N	любой нуклеотид (G, A, C, T или U)
VP	Винилфосфонат
a	2’-O-метиладенозин-3’-фосфат
as	2’-O-метиладенозин-3’- фосфоротиоат-гликолевая нуклеиновая кислота
c	2’-O-метилцитидин-3’-фосфат
cs	2’-O-метилцитидин-3’- фосфоротиоат
g	2’-O-метилгуанозин-3’-фосфат
gs	2’-O-метилгуанозин-3’- фосфоротиоат
t	2’-O-метил-5-метилуридин-3’-фосфат
ts	2’-O-метил-5-метилуридин-3’-фосфоротиоат
u	2’-O-метилуридин-3’-фосфат
us	2’-O-метилуридин-3’-фосфоротиоат
dA	2’-дезоксиаденозин-3’-фосфат
dAs	2’-дезоксиаденозин-3’-фосфоротиоат
dC	2’-дезоксицитидин-3’-фосфат
dCs	2’-дезоксицитидин-3’-фосфоротиоат
dG	2’-дезоксигуанозин-3’-фосфат
dGs	2’-дезоксигуанозин-3’-фосфоротиоат
dT	2’-дезокситимидин
dTs	2’-дезокситимидин-3’-фосфоротиоат
dU	2’-дезоксиуридин
s	фосфоротиоатная связь
L96[1]	N-[трис(GalNAc-алкил)-амидодеканоил)]-4-гидроксипролинол Hyp-(GalNAc-алкил)3
(Aeo)	2’-O-метоксиэтиладенозин-3’-фосфат
(Aeos)	2’-O-метоксиэтиладенозин-3’-фосфоротиоат
(Geo)	2’-O-метоксиэтилгуанозин-3’-фосфат
(Geos)	2’-O-метоксиэтилгуанозин-3’- фосфоротиоат
(Teo)	2’-O-метоксиэтил-5-метилуридин-3’-фосфат
(Teos)	2’-O-метоксиэтил-5-метилуридин-3’- фосфоротиоат
(m5Ceo)	2’-O-метоксиэтил-5-метилцитидин-3’-фосфат
(m5Ceos)	2’-O-метоксиэтил-5-метилцитидин-3’- фосфоротиоат

[1]Химическая структура L96 является следующей:



Экспериментальные способы

Биоинформатика

Транскрипты

Получали три группы миРНК, нацеливающих на VEGF-A человека, «фактор роста эндотелия сосудов А» (человек: NCBI refseqID NM_001171623; NCBI GeneID: 7422). мРНК человека NM_001171623 REFSEQ, вариант 1, имеет длину 3677 оснований. Пары олигонуклеотидов получали с использованием биоинформатических способов и ранжировали, и иллюстративные пары олигонуклеотидов показаны в таблице 2A, таблице 2B, таблице 3A, таблице 3B, таблице 4A, таблице 4B, таблице 8A, таблице 8B, таблице 10A, таблице 10B, таблице 18A и таблице 18B. Модифицированные последовательности представлены в таблице 2A, таблице 3A, таблице 4A, таблице 8A, таблице 10A, таблице 18A. Немодифицированные последовательности представлены в таблице 2B, таблице 3B, таблице 4B, таблице 8B, таблице 10B, таблице 18B.

Сходным образом, получали группу миРНК, нацеливающих на VEGF-A крысы (крыса: NCBI refseqID NM_001110333; NCBI GeneID 83785. мРНК NM_001110333.2REFSEQ крысы, вариант 2, имеет длину 3474 пар оснований. Пары олигонуклеотидов получали с использованием биоинформатических способов и ранжировали, и иллюстративные пары олигонуклеотидов показаны в таблице 5A и таблице 5B. Модифицированные последовательности представлены в таблице 5A. Немодифицированные последовательности представлены в таблице 5B.

Таблица 2А. Иллюстративные модифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A человека

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Наименование антисмыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	Последовательность-мишень мРНК	SEQ ID NO: (мРНК-мишень)
AD-901349.1	A-1701255.1	4156	asasgac(Uhd)GfaUfAfCfagaacgaucaL96	A-1701256.1	130	VPusGfsaucg(Tgn)ucuguaUfcAfgucuususc	GAAAGACUGAUACAGAACGAUCG	4224
AD-901376.1	A-1701309.1	4157	ascsggu(Ahd)CfuUfAfUfuuaauauccaL96	A-1701310.1	131	VPusGfsgaua(Tgn)uaaauaAfgUfaccgusasu	AUACGGUACUUAUUUAAUAUCCC	4225
AD-901356.1	A-1701269.1	3	csasgaa(Chd)AfgUfCfCfuuaauccagaL96	A-1701270.1	132	VPusCfsugga(Tgn)uaaggaCfuGfuucugsusc	GACAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	4226
AD-901355.1	A-1701267.1	4	csgsaca(Ghd)AfaCfAfGfuccuuaaucaL96	A-1701268.1	133	VPusGfsauua(Agn)ggacugUfuCfugucgsasu	AUCGACAGAACAGUCCUUAAUCC	4227
AD-901407.1	A-1701371.1	5	gscsauu(Uhd)GfuUfUfGfuacaagaucaL96	A-1701372.1	134	VPusGfsaucu(Tgn)guacaaAfcAfaaugcsusu	AAGCAUUUGUUUGUACAAGAUCC	4228
AD-901367.1	A-1701291.1	6	usasuug(Ghd)UfgUfCfUfucacuggauaL96	A-1701292.1	135	VPusAfsucca(Ggn)ugaagaCfaCfcaauasasc	GUUAUUGGUGUCUUCACUGGAUG	4229
AD-901352.1	A-1701261.1	7	ascsuga(Uhd)AfcAfGfAfacgaucgauaL96	A-1701262.1	136	VPusAfsucga(Tgn)cgucuGfuAfucaguscsu	AGACUGAUACAGAACGAUCGAUA	4230
AD-901348.1	A-1701253.1	8	asasaga(Chd)UfgAfUfAfcagaacgauaL96	A-1701254.1	137	VPusAfsucgu(Tgn)cuguauCfaGfucuuuscsc	GGAAAGACUGAUACAGAACGAUC	4231
AD-901354.1	A-1701265.1	9	asusaca(Ghd)AfaCfGfAfucgauacagaL96	A-1701266.1	138	VPusCfsugua(Tgn)cgaucgUfuCfuguauscsa	UGAUACAGAACGAUCGAUACAGA	4232
AD-901353.1	A-1701263.1	10	csusgau(Ahd)CfaGfAfAfcgaucgauaaL96	A-1701264.1	139	VPusUfsaucg(Agn)ucguucUfgUfaucagsusc	GACUGAUACAGAACGAUCGAUAC	4233
AD-901375.1	A-1701307.1	11	gsasgaa(Ahd)GfuGfUfUfuuauauacgaL96	A-1701308.1	140	VPusCfsguau(Agn)uaaaacAfcUfuucucsusu	AAGAGAAAGUGUUUUAUAUACGG	4234
AD-901345.1	A-1701247.1	12	ascsgaa(Chd)GfuAfCfUfugcagauguaL96	A-1701248.1	141	VPusAfscauc(Tgn)gcaaguAfcGfuucgususu	AAACGAACGUACUUGCAGAUGUG	4235

AD-901357.1	A-1701271.1	13	csusugg(Ahd)AfuUfGfGfauucgccauaL96	A-1701272.1	142	VPusAfsuggc(Ggn)aauccaAfuUfccaagsasg	CUCUUGGAAUUGGAUUCGCCAUU	4236
AD-901334.1	A-1701225.1	14	gsgscag(Chd)UfuGfAfGfuuaaacgaaaL96	A-1701226.1	143	VPusUfsucgu(Tgn)uaacucAfaGfcugccsusc	GAGGCAGCUUGAGUUAAACGAAC	4237
AD-901313.1	A-1701183.1	15	gsgsgca(Ghd)AfaUfCfAfucacgaaguaL96	A-1701184.1	144	VPusAfscuuc(Ggn)ugaugaUfuCfugcccsusc	GAGGGCAGAAUCAUCACGAAGUG	4238
AD-901344.1	A-1701245.1	16	ususaaa(Chd)GfaAfCfGfuacuugcagaL96	A-1701246.1	145	VPusCfsugca(Agn)guacguUfcGfuuuaascsu	AGUUAAACGAACGUACUUGCAGA	4239
AD-901366.1	A-1701289.1	17	gsusuau(Uhd)GfgUfGfUfcuucacuggaL96	A-1701290.1	146	VPusCfscagu(Ggn)aagacaCfcAfauaacsasu	AUGUUAUUGGUGUCUUCACUGGA	4240
AD-901337.1	A-1701231.1	18	asgscuu(Ghd)AfgUfUfAfaacgaacguaL96	A-1701232.1	147	VPusAfscguu(Cgn)guuuaaCfuCfaagcusgsc	GCAGCUUGAGUUAAACGAACGUA	4241
AD-901335.1	A-1701227.1	19	gscsagc(Uhd)UfgAfGfUfuaaacgaacaL96	A-1701228.1	148	VPusGfsuucg(Tgn)uuaacuCfaAfgcugcscsu	AGGCAGCUUGAGUUAAACGAACG	4242
AD-901398.1	A-1701353.1	20	csgsaag(Uhd)GfgUfGfAfaguucauggaL96	A-1701354.1	149	VPusCfscaug(Agn)acuucaCfcAfcuucgsusg	CACGAAGUGGUGAAGUUCAUGGA	4243
AD-901314.1	A-1701185.1	21	csasgaa(Uhd)CfaUfCfAfcgaagugguaL96	A-1701186.1	150	VPusAfsccac(Tgn)ucgugaUfgAfuucugscsc	GGCAGAAUCAUCACGAAGUGGUG	4244
AD-901386.1	A-1701329.1	22	asasaau(Ahd)GfaCfAfUfugcuauucuaL96	A-1701330.1	151	VPusAfsgaau(Agn)gcaaugUfcUfauuuusasu	AUAAAAUAGACAUUGCUAUUCUG	4245
AD-901336.1	A-1701229.1	23	csasgcu(Uhd)GfaGfUfUfaaacgaacgaL96	A-1701230.1	152	VPusCfsguuc(Ggn)uuuaacUfcAfagcugscsc	GGCAGCUUGAGUUAAACGAACGU	4246
AD-901310.1	A-1701177.1	24	csgscac(Uhd)GfaAfAfCfuuuucguccaL96	A-1701178.1	153	VPusGfsgacg(Agn)aaaguuUfcAfgugcgsasc	GUCGCACUGAAACUUUUCGUCCA	4247
AD-901321.1	A-1701199.1	25	asgsauu(Ahd)UfgCfGfGfaucaaaccuaL96	A-1701200.1	154	VPusAfsgguu(Tgn)gauccgCfaUfaaucusgsc	GCAGAUUAUGCGGAUCAAACCUC	4248
AD-901382.1	A-1701321.1	26	gscsucu(Chd)UfuAfUfUfuguaccgguaL96	A-1701322.1	155	VPusAfsccgg(Tgn)acaauAfaGfagagcsasa	UUGCUCUCUUAUUUGUACCGGUU	4249
AD-901384.1	A-1701325.1	27	usgsaca(Ghd)UfcAfCfUfagcuuaucuaL96	A-1701326.1	156	VPusAfsgaua(Agn)gcuaguGfaCfugucascsc	GGUGACAGUCACUAGCUUAUCUU	4250
AD-901339.1	A-1701235.1	28	csusuga(Ghd)UfuAfAfAfcgaacguacaL96	A-1701236.1	157	VPusGfsuacg(Tgn)ucguuuAfaCfucaagscsu	AGCUUGAGUUAAACGAACGUACU	4251
AD-901363.1	A-1701283.1	29	asgsugc(Uhd)AfaUfGfUfuauugguguaL96	A-1701284.1	158	VPusAfscacc(Agn)auaacaUfuAfgcacusgsu	ACAGUGCUAAUGUUAUUGGUGUC	4252

AD-901325.1	A-1701207.1	30	asusccg(Chd)AfgAfCfGfuguaaauguaL96	A-1701208.1	159	VPusAfscauu(Tgn)acacguCfuGfcggauscsu	AGAUCCGCAGACGUGUAAAUGUU	4253
AD-901350.1	A-1701257.1	31	asgsacu(Ghd)AfuAfCfAfgaacgaucgaL96	A-1701258.1	160	VPusCfsgauc(Ggn)uucuguAfuCfagucususu	AAAGACUGAUACAGAACGAUCGA	4254
AD-901365.1	A-1701287.1	32	usgsuua(Uhd)UfgGfUfGfucuucacugaL96	A-1701288.1	161	VPusCfsagug(Agn)agacacCfaAfuaacasusu	AAUGUUAUUGGUGUCUUCACUGG	4255
AD-901306.1	A-1701169.1	33	gsusgcu(Ghd)GfaAfUfUfugauauucaaL96	A-1701170.1	162	VPusUfsgaau(Agn)ucaaauUfcCfagcacscsg	CGGUGCUGGAAUUUGAUAUUCAU	4256
AD-901361.1	A-1701279.1	34	ususgcu(Ghd)CfuAfAfAfucaccgagcaL96	A-1701280.1	163	VPusGfscucg(Ggn)ugauuuAfgCfagcaasgsa	UCUUGCUGCUAAAUCACCGAGCC	4257
AD-901320.1	A-1701197.1	35	csascca(Uhd)GfcAfGfAfuuaugcggaaL96	A-1701198.1	164	VPusUfsccgc(Agn)uaaucuGfcAfuggugsasu	AUCACCAUGCAGAUUAUGCGGAU	4258
AD-901405.1	A-1701367.1	36	gsasaag(Chd)AfuUfUfGfuuuguacaaaL96	A-1701368.1	165	VPusUfsugua(Cgn)aaacaaAfuGfcuuucsusc	GAGAAAGCAUUUGUUUGUACAAG	4259
AD-901338.1	A-1701233.1	37	gscsuug(Ahd)GfuUfAfAfacgaacguaaL96	A-1701234.1	166	VPusUfsacgu(Tgn)cguuuaAfcUfcaagcsusg	CAGCUUGAGUUAAACGAACGUAC	4260
AD-901383.1	A-1701323.1	38	uscsggu(Ghd)AfcAfGfUfcacuagcuuaL96	A-1701324.1	167	VPusAfsagcu(Agn)gugacuGfuCfaccgasusc	GAUCGGUGACAGUCACUAGCUUA	4261
AD-901333.1	A-1701223.1	39	asgsgca(Ghd)CfuUfGfAfguuaaacgaaL96	A-1701224.1	168	VPusUfscguu(Tgn)aacucaAfgCfugccuscsg	CGAGGCAGCUUGAGUUAAACGAA	4262
AD-901330.1	A-1701217.1	40	csusgca(Ahd)AfaAfCfAfcagacucgcaL96	A-1701218.1	169	VPusGfscgag(Tgn)cuguguUfuUfugcagsgsa	UCCUGCAAAAACACAGACUCGCG	4263
AD-901360.1	A-1701277.1	41	csusugc(Uhd)GfcUfAfAfaucaccgagaL96	A-1701278.1	170	VPusCfsucgg(Tgn)gauuuaGfcAfgcaagsasa	UUCUUGCUGCUAAAUCACCGAGC	4264
AD-901358.1	A-1701273.1	42	ususcuu(Ghd)CfuGfCfUfaaaucaccgaL96	A-1701274.1	171	VPusCfsggug(Agn)uuuagcAfgCfaagaasasa	UUUUCUUGCUGCUAAAUCACCGA	4265
AD-901406.1	A-1701369.1	43	asasagc(Ahd)UfuUfGfUfuuguacaagaL96	A-1701370.1	172	VPusCfsuugu(Agn)caaacaAfaUfgcuuuscsu	AGAAAGCAUUUGUUUGUACAAGA	4266
AD-901326.1	A-1701209.1	44	uscscgc(Ahd)GfaCfGfUfguaaauguuaL96	A-1701210.1	173	VPusAfsacau(Tgn)uacacgUfcUfgcggasusc	GAUCCGCAGACGUGUAAAUGUUC	4267
AD-901377.1	A-1701311.1	45	csgsgua(Chd)UfuAfUfUfuaauaucccaL96	A-1701312.1	174	VPusGfsggau(Agn)uuaaauAfaGfuaccgsusa	UACGGUACUUAUUUAAUAUCCCU	4268
AD-901351.1	A-1701259.1	46	gsascug(Ahd)UfaCfAfGfaacgaucgaaL96	A-1701260.1	175	VPusUfscgau(Cgn)guucugUfaUfcagucsusu	AAGACUGAUACAGAACGAUCGAU	4269

AD-901415.1	A-1701387.1	47	asasaac(Ahd)CfaGfAfCfucgcguugcaL96	A-1701388.1	176	VPusGfscaac(Ggn)cgagucUfgUfguuususg	CAAAAACACAGACUCGCGUUGCA	4270
AD-901342.1	A-1701241.1	48	gsasguu(Ahd)AfaCfGfAfacguacuugaL96	A-1701242.1	177	VPusCfsaagu(Agn)cgucgUfuUfaacucsasa	UUGAGUUAAACGAACGUACUUGC	4271
AD-901420.1	A-1701397.1	49	uscsacu(Ghd)GfaUfGfUfauuugacugaL96	A-1701398.1	178	VPusCfsaguc(Agn)aauacaUfcCfagugasasg	CUUCACUGGAUGUAUUUGACUGC	4272
AD-901312.1	A-1701181.1	50	cscsucc(Ghd)AfaAfCfCfaugaacuuuaL96	A-1701182.1	179	VPusAfsaagu(Tgn)caugguUfuCfggaggscsc	GGCCUCCGAAACCAUGAACUUUC	4273
AD-901340.1	A-1701237.1	51	ususgag(Uhd)UfaAfAfCfgaacguacuaL96	A-1701238.1	180	VPusAfsguac(Ggn)uucguuUfaAfcucaasgsc	GCUUGAGUUAAACGAACGUACUU	4274
AD-901392.1	A-1701341.1	52	usgscua(Chd)UfgUfUfUfauccguaauaL96	A-1701342.1	181	VPusAfsuuac(Ggn)gauaaaCfaGfuagcascsc	GGUGCUACUGUUUAUCCGUAAUA	4275
AD-901327.1	A-1701211.1	53	cscsgca(Ghd)AfcGfUfGfuaaauguucaL96	A-1701212.1	182	VPusGfsaaca(Tgn)uuacacGfuCfugcggsasu	AUCCGCAGACGUGUAAAUGUUCC	4276
AD-901328.1	A-1701213.1	54	csgscag(Ahd)CfgUfGfUfaaauguuccaL96	A-1701214.1	183	VPusGfsgaac(Agn)uuuacaCfgUfcugcgsgsa	UCCGCAGACGUGUAAAUGUUCCU	4277
AD-901370.1	A-1701297.1	55	asgsaga(Ahd)GfaGfAfCfacauuguugaL96	A-1701298.1	184	VPusCfsaaca(Agn)uggucUfcUfucucususc	GAAGAGAAGAGACACAUUGUUGG	4278
AD-901399.1	A-1701355.1	56	ascsagc(Ahd)CfaAfCfAfaaugugaauaL96	A-1701356.1	185	VPusAfsuuca(Cgn)auuuguUfgUfgcugusasg	CUACAGCACAACAAAUGUGAAUG	4279
AD-901359.1	A-1701275.1	57	uscsuug(Chd)UfgCfUfAfaaucaccgaaL96	A-1701276.1	186	VPusUfscggu(Ggn)auuuagCfaGfcaagasasa	UUUCUUGCUGCUAAAUCACCGAG	4280
AD-901373.1	A-1701303.1	58	ascsacc(Ahd)UfuGfAfAfaccacuaguaL96	A-1701304.1	187	VPusAfscuag(Tgn)gguuucAfaUfggugusgsa	UCACACCAUUGAAACCACUAGUU	4281
AD-901332.1	A-1701221.1	59	gsasggc(Ahd)GfcUfUfGfaguuaaacgaL96	A-1701222.1	188	VPusCfsguuu(Agn)acucaaGfcUfgccucsgsc	GCGAGGCAGCUUGAGUUAAACGA	4282
AD-901311.1	A-1701179.1	60	gscsacu(Ghd)AfaAfCfUfuuucguccaaL96	A-1701180.1	189	VPusUfsggac(Ggn)aaaaguUfuCfagugcsgsa	UCGCACUGAAACUUUUCGUCCAA	4283
AD-901423.1	A-1701403.1	61	gsusuuu(Ahd)UfaUfAfCfgguacuuauaL96	A-1701404.1	190	VPusAfsuaag(Tgn)accguaUfaUfaaaacsasc	GUGUUUUAUAUACGGUACUUAUU	4284
AD-901374.1	A-1701305.1	62	csascca(Uhd)UfgAfAfAfccacuaguuaL96	A-1701306.1	191	VPusAfsacua(Ggn)ugguuuCfaAfuggugsusg	CACACCAUUGAAACCACUAGUUC	4285
AD-901319.1	A-1701195.1	63	asuscac(Chd)AfuGfCfAfgauuaugcgaL96	A-1701196.1	192	VPusCfsgcau(Agn)aucugcAfuGfgugausgsu	ACAUCACCAUGCAGAUUAUGCGG	4286

AD-901341.1	A-1701239.1	64	usgsagu(Uhd)AfaAfCfGfaacguacuuaL96	A-1701240.1	193	VPusAfsagua(Cgn)guucguUfuAfacucasasg	CUUGAGUUAAACGAACGUACUUG	4287
AD-901422.1	A-1701401.1	65	gsasaag(Uhd)GfuUfUfUfauauacgguaL96	A-1701402.1	194	VPusAfsccgu(Agn)uauaaaaAfcAfcuuucsusc	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGGUA	4288
AD-901385.1	A-1701327.1	66	ascsagu(Chd)AfcUfAfGfcuuaucuugaL96	A-1701328.1	195	VPusCfsaaga(Tgn)aagcuaGfuGfacuguscsa	UGACAGUCACUAGCUUAUCUUGA	4289
AD-901391.1	A-1701339.1	67	gsusgcu(Ahd)CfuGfUfUfuauccguaaaL96	A-1701340.1	196	VPusUfsuacg(Ggn)auaaacAfgUfagcacscsa	UGGUGCUACUGUUUAUCCGUAAU	4290
AD-901329.1	A-1701215.1	68	cscsugc(Ahd)AfaAfAfCfacagacucgaL96	A-1701216.1	197	VPusCfsgagu(Cgn)uguguuUfuUfgcaggsasa	UUCCUGCAAAAACACAGACUCGC	4291
AD-901331.1	A-1701219.1	69	csasaaa(Ahd)CfaCfAfGfacucgcguuaL96	A-1701220.1	198	VPusAfsacgc(Ggn)agucugUfgUfuuugscsa	UGCAAAAACACAGACUCGCGUUG	4292
AD-901368.1	A-1701293.1	70	usgscug(Uhd)GfgAfCfUfugaguugggaL96	A-1701294.1	199	VPusCfsccaa(Cgn)ucaaguCfcAfcagcasgsu	ACUGCUGUGGACUUGAGUUGGGA	4293
AD-901364.1	A-1701285.1	71	gsusgcu(Ahd)AfuGfUfUfuauggugucaL96	A-1701286.1	200	VPusGfsacac(Cgn)aauaacAfuUfagcacsusg	CAGUGCUAAUGUUAUUGGUGUCU	4294
AD-901389.1	A-1701335.1	72	usgsgug(Chd)UfaCfUfGfuuuauccguaL96	A-1701336.1	201	VPusAfscgga(Tgn)aaacagUfaGfcaccasasu	AUUGGUGCUACUGUUUAUCCGUA	4295
AD-901421.1	A-1701399.1	73	asgsaaa(Ghd)UfgUfUfUfuauauacggaL96	A-1701400.1	202	VPusCfscgua(Tgn)auaaaaCfaCfuuucuscsu	AGAGAAAGUGUUUUAUAUACGGU	4296
AD-901380.1	A-1701317.1	74	asascua(Uhd)UfuAfUfGfagauguaucaL96	A-1701318.1	203	VPusGfsauac(Agn)ucucauAfaAfuaguusgsa	UCAACUAUUUAUGAGAUGUAUCU	4297
AD-901343.1	A-1701243.1	75	asgsuua(Ahd)AfcGfAfAfcguacuugcaL96	A-1701244.1	204	VPusGfscaag(Tgn)acgucGfuUfuaacuscsa	UGAGUUAAACGAACGUACUUGCA	4298
AD-901317.1	A-1701191.1	76	csasucu(Uhd)CfaAfGfCfcauccugugaL96	A-1701192.1	205	VPusCfsacag(Ggn)auggcuUfgAfagaugsusa	UACAUCUUCAAGCCAUCCUGUGU	4299
AD-901424.1	A-1701405.1	77	ususuuu(Uhd)UfuCfAfGfuauucuuggaL96	A-1701406.1	206	VPusCfscaag(Agn)auacugAfaAfaaaaascsc	GGUUUUUUUUCAGUAUUCUUGGU	4300
AD-901431.1	A-1701419.1	78	ususauc(Chd)GfuAfAfUfaauugugggaL96	A-1701420.1	207	VPusCfsccac(Agn)auuauuAfcGfgauaasasc	GUUUAUCCGUAAUAAUUGUGGGG	4301
AD-901378.1	A-1701313.1	79	gsgsuac(Uhd)UfaUfUfUfaauaucccuaL96	A-1701314.1	208	VPusAfsggga(Tgn)auuaaaUfaAfguaccsgsu	ACGGUACUUAUUUAAUAUCCCUU	4302
AD-901434.1	A-1701425.1	80	csascgu(Chd)UfuUfGfUfcucuagugcaL96	A-1701426.1	209	VPusGfscacu(Agn)gagacaAfaGfacgugsasu	AUCACGUCUUUGUCUCUAGUGCA	4303

AD-901412.1	A-1701381.1	81	usgscaa(Ahd)AfaCfAfCfagacucgcgaL96	A-1701382.1	210	VPusCfsgcga(Ggn)ucugugUfuUfuugcasgsg	CCUGCAAAAACACAGACUCGCGU	4304
AD-901426.1	A-1701409.1	82	ascsuau(Uhd)UfaUfGfAfgauguaucuaL96	A-1701410.1	211	VPusAfsgaua(Cgn)aucucaUfaAfauagususg	CAACUAUUUAUGAGAUGUAUCUU	4305
AD-901322.1	A-1701201.1	83	asgsggg(Chd)AfaAfAfAfcgaaagcgcaL96	A-1701202.1	212	VPusGfscgcu(Tgn)ucguuuUfuGfccccususu	AAAGGGGCAAAAACGAAAGCGCA	4306
AD-901381.1	A-1701319.1	84	ususgcu(Chd)UfcUfUfAfuuuguaccgaL96	A-1701320.1	213	VPusCfsggua(Cgn)aaauaaGfaGfagcaasgsa	UCUUGCUCUCUUAUUUGUACCGG	4307
AD-901324.1	A-1701205.1	85	asususg(Uhd)UfuGfUfAfcaagauccgaL96	A-1701206.1	214	VPusCfsggau(Cgn)uuguacAfaAfcaaausgsc	GCAUUUGUUUGUACAAGAUCCGC	4308
AD-901347.1	A-1701251.1	86	ususgca(Ghd)AfuGfUfGfacaagccgaaL96	A-1701252.1	215	VPusUfscggc(Tgn)ugucacAfuCfugcaasgsu	ACUUGCAGAUGUGACAAGCCGAG	4309
AD-901379.1	A-1701315.1	87	csasacu(Ahd)UfuUfAfUfgagauguauaL96	A-1701316.1	216	VPusAfsuaca(Tgn)cucauaAfaUfaguugsasa	UUCAACUAUUUAUGAGAUGUAUC	4310
AD-901428.1	A-1701413.1	88	asasuuc(Uhd)AfcAfUfAfcuaaaucucaL96	A-1701414.1	217	VPusGfsagau(Tgn)uaguauGfuAfgaauuscsu	AGAAUUCUACAUACUAAAUCUCU	4311
AD-901371.1	A-1701299.1	89	asusguc(Chd)UfcAfCfAfccauugaaaaL96	A-1701300.1	218	VPusUfsuuca(Agn)uggugGfaGfgacausasg	CUAUGUCCUCACACCAUUGAAAC	4312
AD-901408.1	A-1701373.1	90	ususguu(Uhd)GfuAfCfAfagauccgcaaL96	A-1701374.1	219	VPusUfsgcgg(Agn)ucuuguAfcAfaacaasasu	AUUUGUUUGUACAAGAUCCGCAG	4313
AD-901417.1	A-1701391.1	91	usasauc(Chd)AfgAfAfAfccugaaaugaL96	A-1701392.1	220	VPusCfsauuu(Cgn)agguuuCfuGfgauuasasg	CUUAAUCCAGAAACCUGAAAUGA	4314
AD-901400.1	A-1701357.1	92	gsasaaa(Ahd)AfaAfUfCfaguucgaggaL96	A-1701358.1	221	VPusCfscucg(Agn)acugauUfuUfuuuucsusu	AAGAAAAAAAAUCAGUUCGAGGA	4315
AD-901323.1	A-1701203.1	93	gsgsgca(Ahd)AfaAfCfGfaaagcgcaaaL96	A-1701204.1	222	VPusUfsugcg(Cgn)uuucguUfuUfugcccscsu	AGGGGCAAAAACGAAAGCGCAAG	4316
AD-901316.1	A-1701189.1	94	usgsaag(Uhd)UfcAfUfGfgaugucuauaL96	A-1701190.1	223	VPusAfsuaga(Cgn)auccauGfaAfcuucascsc	GGUGAAGUUCAUGGAUGUCUAUC	4317
AD-901315.1	A-1701187.1	95	csascga(Ahd)GfuGfGfUfgaaguucauaL96	A-1701188.1	224	VPusAfsugaa(Cgn)uuccaccAfcUfucgugsasu	AUCACGAAGUGGUGAAGUUCAUG	4318
AD-901395.1	A-1701347.1	96	ascsguc(Uhd)UfuGfUfCfucuagugcaaL96	A-1701348.1	225	VPusUfsgcac(Tgn)agagacAfaAfgacgusgsa	UCACGUCUUUGUCUCUAGUGCAG	4319
AD-901318.1	A-1701193.1	97	asascau(Chd)AfcCfAfUfgcagauuauaL96	A-1701194.1	226	VPusAfsuaau(Cgn)ugcaugGfuGfauguusgsg	CCAACAUCACCAUGCAGAUUAUG	4320

AD-901390.1	A-1701337.1	98	gsgsugc(Uhd)AfcUfGfUfuuauccguaaL96	A-1701338.1	227	VPusUfsacgg(Agn)uaaacaGfuAfgcaccsasa	UUGGUGCUACUGUUUAUCCGUAA	4321
AD-901387.1	A-1701331.1	99	asasaua(Ghd)AfcAfUfUfgcuauucugaL96	A-1701332.1	228	VPusCfsagaa(Tgn)agcaauGfuCfuauuususa	UAAAAUAGACAUUGCUAUUCUGU	4322
AD-901307.1	A-1701171.1	100	ususccc(Chd)AfaAfUfCfacuguggauaL96	A-1701172.1	229	VPusAfsucca(Cgn)agugauUfuGfgggaasgsu	ACUUCCCCAAAUCACUGUGGAUU	4323
AD-901410.1	A-1701377.1	101	gsasucc(Ghd)CfaGfAfCfguguaaaugaL96	A-1701378.1	230	VPusCfsauuu(Agn)cacgucUfgCfggaucsusu	AAGAUCCGCAGACGUGUAAAUGU	4324
AD-901433.1	A-1701423.1	102	ususaac(Ahd)UfcAfCfGfucuuugucuaL96	A-1701424.1	231	VPusAfsgaca(Agn)agacguGfaUfguuaasusa	UAUUAACAUCACGUCUUUGUCUC	4325
AD-901308.1	A-1701173.1	103	asasagu(Ghd)AfgUfGfAfccugcuuuuaL96	A-1701174.1	232	VPusAfsaaag(Cgn)aggucaCfuCfacuuusgsc	GCAAAGUGAGUGACCUGCUUUUG	4326
AD-901414.1	A-1701385.1	104	asasaaa(Chd)AfcAfGfAfcucgcguugaL96	A-1701386.1	233	VPusCfsaacg(Cgn)gagucuGfuGfuuuuusgsc	GCAAAAACACAGACUCGCGUUGC	4327
AD-901309.1	A-1701175.1	105	csgsucg(Chd)AfcUfGfAfaacuuuucgaL96	A-1701176.1	234	VPusCfsgaaa(Agn)guucaGfuGfcgacgscsc	GGCGUCGCACUGAAACUUUUCGU	4328
AD-901362.1	A-1701281.1	106	asascag(Uhd)GfcUfAfAfuguuauuggaL96	A-1701282.1	235	VPusCfscaau(Agn)acauuaGfcAfcuguusasa	UUAACAGUGCUAAUGUUAUUGGU	4329
AD-901397.1	A-1701351.1	107	ususcgu(Chd)CfaAfCfUfucugggcugaL96	A-1701352.1	236	VPusCfsagcc(Cgn)agaaguUfgGfacgaasasa	UUUUCGUCCAACUUCUGGGCUGU	4330
AD-901419.1	A-1701395.1	108	asusugg(Uhd)GfuCfUfUfcacuggaugaL96	A-1701396.1	237	VPusCfsaucc(Agn)gugaagAfcAfccaausasa	UUAUUGGUGUCUUCACUGGAUGU	4331
AD-901413.1	A-1701383.1	109	gscsaaa(Ahd)AfcAfCfAfgacucgcguaL96	A-1701384.1	238	VPusAfscgcg(Agn)gcuguGfuUfuuugcsasg	CUGCAAAAACACAGACUCGCGUU	4332
AD-901401.1	A-1701359.1	110	asasaaa(Uhd)CfaGfUfUfcgaggaaagaL96	A-1701360.1	239	VPusCfsuuuc(Cgn)ucgaacUfgAfuuuuususu	AAAAAAAUCAGUUCGAGGAAAGG	4333
AD-901411.1	A-1701379.1	111	csasgac(Ghd)UfgUfAfAfauguuccugaL96	A-1701380.1	240	VPusCfsagga(Agn)cauuuaCfaCfgucugscsg	CGCAGACGUGUAAAUGUUCCUGC	4334
AD-901372.1	A-1701301.1	112	usgsucc(Uhd)CfaCfAfCfcauugaaacaL96	A-1701302.1	241	VPusGfsuuuc(Agn)auggugUfgAfggacasusa	UAUGUCCUCACACCAUUGAAACC	4335
AD-901425.1	A-1701407.1	113	ususuuu(Uhd)UfcAfGfUfauucuugguaL96	A-1701408.1	242	VPusAfsccaa(Ggn)aauacuGfaAfaaaaasasc	GUUUUUUUUCAGUAUUCUUGGUU	4336
AD-901409.1	A-1701375.1	114	asgsauc(Chd)GfcAfGfAfcguguaaauaL96	A-1701376.1	243	VPusAfsuuua(Cgn)acgucuGfcGfgaucususg	CAAGAUCCGCAGACGUGUAAAUG	4337

AD-901418.1	A-1701393.1	115	cscscuc(Uhd)UfgGfAfAfuuggauucgaL96	A-1701394.1	244	VPusCfsgaau(Cgn)caauucCfaAfgagggsasc	GUCCCUCUUGGAAUUGGAUUCGC	4338
AD-901393.1	A-1701343.1	116	gsasuau(Uhd)AfaCfAfUfcacgucuuuaL96	A-1701344.1	245	VPusAfsaaga(Cgn)gugaugUfuAfauaucsusu	AAGAUAUUAACAUCACGUCUUUG	4339
AD-901388.1	A-1701333.1	117	ususggu(Ghd)CfuAfCfUfguuuauccgaL96	A-1701334.1	246	VPusCfsggau(Agn)aacaguAfgCfaccaasusa	UAUUGGUGCUACUGUUUAUCCGU	4340
AD-901404.1	A-1701365.1	118	asasggg(Ghd)CfaAfAfAfacgaaagcgaL96	A-1701366.1	247	VPusCfsgcuu(Tgn)cguuuuUfgCfcccuususc	GAAAGGGGCAAAAACGAAAGCGC	4341
AD-901346.1	A-1701249.1	119	csusugc(Ahd)GfaUfGfUfgacaagccgaL96	A-1701250.1	248	VPusCfsggcu(Tgn)gucacaUfcUfgcaagsusa	UACUUGCAGAUGUGACAAGCCGA	4342
AD-901403.1	A-1701363.1	120	asasauc(Ahd)GfuUfCfGfaggaaagggaL96	A-1701364.1	249	VPusCfsccuu(Tgn)ccucgaAfcUfgauuususu	AAAAAUCAGUUCGAGGAAAGGGA	4343
AD-901396.1	A-1701349.1	121	ascsuuu(Uhd)CfgUfCfCfaacuucuggaL96	A-1701350.1	250	VPusCfscaga(Agn)guuggaCfgAfaaagususu	AAACUUUUCGUCCAACUUCUGGG	4344
AD-901432.1	A-1701421.1	122	asusuaa(Chd)AfuCfAfCfgucuuugucaL96	A-1701422.1	251	VPusGfsacaa(Agn)gacgugAfuGfuuaausasu	AUAUUAACAUCACGUCUUUGUCU	4345
AD-901435.1	A-1701427.1	123	csgsucu(Uhd)UfgUfCfUfcuagugcagaL96	A-1701428.1	252	VPusCfsugca(Cgn)uagagaCfaAfagacgsusg	CACGUCUUUGUCUCUAGUGCAGU	4346
AD-901416.1	A-1701389.1	124	asascac(Ahd)GfaCfUfCfgcguugcaaaL96	A-1701390.1	253	VPusUfsugca(Agn)cgcgagUfcUfguguususu	AAAACACAGACUCGCGUUGCAAG	4347
AD-901394.1	A-1701345.1	125	asusauu(Ahd)AfcAfUfCfacgucuuugaL96	A-1701346.1	254	VPusCfsaaag(Agn)cggauGfuUfaauauscsu	AGAUAUUAACAUCACGUCUUUGU	4348
AD-901429.1	A-1701415.1	126	gsusuua(Uhd)CfcGfUfAfauaauugugaL96	A-1701416.1	255	VPusCfsacaa(Tgn)uauuacGfgAfuaaacsasg	CUGUUUAUCCGUAAUAAUUGUGG	4349
AD-901402.1	A-1701361.1	127	asasaau(Chd)AfgUfUfCfgaggaaaggaL96	A-1701362.1	256	VPusCfscuuu(Cgn)cucgaaCfuGfauuuususu	AAAAAAUCAGUUCGAGGAAAGGG	4350
AD-901430.1	A-1701417.1	128	ususuau(Chd)CfgUfAfAfuaauuguggaL96	A-1701418.1	257	VPusCfscaca(Agn)uuauuaCfgGfauaaascsa	UGUUUAUCCGUAAUAAUUGUGGG	4351
AD-901369.1	A-1701295.1	129	asgsgac(Ahd)UfuGfCfUfgugcuuuggaL96	A-1701296.1	258	VPusCfscaaa(Ggn)cacagcAfaUfguccusgsa	UCAGGACAUUGCUGUGCUUUGGG	4352

Таблица 2B. Иллюстративные немодифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A человека

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени	Наименование антисмыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени
AD-901349.1	A-1701255.1	259	AAGACUGAUACAGAACGAUCA	1796-1816	A-1701256.1	388	UGAUCGTUCUGUAUCAGUCUUUC	1794-1816
AD-901376.1	A-1701309.1	260	ACGGUACUUAUUUAAUAUCCA	2961-2981	A-1701310.1	389	UGGAUATUAAAUAAGUACCGUAU	2959-2981
AD-901356.1	A-1701269.1	261	CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	1858-1878	A-1701270.1	390	UCUGGATUAAGGACUGUUCUGUC	1856-1878
AD-901355.1	A-1701267.1	262	CGACAGAACAGUCCUUAAUCA	1855-1875	A-1701268.1	391	UGAUUAAGGACUGUUCUGUCGAU	1853-1875
AD-901407.1	A-1701371.1	263	GCAUUUGUUUGUACAAGAUCA	1614-1634	A-1701372.1	392	UGAUCUTGUACAAACAAAUGCUU	1612-1634
AD-901367.1	A-1701291.1	264	UAUUGGUGUCUUCACUGGAUA	2192-2212	A-1701292.1	393	UAUCCAGUGAAGACACCAAUAAC	2190-2212
AD-901352.1	A-1701261.1	265	ACUGAUACAGAACGAUCGAUA	1799-1819	A-1701262.1	394	UAUCGATCGUUCUGUAUCAGUCU	1797-1819
AD-901348.1	A-1701253.1	266	AAAGACUGAUACAGAACGAUA	1795-1815	A-1701254.1	395	UAUCGUTCUGUAUCAGUCUUUCC	1793-1815
AD-901354.1	A-1701265.1	267	AUACAGAACGAUCGAUACAGA	1803-1823	A-1701266.1	396	UCUGUATCGAUCGUUCUGUAUCA	1801-1823
AD-901353.1	A-1701263.1	268	CUGAUACAGAACGAUCGAUAA	1800-1820	A-1701264.1	397	UUAUCGAUCGUUCUGUAUCAGUC	1798-1820
AD-901375.1	A-1701307.1	269	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA	2944-2964	A-1701308.1	398	UCGUAUAUAAAACACUUUCUCUU	2942-2964
AD-901345.1	A-1701247.1	270	ACGAACGUACUUGCAGAUGUA	1700-1720	A-1701248.1	399	UACAUCTGCAAGUACGUUCGUUU	1698-1720
AD-901357.1	A-1701271.1	271	CUUGGAAUUGGAUUCGCCAUA	1982-2002	A-1701272.1	400	UAUGGCGAAUCCAAUUCCAAGAG	1980-2002
AD-901334.1	A-1701225.1	272	GGCAGCUUGAGUUAAACGAAA	1685-1705	A-1701226.1	401	UUUCGUTUAACUCAAGCUGCCUC	1683-1705

AD-901313.1	A-1701183.1	273	GGGCAGAAUCAUCACGAAGUA	1138-1158	A-1701184.1	402	UACUUCGUGAUGAUUCUGCCCUC	1136-1158
AD-901344.1	A-1701245.1	274	UUAAACGAACGUACUUGCAGA	1696-1716	A-1701246.1	403	UCUGCAAGUACGUUCGUUUAACU	1694-1716
AD-901366.1	A-1701289.1	275	GUUAUUGGUGUCUUCACUGGA	2190-2210	A-1701290.1	404	UCCAGUGAAGACACCAAUAACAU	2188-2210
AD-901337.1	A-1701231.1	276	AGCUUGAGUUAAACGAACGUA	1688-1708	A-1701232.1	405	UACGUUCGUUUAACUCAAGCUGC	1686-1708
AD-901335.1	A-1701227.1	277	GCAGCUUGAGUUAAACGAACA	1686-1706	A-1701228.1	406	UGUUCGTUUAACUCAAGCUGCCU	1684-1706
AD-901398.1	A-1701353.1	278	CGAAGUGGUGAAGUUCAUGGA	1152-1172	A-1701354.1	407	UCCAUGAACUUCACCACUUCGUG	1150-1172
AD-901314.1	A-1701185.1	279	CAGAAUCAUCACGAAGUGGUA	1141-1161	A-1701186.1	408	UACCACTUCGUGAUGAUUCUGCC	1139-1161
AD-901386.1	A-1701329.1	280	AAAAUAGACAUUGCUAUUCUA	3361-3381	A-1701330.1	409	UAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUAU	3359-3381
AD-901336.1	A-1701229.1	281	CAGCUUGAGUUAAACGAACGA	1687-1707	A-1701230.1	410	UCGUUCGUUUAACUCAAGCUGCC	1685-1707
AD-901310.1	A-1701177.1	282	CGCACUGAAACUUUUCGUCCA	648-668	A-1701178.1	411	UGGACGAAAAGUUUCAGUGCGAC	646-668
AD-901321.1	A-1701199.1	283	AGAUUAUGCGGAUCAAACCUA	1352-1372	A-1701200.1	412	UAGGUUTGAUCCGCAUAAUCUGC	1350-1372
AD-901382.1	A-1701321.1	284	GCUCUCUUAUUUGUACCGGUA	3096-3116	A-1701322.1	413	UACCGGTACAAAUAAGAGAGCAA	3094-3116
AD-901384.1	A-1701325.1	285	UGACAGUCACUAGCUUAUCUA	3162-3182	A-1701326.1	414	UAGAUAAGCUAGUGACUGUCACC	3160-3182
AD-901339.1	A-1701235.1	286	CUUGAGUUAAACGAACGUACA	1690-1710	A-1701236.1	415	UGUACGTUCGUUUAACUCAAGCU	1688-1710
AD-901363.1	A-1701283.1	287	AGUGCUAAUGUUAUUGGUGUA	2181-2201	A-1701284.1	416	UACACCAAUAACAUUAGCACUGU	2179-2201
AD-901325.1	A-1701207.1	288	AUCCGCAGACGUGUAAAUGUA	1631-1651	A-1701208.1	417	UACAUUTACACGUCUGCGGAUCU	1629-1651
AD-901350.1	A-1701257.1	289	AGACUGAUACAGAACGAUCGA	1797-1817	A-1701258.1	418	UCGAUCGUUCUGUAUCAGUCUUU	1795-1817

AD-901365.1	A-1701287.1	290	UGUUAUUGGUGUCUUCACUGA	2189-2209	A-1701288.1	419	UCAGUGAAGACACCAAUAACAUU	2187-2209
AD-901306.1	A-1701169.1	291	GUGCUGGAAUUUGAUAUUCAA	125-145	A-1701170.1	420	UUGAAUAUCAAAUUCCAGCACCG	123-145
AD-901361.1	A-1701279.1	292	UUGCUGCUAAAUCACCGAGCA	2012-2032	A-1701280.1	421	UGCUCGGUGAUUUAGCAGCAAGA	2010-2032
AD-901320.1	A-1701197.1	293	CACCAUGCAGAUUAUGCGGAA	1344-1364	A-1701198.1	422	UUCCGCAUAAUCUGCAUGGUGAU	1342-1364
AD-901405.1	A-1701367.1	294	GAAAGCAUUUGUUUGUACAAA	1610-1630	A-1701368.1	423	UUUGUACAAACAAAUGCUUUCUC	1608-1630
AD-901338.1	A-1701233.1	295	GCUUGAGUUAAACGAACGUAA	1689-1709	A-1701234.1	424	UUACGUTCGUUUAACUCAAGCUG	1687-1709
AD-901383.1	A-1701323.1	296	UCGGUGACAGUCACUAGCUUA	3158-3178	A-1701324.1	425	UAAGCUAGUGACUGUCACCGAUC	3156-3178
AD-901333.1	A-1701223.1	297	AGGCAGCUUGAGUUAAACGAA	1684-1704	A-1701224.1	426	UUCGUUTAACUCAAGCUGCCUCG	1682-1704
AD-901330.1	A-1701217.1	298	CUGCAAAAACACAGACUCGCA	1653-1673	A-1701218.1	427	UGCGAGTCUGUGUUUUUGCAGGA	1651-1673
AD-901360.1	A-1701277.1	299	CUUGCUGCUAAAUCACCGAGA	2011-2031	A-1701278.1	428	UCUCGGTGAUUUAGCAGCAAGAA	2009-2031
AD-901358.1	A-1701273.1	300	UUCUUGCUGCUAAAUCACCGA	2009-2029	A-1701274.1	429	UCGGUGAUUUAGCAGCAAGAAAA	2007-2029
AD-901406.1	A-1701369.1	301	AAAGCAUUUGUUUGUACAAGA	1611-1631	A-1701370.1	430	UCUUGUACAAACAAAUGCUUUCU	1609-1631
AD-901326.1	A-1701209.1	302	UCCGCAGACGUGUAAAUGUUA	1632-1652	A-1701210.1	431	UAACAUTUACACGUCUGCGGAUC	1630-1652
AD-901377.1	A-1701311.1	303	CGGUACUUAUUUAAUAUCCCA	2962-2982	A-1701312.1	432	UGGGAUAUUAAAUAAGUACCGUA	2960-2982
AD-901351.1	A-1701259.1	304	GACUGAUACAGAACGAUCGAA	1798-1818	A-1701260.1	433	UUCGAUCGUUCUGUAUCAGUCUU	1796-1818
AD-901415.1	A-1701387.1	305	AAAACACAGACUCGCGUUGCA	1658-1678	A-1701388.1	434	UGCAACGCGAGUCUGUGUUUUUG	1656-1678
AD-901342.1	A-1701241.1	306	GAGUUAAACGAACGUACUUGA	1693-1713	A-1701242.1	435	UCAAGUACGUUCGUUUAACUCAA	1691-1713

AD-901420.1	A-1701397.1	307	UCACUGGAUGUAUUUGACUGA	2203-2223	A-1701398.1	436	UCAGUCAAAUACAUCCAGUGAAG	2201-2223
AD-901312.1	A-1701181.1	308	CCUCCGAAACCAUGAACUUUA	1028-1048	A-1701182.1	437	UAAAGUTCAUGGUUUCGGAGGCC	1026-1048
AD-901340.1	A-1701237.1	309	UUGAGUUAAACGAACGUACUA	1691-1711	A-1701238.1	438	UAGUACGUUCGUUUAACUCAAGC	1689-1711
AD-901392.1	A-1701341.1	310	UGCUACUGUUUAUCCGUAAUA	3482-3502	A-1701342.1	439	UAUUACGGAUAAACAGUAGCACC	3480-3502
AD-901327.1	A-1701211.1	311	CCGCAGACGUGUAAAUGUUCA	1633-1653	A-1701212.1	440	UGAACATUUACACGUCUGCGGAU	1631-1653
AD-901328.1	A-1701213.1	312	CGCAGACGUGUAAAUGUUCCA	1634-1654	A-1701214.1	441	UGGAACAUUUACACGUCUGCGGA	1632-1654
AD-901370.1	A-1701297.1	313	AGAGAAGAGACACAUUGUUGA	2673-2693	A-1701298.1	442	UCAACAAUGUGUCUCUUCUCUUC	2671-2693
AD-901399.1	A-1701355.1	314	ACAGCACAACAAAUGUGAAUA	1407-1427	A-1701356.1	443	UAUUCACAUUUGUUGUGCUGUAG	1405-1427
AD-901359.1	A-1701275.1	315	UCUUGCUGCUAAAUCACCGAA	2010-2030	A-1701276.1	444	UUCGGUGAUUUAGCAGCAAGAAA	2008-2030
AD-901373.1	A-1701303.1	316	ACACCAUUGAAACCACUAGUA	2790-2810	A-1701304.1	445	UACUAGTGGUUUCAAUGGUGUGA	2788-2810
AD-901332.1	A-1701221.1	317	GAGGCAGCUUGAGUUAAACGA	1683-1703	A-1701222.1	446	UCGUUUAACUCAAGCUGCCUCGC	1681-1703
AD-901311.1	A-1701179.1	318	GCACUGAAACUUUUCGUCCAA	649-669	A-1701180.1	447	UUGGACGAAAAGUUUCAGUGCGA	647-669
AD-901423.1	A-1701403.1	319	GUUUUAUAUACGGUACUUAUA	2952-2972	A-1701404.1	448	UAUAAGTACCGUAUAUAAAACAC	2950-2972
AD-901374.1	A-1701305.1	320	CACCAUUGAAACCACUAGUUA	2791-2811	A-1701306.1	449	UAACUAGUGGUUUCAAUGGUGUG	2789-2811
AD-901319.1	A-1701195.1	321	AUCACCAUGCAGAUUAUGCGA	1342-1362	A-1701196.1	450	UCGCAUAAUCUGCAUGGUGAUGU	1340-1362
AD-901341.1	A-1701239.1	322	UGAGUUAAACGAACGUACUUA	1692-1712	A-1701240.1	451	UAAGUACGUUCGUUUAACUCAAG	1690-1712
AD-901422.1	A-1701401.1	323	GAAAGUGUUUUAUAUACGGUA	2946-2966	A-1701402.1	452	UACCGUAUAUAAAACACUUUCUC	2944-2966

AD-901385.1	A-1701327.1	324	ACAGUCACUAGCUUAUCUUGA	3164-3184	A-1701328.1	453	UCAAGATAAGCUAGUGACUGUCA	3162-3184
AD-901391.1	A-1701339.1	325	GUGCUACUGUUUAUCCGUAAA	3481-3501	A-1701340.1	454	UUUACGGAUAAACAGUAGCACCA	3479-3501
AD-901329.1	A-1701215.1	326	CCUGCAAAAACACAGACUCGA	1652-1672	A-1701216.1	455	UCGAGUCUGUGUUUUUGCAGGAA	1650-1672
AD-901331.1	A-1701219.1	327	CAAAAACACAGACUCGCGUUA	1656-1676	A-1701220.1	456	UAACGCGAGUCUGUGUUUUUGCA	1654-1676
AD-901368.1	A-1701293.1	328	UGCUGUGGACUUGAGUUGGGA	2221-2241	A-1701294.1	457	UCCCAACUCAAGUCCACAGCAGU	2219-2241
AD-901364.1	A-1701285.1	329	GUGCUAAUGUUAUUGGUGUCA	2182-2202	A-1701286.1	458	UGACACCAAUAACAUUAGCACUG	2180-2202
AD-901389.1	A-1701335.1	330	UGGUGCUACUGUUUAUCCGUA	3479-3499	A-1701336.1	459	UACGGATAAACAGUAGCACCAAU	3477-3499
AD-901421.1	A-1701399.1	331	AGAAAGUGUUUUAUAUACGGA	2945-2965	A-1701400.1	460	UCCGUATAUAAAACACUUUCUCU	2943-2965
AD-901380.1	A-1701317.1	332	AACUAUUUAUGAGAUGUAUCA	3062-3082	A-1701318.1	461	UGAUACAUCUCAUAAAUAGUUGA	3060-3082
AD-901343.1	A-1701243.1	333	AGUUAAACGAACGUACUUGCA	1694-1714	A-1701244.1	462	UGCAAGTACGUUCGUUUAACUCA	1692-1714
AD-901317.1	A-1701191.1	334	CAUCUUCAAGCCAUCCUGUGA	1251-1271	A-1701192.1	463	UCACAGGAUGGCUUGAAGAUGUA	1249-1271
AD-901424.1	A-1701405.1	335	UUUUUUUUCAGUAUUCUUGGA	3027-3047	A-1701406.1	464	UCCAAGAAUACUGAAAAAAAACC	3025-3047
AD-901431.1	A-1701419.1	336	UUAUCCGUAAUAAUUGUGGGA	3491-3511	A-1701420.1	465	UCCCACAAUUAUUACGGAUAAAC	3489-3511
AD-901378.1	A-1701313.1	337	GGUACUUAUUUAAUAUCCCUA	2963-2983	A-1701314.1	466	UAGGGATAUUAAAUAAGUACCGU	2961-2983
AD-901434.1	A-1701425.1	338	CACGUCUUUGUCUCUAGUGCA	3527-3547	A-1701426.1	467	UGCACUAGAGACAAAGACGUGAU	3525-3547
AD-901412.1	A-1701381.1	339	UGCAAAAACACAGACUCGCGA	1654-1674	A-1701382.1	468	UCGCGAGUCUGUGUUUUUGCAGG	1652-1674
AD-901426.1	A-1701409.1	340	ACUAUUUAUGAGAUGUAUCUA	3063-3083	A-1701410.1	469	UAGAUACAUCUCAUAAAUAGUUG	3061-3083

AD-901322.1	A-1701201.1	341	AGGGGCAAAAACGAAAGCGCA	1484-1504	A-1701202.1	470	UGCGCUTUCGUUUUUGCCCCUUU	1482-1504
AD-901381.1	A-1701319.1	342	UUGCUCUCUUAUUUGUACCGA	3094-3114	A-1701320.1	471	UCGGUACAAAUAAGAGAGCAAGA	3092-3114
AD-901324.1	A-1701205.1	343	AUUUGUUUGUACAAGAUCCGA	1616-1636	A-1701206.1	472	UCGGAUCUUGUACAAACAAAUGC	1614-1636
AD-901347.1	A-1701251.1	344	UUGCAGAUGUGACAAGCCGAA	1710-1730	A-1701252.1	473	UUCGGCTUGUCACAUCUGCAAGU	1708-1730
AD-901379.1	A-1701315.1	345	CAACUAUUUAUGAGAUGUAUA	3061-3081	A-1701316.1	474	UAUACATCUCAUAAAUAGUUGAA	3059-3081
AD-901428.1	A-1701413.1	346	AAUUCUACAUACUAAAUCUCA	3419-3439	A-1701414.1	475	UGAGAUTUAGUAUGUAGAAUUCU	3417-3439
AD-901371.1	A-1701299.1	347	AUGUCCUCACACCAUUGAAAA	2782-2802	A-1701300.1	476	UUUUCAAUGGUGUGAGGACAUAG	2780-2802
AD-901408.1	A-1701373.1	348	UUGUUUGUACAAGAUCCGCAA	1618-1638	A-1701374.1	477	UUGCGGAUCUUGUACAAACAAAU	1616-1638
AD-901417.1	A-1701391.1	349	UAAUCCAGAAACCUGAAAUGA	1870-1890	A-1701392.1	478	UCAUUUCAGGUUUCUGGAUUAAG	1868-1890
AD-901400.1	A-1701357.1	350	GAAAAAAAAUCAGUUCGAGGA	1456-1476	A-1701358.1	479	UCCUCGAACUGAUUUUUUUUCUU	1454-1476
AD-901323.1	A-1701203.1	351	GGGCAAAAACGAAAGCGCAAA	1486-1506	A-1701204.1	480	UUUGCGCUUUCGUUUUUGCCCCU	1484-1506
AD-901316.1	A-1701189.1	352	UGAAGUUCAUGGAUGUCUAUA	1160-1180	A-1701190.1	481	UAUAGACAUCCAUGAACUUCACC	1158-1180
AD-901315.1	A-1701187.1	353	CACGAAGUGGUGAAGUUCAUA	1150-1170	A-1701188.1	482	UAUGAACUUCACCACUUCGUGAU	1148-1170
AD-901395.1	A-1701347.1	354	ACGUCUUUGUCUCUAGUGCAA	3528-3548	A-1701348.1	483	UUGCACTAGAGACAAAGACGUGA	3526-3548
AD-901318.1	A-1701193.1	355	AACAUCACCAUGCAGAUUAUA	1339-1359	A-1701194.1	484	UAUAAUCUGCAUGGUGAUGUUGG	1337-1359
AD-901390.1	A-1701337.1	356	GGUGCUACUGUUUAUCCGUAA	3480-3500	A-1701338.1	485	UUACGGAUAAACAGUAGCACCAA	3478-3500
AD-901387.1	A-1701331.1	357	AAAUAGACAUUGCUAUUCUGA	3362-3382	A-1701332.1	486	UCAGAATAGCAAUGUCUAUUUUA	3360-3382

AD-901307.1	A-1701171.1	358	UUCCCCAAAUCACUGUGGAUA	278-298	A-1701172.1	487	UAUCCACAGUGAUUUGGGGAAGU	276-298
AD-901410.1	A-1701377.1	359	GAUCCGCAGACGUGUAAAUGA	1630-1650	A-1701378.1	488	UCAUUUACACGUCUGCGGAUCUU	1628-1650
AD-901433.1	A-1701423.1	360	UUAACAUCACGUCUUUGUCUA	3520-3540	A-1701424.1	489	UAGACAAAGACGUGAUGUUAAUA	3518-3540
AD-901308.1	A-1701173.1	361	AAAGUGAGUGACCUGCUUUUA	415-435	A-1701174.1	490	UAAAAGCAGGUCACUCACUUUGC	413-435
AD-901414.1	A-1701385.1	362	AAAAACACAGACUCGCGUUGA	1657-1677	A-1701386.1	491	UCAACGCGAGUCUGUGUUUUUGC	1655-1677
AD-901309.1	A-1701175.1	363	CGUCGCACUGAAACUUUUCGA	645-665	A-1701176.1	492	UCGAAAAGUUUCAGUGCGACGCC	643-665
AD-901362.1	A-1701281.1	364	AACAGUGCUAAUGUUAUUGGA	2178-2198	A-1701282.1	493	UCCAAUAACAUUAGCACUGUUAA	2176-2198
AD-901397.1	A-1701351.1	365	UUCGUCCAACUUCUGGGCUGA	661-681	A-1701352.1	494	UCAGCCCAGAAGUUGGACGAAAA	659-681
AD-901419.1	A-1701395.1	366	AUUGGUGUCUUCACUGGAUGA	2193-2213	A-1701396.1	495	UCAUCCAGUGAAGACACCAAUAA	2191-2213
AD-901413.1	A-1701383.1	367	GCAAAAACACAGACUCGCGUA	1655-1675	A-1701384.1	496	UACGCGAGUCUGUGUUUUUGCAG	1653-1675
AD-901401.1	A-1701359.1	368	AAAAAUCAGUUCGAGGAAAGA	1460-1480	A-1701360.1	497	UCUUUCCUCGAACUGAUUUUUUU	1458-1480
AD-901411.1	A-1701379.1	369	CAGACGUGUAAAUGUUCCUGA	1636-1656	A-1701380.1	498	UCAGGAACAUUUACACGUCUGCG	1634-1656
AD-901372.1	A-1701301.1	370	UGUCCUCACACCAUUGAAACA	2783-2803	A-1701302.1	499	UGUUUCAAUGGUGUGAGGACAUA	2781-2803
AD-901425.1	A-1701407.1	371	UUUUUUUCAGUAUUCUUGGUA	3028-3048	A-1701408.1	500	UACCAAGAAUACUGAAAAAAAAC	3026-3048
AD-901409.1	A-1701375.1	372	AGAUCCGCAGACGUGUAAAUA	1629-1649	A-1701376.1	501	UAUUUACACGUCUGCGGAUCUUG	1627-1649
AD-901418.1	A-1701393.1	373	CCCUCUUGGAAUUGGAUUCGA	1978-1998	A-1701394.1	502	UCGAAUCCAAUUCCAAGAGGGAC	1976-1998
AD-901393.1	A-1701343.1	374	GAUAUUAACAUCACGUCUUUA	3516-3536	A-1701344.1	503	UAAAGACGUGAUGUUAAUAUCUU	3514-3536

AD-901388.1	A-1701333.1	375	UUGGUGCUACUGUUUAUCCGA	3478-3498	A-1701334.1	504	UCGGAUAAACAGUAGCACCAAUA	3476-3498
AD-901404.1	A-1701365.1	376	AAGGGGCAAAAACGAAAGCGA	1483-1503	A-1701366.1	505	UCGCUUTCGUUUUUGCCCCUUUC	1481-1503
AD-901346.1	A-1701249.1	377	CUUGCAGAUGUGACAAGCCGA	1709-1729	A-1701250.1	506	UCGGCUTGUCACAUCUGCAAGUA	1707-1729
AD-901403.1	A-1701363.1	378	AAAUCAGUUCGAGGAAAGGGA	1462-1482	A-1701364.1	507	UCCCUUTCCUCGAACUGAUUUUU	1460-1482
AD-901396.1	A-1701349.1	379	ACUUUUCGUCCAACUUCUGGA	657-677	A-1701350.1	508	UCCAGAAGUUGGACGAAAAGUUU	655-677
AD-901432.1	A-1701421.1	380	AUUAACAUCACGUCUUUGUCA	3519-3539	A-1701422.1	509	UGACAAAGACGUGAUGUUAAUAU	3517-3539
AD-901435.1	A-1701427.1	381	CGUCUUUGUCUCUAGUGCAGA	3529-3549	A-1701428.1	510	UCUGCACUAGAGACAAAGACGUG	3527-3549
AD-901416.1	A-1701389.1	382	AACACAGACUCGCGUUGCAAA	1660-1680	A-1701390.1	511	UUUGCAACGCGAGUCUGUGUUUU	1658-1680
AD-901394.1	A-1701345.1	383	AUAUUAACAUCACGUCUUUGA	3517-3537	A-1701346.1	512	UCAAAGACGUGAUGUUAAUAUCU	3515-3537
AD-901429.1	A-1701415.1	384	GUUUAUCCGUAAUAAUUGUGA	3489-3509	A-1701416.1	513	UCACAATUAUUACGGAUAAACAG	3487-3509
AD-901402.1	A-1701361.1	385	AAAAUCAGUUCGAGGAAAGGA	1461-1481	A-1701362.1	514	UCCUUUCCUCGAACUGAUUUUUU	1459-1481
AD-901430.1	A-1701417.1	386	UUUAUCCGUAAUAAUUGUGGA	3490-3510	A-1701418.1	515	UCCACAAUUAUUACGGAUAAACA	3488-3510
AD-901369.1	A-1701295.1	387	AGGACAUUGCUGUGCUUUGGA	2518-2538	A-1701296.1	516	UCCAAAGCACAGCAAUGUCCUGA	2516-2538

Таблица 3А. Иллюстративные модифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A человека

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигону	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Наименование антисмыслового	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	Последовательность-мишень мРНК	SEQ ID NO: (мРНК-мишень)

	клеотид а			олигонук леотида				
AD-953340.1	A-1701261.1	517	ascsuga(Uhd)AfcAfGfAfacgaucgauaL96	A-1068804.1	647	VPusAfsucgAfuCfGfuucuGfuAfucaguscsu	AGACUGAUACAGAACGAUCGAUA	4353
AD-953336.1	A-1701253.1	518	asasaga(Chd)UfgAfUfAfcagaacgauaL96	A-1068796.1	648	VPusAfsucgUfuCfUfguauCfaGfucuuuscsc	GGAAAGACUGAUACAGAACGAUC	4354
AD-953363.1	A-1701307.1	519	gsasgaa(Ahd)GfuGfUfUfuuauauacgaL96	A-1070290.1	649	VPusCfsguaUfaUfAfaaacAfcUfuucucsusu	AAGAGAAAGUGUUUUAUAUACGG	4355
AD-953338.1	A-1701257.1	520	asgsacu(Ghd)AfuAfCfAfgaacgaucgaL96	A-1068800.1	650	VPusCfsgauCfgUfUfcuguAfuCfagucususu	AAAGACUGAUACAGAACGAUCGA	4356
AD-953367.1	A-1701315.1	521	csasacu(Ahd)UfuUfAfUfgagauguauaL96	A-1070376.1	651	VPusAfsuacAfuCfUfcauaAfaUfaguugsasa	UUCAACUAUUUAUGAGAUGUAUC	4357
AD-953337.1	A-1701255.1	522	asasgac(Uhd)GfaUfAfCfagaacgaucaL96	A-1068798.1	652	VPusGfsaucGfuUfCfuguaUfcAfgucuususc	GAAAGACUGAUACAGAACGAUCG	4358
AD-953342.1	A-1701265.1	523	asusaca(Ghd)AfaCfGfAfucgauacagaL96	A-1068812.1	653	VPusCfsuguAfuCfGfaucgUfuCfuguauscsa	UGAUACAGAACGAUCGAUACAGA	4359
AD-953350.1	A-1701281.1	524	asascag(Uhd)GfcUfAfAfuguuauuggaL96	A-1069342.1	654	VPusCfscaaUfaAfCfauuaGfcAfcuguusasa	UUAACAGUGCUAAUGUUAUUGGU	4360
AD-953352.1	A-1701285.1	525	gsusgcu(Ahd)AfuGfUfUfauuggugucaL96	A-1069350.1	655	VPusGfsacaCfcAfAfuaacAfuUfagcacsusg	CAGUGCUAAUGUUAUUGGUGUCU	4361
AD-953368.1	A-1701317.1	526	asascua(Uhd)UfuAfUfGfagauguaucaL96	A-1070378.1	656	VPusGfsauaCfaUfCfucauAfaAfuaguusgsa	UCAACUAUUUAUGAGAUGUAUCU	4362

AD-953344.1	A-1701269.1	527	csasgaa(Chd)AfgUfCfCfuuaauccagaL96	A-1068918.1	657	VPusCfsuggAfuUfAfaggaCfuGfuucugsusc	GACAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	4363
AD-953339.1	A-1701259.1	528	gsascug(Ahd)UfaCfAfGfaacgaucgaaL96	A-1068802.1	658	VPusUfscgaUfcGfUfucugUfaUfcagucsusu	AAGACUGAUACAGAACGAUCGAU	4364
AD-953387.1	A-1701355.1	529	ascsagc(Ahd)CfaAfCfAfaaugugaauaL96	A-1068170.1	659	VPusAfsuucAfcAfUfuuguUfgUfgcugusasg	CUACAGCACAACAAAUGUGAAUG	4365
AD-953375.1	A-1701331.1	530	asasaua(Ghd)AfcAfUfUfgcuauucugaL96	A-1070792.1	660	VPusCfsagaAfuAfGfcaauGfuCfuauuususa	UAAAAUAGACAUUGCUAUUCUGU	4366
AD-953355.1	A-1701291.1	531	usasuug(Ghd)UfgUfCfUfucacuggauaL96	A-1069370.1	661	VPusAfsuccAfgUfGfaagaCfaCfcaauasasc	GUUAUUGGUGUCUUCACUGGAUG	4367
AD-953341.1	A-1701263.1	532	csusgau(Ahd)CfaGfAfAfcgaucgauaaL96	A-1068806.1	662	VPusUfsaucGfaUfCfguucUfgUfaucagsusc	GACUGAUACAGAACGAUCGAUAC	4368
AD-953370.1	A-1701321.1	533	gscsucu(Chd)UfuAfUfUfuguaccgguaL96	A-1070446.1	663	VPusAfsccgGfuAfCfaaauAfaGfagagcsasa	UUGCUCUCUUAUUUGUACCGGUU	4369
AD-953362.1	A-1701305.1	534	csascca(Uhd)UfgAfAfAfccacuaguuaL96	A-1070096.1	664	VPusAfsacuAfgUfGfguuuCfaAfuggugsusg	CACACCAUUGAAACCACUAGUUC	4370
AD-953322.1	A-1701225.1	535	gsgscag(Chd)UfuGfAfGfuuaaacgaaaL96	A-1068596.1	665	VPusUfsucgUfuUfAfacucAfaGfcugccsusc	GAGGCAGCUUGAGUUAAACGAAC	4371
AD-953332.1	A-1701245.1	536	ususaaa(Chd)GfaAfCfGfuacuugcagaL96	A-1068618.1	666	VPusCfsugcAfaGfUfacguUfcGfuuuaascsu	AGUUAAACGAACGUACUUGCAGA	4372
AD-953371.1	A-1701323.1	537	uscsggu(Ghd)AfcAfGfUfcacuagcuuaL96	A-1070550.1	667	VPusAfsagcUfaGfUfgacuGfuCfaccgasusc	GAUCGGUGACAGUCACUAGCUUA	4373

AD-953331.1	A-1701243.1	538	asgsuua(Ahd)AfcGfAfAfcguacuugcaL96	A-1068614.1	668	VPusGfscaaGfuAfCfguucGfuUfuaacuscsa	UGAGUUAAACGAACGUACUUGCA	4374
AD-953323.1	A-1701227.1	539	gscsagc(Uhd)UfgAfGfUfuaaacgaacaL96	A-1068598.1	669	VPusGfsuucGfuUfUfaacuCfaAfgcugcscsu	AGGCAGCUUGAGUUAAACGAACG	4375
AD-953351.1	A-1701283.1	540	asgsugc(Uhd)AfaUfGfUfuauugguguaL96	A-1069348.1	670	VPusAfscacCfaAfUfaacaUfuAfgcacusgsu	ACAGUGCUAAUGUUAUUGGUGUC	4376
AD-953386.1	A-1701353.1	541	csgsaag(Uhd)GfgUfGfAfaguucauggaL96	A-1067728.1	671	VPusCfscauGfaAfCfuucaCfcAfcuucgsusg	CACGAAGUGGUGAAGUUCAUGGA	4377
AD-953394.1	A-1701369.1	542	asasagc(Ahd)UfuUfGfUfuuguacaagaL96	A-1068448.1	672	VPusCfsuugUfaCfAfaacaAfaUfgcuuuscsu	AGAAAGCAUUUGUUUGUACAAGA	4378
AD-953359.1	A-1701299.1	543	asusguc(Chd)UfcAfCfAfccauugaaaaL96	A-1070078.1	673	VPusUfsuucAfaUfGfguguGfaGfgacausasg	CUAUGUCCUCACACCAUUGAAAC	4379
AD-953329.1	A-1701239.1	544	usgsagu(Uhd)AfaAfCfGfaacguacuuaL96	A-1068610.1	674	VPusAfsaguAfcGfUfucguUfuAfacucasasg	CUUGAGUUAAACGAACGUACUUG	4380
AD-953361.1	A-1701303.1	545	ascsacc(Ahd)UfuGfAfAfaccacuaguaL96	A-1070094.1	675	VPusAfscuaGfuGfGfuucAfaUfggugusgsa	UCACACCAUUGAAACCACUAGUU	4381
AD-953319.1	A-1701219.1	546	csasaaa(Ahd)CfaCfAfGfacucgcguuaL96	A-1068538.1	676	VPusAfsacgCfgAfGfucugUfgUfuuugscsa	UGCAAAAACACAGACUCGCGUUG	4382
AD-953360.1	A-1701301.1	547	usgsucc(Uhd)CfaCfAfCfcauugaaacaL96	A-1070080.1	677	VPusGfsuuuCfaAfUfggugUfgAfggacasusa	UAUGUCCUCACACCAUUGAAACC	4383
AD-953324.1	A-1701229.1	548	csasgcu(Uhd)GfaGfUfUfaaacgaacgaL96	A-1068600.1	678	VPusCfsguuCfgUfUfuaacUfcAfagcugscsc	GGCAGCUUGAGUUAAACGAACGU	4384

AD-953378.1	A-1701337.1	549	gsgsugc(Uhd)AfcUfGfUfuuauccguaaL96	A-1070874.1	679	VPusUfsacgGfaUfAfaacaGfuAfgcaccsasa	UUGGUGCUACUGUUUAUCCGUAA	4385
AD-953369.1	A-1701319.1	550	ususgcu(Chd)UfcUfUfAfuuuguaccgaL96	A-1070442.1	680	VPusCfsgguAfcAfAfauaaGfaGfagcaasgsa	UCUUGCUCUCUUAUUUGUACCGG	4386
AD-953347.1	A-1701275.1	551	uscsuug(Chd)UfgCfUfAfaaucaccgaaL96	A-1069188.1	681	VPusUfscggUfgAfUfuuagCfaGfcaagasasa	UUUCUUGCUGCUAAAUCACCGAG	4387
AD-953365.1	A-1701311.1	552	csgsgua(Chd)UfuAfUfUfuaauaucccaL96	A-1070326.1	682	VPusGfsggaUfaUfUfaaauAfaGfuaccgsusa	UACGGUACUUAUUUAAUAUCCCU	4388
AD-953374.1	A-1701329.1	553	asasaau(Ahd)GfaCfAfUfugcuauucuaL96	A-1070790.1	683	VPusAfsgaaUfaGfCfaaugUfcUfauuuusasu	AUAAAAUAGACAUUGCUAUUCUG	4389
AD-953384.1	A-1701349.1	554	ascsuuu(Uhd)CfgUfCfCfaacuucuggaL96	A-1067266.1	684	VPusCfscagAfaGfUfuggaCfgAfaaagususu	AAACUUUUCGUCCAACUUCUGGG	4390
AD-953376.1	A-1701333.1	555	ususggu(Ghd)CfuAfCfUfguuuauccgaL96	A-1070870.1	685	VPusCfsggaUfaAfAfcaguAfgCfaccaasusa	UAUUGGUGCUACUGUUUAUCCGU	4391
AD-953354.1	A-1701289.1	556	gsusuau(Uhd)GfgUfGfUfcuucacuggaL96	A-1069366.1	686	VPusCfscagUfgAfAfgacaCfcAfauaacsasu	AUGUUAUUGGUGUCUUCACUGGA	4392
AD-953385.1	A-1701351.1	557	ususcgu(Chd)CfaAfCfUfucuggcugaL96	A-1067274.1	687	VPusCfsagcCfcAfGfaaguUfgGfacgaasasa	UUUUCGUCCAACUUCUGGGCUGU	4393
AD-953346.1	A-1701273.1	558	ususcuu(Ghd)CfuGfCfUfaaaucaccgaL96	A-1069186.1	688	VPusCfsgguGfaUfUfuagcAfgCfaagaasasa	UUUUCUUGCUGCUAAAUCACCGA	4394
AD-953366.1	A-1701313.1	559	gsgsuac(Uhd)UfaUfUfUfaauaucccuaL96	A-1070328.1	689	VPusAfsgggAfuAfUfuaaaUfaAfguaccsgsu	ACGGUACUUAUUUAAUAUCCCUU	4395

AD-953382.1	A-1701345.1	560	asusauu(Ahd)AfcAfUfCfacgucuuugaL96	A-1070912.1	690	VPusCfsaaaGfaCfGfugauGfuUfaauauscsu	AGAUAUUAACAUCACGUCUUUGU	4396
AD-953320.1	A-1701221.1	561	gsasggc(Ahd)GfcUfUfGfaguuaaacgaL96	A-1068592.1	691	VPusCfsguuUfaAfCfucaaGfcUfgccucsgsc	GCGAGGCAGCUUGAGUUAAACGA	4397
AD-953379.1	A-1701339.1	562	gsusgcu(Ahd)CfuGfUfUfuauccguaaaL96	A-1070876.1	692	VPusUfsuacGfgAfUfaaacAfgUfagcacscsa	UGGUGCUACUGUUUAUCCGUAAU	4398
AD-953321.1	A-1701223.1	563	asgsgca(Ghd)CfuUfGfAfguuaaacgaaL96	A-1068594.1	693	VPusUfscguUfuAfAfcucaAfgCfugccuscsg	CGAGGCAGCUUGAGUUAAACGAA	4399
AD-953377.1	A-1701335.1	564	usgsgug(Chd)UfaCfUfGfuuuauccguaL96	A-1070872.1	694	VPusAfscggAfuAfAfacagUfaGfcaccasasu	AUUGGUGCUACUGUUUAUCCGUA	4400
AD-953392.1	A-1701365.1	565	asasggg(Ghd)CfaAfAfAfacgaaagcgaL96	A-1700876.1	695	VPusCfsgcuUfuCfGfuuuuUfgCfcccuususc	GAAAGGGGCAAAAACGAAAGCGC	4401
AD-953373.1	A-1701327.1	566	ascsagu(Chd)AfcUfAfGfcuaaucuugaL96	A-1070562.1	696	VPusCfsaagAfuAfAfgcuaGfuGfacuguscsa	UGACAGUCACUAGCUUAUCUUGA	4402
AD-953364.1	A-1701309.1	567	ascsggu(Ahd)CfuUfAfUfuuaauauccaL96	A-1070324.1	697	VPusGfsgauAfuUfAfaauaAfgUfaccgusasu	AUACGGUACUUAUUUAAUAUCCC	4403
AD-953330.1	A-1701241.1	568	gsasguu(Ahd)AfaCfGfAfacguacuugaL96	A-1068612.1	698	VPusCfsaagUfaCfGfuucgUfuUfaacucsasa	UUGAGUUAAACGAACGUACUUGC	4404
AD-953353.1	A-1701287.1	569	usgsuua(Uhd)UfgGfUfGfucuucacugaL96	A-1069364.1	699	VPusCfsaguGfaAfGfacacCfaAfuaacasusu	AAUGUUAUUGGUGUCUUCACUGG	4405
AD-953343.1	A-1701267.1	570	csgsaca(Ghd)AfaCfAfGfuccuuaaucaL96	A-1068912.1	700	VPusGfsauuAfaGfGfacugUfuCfugucgsasu	AUCGACAGAACAGUCCUUAAUCC	4406

AD-953390.1	A-1701361.1	571	asasaau(Chd)AfgUfUfCfgaggaaaggaL96	A-1700873.1	701	VPusCfscuuUfcCfUfcgaaCfuGfauuuususu	AAAAAAUCAGUUCGAGGAAAGGG	4407
AD-953345.1	A-1701271.1	572	csusugg(Ahd)AfuUfGfGfauucgccauaL96	A-1069132.1	702	VPusAfsuggCfgAfAfuccaAfuUfccaagsasg	CUCUUGGAAUUGGAUUCGCCAUU	4408
AD-953358.1	A-1701297.1	573	asgsaga(Ahd)GfaGfAfCfacauuguugaL96	A-1069954.1	703	VPusCfsaacAfaUfGfugucUfcUfucucususc	GAAGAGAAGAGACACAUUGUUGG	4409
AD-953383.1	A-1701347.1	574	ascsguc(Uhd)UfuGfUfCfucuagugcaaL96	A-1070934.1	704	VPusUfsgcaCfuAfGfagacAfaAfgacgusgsa	UCACGUCUUUGUCUCUAGUGCAG	4410
AD-953372.1	A-1701325.1	575	usgsaca(Ghd)UfcAfCfUfagcuuaucuaL96	A-1070558.1	705	VPusAfsgauAfaGfCfuaguGfaCfugucascsc	GGUGACAGUCACUAGCUUAUCUU	4411
AD-953328.1	A-1701237.1	576	ususgag(Uhd)UfaAfAfCfgaacguacuaL96	A-1068608.1	706	VPusAfsguaCfgUfUfcguuUfaAfcucaasgsc	GCUUGAGUUAAACGAACGUACUU	4412
AD-953393.1	A-1701367.1	577	gsasaag(Chd)AfuUfUfGfuuuguacaaaL96	A-1068446.1	707	VPusUfsuguAfcAfAfacaaAfuGfcuuucsusc	GAGAAAGCAUUUGUUUGUACAAG	4413
AD-953307.1	A-1701195.1	578	asuscac(Chd)AfuGfCfAfgauuaugcgaL96	A-1068040.1	708	VPusCfsgcaUfaAfUfcugcAfuGfgugausgsu	ACAUCACCAUGCAGAUUAUGCGG	4414
AD-953308.1	A-1701197.1	579	csascca(Uhd)GfcAfGfAfuuaugcggaaL96	A-1068044.1	709	VPusUfsccgCfaUfAfaucuGfcAfuggugsasu	AUCACCAUGCAGAUUAUGCGGAU	4415
AD-953327.1	A-1701235.1	580	csusuga(Ghd)UfuAfAfAfcgaacguacaL96	A-1068606.1	710	VPusGfsuacGfuUfCfguuuAfaCfucaagscsu	AGCUUGAGUUAAACGAACGUACU	4416
AD-953335.1	A-1701251.1	581	ususgca(Ghd)AfuGfUfGfacaagccgaaL96	A-1068646.1	711	VPusUfscggCfuUfGfucacAfuCfugcaasgsu	ACUUGCAGAUGUGACAAGCCGAG	4417

AD-953414.1	A-1701409.1	582	ascsuau(Uhd)UfaUfGfAfgauguaucuaL96	A-1070380.1	712	VPusAfsgauAfcAfUfcucaUfaAfauagususg	CAACUAUUUAUGAGAUGUAUCUU	4418
AD-953412.1	A-1701405.1	583	ususuuu(Uhd)UfuCfAfGfuauucuuggaL96	A-1700897.1	713	VPusCfscaaGfaAfUfacugAfaAfaaaaascsc	GGUUUUUUUUCAGUAUUCUUGGU	4419
AD-953411.1	A-1701403.1	584	gsususuu(Ahd)UfaUfAfCfgguacuuauaL96	A-1070306.1	714	VPusAfsuaaGfuAfCfcguaUfaUfaaaacsasc	GUGUUUUAUAUACGGUACUUAUU	4420
AD-953410.1	A-1701401.1	585	gsasaag(Uhd)GfuUfUfUfauauacgguaL96	A-1070294.1	715	VPusAfsccgUfaUfAfuaaaAfcAfcuuucsusc	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGGUA	4421
AD-953408.1	A-1701397.1	586	uscsacu(Ghd)GfaUfGfUfauuugacugaL96	A-1069392.1	716	VPusCfsaguCfaAfAfuacaUfcCfagugasasg	CUUCACUGGAUGUAUUUGACUGC	4422
AD-953326.1	A-1701233.1	587	gscsuug(Ahd)GfuUfAfAfacgaacguaaL96	A-1068604.1	717	VPusUfsacgUfuCfGfuuuaAfcUfcaagcsusg	CAGCUUGAGUUAAACGAACGUAC	4423
AD-953300.1	A-1701181.1	588	cscsucc(Ghd)AfaAfCfCfaugaacuuuaL96	A-1067482.1	718	VPusAfsaagUfuCfAfugguUfuCfggaggscsc	GGCCUCCGAAACCAUGAACUUUC	4424
AD-953389.1	A-1701359.1	589	asasaaa(Uhd)CfaGfUfUfcgaggaaagaL96	A-1700871.1	719	VPusCfsuuuCfcUfCfgaacUfgAfuuuuususu	AAAAAAAUCAGUUCGAGGAAAGG	4425
AD-953415.1	A-1701411.1	590	gsasgaa(Uhd)UfcUfAfCfauacuaaauaL96	A-1070816.1	720	VPusAfsuuuAfgUfAfuguaGfaAfuucucsusa	UAGAGAAUUCUACAUACUAAAUC	4426
AD-953309.1	A-1701199.1	591	asgsauu(Ahd)UfgCfGfGfaucaaaccuaL96	A-1068060.1	721	VPusAfsgguUfuGfAfuccgCfaUfaaucusgsc	GCAGAUUAUGCGGAUCAAACCUC	4427
AD-953391.1	A-1701363.1	592	asasauc(Ahd)GfuUfCfGfaggaaagggaL96	A-1068240.1	722	VPusCfsccuUfuCfCfucgaAfcUfgauuususu	AAAAAUCAGUUCGAGGAAAGGGA	4428

AD-953395.1	A-1701371.1	593	gscsauu(Uhd)GfuUfUfGfuacaagaucaL96	A-1068454.1	723	VPusGfsaucUfuGfUfacaaAfcAfaaugcsusu	AAGCAUUUGUUUGUACAAGAUCC	4429
AD-953303.1	A-1701187.1	594	csascga(Ahd)GfuGfGfUfgaaguucauaL96	A-1067724.1	724	VPusAfsugaAfcUfUfcaccAfcUfucgugsasu	AUCACGAAGUGGUGAAGUUCAUG	4430
AD-953405.1	A-1701391.1	595	usasauc(Chd)AfgAfAfAfccugaaaugaL96	A-1068942.1	725	VPusCfsauuUfcAfGfguuuCfuGfgauuasasg	CUUAAUCCAGAAACCUGAAAUGA	4431
AD-953305.1	A-1701191.1	596	csasucu(Uhd)CfaAfGfCfcauccugugaL96	A-1067926.1	726	VPusCfsacaGfgAfUfggcuUfgAfagaugsusa	UACAUCUUCAAGCCAUCCUGUGU	4432
AD-953380.1	A-1701341.1	597	usgscua(Chd)UfgUfUfUfauccguaauaL96	A-1070878.1	727	VPusAfsuuaCfgGfAfuaaaCfaGfuagcascsc	GGUGCUACUGUUUAUCCGUAAUA	4433
AD-953349.1	A-1701279.1	598	ususgcu(Ghd)CfuAfAfAfucaccgagcaL96	A-1069192.1	728	VPusGfscucGfgUfGfauuuAfgCfagcaasgsa	UCUUGCUGCUAAAUCACCGAGCC	4434
AD-953381.1	A-1701343.1	599	gsasuau(Uhd)AfaCfAfUfcacgucuuuaL96	A-1070910.1	729	VPusAfsaagAfcGfUfgaugUfuAfauaucsusu	AAGAUAUUAACAUCACGUCUUUG	4435
AD-953318.1	A-1701217.1	600	csusgca(Ahd)AfaAfCfAfcagacucgcaL96	A-1068532.1	730	VPusGfscgaGfuCfUfguguUfuUfugcagsgsa	UCCUGCAAAAACACAGACUCGCG	4436
AD-953348.1	A-1701277.1	601	csusugc(Uhd)GfcUfAfAfaucaccgagaL96	A-1069190.1	731	VPusCfsucgGfuGfAfuuuaGfcAfgcaagsasa	UUCUUGCUGCUAAAUCACCGAGC	4437
AD-953409.1	A-1701399.1	602	asgsaaa(Ghd)UfgUfUfUfuauauacggaL96	A-1070292.1	732	VPusCfscguAfuAfUfaaaaCfaCfuuucuscsu	AGAGAAAGUGUUUUAUAUACGGU	4438
AD-953306.1	A-1701193.1	603	asascau(Chd)AfcCfAfUfgcagauuauaL96	A-1068034.1	733	VPusAfsuaaUfcUfGfcaugGfuGfauguusgsg	CCAACAUCACCAUGCAGAUUAUG	4439

AD-953316.1	A-1701213.1	604	csgscag(Ahd)CfgUfGfUfaaauguuccaL96	A-1068494.1	734	VPusGfsgaaCfaUfUfuacaCfgUfcugcgsgsa	UCCGCAGACGUGUAAAUGUUCCU	4440
AD-953325.1	A-1701231.1	605	asgscuu(Ghd)AfgUfUfAfaacgaacguaL96	A-1068602.1	735	VPusAfscguUfcGfUfuuaaCfuCfaagcusgsc	GCAGCUUGAGUUAAACGAACGUA	4441
AD-953299.1	A-1701179.1	606	gscsacu(Ghd)AfaAfCfUfuuucguccaaL96	A-1067250.1	736	VPusUfsggaCfgAfAfaaguUfuCfagugcsgsa	UCGCACUGAAACUUUUCGUCCAA	4442
AD-953416.1	A-1701413.1	607	asasuuc(Uhd)AfcAfUfAfcuaaaucucaL96	A-1070822.1	737	VPusGfsagaUfuUfAfguauGfuAfgaauuscsu	AGAAUUCUACAUACUAAAUCUCU	4443
AD-953315.1	A-1701211.1	608	cscsgca(Ghd)AfcGfUfGfuaaauguucaL96	A-1068492.1	738	VPusGfsaacAfuUfUfacacGfuCfugcggsasu	AUCCGCAGACGUGUAAAUGUUCC	4444
AD-953314.1	A-1701209.1	609	uscscgc(Ahd)GfaCfGfUfguaaauguuaL96	A-1068490.1	739	VPusAfsacaUfuUfAfcacgUfcUfgcggasusc	GAUCCGCAGACGUGUAAAUGUUC	4445
AD-953298.1	A-1701177.1	610	csgscac(Uhd)GfaAfAfCfuuuucguccaL96	A-1067248.1	740	VPusGfsgacGfaAfAfaguuUfcAfgugcgsasc	GUCGCACUGAAACUUUUCGUCCA	4446
AD-953406.1	A-1701393.1	611	cscscuc(Uhd)UfgGfAfAfuuggauucgaL96	A-1069124.1	741	VPusCfsgaaUfcCfAfauucCfaAfgagggsasc	GUCCCUCUUGGAAUUGGAUUCGC	4447
AD-953399.1	A-1701379.1	612	csasgac(Ghd)UfgUfAfAfauguuccugaL96	A-1068498.1	742	VPusCfsaggAfaCfAfuuuaCfaCfgucugscsg	CGCAGACGUGUAAAUGUUCCUGC	4448
AD-953333.1	A-1701247.1	613	ascsgaa(Chd)GfuAfCfUfugcagauguaL96	A-1068626.1	743	VPusAfscauCfuGfCfaaguAfcGfuucgususu	AAACGAACGUACUUGCAGAUGUG	4449
AD-953313.1	A-1701207.1	614	asusccg(Chd)AfgAfCfGfuguaaauguaL96	A-1068488.1	744	VPusAfscauUfuAfCfacguCfuGfcggauscsu	AGAUCCGCAGACGUGUAAAUGUU	4450

AD-953302.1	A-1701185.1	615	csasgaa(Uhd)CfaUfCfAfcgaagugguaL96	A-1067706.1	745	VPusAfsccaCfuUfCfgugaUfgAfuucugscsc	GGCAGAAUCAUCACGAAGUGGUG	4451
AD-953317.1	A-1701215.1	616	cscsugc(Ahd)AfaAfAfCfacagacucgaL96	A-1068530.1	746	VPusCfsgagUfcUfGfuguuUfuUfgcaggsasa	UUCCUGCAAAAACACAGACUCGC	4452
AD-953357.1	A-1701295.1	617	asgsgac(Ahd)UfuGfCfUfgugcuuuggaL96	A-1069740.1	747	VPusCfscaaAfgCfAfcagcAfaUfguccusgsa	UCAGGACAUUGCUGUGCUUUGGG	4453
AD-953301.1	A-1701183.1	618	gsgsgca(Ghd)AfaUfCfAfucacgaaguaL96	A-1067700.1	748	VPusAfscuuCfgUfGfaugaUfuCfugcccsusc	GAGGGCAGAAUCAUCACGAAGUG	4454
AD-953304.1	A-1701189.1	619	usgsaag(Uhd)UfcAfUfGfgaugucuauaL96	A-1067744.1	749	VPusAfsuagAfcAfUfccauGfaAfcuucascsc	GGUGAAGUUCAUGGAUGUCUAUC	4455
AD-953297.1	A-1701175.1	620	csgsucg(Chd)AfcUfGfAfaacuuuucgaL96	A-1067242.1	750	VPusCfsgaaAfaGfUfuucaGfuGfcgacgscsc	GGCGUCGCACUGAAACUUUUCGU	4456
AD-953388.1	A-1701357.1	621	gsasaaa(Ahd)AfaAfUfCfaguucgaggaL96	A-1700869.1	751	VPusCfscucGfaAfCfugauUfuUfuuuucsusu	AAGAAAAAAAAAUCAGUUCGAGGA	4457
AD-953407.1	A-1701395.1	622	asusugg(Uhd)GfuCfUfUfcacuggaugaL96	A-1069372.1	752	VPusCfsaucCfaGfUfgaagAfcAfccaausasa	UUAUUGGUGUCUUCACUGGAUGU	4458
AD-953397.1	A-1701375.1	623	asgsauc(Chd)GfcAfGfAfcgguaaaauaL96	A-1068484.1	753	VPusAfsuuuAfcAfCfgucuGfcGfgaucususg	CAAGAUCCGCAGACGUGUAAAUG	4459
AD-953398.1	A-1701377.1	624	gsasucc(Ghd)CfaGfAfCfguguaaaugaL96	A-1068486.1	754	VPusCfsauuUfaCfAfcgucUfgCfggaucsusu	AAGAUCCGCAGACGUGUAAAUGU	4460
AD-953396.1	A-1701373.1	625	ususguu(Uhd)GfuAfCfAfagauccgcaaL96	A-1068462.1	755	VPusUfsgcgGfaUfCfuuguAfcAfaacaasasu	AUUUGUUUGUACAAGAUCCGCAG	4461

AD-953356.1	A-1701293.1	626	usgscug(Uhd)GfgAfCfUfugaguugggaL96	A-1069428.1	756	VPusCfsccaAfcUfCfaaguCfcAfcagcasgsu	ACUGCUGUGGACUUGAGUUGGGA	4462
AD-953422.1	A-1701425.1	627	csascgu(Chd)UfuUfGfUfcucuagugcaL96	A-1070932.1	757	VPusGfscacUfaGfAfgacaAfaGfacgugsasu	AUCACGUCUUUGUCUCUAGUGCA	4463
AD-953413.1	A-1701407.1	628	ususuuu(Uhd)UfcAfGfUfauucuugguaL96	A-1700899.1	758	VPusAfsccaAfgAfAfuacuGfaAfaaaaasasc	GUUUUUUUUCAGUAUUCUUGGUU	4464
AD-953294.1	A-1701169.1	629	gsusgcu(Ghd)GfaAfUfUfugauauucaaL96	A-1066884.1	759	VPusUfsgaaUfaUfCfaaauUfcCfagcacscsg	CGGUGCUGGAAUUUGAUAUUCAU	4465
AD-953421.1	A-1701423.1	630	ususaac(Ahd)UfcAfCfGfucuuugucuaL96	A-1070918.1	760	VPusAfsgacAfaAfGfacguGfaUfguuaasusa	UAUUAACAUCACGUCUUUGUCUC	4466
AD-953310.1	A-1701201.1	631	asgsggg(Chd)AfaAfAfAfcgaaagcgcaL96	A-1700793.1	761	VPusGfscgcUfuUfCfguuuUfuGfccccususu	AAAGGGGCAAAAACGAAAGCGCA	4467
AD-953296.1	A-1701173.1	632	asasagu(Ghd)AfgUfGfAfccugcuuuuaL96	A-1067146.1	762	VPusAfsaaaGfcAfGfgucaCfuCfacuuusgsc	GCAAAGUGAGUGACCUGCUUUUG	4468
AD-953402.1	A-1701385.1	633	asasaaa(Chd)AfcAfGfAfcucgcguugaL96	A-1068540.1	763	VPusCfsaacGfcGfAfgucuGfuGfuuuuusgsc	GCAAAAACACAGACUCGCGUUGC	4469
AD-953312.1	A-1701205.1	634	asususg(Uhd)UfuGfUfAfcaagauccgaL96	A-1068458.1	764	VPusCfsggaUfcUfUfguacAfaAfcaaausgsc	GCAUUUGUUUGUACAAGAUCCGC	4470
AD-953295.1	A-1701171.1	635	ususccc(Chd)AfaAfUfCfacuguggauaL96	A-1700778.1	765	VPusAfsuccAfcAfGfugauUfuGfgggaasgsu	ACUUCCCCAAAUCACUGUGGAUU	4471
AD-953420.1	A-1701421.1	636	asusuaa(Chd)AfuCfAfCfgucuugucaL96	A-1070916.1	766	VPusGfsacaAfaGfAfcgugAfuGfuuaausasu	AUAUUAACAUCACGUCUUUGUCU	4472

AD-953423.1	A-1701427.1	637	csgsucu(Uhd)UfgUfCfUfcuagugcagaL96	A-1070936.1	767	VPusCfsugcAfcUfAfgagaCfaAfagacgsusg	CACGUCUUUGUCUCUAGUGCAGU	4473
AD-953403.1	A-1701387.1	638	asasaac(Ahd)CfaGfAfCfucgcguugcaL96	A-1068542.1	768	VPusGfscaaCfgCfGfagucUfgUfguuuususg	CAAAAACACAGACUCGCGUUGCA	4474
AD-953400.1	A-1701381.1	639	usgscaa(Ahd)AfaCfAfCfagacucgcgaL96	A-1068534.1	769	VPusCfsgcgAfgUfCfugugUfuUfuugcasgsg	CCUGCAAAAACACAGACUCGCGU	4475
AD-953404.1	A-1701389.1	640	asascac(Ahd)GfaCfUfCfgcgugcaaaL96	A-1068546.1	770	VPusUfsugcAfaCfGfcgagUfcUfguguususu	AAAACACAGACUCGCGUUGCAAG	4476
AD-953334.1	A-1701249.1	641	csusugc(Ahd)GfaUfGfUfgacaagccgaL96	A-1068644.1	771	VPusCfsggcUfuGfUfcacaUfcUfgcaagsusa	UACUUGCAGAUGUGACAAGCCGA	4477
AD-953418.1	A-1701417.1	642	ususuau(Chd)CfgUfAfAfuaauuguggaL96	A-1070894.1	772	VPusCfscacAfaUfUfauuaCfgGfauaaascsa	UGUUUAUCCGUAAUAAUUGUGGG	4478
AD-953401.1	A-1701383.1	643	gscsaaa(Ahd)AfcAfCfAfgacucgcguaL96	A-1068536.1	773	VPusAfscgcGfaGfUfcuguGfuUfuuugcsasg	CUGCAAAAACACAGACUCGCGUU	4479
AD-953417.1	A-1701415.1	644	gsusuua(Uhd)CfcGfUfAfauaauugugaL96	A-1070892.1	774	VPusCfsacaAfuUfAfuuacGfgAfuaaacsasg	CUGUUUAUCCGUAAUAAUUGUGG	4480
AD-953311.1	A-1701203.1	645	gsgsgca(Ahd)AfaAfCfGfaaagcgcaaaL96	A-1068252.1	775	VPusUfsugcGfcUfUfucguUfuUfugcccscsu	AGGGGCAAAAACGAAAGCGCAAG	4481
AD-953419.1	A-1701419.1	646	ususauc(Chd)GfuAfAfUfaauugugggaL96	A-1700905.1	776	VPusCfsccaCfaAfUfuauuAfcGfgauaasasc	GUUUAUCCGUAAUAAUUGUGGGG	4482

Таблица 3B. Иллюстративные немодифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A человека

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени	Наименование антисмыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени
AD-953340.1	A-1701261.1	777	ACUGAUACAGAACGAUCGAUA	1799-1819	A-1068804.1	907	UAUCGAUCGUUCUGUAUCAGUCU	1797-1819
AD-953336.1	A-1701253.1	778	AAAGACUGAUACAGAACGAUA	1795-1815	A-1068796.1	908	UAUCGUUCUGUAUCAGUCUUUCC	1793-1815
AD-953363.1	A-1701307.1	779	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA	2944-2964	A-1070290.1	909	UCGUAUAUAAAACACUUUCUCUU	2942-2964
AD-953338.1	A-1701257.1	780	AGACUGAUACAGAACGAUCGA	1797-1817	A-1068800.1	910	UCGAUCGUUCUGUAUCAGUCUUU	1795-1817
AD-953367.1	A-1701315.1	781	CAACUAUUUAUGAGAUGUAUA	3061-3081	A-1070376.1	911	UAUACAUCUCAUAAAUAGUUGAA	3059-3081
AD-953337.1	A-1701255.1	782	AAGACUGAUACAGAACGAUCA	1796-1816	A-1068798.1	912	UGAUCGUUCUGUAUCAGUCUUUC	1794-1816
AD-953342.1	A-1701265.1	783	AUACAGAACGAUCGAUACAGA	1803-1823	A-1068812.1	913	UCUGUAUCGAUCGUUCUGUAUCA	1801-1823
AD-953350.1	A-1701281.1	784	AACAGUGCUAAUGUUAUUGGA	2178-2198	A-1069342.1	914	UCCAAUAACAUUAGCACUGUUAA	2176-2198
AD-953352.1	A-1701285.1	785	GUGCUAAUGUUAUUGGUGUCA	2182-2202	A-1069350.1	915	UGACACCAAUAACAUUAGCACUG	2180-2202
AD-953368.1	A-1701317.1	786	AACUAUUUAUGAGAUGUAUCA	3062-3082	A-1070378.1	916	UGAUACAUCUCAUAAAUAGUUGA	3060-3082
AD-953344.1	A-1701269.1	787	CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	1858-1878	A-1068918.1	917	UCUGGAUUAAGGACUGUUCUGUC	1856-1878
AD-953339.1	A-1701259.1	788	GACUGAUACAGAACGAUCGAA	1798-1818	A-1068802.1	918	UUCGAUCGUUCUGUAUCAGUCUU	1796-1818
AD-953387.1	A-1701355.1	789	ACAGCACAACAAAUGUGAAUA	1407-1427	A-1068170.1	919	UAUUCACAUUUGUUGUGCUGUAG	1405-1427
AD-953375.1	A-1701331.1	790	AAAUAGACAUUGCUAUUCUGA	3362-3382	A-1070792.1	920	UCAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUA	3360-3382

AD-953355.1	A-1701291.1	791	UAUUGGUGUCUUCACUGGAUA	2192-2212	A-1069370.1	921	UAUCCAGUGAAGACACCAAUAAC	2190-2212
AD-953341.1	A-1701263.1	792	CUGAUACAGAACGAUCGAUAA	1800-1820	A-1068806.1	922	UUAUCGAUCGUUCUGUAUCAGUC	1798-1820
AD-953370.1	A-1701321.1	793	GCUCUCUUAUUUGUACCGGUA	3096-3116	A-1070446.1	923	UACCGGUACAAAUAAGAGAGCAA	3094-3116
AD-953362.1	A-1701305.1	794	CACCAUUGAAACCACUAGUUA	2791-2811	A-1070096.1	924	UAACUAGUGGUUUCAAUGGUGUG	2789-2811
AD-953322.1	A-1701225.1	795	GGCAGCUUGAGUUAAACGAAA	1685-1705	A-1068596.1	925	UUUCGUUUAACUCAAGCUGCCUC	1683-1705
AD-953332.1	A-1701245.1	796	UUAAACGAACGUACUUGCAGA	1696-1716	A-1068618.1	926	UCUGCAAGUACGUUCGUUUAACU	1694-1716
AD-953371.1	A-1701323.1	797	UCGGUGACAGUCACUAGCUUA	3158-3178	A-1070550.1	927	UAAGCUAGUGACUGUCACCGAUC	3156-3178
AD-953331.1	A-1701243.1	798	AGUUAAACGAACGUACUUGCA	1694-1714	A-1068614.1	928	UGCAAGUACGUUCGUUUAACUCA	1692-1714
AD-953323.1	A-1701227.1	799	GCAGCUUGAGUUAAACGAACA	1686-1706	A-1068598.1	929	UGUUCGUUUAACUCAAGCUGCCU	1684-1706
AD-953351.1	A-1701283.1	800	AGUGCUAAUGUUAUUGGUGUA	2181-2201	A-1069348.1	930	UACACCAAUAACAUUAGCACUGU	2179-2201
AD-953386.1	A-1701353.1	801	CGAAGUGGUGAAGUUCAUGGA	1152-1172	A-1067728.1	931	UCCAUGAACUUCACCACUUCGUG	1150-1172
AD-953394.1	A-1701369.1	802	AAAGCAUUUGUUUGUACAAGA	1611-1631	A-1068448.1	932	UCUUGUACAAACAAAUGCUUUCU	1609-1631
AD-953359.1	A-1701299.1	803	AUGUCCUCACACCAUUGAAAA	2782-2802	A-1070078.1	933	UUUUCAAUGGUGUGAGGACAUAG	2780-2802
AD-953329.1	A-1701239.1	804	UGAGUUAAACGAACGUACUUA	1692-1712	A-1068610.1	934	UAAGUACGUUCGUUUAACUCAAG	1690-1712
AD-953361.1	A-1701303.1	805	ACACCAUUGAAACCACUAGUA	2790-2810	A-1070094.1	935	UACUAGUGGUUUCAAUGGUGUGA	2788-2810
AD-953319.1	A-1701219.1	806	CAAAAACACAGACUCGCGUUA	1656-1676	A-1068538.1	936	UAACGCGAGUCUGUGUUUUUGCA	1654-1676
AD-953360.1	A-1701301.1	807	UGUCCUCACACCAUUGAAACA	2783-2803	A-1070080.1	937	UGUUUCAAUGGUGUGAGGACAUA	2781-2803

AD-953324.1	A-1701229.1	808	CAGCUUGAGUUAAACGAACGA	1687-1707	A-1068600.1	938	UCGUUCGUUUAACUCAAGCUGCC	1685-1707
AD-953378.1	A-1701337.1	809	GGUGCUACUGUUUAUCCGUAA	3480-3500	A-1070874.1	939	UUACGGAUAAACAGUAGCACCAA	3478-3500
AD-953369.1	A-1701319.1	810	UUGCUCUCUUAUUUGUACCGA	3094-3114	A-1070442.1	940	UCGGUACAAAUAAGAGAGCAAGA	3092-3114
AD-953347.1	A-1701275.1	811	UCUUGCUGCUAAAUCACCGAA	2010-2030	A-1069188.1	941	UUCGGUGAUUUAGCAGCAAGAAA	2008-2030
AD-953365.1	A-1701311.1	812	CGGUACUUAUUUAAUAUCCCA	2962-2982	A-1070326.1	942	UGGGAUAUUAAAUAAGUACCGUA	2960-2982
AD-953374.1	A-1701329.1	813	AAAAUAGACAUUGCUAUUCUA	3361-3381	A-1070790.1	943	UAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUAU	3359-3381
AD-953384.1	A-1701349.1	814	ACUUUUCGUCCAACUUCUGGA	657-677	A-1067266.1	944	UCCAGAAGUUGGACGAAAAGUUU	655-677
AD-953376.1	A-1701333.1	815	UUGGUGCUACUGUUUAUCCGA	3478-3498	A-1070870.1	945	UCGGAUAAACAGUAGCACCAAUA	3476-3498
AD-953354.1	A-1701289.1	816	GUUAUUGGUGUCUUCACUGGA	2190-2210	A-1069366.1	946	UCCAGUGAAGACACCAAUAACAU	2188-2210
AD-953385.1	A-1701351.1	817	UUCGUCCAACUUCUGGGCUGA	661-681	A-1067274.1	947	UCAGCCCAGAAGUUGGACGAAAA	659-681
AD-953346.1	A-1701273.1	818	UUCUUGCUGCUAAAUCACCGA	2009-2029	A-1069186.1	948	UCGGUGAUUUAGCAGCAAGAAAA	2007-2029
AD-953366.1	A-1701313.1	819	GGUACUUAUUUAAUAUCCCUA	2963-2983	A-1070328.1	949	UAGGGAUAUUAAAUAAGUACCGU	2961-2983
AD-953382.1	A-1701345.1	820	AUAUUAACAUCACGUCUUUGA	3517-3537	A-1070912.1	950	UCAAAGACGUGAUGUUAAUAUCU	3515-3537
AD-953320.1	A-1701221.1	821	GAGGCAGCUUGAGUUAAACGA	1683-1703	A-1068592.1	951	UCGUUUAACUCAAGCUGCCUCGC	1681-1703
AD-953379.1	A-1701339.1	822	GUGCUACUGUUUAUCCGUAAA	3481-3501	A-1070876.1	952	UUUACGGAUAAACAGUAGCACCA	3479-3501
AD-953321.1	A-1701223.1	823	AGGCAGCUUGAGUUAAACGAA	1684-1704	A-1068594.1	953	UUCGUUUAACUCAAGCUGCCUCG	1682-1704
AD-953377.1	A-1701335.1	824	UGGUGCUACUGUUUAUCCGUA	3479-3499	A-1070872.1	954	UACGGAUAAACAGUAGCACCAAU	3477-3499

AD-953392.1	A-1701365.1	825	AAGGGGCAAAAACGAAAGCGA	1483-1503	A-1700876.1	955	UCGCUUUCGUUUUUGCCCCUUUC	1481-1503
AD-953373.1	A-1701327.1	826	ACAGUCACUAGCUUAUCUUGA	3164-3184	A-1070562.1	956	UCAAGAUAAGCUAGUGACUGUCA	3162-3184
AD-953364.1	A-1701309.1	827	ACGGUACUUAUUUAAUAUCCA	2961-2981	A-1070324.1	957	UGGAUAUUAAAUAAGUACCGUAU	2959-2981
AD-953330.1	A-1701241.1	828	GAGUUAAACGAACGUACUUGA	1693-1713	A-1068612.1	958	UCAAGUACGUUCGUUUAACUCAA	1691-1713
AD-953353.1	A-1701287.1	829	UGUUAUUGGUGUCUUCACUGA	2189-2209	A-1069364.1	959	UCAGUGAAGACACCAAUAACAUU	2187-2209
AD-953343.1	A-1701267.1	830	CGACAGAACAGUCCUUAAUCA	1855-1875	A-1068912.1	960	UGAUUAAGGACUGUUCUGUCGAU	1853-1875
AD-953390.1	A-1701361.1	831	AAAAUCAGUUCGAGGAAAGGA	1461-1481	A-1700873.1	961	UCCUUUCCUCGAACUGAUUUUUU	1459-1481
AD-953345.1	A-1701271.1	832	CUUGGAAUUGGAUUCGCCAUA	1982-2002	A-1069132.1	962	UAUGGCGAAUCCAAUUCCAAGAG	1980-2002
AD-953358.1	A-1701297.1	833	AGAGAAGAGACACAUUGUUGA	2673-2693	A-1069954.1	963	UCAACAAUGUGUCUCUUCUCUUC	2671-2693
AD-953383.1	A-1701347.1	834	ACGUCUUUGUCUCUAGUGCAA	3528-3548	A-1070934.1	964	UUGCACUAGAGACAAAGACGUGA	3526-3548
AD-953372.1	A-1701325.1	835	UGACAGUCACUAGCUUAUCUA	3162-3182	A-1070558.1	965	UAGAUAAGCUAGUGACUGUCACC	3160-3182
AD-953328.1	A-1701237.1	836	UUGAGUUAAACGAACGUACUA	1691-1711	A-1068608.1	966	UAGUACGUUCGUUUAACUCAAGC	1689-1711
AD-953393.1	A-1701367.1	837	GAAAGCAUUUGUUUGUACAAA	1610-1630	A-1068446.1	967	UUUGUACAAACAAAUGCUUUCUC	1608-1630
AD-953307.1	A-1701195.1	838	AUCACCAUGCAGAUUAUGCGA	1342-1362	A-1068040.1	968	UCGCAUAAUCUGCAUGGUGAUGU	1340-1362
AD-953308.1	A-1701197.1	839	CACCAUGCAGAUUAUGCGGAA	1344-1364	A-1068044.1	969	UUCCGCAUAAUCUGCAUGGUGAU	1342-1364
AD-953327.1	A-1701235.1	840	CUUGAGUUAAACGAACGUACA	1690-1710	A-1068606.1	970	UGUACGUUCGUUUAACUCAAGCU	1688-1710
AD-953335.1	A-1701251.1	841	UUGCAGAUGUGACAAGCCGAA	1710-1730	A-1068646.1	971	UUCGGCUUGUCACAUCUGCAAGU	1708-1730

AD-953414.1	A-1701409.1	842	ACUAUUUAUGAGAUGUAUCUA	3063-3083	A-1070380.1	972	UAGAUACAUCUCAUAAAUAGUUG	3061-3083
AD-953412.1	A-1701405.1	843	UUUUUUUUCAGUAUUCUUGGA	3027-3047	A-1700897.1	973	UCCAAGAAUACUGAAAAAAAACC	3025-3047
AD-953411.1	A-1701403.1	844	GUUUUAUAUACGGUACUUAUA	2952-2972	A-1070306.1	974	UAUAAGUACCGUAUAUAAAACAC	2950-2972
AD-953410.1	A-1701401.1	845	GAAAGUGUUUUAUAUACGGUA	2946-2966	A-1070294.1	975	UACCGUAUAUAAAACACUUUCUC	2944-2966
AD-953408.1	A-1701397.1	846	UCACUGGAUGUAUUUGACUGA	2203-2223	A-1069392.1	976	UCAGUCAAAUACAUCCAGUGAAG	2201-2223
AD-953326.1	A-1701233.1	847	GCUUGAGUUAAACGAACGUAA	1689-1709	A-1068604.1	977	UUACGUUCGUUUAACUCAAGCUG	1687-1709
AD-953300.1	A-1701181.1	848	CCUCCGAAACCAUGAACUUUA	1028-1048	A-1067482.1	978	UAAAGUUCAUGGUUUCGGAGGCC	1026-1048
AD-953389.1	A-1701359.1	849	AAAAAUCAGUUCGAGGAAAGA	1460-1480	A-1700871.1	979	UCUUUCCUCGAACUGAUUUUUUU	1458-1480
AD-953415.1	A-1701411.1	850	GAGAAUUCUACAUACUAAAUA	3416-3436	A-1070816.1	980	UAUUUAGUAUGUAGAAUUCUCUA	3414-3436
AD-953309.1	A-1701199.1	851	AGAUUAUGCGGAUCAAACCUA	1352-1372	A-1068060.1	981	UAGGUUUGAUCCGCAUAAUCUGC	1350-1372
AD-953391.1	A-1701363.1	852	AAAUCAGUUCGAGGAAAGGGA	1462-1482	A-1068240.1	982	UCCCUUUCCUCGAACUGAUUUUU	1460-1482
AD-953395.1	A-1701371.1	853	GCAUUUGUUUGUACAAGAUCA	1614-1634	A-1068454.1	983	UGAUCUUGUACAAACAAAUGCUU	1612-1634
AD-953303.1	A-1701187.1	854	CACGAAGUGGUGAAGUUCAUA	1150-1170	A-1067724.1	984	UAUGAACUUCACCACUUCGUGAU	1148-1170
AD-953405.1	A-1701391.1	855	UAAUCCAGAAACCUGAAAUGA	1870-1890	A-1068942.1	985	UCAUUUCAGGUUUCUGGAUUAAG	1868-1890
AD-953305.1	A-1701191.1	856	CAUCUUCAAGCCAUCCUGUGA	1251-1271	A-1067926.1	986	UCACAGGAUGGCUUGAAGAUGUA	1249-1271
AD-953380.1	A-1701341.1	857	UGCUACUGUUUAUCCGUAAUA	3482-3502	A-1070878.1	987	UAUUACGGAUAAACAGUAGCACC	3480-3502
AD-953349.1	A-1701279.1	858	UUGCUGCUAAAUCACCGAGCA	2012-2032	A-1069192.1	988	UGCUCGGUGAUUUAGCAGCAAGA	2010-2032

AD-953381.1	A-1701343.1	859	GAUAUUAACAUCACGUCUUUA	3516-3536	A-1070910.1	989	UAAAGACGUGAUGUUAAUAUCUU	3514-3536
AD-953318.1	A-1701217.1	860	CUGCAAAAACACAGACUCGCA	1653-1673	A-1068532.1	990	UGCGAGUCUGUGUUUUUGCAGGA	1651-1673
AD-953348.1	A-1701277.1	861	CUUGCUGCUAAAUCACCGAGA	2011-2031	A-1069190.1	991	UCUCGGUGAUUUAGCAGCAAGAA	2009-2031
AD-953409.1	A-1701399.1	862	AGAAAGUGUUUUAUAUACGGA	2945-2965	A-1070292.1	992	UCCGUAUAUAAAACACUUUCUCU	2943-2965
AD-953306.1	A-1701193.1	863	AACAUCACCAUGCAGAUUAUA	1339-1359	A-1068034.1	993	UAUAAUCUGCAUGGUGAUGUUGG	1337-1359
AD-953316.1	A-1701213.1	864	CGCAGACGUGUAAAUGUUCCA	1634-1654	A-1068494.1	994	UGGAACAUUUACACGUCUGCGGA	1632-1654
AD-953325.1	A-1701231.1	865	AGCUUGAGUUAAACGAACGUA	1688-1708	A-1068602.1	995	UACGUUCGUUUAACUCAAGCUGC	1686-1708
AD-953299.1	A-1701179.1	866	GCACUGAAACUUUUCGUCCAA	649-669	A-1067250.1	996	UUGGACGAAAAGUUUCAGUGCGA	647-669
AD-953416.1	A-1701413.1	867	AAUUCUACAUACUAAAUCUCA	3419-3439	A-1070822.1	997	UGAGAUUUAGUAUGUAGAAUUCU	3417-3439
AD-953315.1	A-1701211.1	868	CCGCAGACGUGUAAAUGUUCA	1633-1653	A-1068492.1	998	UGAACAUUUACACGUCUGCGGAU	1631-1653
AD-953314.1	A-1701209.1	869	UCCGCAGACGUGUAAAUGUUA	1632-1652	A-1068490.1	999	UAACAUUUACACGUCUGCGGAUC	1630-1652
AD-953298.1	A-1701177.1	870	CGCACUGAAACUUUUCGUCCA	648-668	A-1067248.1	1000	UGGACGAAAAGUUUCAGUGCGAC	646-668
AD-953406.1	A-1701393.1	871	CCCUCUUGGAAUUGGAUUCGA	1978-1998	A-1069124.1	1001	UCGAAUCCAAUUCCAAGAGGGAC	1976-1998
AD-953399.1	A-1701379.1	872	CAGACGUGUAAAUGUUCCUGA	1636-1656	A-1068498.1	1002	UCAGGAACAUUUACACGUCUGCG	1634-1656
AD-953333.1	A-1701247.1	873	ACGAACGUACUUGCAGAUGUA	1700-1720	A-1068626.1	1003	UACAUCUGCAAGUACGUUCGUUU	1698-1720
AD-953313.1	A-1701207.1	874	AUCCGCAGACGUGUAAAUGUA	1631-1651	A-1068488.1	1004	UACAUUUACACGUCUGCGGAUCU	1629-1651
AD-953302.1	A-1701185.1	875	CAGAAUCAUCACGAAGUGGUA	1141-1161	A-1067706.1	1005	UACCACUUCGUGAUGAUUCUGCC	1139-1161

AD-953317.1	A-1701215.1	876	CCUGCAAAAACACAGACUCGA	1652-1672	A-1068530.1	1006	UCGAGUCUGUGUUUUUGCAGGAA	1650-1672
AD-953357.1	A-1701295.1	877	AGGACAUUGCUGUGCUUUGGA	2518-2538	A-1069740.1	1007	UCCAAAGCACAGCAAUGUCCUGA	2516-2538
AD-953301.1	A-1701183.1	878	GGGCAGAAUCAUCACGAAGUA	1138-1158	A-1067700.1	1008	UACUUCGUGAUGAUUCUGCCCUC	1136-1158
AD-953304.1	A-1701189.1	879	UGAAGUUCAUGGAUGUCUAUA	1160-1180	A-1067744.1	1009	UAUAGACAUCCAUGAACUUCACC	1158-1180
AD-953297.1	A-1701175.1	880	CGUCGCACUGAAACUUUUCGA	645-665	A-1067242.1	1010	UCGAAAAGUUUCAGUGCGACGCC	643-665
AD-953388.1	A-1701357.1	881	GAAAAAAAAUCAGUUCGAGGA	1456-1476	A-1700869.1	1011	UCCUCGAACUGAUUUUUUUUCUU	1454-1476
AD-953407.1	A-1701395.1	882	AUUGGUGUCUUCACUGGAUGA	2193-2213	A-1069372.1	1012	UCAUCCAGUGAAGACACCAAUAA	2191-2213
AD-953397.1	A-1701375.1	883	AGAUCCGCAGACGUGUAAAUA	1629-1649	A-1068484.1	1013	UAUUUACACGUCUGCGGAUCUUG	1627-1649
AD-953398.1	A-1701377.1	884	GAUCCGCAGACGUGUAAAUGA	1630-1650	A-1068486.1	1014	UCAUUUACACGUCUGCGGAUCUU	1628-1650
AD-953396.1	A-1701373.1	885	UUGUUUGUACAAGAUCCGCAA	1618-1638	A-1068462.1	1015	UUGCGGAUCUUGUACAAACAAAU	1616-1638
AD-953356.1	A-1701293.1	886	UGCUGUGGACUUGAGUUGGGA	2221-2241	A-1069428.1	1016	UCCCAACUCAAGUCCACAGCAGU	2219-2241
AD-953422.1	A-1701425.1	887	CACGUCUUUGUCUCUAGUGCA	3527-3547	A-1070932.1	1017	UGCACUAGAGACAAAGACGUGAU	3525-3547
AD-953413.1	A-1701407.1	888	UUUUUUUCAGUAUUCUUGGUA	3028-3048	A-1700899.1	1018	UACCAAGAAUACUGAAAAAAAAC	3026-3048
AD-953294.1	A-1701169.1	889	GUGCUGGAAUUUGAUAUUCAA	125-145	A-1066884.1	1019	UUGAAUAUCAAAUUCCAGCACCG	123-145
AD-953421.1	A-1701423.1	890	UUAACAUCACGUCUUUGUCUA	3520-3540	A-1070918.1	1020	UAGACAAAGACGUGAUGUUAAUA	3518-3540
AD-953310.1	A-1701201.1	891	AGGGGCAAAAACGAAAGCGCA	1484-1504	A-1700793.1	1021	UGCGCUUUCGUUUUUGCCCCUUU	1482-1504
AD-953296.1	A-1701173.1	892	AAAGUGAGUGACCUGCUUUUA	415-435	A-1067146.1	1022	UAAAAGCAGGUCACUCACUUUGC	413-435

AD-953402.1	A-1701385.1	893	AAAAACACAGACUCGCGUUGA	1657-1677	A-1068540.1	1023	UCAACGCGAGUCUGUGUUUUUGC	1655-1677
AD-953312.1	A-1701205.1	894	AUUUGUUUGUACAAGAUCCGA	1616-1636	A-1068458.1	1024	UCGGAUCUUGUACAAACAAAUGC	1614-1636
AD-953295.1	A-1701171.1	895	UUCCCCAAAUCACUGUGGAUA	278-298	A-1700778.1	1025	UAUCCACAGUGAUUUGGGGAAGU	276-298
AD-953420.1	A-1701421.1	896	AUUAACAUCACGUCUUUGUCA	3519-3539	A-1070916.1	1026	UGACAAAGACGUGAUGUUAAUAU	3517-3539
AD-953423.1	A-1701427.1	897	CGUCUUUGUCUCUAGUGCAGA	3529-3549	A-1070936.1	1027	UCUGCACUAGAGACAAAGACGUG	3527-3549
AD-953403.1	A-1701387.1	898	AAAACACAGACUCGCGUUGCA	1658-1678	A-1068542.1	1028	UGCAACGCGAGUCUGUGUUUUUG	1656-1678
AD-953400.1	A-1701381.1	899	UGCAAAAACACAGACUCGCGA	1654-1674	A-1068534.1	1029	UCGCGAGUCUGUGUUUUUGCAGG	1652-1674
AD-953404.1	A-1701389.1	900	AACACAGACUCGCGUUGCAAA	1660-1680	A-1068546.1	1030	UUUGCAACGCGAGUCUGUGUUUU	1658-1680
AD-953334.1	A-1701249.1	901	CUUGCAGAUGUGACAAGCCGA	1709-1729	A-1068644.1	1031	UCGGCUUGUCACAUCUGCAAGUA	1707-1729
AD-953418.1	A-1701417.1	902	UUUAUCCGUAAUAAUUGUGGA	3490-3510	A-1070894.1	1032	UCCACAAUUAUUACGGAUAAACA	3488-3510
AD-953401.1	A-1701383.1	903	GCAAAAACACAGACUCGCGUA	1655-1675	A-1068536.1	1033	UACGCGAGUCUGUGUUUUUGCAG	1653-1675
AD-953417.1	A-1701415.1	904	GUUUAUCCGUAAUAAUUGUGA	3489-3509	A-1070892.1	1034	UCACAAUUAUUACGGAUAAACAG	3487-3509
AD-953311.1	A-1701203.1	905	GGGCAAAAACGAAAGCGCAAA	1486-1506	A-1068252.1	1035	UUUGCGCUUUCGUUUUUGCCCCU	1484-1506
AD-953419.1	A-1701419.1	906	UUAUCCGUAAUAAUUGUGGGA	3491-3511	A-1700905.1	1036	UCCCACAAUUAUUACGGAUAAAC	3489-3511

Таблица 4A. Иллюстративные модифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A человека

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Наименование антисмыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	последовательность-мишень мРНК	SEQ ID NO: (мРНК-мишень)
AD-953504.1	A-1701069.1	1037	asasaau(Ahd)gadCadTugcuauucuaL96	A-1800407.1	1167	VPusdAsgadAudAgcaadTgdTcdTauuuusasu	AUAAAAUAGACAUUGCUAUUCUG	4483
AD-953481.1	A-1701023.1	1038	asgsugc(Uhd)aadTgdTuauugguguaL96	A-1800384.1	1168	VPusdAscadCcdAauaadCadTudAgcacusgsu	ACAGUGCUAAUGUUAUUGGUGUC	4484
AD-953472.1	A-1701005.1	1039	asusaca(Ghd)aadCgdAucgauacagaL96	A-1800375.1	1169	VPusdCsugdTadTcgaudCgdTudCuguauscsa	UGAUACAGAACGAUCGAUACAGA	4485
AD-953517.1	A-1701095.1	1040	ascsagc(Ahd)cadAcdAaaugugaauaL96	A-1800420.1	1170	VPusdAsuudCadCauuudGudTgdTgcugusasg	CUACAGCACAACAAAUGUGAAUG	4486
AD-953471.1	A-1701003.1	1041	csusgau(Ahd)cadGadAcgaucgauaaL96	A-1800374.1	1171	VPusdTsaudCgdAucgudTcdTgdTaucagsusc	GACUGAUACAGAACGAUCGAUAC	4487
AD-953493.1	A-1701047.1	1042	gsasgaa(Ahd)gudGudTuuauauacgaL96	A-1800396.1	1172	VPusdCsgudAudAuaaadAcdAcdTuucucsusu	AAGAGAAAGUGUUUUAUAUACGG	4488
AD-953498.1	A-1701057.1	1043	asascua(Uhd)uudAudGagauguaucaL96	A-1800401.1	1173	VPusdGsaudAcdAucucdAudAadAuaguusgsa	UCAACUAUUUAUGAGAUGUAUCU	4489
AD-953467.1	A-1700995.1	1044	asasgac(Uhd)gadTadCagaacgaucaL96	A-1800370.1	1174	VPusdGsaudCgdTucugdTadTcdAgucuususc	GAAAGACUGAUACAGAACGAUCG	4490
AD-953545.1	A-1701151.1	1045	gsasgaa(Uhd)ucdTadCauacuaaauaL96	A-1800448.1	1175	VPusdAsuudTadGuaugdTadGadAuucucsusa	UAGAGAAUUCUACAUACUAAAUC	4491

AD-953466.1	A-1700993.1	1046	asasaga(Chd)ugdAudAcagaacgauaL96	A-1800369.1	1176	VPusdAsucdGudTcugudAudCadGucuuuscsc	GGAAAGACUGAUACAGAACGAUC	4492
AD-953494.1	A-1701049.1	1047	ascsggu(Ahd)cudTadTuuaauauccaL96	A-1800397.1	1177	VPusdGsgadTadTuaaadTadAgdTaccgusasu	AUACGGUACUUAUUUAAUAUCCC	4493
AD-953470.1	A-1701001.1	1048	ascsuga(Uhd)acdAgdAacgaucgauaL96	A-1800373.1	1178	VPusdAsucdGadTcguudCudGudAucaguscsu	AGACUGAUACAGAACGAUCGAUA	4494
AD-953473.1	A-1701007.1	1049	csgsaca(Ghd)aadCadGuccuuaaucaL96	A-1800376.1	1179	VPusdGsaudTadAggacdTgdTudCugucgsasu	AUCGACAGAACAGUCCUUAAUCC	4495
AD-953474.1	A-1701009.1	1050	csasgaa(Chd)agdTcdCuuaauccagaL96	A-1800377.1	1180	VPusdCsugdGadTuaagdGadCudGuucugsusc	GACAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	4496
AD-953480.1	A-1701021.1	1051	asascag(Uhd)gcdTadAuguuauuggaL96	A-1800383.1	1181	VPusdCscadAudAacaudTadGcdAcuguusasa	UUAACAGUGCUAAUGUUAUUGGU	4497
AD-953503.1	A-1701067.1	1052	ascsagu(Chd)acdTadGcuuaucuugaL96	A-1800406.1	1182	VPusdCsaadGadTaagcdTadGudGacuguscsa	UGACAGUCACUAGCUUAUCUUGA	4498
AD-953478.1	A-1701017.1	1053	csusugc(Uhd)gcdTadAaucaccgagaL96	A-1800381.1	1183	VPusdCsucdGgdTgauudTadGcdAgcaagsasa	UUCUUGCUGCUAAAUCACCGAGC	4499
AD-953540.1	A-1701141.1	1054	gsasaag(Uhd)gudTudTauauacgguaL96	A-1800443.1	1184	VPusdAsccdGudAuauadAadAcdAcuuucsusc	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGGUA	4500
AD-953500.1	A-1701061.1	1055	gscsucu(Chd)uudAudTuguaccgguaL96	A-1800403.1	1185	VPusdAsccdGgdTacaadAudAadGagagcsasa	UUGCUCUCUUAUUUGUACCGGUU	4501
AD-953476.1	A-1701013.1	1056	ususcuu(Ghd)cudGcdTaaaucaccgaL96	A-1800379.1	1186	VPusdCsggdTgdAuuuadGcdAgdCaagaasasa	UUUUCUUGCUGCUAAAUCACCGA	4502

AD-953492.1	A-1701045.1	1057	csascca(Uhd)ugdAadAccacuaguuaL96	A-1800395.1	1187	VPusdAsacdTadGuggudTudCadAuggugsusg	CACACCAUUGAAACCACUAGUUC	4503
AD-953495.1	A-1701051.1	1058	csgsgua(Chd)uudAudTuaauaucccaL96	A-1800398.1	1188	VPusdGsggdAudAuuaadAudAadGuaccgsusa	UACGGUACUUAUUUAAUAUCCCU	4504
AD-953497.1	A-1701055.1	1059	csasacu(Ahd)uudTadTgagauguauaL96	A-1800400.1	1189	VPusdAsuadCadTcucadTadAadTaguugsasa	UUCAACUAUUUAUGAGAUGUAUC	4505
AD-953535.1	A-1701131.1	1060	usasauc(Chd)agdAadAccugaaaugaL96	A-1800438.1	1190	VPusdCsaudTudCaggudTudCudGgauuasasg	CUUAAUCCAGAAACCUGAAAUGA	4506
AD-953505.1	A-1701071.1	1061	asasaua(Ghd)acdAudTgcuauucugaL96	A-1800408.1	1191	VPusdCsagdAadTagcadAudGudCuauuususa	UAAAAUAGACAUUGCUAUUCUGU	4507
AD-953524.1	A-1701109.1	1062	asasagc(Ahd)uudTgdTuuguacaagaL96	A-1800427.1	1192	VPusdCsuudGudAcaaadCadAadTgcuuuscsu	AGAAAGCAUUUGUUUGUACAAGA	4508
AD-953475.1	A-1701011.1	1063	csusugg(Ahd)audTgdGauucgccauaL96	A-1800378.1	1193	VPusdAsugdGcdGaaucdCadAudTccaagsasg	CUCUUGGAAUUGGAUUCGCCAUU	4509
AD-953491.1	A-1701043.1	1064	ascsacc(Ahd)uudGadAaccacuaguaL96	A-1800394.1	1194	VPusdAscudAgdTgguudTcdAadTggugusgsa	UCACACCAUUGAAACCACUAGUU	4510
AD-953436.1	A-1700933.1	1065	asascau(Chd)acdCadTgcagauuauaL96	A-1800339.1	1195	VPusdAsuadAudCugcadTgdGudGauguusgsg	CCAACAUCACCAUGCAGAUUAUG	4511
AD-953502.1	A-1701065.1	1066	usgsaca(Ghd)ucdAcdTagcuuaucuaL96	A-1800405.1	1196	VPusdAsgadTadAgcuadGudGadCugucascsc	GGUGACAGUCACUAGCUUAUCUU	4512
AD-953461.1	A-1700983.1	1067	asgsuua(Ahd)acdGadAcguacuugcaL96	A-1800364.1	1197	VPusdGscadAgdTacgudTcdGudTuaacuscsa	UGAGUUAAACGAACGUACUUGCA	4513

AD-953544.1	A-1701149.1	1068	ascsuau(Uhd)uadTgdAgauguaucuaL96	A-1800447.1	1198	VPusdAsgadTadCaucudCadTadAauagususg	CAACUAUUUAUGAGAUGUAUCUU	4514
AD-953462.1	A-1700985.1	1069	ususaaa(Chd)gadAcdGuacuugcagaL96	A-1800365.1	1199	VPusdCsugdCadAguacdGudTcdGuuuaascsu	AGUUAAACGAACGUACUUGCAGA	4515
AD-953496.1	A-1701053.1	1070	gsgsuac(Uhd)uadTudTaauaucccuaL96	A-1800399.1	1200	VPusdAsggdGadTauuadAadTadAguaccsgsu	ACGGUACUUAUUUAAUAUCCCUU	4516
AD-953516.1	A-1701093.1	1071	csgsaag(Uhd)ggdTgdAaguucauggaL96	A-1800419.1	1201	VPusdCscadTgdAacuudCadCcdAcuucgsusg	CACGAAGUGGUGAAGUUCAUGGA	4517
AD-953483.1	A-1701027.1	1072	usgsuua(Uhd)ugdGudGucuucacugaL96	A-1800386.1	1202	VPusdCsagdTgdAagacdAcdCadAuaacasusu	AAUGUUAUUGGUGUCUUCACUGG	4518
AD-953499.1	A-1701059.1	1073	ususgcu(Chd)ucdTudAuuuguaccgaL96	A-1800402.1	1203	VPusdCsggdTadCaaaudAadGadGagcaasgsa	UCUUGCUCUCUUAUUUGUACCGG	4519
AD-953541.1	A-1701143.1	1074	gsusuuu(Ahd)uadTadCgguacuuauaL96	A-1800444.1	1204	VPusdAsuadAgdTaccgdTadTadTaaaacsasc	GUGUUUUAUAUACGGUACUUAUU	4520
AD-953538.1	A-1701137.1	1075	uscsacu(Ghd)gadTgdTauuugacugaL96	A-1800441.1	1205	VPusdCsagdTcdAaauadCadTcdCagugasasg	CUUCACUGGAUGUAUUUGACUGC	4521
AD-953430.1	A-1700921.1	1076	cscsucc(Ghd)aadAcdCaugaacuuuaL96	A-1800333.1	1206	VPusdAsaadGudTcaugdGudTudCggaggscsc	GGCCUCCGAAACCAUGAACUUUC	4522
AD-953485.1	A-1701031.1	1077	usasuug(Ghd)ugdTcdTucacuggauaL96	A-1800388.1	1207	VPusdAsucdCadGugaadGadCadCcaauasasc	GUUAUUGGUGUCUUCACUGGAUG	4523
AD-953468.1	A-1700997.1	1078	asgsacu(Ghd)audAcdAgaacgaucgaL96	A-1800371.1	1208	VPusdCsgadTcdGuucudGudAudCagucususu	AAAGACUGAUACAGAACGAUCGA	4524

AD-953444.1	A-1700949.1	1079	uscscgc(Ahd)gadCgdTguaaauguuaL96	A-1800347.1	1209	VPusdAsacdAudTuacadCgdTcdTgcggasusc	GAUCCGCAGACGUGUAAAUGUUC	4525
AD-953460.1	A-1700981.1	1080	gsasguu(Ahd)aadCgdAacguacuugaL96	A-1800363.1	1210	VPusdCsaadGudAcguudCgdTudTaacucsasa	UUGAGUUAAACGAACGUACUUGC	4526
AD-953539.1	A-1701139.1	1081	asgsaaa(Ghd)ugdTudTuauauacggaL96	A-1800442.1	1211	VPusdCscgdTadTauaadAadCadCuuucuscsu	AGAGAAAGUGUUUUAUAUACGGU	4527
AD-953484.1	A-1701029.1	1082	gsusuau(Uhd)ggdTgdTcuucacuggaL96	A-1800387.1	1212	VPusdCscadGudGaagadCadCcdAauaacsasu	AUGUUAUUGGUGUCUUCACUGGA	4528
AD-953457.1	A-1700975.1	1083	csusuga(Ghd)uudAadAcgaacguacaL96	A-1800360.1	1213	VPusdGsuadCgdTucgudTudAadCucaagscsu	AGCUUGAGUUAAACGAACGUACU	4529
AD-953459.1	A-1700979.1	1084	usgsagu(Uhd)aadAcdGaacguacuuaL96	A-1800362.1	1214	VPusdAsagdTadCguucdGudTudAacucasasg	CUUGAGUUAAACGAACGUACUUG	4530
AD-953437.1	A-1700935.1	1085	asuscac(Chd)audGcdAgauuaugcgaL96	A-1800340.1	1215	VPusdCsgcdAudAaucudGcdAudGgugausgsu	ACAUCACCAUGCAGAUUAUGCGG	4531
AD-953458.1	A-1700977.1	1086	ususgag(Uhd)uadAadCgaacguacuaL96	A-1800361.1	1216	VPusdAsgudAcdGuucgdTudTadAcucaasgsc	GCUUGAGUUAAACGAACGUACUU	4532
AD-953453.1	A-1700967.1	1087	gscsagc(Uhd)ugdAgdTuaaacgaacaL96	A-1800356.1	1217	VPusdGsuudCgdTuuaadCudCadAgcugcscsu	AGGCAGCUUGAGUUAAACGAACG	4533
AD-953428.1	A-1700917.1	1088	csgscac(Uhd)gadAadCuuuucguccaL96	A-1800331.1	1218	VPusdGsgadCgdAaaagdTudTcdAgugcgsasc	GUCGCACUGAAACUUUUCGUCCA	4534
AD-953501.1	A-1701063.1	1089	uscsggu(Ghd)acdAgdTcacuagcuuaL96	A-1800404.1	1219	VPusdAsagdCudAgugadCudGudCaccgasusc	GAUCGGUGACAGUCACUAGCUUA	4535

AD-953482.1	A-1701025.1	1090	gsusgcu(Ahd)audGudTauuggugucaL96	A-1800385.1	1220	VPusdGsacdAcdCaauadAcdAudTagcacsusg	CAGUGCUAAUGUUAUUGGUGUCU	4536
AD-953446.1	A-1700953.1	1091	csgscag(Ahd)cgdTgdTaaauguuccaL96	A-1800349.1	1221	VPusdGsgadAcdAuuuadCadCgdTcugcgsgsa	UCCGCAGACGUGUAAAUGUUCCU	4537
AD-953488.1	A-1701037.1	1092	asgsaga(Ahd)gadGadCacauuguugaL96	A-1800391.1	1222	VPusdCsaadCadAugugdTcdTcdTucucususc	GAAGAGAAGAGACACAUUGUUGG	4538
AD-953434.1	A-1700929.1	1093	usgsaag(Uhd)ucdAudGgaugucuauaL96	A-1800337.1	1223	VPusdAsuadGadCauccdAudGadAcuucascsc	GGUGAAGUUCAUGGAUGUCUAUC	4539
AD-953546.1	A-1701153.1	1094	asasuuc(Uhd)acdAudAcuaaaucucaL96	A-1800449.1	1224	VPusdGsagdAudTuagudAudGudAgaauuscsu	AGAAUUCUACAUACUAAAUCUCU	4540
AD-953529.1	A-1701119.1	1095	csasgac(Ghd)ugdTadAauguuccugaL96	A-1800432.1	1225	VPusdCsagdGadAcauudTadCadCgucugscsg	CGCAGACGUGUAAAUGUUCCUGC	4541
AD-953433.1	A-1700927.1	1096	csascga(Ahd)gudGgdTgaaguucauaL96	A-1800336.1	1226	VPusdAsugdAadCuucadCcdAcdTucgugsasu	AUCACGAAGUGGUGAAGUUCAUG	4542
AD-953456.1	A-1700973.1	1097	gscsuug(Ahd)gudTadAacgaacguaaL96	A-1800359.1	1227	VPusdTsacdGudTcguudTadAcdTcaagcsusg	CAGCUUGAGUUAAACGAACGUAC	4543
AD-953435.1	A-1700931.1	1098	csasucu(Uhd)cadAgdCcauccugugaL96	A-1800338.1	1228	VPusdCsacdAgdGauggdCudTgdAagaugsusa	UACAUCUUCAAGCCAUCCUGUGU	4544
AD-953438.1	A-1700937.1	1099	csascca(Uhd)gcdAgdAuuaugcggaaL96	A-1800341.1	1229	VPusdTsccdGcdAuaaudCudGcdAuggugsasu	AUCACCAUGCAGAUUAUGCGGAU	4545
AD-953452.1	A-1700965.1	1100	gsgscag(Chd)uudGadGuuaaacgaaaL96	A-1800355.1	1230	VPusdTsucdGudTuaacdTcdAadGcugccsusc	GAGGCAGCUUGAGUUAAACGAAC	4546

AD-953489.1	A-1701039.1	1101	asusguc(Chd)ucdAcdAccauugaaaaL96	A-1800392.1	1231	VPusdTsuudCadAuggudGudGadGgacausasg	CUAUGUCCUCACACCAUUGAAAC	4547
AD-953445.1	A-1700951.1	1102	cscsgca(Ghd)acdGudGuaaauguucaL96	A-1800348.1	1232	VPusdGsaadCadTuuacdAcdGudCugcggsasu	AUCCGCAGACGUGUAAAUGUUCC	4548
AD-953432.1	A-1700925.1	1103	csasgaa(Uhd)cadTcdAcgaagugguaL96	A-1800335.1	1233	VPusdAsccdAcdTucgudGadTgdAuucugscsc	GGCAGAAUCAUCACGAAGUGGUG	4549
AD-953509.1	A-1701079.1	1104	gsusgcu(Ahd)cudGudTuauccguaaaL96	A-1800412.1	1234	VPusdTsuadCgdGauaadAcdAgdTagcacscsa	UGGUGCUACUGUUUAUCCGUAAU	4550
AD-953490.1	A-1701041.1	1105	usgsucc(Uhd)cadCadCcauugaaacaL96	A-1800393.1	1235	VPusdGsuudTcdAauggdTgdTgdAggacasusa	UAUGUCCUCACACCAUUGAAACC	4551
AD-953448.1	A-1700957.1	1106	csusgca(Ahd)aadAcdAcagacucgcaL96	A-1800351.1	1236	VPusdGscgdAgdTcugudGudTudTugcagsgsa	UCCUGCAAAAACACAGACUCGCG	4552
AD-953450.1	A-1700961.1	1107	gsasggc(Ahd)gcdTudGaguuaaacgaL96	A-1800353.1	1237	VPusdCsgudTudAacucdAadGcdTgccucsgsc	GCGAGGCAGCUUGAGUUAAACGA	4553
AD-953443.1	A-1700947.1	1108	asusccg(Chd)agdAcdGuguaaauguaL96	A-1800346.1	1238	VPusdAscadTudTacacdGudCudGcggauscsu	AGAUCCGCAGACGUGUAAAUGUU	4554
AD-953525.1	A-1701111.1	1109	gscsauu(Uhd)gudTudGuacaagaucaL96	A-1800428.1	1239	VPusdGsaudCudTguacdAadAcdAaaugcsusu	AAGCAUUUGUUUGUACAAGAUCC	4555
AD-953523.1	A-1701107.1	1110	gsasaag(Chd)audTudGuuuguacaaaL96	A-1800426.1	1240	VPusdTsugdTadCaaacdAadAudGcuuucsusc	GAGAAAGCAUUUGUUUGUACAAG	4556
AD-953507.1	A-1701075.1	1111	usgsgug(Chd)uadCudGuuuauccguaL96	A-1800410.1	1241	VPusdAscgdGadTaaacdAgdTadGcaccasasu	AUUGGUGCUACUGUUUAUCCGUA	4557

AD-953451.1	A-1700963.1	1112	asgsgca(Ghd)cudTgdAguuaaacgaaL96	A-1800354.1	1242	VPusdTscgdTudTaacudCadAgdCugccuscsg	CGAGGCAGCUUGAGUUAAACGAA	4558
AD-953429.1	A-1700919.1	1113	gscsacu(Ghd)aadAcdTuuucguccaaL96	A-1800332.1	1243	VPusdTsggdAcdGaaaadGudTudCagugcsgsa	UCGCACUGAAACUUUUCGUCCAA	4559
AD-953469.1	A-1700999.1	1114	gsascug(Ahd)uadCadGaacgaucgaaL96	A-1800372.1	1244	VPusdTscgdAudCguucdTgdTadTcagucsusu	AAGACUGAUACAGAACGAUCGAU	4560
AD-953463.1	A-1700987.1	1115	ascsgaa(Chd)gudAcdTugcagauguaL96	A-1800366.1	1245	VPusdAscadTcdTgcaadGudAcdGuucgususu	AAACGAACGUACUUGCAGAUGUG	4561
AD-953454.1	A-1700969.1	1116	csasgcu(Uhd)gadGudTaaacgaacgaL96	A-1800357.1	1246	VPusdCsgudTcdGuuuadAcdTcdAagcugcsc	GGCAGCUUGAGUUAAACGAACGU	4562
AD-953455.1	A-1700971.1	1117	asgscuu(Ghd)agdTudAaacgaacguaL96	A-1800358.1	1247	VPusdAscgdTudCguuudAadCudCaagcusgsc	GCAGCUUGAGUUAAACGAACGUA	4563
AD-953511.1	A-1701083.1	1118	gsasuau(Uhd)aadCadTcacgucuuuaL96	A-1800414.1	1248	VPusdAsaadGadCgugadTgdTudAauaucsusu	AAGAUAUUAACAUCACGUCUUUG	4564
AD-953447.1	A-1700955.1	1119	cscsugc(Ahd)aadAadCacagacucgaL96	A-1800350.1	1249	VPusdCsgadGudCugugdTudTudTgcaggsasa	UUCCUGCAAAAACACAGACUCGC	4565
AD-953424.1	A-1700909.1	1120	gsusgcu(Ghd)gadAudTugauauucaaL96	A-1800327.1	1250	VPusdTsgadAudAucaadAudTcdCagcacscsg	CGGUGCUGGAAUUUGAUAUUCAU	4566
AD-953506.1	A-1701073.1	1121	ususggu(Ghd)cudAcdTguuuauccgaL96	A-1800409.1	1251	VPusdCsggdAudAaacadGudAgdCaccaasusa	UAUUGGUGCUACUGUUUAUCCGU	4567
AD-953537.1	A-1701135.1	1122	asusugg(Uhd)gudCudTcacuggaugaL96	A-1800440.1	1252	VPusdCsaudCcdAgugadAgdAcdAccaausasa	UUAUUGGUGUCUUCACUGGAUGU	4568

AD-953477.1	A-1701015.1	1123	uscsuug(Chd)ugdCudAaaucaccgaaL96	A-1800380.1	1253	VPusdTscgdGudGauuudAgdCadGcaagasasa	UUUCUUGCUGCUAAAUCACCGAG	4569
AD-953479.1	A-1701019.1	1124	ususgcu(Ghd)cudAadAucaccgagcaL96	A-1800382.1	1254	VPusdGscudCgdGugaudTudAgdCagcaasgsa	UCUUGCUGCUAAAUCACCGAGCC	4570
AD-953439.1	A-1700939.1	1125	asgsauu(Ahd)ugdCgdGaucaaaccuaL96	A-1800342.1	1255	VPusdAsggdTudTgaucdCgdCadTaaucusgsc	GCAGAUUAUGCGGAUCAAACCUC	4571
AD-953431.1	A-1700923.1	1126	gsgsgca(Ghd)aadTcdAucacgaaguaL96	A-1800334.1	1256	VPusdAscudTcdGugaudGadTudCugcccsusc	GAGGGCAGAAUCAUCACGAAGUG	4572
AD-953442.1	A-1700945.1	1127	asususug(Uhd)uudGudAcaagauccgaL96	A-1800345.1	1257	VPusdCsggdAudCuugudAcdAadAcaaausgsc	GCAUUUGUUUGUACAAGAUCCGC	4573
AD-953449.1	A-1700959.1	1128	csasaaa(Ahd)cadCadGacucgcguuaL96	A-1800352.1	1258	VPusdAsacdGcdGagucdTgdTgdTuuuugscsa	UGCAAAAACACAGACUCGCGUUG	4574
AD-953510.1	A-1701081.1	1129	usgscua(Chd)ugdTudTauccguaauaL96	A-1800413.1	1259	VPusdAsuudAcdGgauadAadCadGuagcascsc	GGUGCUACUGUUUAUCCGUAAUA	4575
AD-953514.1	A-1701089.1	1130	ascsuuu(Uhd)cgdTcdCaacuucuggaL96	A-1800417.1	1260	VPusdCscadGadAguugdGadCgdAaaagususu	AAACUUUUCGUCCAACUUCUGGG	4576
AD-953508.1	A-1701077.1	1131	gsgsugc(Uhd)acdTgdTuuauccguaaL96	A-1800411.1	1261	VPusdTsacdGgdAuaaadCadGudAgcaccsasa	UUGGUGCUACUGUUUAUCCGUAA	4577
AD-953531.1	A-1701123.1	1132	gscsaaa(Ahd)acdAcdAgacucgcguaL96	A-1800434.1	1262	VPusdAscgdCgdAgucudGudGudTuuugcsasg	CUGCAAAAACACAGACUCGCGUU	4578
AD-953427.1	A-1700915.1	1133	csgsucg(Chd)acdTgdAaacuuuucgaL96	A-1800330.1	1263	VPusdCsgadAadAguuudCadGudGcgacgscsc	GGCGUCGCACUGAAACUUUUCGU	4579

AD-953512.1	A-1701085.1	1134	asusauu(Ahd)acdAudCacgucuuugaL96	A-1800415.1	1264	VPusdCsaadAgdAcgugdAudGudTaauauscsu	AGAUAUUAACAUCACGUCUUUGU	4580
AD-953533.1	A-1701127.1	1135	asasaac(Ahd)cadGadCucgcguugcaL96	A-1800436.1	1265	VPusdGscadAcdGcgagdTcdTgdTguuuususg	CAAAAACACAGACUCGCGUUGCA	4581
AD-953464.1	A-1700989.1	1136	csusugc(Ahd)gadTgdTgacaagccgaL96	A-1800367.1	1266	VPusdCsggdCudTgucadCadTcdTgcaagsusa	UACUUGCAGAUGUGACAAGCCGA	4582
AD-953542.1	A-1701145.1	1137	ususuuu(Uhd)uudCadGuauucuuggaL96	A-1800445.1	1267	VPusdCscadAgdAauacdTgdAadAaaaaascsc	GGUUUUUUUUCAGUAUUCUUGGU	4583
AD-953426.1	A-1700913.1	1138	asasagu(Ghd)agdTgdAccugcuuuuaL96	A-1800329.1	1268	VPusdAsaadAgdCaggudCadCudCacuuusgsc	GCAAAGUGAGUGACCUGCUUUUG	4584
AD-953515.1	A-1701091.1	1139	ususcgu(Chd)cadAcdTucugggcugaL96	A-1800418.1	1269	VPusdCsagdCcdCagaadGudTgdGacgaasasa	UUUUCGUCCAACUUCUGGGCUGU	4585
AD-953487.1	A-1701035.1	1140	asgsgac(Ahd)uudGcdTgugcuuuggaL96	A-1800390.1	1270	VPusdCscadAadGcacadGcdAadTguccusgsa	UCAGGACAUUGCUGUGCUUUGGG	4586
AD-953521.1	A-1701103.1	1141	asasauc(Ahd)gudTcdGaggaaagggaL96	A-1800424.1	1271	VPusdCsccdTudTccucdGadAcdTgauuususu	AAAAAUCAGUUCGAGGAAAGGGA	4587
AD-953425.1	A-1700911.1	1142	ususccc(Chd)aadAudCacuguggauaL96	A-1800328.1	1272	VPusdAsucdCadCagugdAudTudGgggaasgsu	ACUUCCCCAAAUCACUGUGGAUU	4588
AD-953536.1	A-1701133.1	1143	cscscuc(Uhd)ugdGadAuuggauucgaL96	A-1800439.1	1273	VPusdCsgadAudCcaaudTcdCadAgagggsasc	GUCCCUCUUGGAAUUGGAUUCGC	4589
AD-953465.1	A-1700991.1	1144	ususgca(Ghd)audGudGacaagccgaaL96	A-1800368.1	1274	VPusdTscgdGcdTugucdAcdAudCugcaasgsu	ACUUGCAGAUGUGACAAGCCGAG	4590

AD-953552.1	A-1701165.1	1145	csascgu(Chd)uudTgdTcucuagugcaL96	A-1800455.1	1275	VPusdGscadCudAgagadCadAadGacgugsasu	AUCACGUCUUUGUCUCUAGUGCA	4591
AD-953528.1	A-1701117.1	1146	gsasucc(Ghd)cadGadCguguaaaugaL96	A-1800431.1	1276	VPusdCsaudTudAcacgdTcdTgdCggaucsusu	AAGAUCCGCAGACGUGUAAAUGU	4592
AD-953519.1	A-1701099.1	1147	asasaaa(Uhd)cadGudTcgaggaaagaL96	A-1800422.1	1277	VPusdCsuudTcdCucgadAcdTgdAuuuuususu	AAAAAAAUCAGUUCGAGGAAAGG	4593
AD-953486.1	A-1701033.1	1148	usgscug(Uhd)ggdAcdTugaguugggaL96	A-1800389.1	1278	VPusdCsccdAadCucaadGudCcdAcagcasgsu	ACUGCUGUGGACUUGAGUUGGGA	4594
AD-953522.1	A-1701105.1	1149	asasggg(Ghd)cadAadAacgaaagcgaL96	A-1800425.1	1279	VPusdCsgcdTudTcguudTudTgdCcccuususc	GAAAGGGGCAAAAACGAAAGCGC	4595
AD-953530.1	A-1701121.1	1150	usgscaa(Ahd)aadCadCagacucgcgaL96	A-1800433.1	1280	VPusdCsgcdGadGucugdTgdTudTuugcasgsg	CCUGCAAAAACACAGACUCGCGU	4596
AD-953513.1	A-1701087.1	1151	ascsguc(Uhd)uudGudCucuagugcaaL96	A-1800416.1	1281	VPusdTsgcdAcdTagagdAcdAadAgacgusgsa	UCACGUCUUUGUCUCUAGUGCAG	4597
AD-953441.1	A-1700943.1	1152	gsgsgca(Ahd)aadAcdGaaagcgcaaaL96	A-1800344.1	1282	VPusdTsugdCgdCuuucdGudTudTugcccscsu	AGGGGCAAAAACGAAAGCGCAAG	4598
AD-953440.1	A-1700941.1	1153	asgsggg(Chd)aadAadAcgaaagcgcaL96	A-1800343.1	1283	VPusdGscgdCudTucgudTudTudGccccususu	AAAGGGGCAAAAACGAAAGCGCA	4599
AD-953518.1	A-1701097.1	1154	gsasaaa(Ahd)aadAudCaguucgaggaL96	A-1800421.1	1284	VPusdCscudCgdAacugdAudTudTuuuucsusu	AAGAAAAAAAAUCAGUUCGAGGA	4600
AD-953520.1	A-1701101.1	1155	asasaau(Chd)agdTudCgaggaaaggaL96	A-1800423.1	1285	VPusdCscudTudCcucgdAadCudGauuuususu	AAAAAAUCAGUUCGAGGAAAGGG	4601

AD-953532.1	A-1701125.1	1156	asasaaa(Chd)acdAgdAcucgcguugaL96	A-1800435.1	1286	VPusdCsaadCgdCgagudCudGudGuuuuusgsc	GCAAAAACACAGACUCGCGUUGC	4602
AD-953548.1	A-1701157.1	1157	ususuau(Chd)cgdTadAuaauuguggaL96	A-1800451.1	1287	VPusdCscadCadAuuaudTadCgdGauaaascsa	UGUUUAUCCGUAAUAAUUGUGGG	4603
AD-953527.1	A-1701115.1	1158	asgsauc(Chd)gcdAgdAcguguaaauaL96	A-1800430.1	1288	VPusdAsuudTadCacgudCudGcdGgaucususg	CAAGAUCCGCAGACGUGUAAAUG	4604
AD-953551.1	A-1701163.1	1159	ususaac(Ahd)ucdAcdGucuuugucuaL96	A-1800454.1	1289	VPusdAsgadCadAagacdGudGadTguuaasusa	UAUUAACAUCACGUCUUUGUCUC	4605
AD-953553.1	A-1701167.1	1160	csgsucu(Uhd)ugdTcdTcuagugcagaL96	A-1800456.1	1290	VPusdCsugdCadCuagadGadCadAagacgsusg	CACGUCUUUGUCUCUAGUGCAGU	4606
AD-953547.1	A-1701155.1	1161	gsusuua(Uhd)ccdGudAauaauugugaL96	A-1800450.1	1291	VPusdCsacdAadTuauudAcdGgdAuaaacsasg	CUGUUUAUCCGUAAUAAUUGUGG	4607
AD-953526.1	A-1701113.1	1162	ususguu(Uhd)gudAcdAagauccgcaaL96	A-1800429.1	1292	VPusdTsgcdGgdAucuudGudAcdAaacaasasu	AUUUGUUUGUACAAGAUCCGCAG	4608
AD-953549.1	A-1701159.1	1163	ususauc(Chd)gudAadTaauugugggaL96	A-1800452.1	1293	VPusdCsccdAcdAauuadTudAcdGgauaasasc	GUUUAUCCGUAAUAAUUGUGGGG	4609
AD-953534.1	A-1701129.1	1164	asascac(Ahd)gadCudCgcguugcaaaL96	A-1800437.1	1294	VPusdTsugdCadAcgcgdAgdTcdTguguususu	AAAACACAGACUCGCGUUGCAAG	4610
AD-953543.1	A-1701147.1	1165	ususuuu(Uhd)ucdAgdTauucuugguaL96	A-1800446.1	1295	VPusdAsccdAadGaauadCudGadAaaaaasasc	GUUUUUUUUCAGUAUUCUUGGUU	4611
AD-953550.1	A-1701161.1	1166	asusuaa(Chd)audCadCgucuuugucaL96	A-1800453.1	1296	VPusdGsacdAadAgacgdTgdAudGuuaausasu	AUAUUAACAUCACGUCUUUGUCU	4612

Таблица 4B. Иллюстративные немодифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A

человека

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени	Наименование антисмыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени
AD-953504.1	A-1701069.1	1297	AAAAUAGACATUGCUAUUCUA	3361-3381	A-1800407.1	1427	UAGAAUAGCAATGTCTAUUUUAU	3359-3381
AD-953481.1	A-1701023.1	1298	AGUGCUAATGTUAUUGGUGUA	2181-2201	A-1800384.1	1428	UACACCAAUAACATUAGCACUGU	2179-2201
AD-953472.1	A-1701005.1	1299	AUACAGAACGAUCGAUACAGA	1803-1823	A-1800375.1	1429	UCUGTATCGAUCGTUCUGUAUCA	1801-1823
AD-953517.1	A-1701095.1	1300	ACAGCACAACAAAUGUGAAUA	1407-1427	A-1800420.1	1430	UAUUCACAUUUGUTGTGCUGUAG	1405-1427
AD-953471.1	A-1701003.1	1301	CUGAUACAGAACGAUCGAUAA	1800-1820	A-1800374.1	1431	UTAUCGAUCGUTCTGTAUCAGUC	1798-1820
AD-953493.1	A-1701047.1	1302	GAGAAAGUGUTUUAUAUACGA	2944-2964	A-1800396.1	1432	UCGUAUAUAAAACACTUUCUCUU	2942-2964
AD-953498.1	A-1701057.1	1303	AACUAUUUAUGAGAUGUAUCA	3062-3082	A-1800401.1	1433	UGAUACAUCUCAUAAAUAGUUGA	3060-3082
AD-953467.1	A-1700995.1	1304	AAGACUGATACAGAACGAUCA	1796-1816	A-1800370.1	1434	UGAUCGTUCUGTATCAGUCUUUC	1794-1816
AD-953545.1	A-1701151.1	1305	GAGAAUUCTACAUACUAAAUA	3416-3436	A-1800448.1	1435	UAUUTAGUAUGTAGAAUUCUCUA	3414-3436
AD-953466.1	A-1700993.1	1306	AAAGACUGAUACAGAACGAUA	1795-1815	A-1800369.1	1436	UAUCGUTCUGUAUCAGUCUUUCC	1793-1815
AD-953494.1	A-1701049.1	1307	ACGGUACUTATUUAAUAUCCA	2961-2981	A-1800397.1	1437	UGGATATUAAATAAGTACCGUAU	2959-2981
AD-953470.1	A-1701001.1	1308	ACUGAUACAGAACGAUCGAUA	1799-1819	A-1800373.1	1438	UAUCGATCGUUCUGUAUCAGUCU	1797-1819
AD-953473.1	A-1701007.1	1309	CGACAGAACAGUCCUUAAUCA	1855-1875	A-1800376.1	1439	UGAUTAAGGACTGTUCUGUCGAU	1853-1875

AD-953474.1	A-1701009.1	1310	CAGAACAGTCCUUAAUCCAGA	1858-1878	A-1800377.1	1440	UCUGGATUAAGGACUGUUCUGUC	1856-1878
AD-953480.1	A-1701021.1	1311	AACAGUGCTAAUGUUAUUGGA	2178-2198	A-1800383.1	1441	UCCAAUAACAUTAGCACUGUUAA	2176-2198
AD-953503.1	A-1701067.1	1312	ACAGUCACTAGCUUAUCUUGA	3164-3184	A-1800406.1	1442	UCAAGATAAGCTAGUGACUGUCA	3162-3184
AD-953478.1	A-1701017.1	1313	CUUGCUGCTAAAUCACCGAGA	2011-2031	A-1800381.1	1443	UCUCGGTGAUUTAGCAGCAAGAA	2009-2031
AD-953540.1	A-1701141.1	1314	GAAAGUGUTUTAUAUACGGUA	2946-2966	A-1800443.1	1444	UACCGUAUAUAAAACACUUUCUC	2944-2966
AD-953500.1	A-1701061.1	1315	GCUCUCUUAUTUGUACCGGUA	3096-3116	A-1800403.1	1445	UACCGGTACAAAUAAGAGAGCAA	3094-3116
AD-953476.1	A-1701013.1	1316	UUCUUGCUGCTAAAUCACCGA	2009-2029	A-1800379.1	1446	UCGGTGAUUUAGCAGCAAGAAAA	2007-2029
AD-953492.1	A-1701045.1	1317	CACCAUUGAAACCACUAGUUA	2791-2811	A-1800395.1	1447	UAACTAGUGGUTUCAAUGGUGUG	2789-2811
AD-953495.1	A-1701051.1	1318	CGGUACUUAUTUAAUAUCCCA	2962-2982	A-1800398.1	1448	UGGGAUAUUAAAUAAGUACCGUA	2960-2982
AD-953497.1	A-1701055.1	1319	CAACUAUUTATGAGAUGUAUA	3061-3081	A-1800400.1	1449	UAUACATCUCATAAATAGUUGAA	3059-3081
AD-953535.1	A-1701131.1	1320	UAAUCCAGAAACCUGAAAUGA	1870-1890	A-1800438.1	1450	UCAUTUCAGGUTUCUGGAUUAAG	1868-1890
AD-953505.1	A-1701071.1	1321	AAAUAGACAUTGCUAUUCUGA	3362-3382	A-1800408.1	1451	UCAGAATAGCAAUGUCUAUUUUA	3360-3382
AD-953524.1	A-1701109.1	1322	AAAGCAUUTGTUUGUACAAGA	1611-1631	A-1800427.1	1452	UCUUGUACAAACAAATGCUUUCU	1609-1631
AD-953475.1	A-1701011.1	1323	CUUGGAAUTGGAUUCGCCAUA	1982-2002	A-1800378.1	1453	UAUGGCGAAUCCAAUTCCAAGAG	1980-2002
AD-953491.1	A-1701043.1	1324	ACACCAUUGAAACCACUAGUA	2790-2810	A-1800394.1	1454	UACUAGTGGUUTCAATGGUGUGA	2788-2810
AD-953436.1	A-1700933.1	1325	AACAUCACCATGCAGAUUAUA	1339-1359	A-1800339.1	1455	UAUAAUCUGCATGGUGAUGUUGG	1337-1359
AD-953502.1	A-1701065.1	1326	UGACAGUCACTAGCUUAUCUA	3162-3182	A-1800405.1	1456	UAGATAAGCUAGUGACUGUCACC	3160-3182

AD-953461.1	A-1700983.1	1327	AGUUAAACGAACGUACUUGCA	1694-1714	A-1800364.1	1457	UGCAAGTACGUTCGUTUAACUCA	1692-1714
AD-953544.1	A-1701149.1	1328	ACUAUUUATGAGAUGUAUCUA	3063-3083	A-1800447.1	1458	UAGATACAUCUCATAAAUAGUUG	3061-3083
AD-953462.1	A-1700985.1	1329	UUAAACGAACGUACUUGCAGA	1696-1716	A-1800365.1	1459	UCUGCAAGUACGUTCGUUUAACU	1694-1716
AD-953496.1	A-1701053.1	1330	GGUACUUATUTAAUAUCCCUA	2963-2983	A-1800399.1	1460	UAGGGATAUUAAATAAGUACCGU	2961-2983
AD-953516.1	A-1701093.1	1331	CGAAGUGGTGAAGUUCAUGGA	1152-1172	A-1800419.1	1461	UCCATGAACUUCACCACUUCGUG	1150-1172
AD-953483.1	A-1701027.1	1332	UGUUAUUGGUGUCUUCACUGA	2189-2209	A-1800386.1	1462	UCAGTGAAGACACCAAUAACAUU	2187-2209
AD-953499.1	A-1701059.1	1333	UUGCUCUCTUAUUUGUACCGA	3094-3114	A-1800402.1	1463	UCGGTACAAAUAAGAGAGCAAGA	3092-3114
AD-953541.1	A-1701143.1	1334	GUUUUAUATACGGUACUUAUA	2952-2972	A-1800444.1	1464	UAUAAGTACCGTATATAAAACAC	2950-2972
AD-953538.1	A-1701137.1	1335	UCACUGGATGTAUUUGACUGA	2203-2223	A-1800441.1	1465	UCAGTCAAAUACATCCAGUGAAG	2201-2223
AD-953430.1	A-1700921.1	1336	CCUCCGAAACCAUGAACUUUA	1028-1048	A-1800333.1	1466	UAAAGUTCAUGGUTUCGGAGGCC	1026-1048
AD-953485.1	A-1701031.1	1337	UAUUGGUGTCTUCACUGGAUA	2192-2212	A-1800388.1	1467	UAUCCAGUGAAGACACCAAUAAC	2190-2212
AD-953468.1	A-1700997.1	1338	AGACUGAUACAGAACGAUCGA	1797-1817	A-1800371.1	1468	UCGATCGUUCUGUAUCAGUCUUU	1795-1817
AD-953444.1	A-1700949.1	1339	UCCGCAGACGTGUAAAUGUUA	1632-1652	A-1800347.1	1469	UAACAUTUACACGTCTGCGGAUC	1630-1652
AD-953460.1	A-1700981.1	1340	GAGUUAAACGAACGUACUUGA	1693-1713	A-1800363.1	1470	UCAAGUACGUUCGTUTAACUCAA	1691-1713
AD-953539.1	A-1701139.1	1341	AGAAAGUGTUTUAUAUACGGA	2945-2965	A-1800442.1	1471	UCCGTATAUAAAACACUUUCUCU	2943-2965
AD-953484.1	A-1701029.1	1342	GUUAUUGGTGTCUUCACUGGA	2190-2210	A-1800387.1	1472	UCCAGUGAAGACACCAAUAACAU	2188-2210
AD-953457.1	A-1700975.1	1343	CUUGAGUUAAACGAACGUACA	1690-1710	A-1800360.1	1473	UGUACGTUCGUTUAACUCAAGCU	1688-1710

AD-953459.1	A-1700979.1	1344	UGAGUUAAACGAACGUACUUA	1692-1712	A-1800362.1	1474	UAAGTACGUUCGUTUAACUCAAG	1690-1712
AD-953437.1	A-1700935.1	1345	AUCACCAUGCAGAUUAUGCGA	1342-1362	A-1800340.1	1475	UCGCAUAAUCUGCAUGGUGAUGU	1340-1362
AD-953458.1	A-1700977.1	1346	UUGAGUUAAACGAACGUACUA	1691-1711	A-1800361.1	1476	UAGUACGUUCGTUTAACUCAAGC	1689-1711
AD-953453.1	A-1700967.1	1347	GCAGCUUGAGTUAAACGAACA	1686-1706	A-1800356.1	1477	UGUUCGTUUAACUCAAGCUGCCU	1684-1706
AD-953428.1	A-1700917.1	1348	CGCACUGAAACUUUUCGUCCA	648-668	A-1800331.1	1478	UGGACGAAAAGTUTCAGUGCGAC	646-668
AD-953501.1	A-1701063.1	1349	UCGGUGACAGTCACUAGCUUA	3158-3178	A-1800404.1	1479	UAAGCUAGUGACUGUCACCGAUC	3156-3178
AD-953482.1	A-1701025.1	1350	GUGCUAAUGUTAUUGGUGUCA	2182-2202	A-1800385.1	1480	UGACACCAAUAACAUTAGCACUG	2180-2202
AD-953446.1	A-1700953.1	1351	CGCAGACGTGTAAAUGUUCCA	1634-1654	A-1800349.1	1481	UGGAACAUUUACACGTCUGCGGA	1632-1654
AD-953488.1	A-1701037.1	1352	AGAGAAGAGACACAUUGUUGA	2673-2693	A-1800391.1	1482	UCAACAAUGUGTCTCTUCUCUUC	2671-2693
AD-953434.1	A-1700929.1	1353	UGAAGUUCAUGGAUGUCUAUA	1160-1180	A-1800337.1	1483	UAUAGACAUCCAUGAACUUCACC	1158-1180
AD-953546.1	A-1701153.1	1354	AAUUCUACAUACUAAAUCUCA	3419-3439	A-1800449.1	1484	UGAGAUTUAGUAUGUAGAAUUCU	3417-3439
AD-953529.1	A-1701119.1	1355	CAGACGUGTAAAUGUUCCUGA	1636-1656	A-1800432.1	1485	UCAGGAACAUUTACACGUCUGCG	1634-1656
AD-953433.1	A-1700927.1	1356	CACGAAGUGGTGAAGUUCAUA	1150-1170	A-1800336.1	1486	UAUGAACUUCACCACTUCGUGAU	1148-1170
AD-953456.1	A-1700973.1	1357	GCUUGAGUTAAACGAACGUAA	1689-1709	A-1800359.1	1487	UTACGUTCGUUTAACTCAAGCUG	1687-1709
AD-953435.1	A-1700931.1	1358	CAUCUUCAAGCCAUCCUGUGA	1251-1271	A-1800338.1	1488	UCACAGGAUGGCUTGAAGAUGUA	1249-1271
AD-953438.1	A-1700937.1	1359	CACCAUGCAGAUUAUGCGGAA	1344-1364	A-1800341.1	1489	UTCCGCAUAAUCUGCAUGGUGAU	1342-1364
AD-953452.1	A-1700965.1	1360	GGCAGCUUGAGUUAAACGAAA	1685-1705	A-1800355.1	1490	UTUCGUTUAACTCAAGCUGCCUC	1683-1705

AD-953489.1	A-1701039.1	1361	AUGUCCUCACACCAUUGAAAA	2782-2802	A-1800392.1	1491	UTUUCAAUGGUGUGAGGACAUAG	2780-2802
AD-953445.1	A-1700951.1	1362	CCGCAGACGUGUAAAUGUUCA	1633-1653	A-1800348.1	1492	UGAACATUUACACGUCUGCGGAU	1631-1653
AD-953432.1	A-1700925.1	1363	CAGAAUCATCACGAAGUGGUA	1141-1161	A-1800335.1	1493	UACCACTUCGUGATGAUUCUGCC	1139-1161
AD-953509.1	A-1701079.1	1364	GUGCUACUGUTUAUCCGUAAA	3481-3501	A-1800412.1	1494	UTUACGGAUAAACAGTAGCACCA	3479-3501
AD-953490.1	A-1701041.1	1365	UGUCCUCACACCAUUGAAACA	2783-2803	A-1800393.1	1495	UGUUTCAAUGGTGTGAGGACAUA	2781-2803
AD-953448.1	A-1700957.1	1366	CUGCAAAAACACAGACUCGCA	1653-1673	A-1800351.1	1496	UGCGAGTCUGUGUTUTUGCAGGA	1651-1673
AD-953450.1	A-1700961.1	1367	GAGGCAGCTUGAGUUAAACGA	1683-1703	A-1800353.1	1497	UCGUTUAACUCAAGCTGCCUCGC	1681-1703
AD-953443.1	A-1700947.1	1368	AUCCGCAGACGUGUAAAUGUA	1631-1651	A-1800346.1	1498	UACATUTACACGUCUGCGGAUCU	1629-1651
AD-953525.1	A-1701111.1	1369	GCAUUUGUTUGUACAAGAUCA	1614-1634	A-1800428.1	1499	UGAUCUTGUACAAACAAAUGCUU	1612-1634
AD-953523.1	A-1701107.1	1370	GAAAGCAUTUGUUUGUACAAA	1610-1630	A-1800426.1	1500	UTUGTACAAACAAAUGCUUUCUC	1608-1630
AD-953507.1	A-1701075.1	1371	UGGUGCUACUGUUUAUCCGUA	3479-3499	A-1800410.1	1501	UACGGATAAACAGTAGCACCAAU	3477-3499
AD-953451.1	A-1700963.1	1372	AGGCAGCUTGAGUUAAACGAA	1684-1704	A-1800354.1	1502	UTCGTUTAACUCAAGCUGCCUCG	1682-1704
AD-953429.1	A-1700919.1	1373	GCACUGAAACTUUUCGUCCAA	649-669	A-1800332.1	1503	UTGGACGAAAAGUTUCAGUGCGA	647-669
AD-953469.1	A-1700999.1	1374	GACUGAUACAGAACGAUCGAA	1798-1818	A-1800372.1	1504	UTCGAUCGUUCTGTATCAGUCUU	1796-1818
AD-953463.1	A-1700987.1	1375	ACGAACGUACTUGCAGAUGUA	1700-1720	A-1800366.1	1505	UACATCTGCAAGUACGUUCGUUU	1698-1720
AD-953454.1	A-1700969.1	1376	CAGCUUGAGUTAAACGAACGA	1687-1707	A-1800357.1	1506	UCGUTCGUUUAACTCAAGCUGCC	1685-1707
AD-953455.1	A-1700971.1	1377	AGCUUGAGTUAAACGAACGUA	1688-1708	A-1800358.1	1507	UACGTUCGUUUAACUCAAGCUGC	1686-1708

AD-953511.1	A-1701083.1	1378	GAUAUUAACATCACGUCUUUA	3516-3536	A-1800414.1	1508	UAAAGACGUGATGTUAAUAUCUU	3514-3536
AD-953447.1	A-1700955.1	1379	CCUGCAAAAACACAGACUCGA	1652-1672	A-1800350.1	1509	UCGAGUCUGUGTUTUTGCAGGAA	1650-1672
AD-953424.1	A-1700909.1	1380	GUGCUGGAAUTUGAUAUUCAA	125-145	A-1800327.1	1510	UTGAAUAUCAAAUTCCAGCACCG	123-145
AD-953506.1	A-1701073.1	1381	UUGGUGCUACTGUUUAUCCGA	3478-3498	A-1800409.1	1511	UCGGAUAAACAGUAGCACCAAUA	3476-3498
AD-953537.1	A-1701135.1	1382	AUUGGUGUCUTCACUGGAUGA	2193-2213	A-1800440.1	1512	UCAUCCAGUGAAGACACCAAUAA	2191-2213
AD-953477.1	A-1701015.1	1383	UCUUGCUGCUAAAUCACCGAA	2010-2030	A-1800380.1	1513	UTCGGUGAUUUAGCAGCAAGAAA	2008-2030
AD-953479.1	A-1701019.1	1384	UUGCUGCUAAAUCACCGAGCA	2012-2032	A-1800382.1	1514	UGCUCGGUGAUTUAGCAGCAAGA	2010-2032
AD-953439.1	A-1700939.1	1385	AGAUUAUGCGGAUCAAACCUA	1352-1372	A-1800342.1	1515	UAGGTUTGAUCCGCATAAUCUGC	1350-1372
AD-953431.1	A-1700923.1	1386	GGGCAGAATCAUCACGAAGUA	1138-1158	A-1800334.1	1516	UACUTCGUGAUGATUCUGCCCUC	1136-1158
AD-953442.1	A-1700945.1	1387	AUUUGUUUGUACAAGAUCCGA	1616-1636	A-1800345.1	1517	UCGGAUCUUGUACAAACAAAUGC	1614-1636
AD-953449.1	A-1700959.1	1388	CAAAAACACAGACUCGCGUUA	1656-1676	A-1800352.1	1518	UAACGCGAGUCTGTGTUUUUGCA	1654-1676
AD-953510.1	A-1701081.1	1389	UGCUACUGTUTAUCCGUAAUA	3482-3502	A-1800413.1	1519	UAUUACGGAUAAACAGUAGCACC	3480-3502
AD-953514.1	A-1701089.1	1390	ACUUUUCGTCCAACUUCUGGA	657-677	A-1800417.1	1520	UCCAGAAGUUGGACGAAAAGUUU	655-677
AD-953508.1	A-1701077.1	1391	GGUGCUACTGTUUAUCCGUAA	3480-3500	A-1800411.1	1521	UTACGGAUAAACAGUAGCACCAA	3478-3500
AD-953531.1	A-1701123.1	1392	GCAAAAACACAGACUCGCGUA	1655-1675	A-1800434.1	1522	UACGCGAGUCUGUGUTUUUGCAG	1653-1675
AD-953427.1	A-1700915.1	1393	CGUCGCACTGAAACUUUUCGA	645-665	A-1800330.1	1523	UCGAAAAGUUUCAGUGCGACGCC	643-665
AD-953512.1	A-1701085.1	1394	AUAUUAACAUCACGUCUUUGA	3517-3537	A-1800415.1	1524	UCAAAGACGUGAUGUTAAUAUCU	3515-3537

AD-953533.1	A-1701127.1	1395	AAAACACAGACUCGCGUUGCA	1658-1678	A-1800436.1	1525	UGCAACGCGAGTCTGTGUUUUUG	1656-1678
AD-953464.1	A-1700989.1	1396	CUUGCAGATGTGACAAGCCGA	1709-1729	A-1800367.1	1526	UCGGCUTGUCACATCTGCAAGUA	1707-1729
AD-953542.1	A-1701145.1	1397	UUUUUUUUCAGUAUUCUUGGA	3027-3047	A-1800445.1	1527	UCCAAGAAUACTGAAAAAAAACC	3025-3047
AD-953426.1	A-1700913.1	1398	AAAGUGAGTGACCUGCUUUUA	415-435	A-1800329.1	1528	UAAAAGCAGGUCACUCACUUUGC	413-435
AD-953515.1	A-1701091.1	1399	UUCGUCCAACTUCUGGGCUGA	661-681	A-1800418.1	1529	UCAGCCCAGAAGUTGGACGAAAA	659-681
AD-953487.1	A-1701035.1	1400	AGGACAUUGCTGUGCUUUGGA	2518-2538	A-1800390.1	1530	UCCAAAGCACAGCAATGUCCUGA	2516-2538
AD-953521.1	A-1701103.1	1401	AAAUCAGUTCGAGGAAAGGGA	1462-1482	A-1800424.1	1531	UCCCTUTCCUCGAACTGAUUUUU	1460-1482
AD-953425.1	A-1700911.1	1402	UUCCCCAAAUCACUGUGGAUA	278-298	A-1800328.1	1532	UAUCCACAGUGAUTUGGGGAAGU	276-298
AD-953536.1	A-1701133.1	1403	CCCUCUUGGAAUUGGAUUCGA	1978-1998	A-1800439.1	1533	UCGAAUCCAAUTCCAAGAGGGAC	1976-1998
AD-953465.1	A-1700991.1	1404	UUGCAGAUGUGACAAGCCGAA	1710-1730	A-1800368.1	1534	UTCGGCTUGUCACAUCUGCAAGU	1708-1730
AD-953552.1	A-1701165.1	1405	CACGUCUUTGTCUCUAGUGCA	3527-3547	A-1800455.1	1535	UGCACUAGAGACAAAGACGUGAU	3525-3547
AD-953528.1	A-1701117.1	1406	GAUCCGCAGACGUGUAAAUGA	1630-1650	A-1800431.1	1536	UCAUTUACACGTCTGCGGAUCUU	1628-1650
AD-953519.1	A-1701099.1	1407	AAAAAUCAGUTCGAGGAAAGA	1460-1480	A-1800422.1	1537	UCUUTCCUCGAACTGAUUUUUUU	1458-1480
AD-953486.1	A-1701033.1	1408	UGCUGUGGACTUGAGUUGGGA	2221-2241	A-1800389.1	1538	UCCCAACUCAAGUCCACAGCAGU	2219-2241
AD-953522.1	A-1701105.1	1409	AAGGGGCAAAAACGAAAGCGA	1483-1503	A-1800425.1	1539	UCGCTUTCGUUTUTGCCCCUUUC	1481-1503
AD-953530.1	A-1701121.1	1410	UGCAAAAACACAGACUCGCGA	1654-1674	A-1800433.1	1540	UCGCGAGUCUGTGTUTUUGCAGG	1652-1674
AD-953513.1	A-1701087.1	1411	ACGUCUUUGUCUCUAGUGCAA	3528-3548	A-1800416.1	1541	UTGCACTAGAGACAAAGACGUGA	3526-3548

AD-953441.1	A-1700943.1	1412	GGGCAAAAACGAAAGCGCAAA	1486-1506	A-1800344.1	1542	UTUGCGCUUUCGUTUTUGCCCCU	1484-1506
AD-953440.1	A-1700941.1	1413	AGGGGCAAAAACGAAAGCGCA	1484-1504	A-1800343.1	1543	UGCGCUTUCGUTUTUGCCCCUUU	1482-1504
AD-953518.1	A-1701097.1	1414	GAAAAAAAAUCAGUUCGAGGA	1456-1476	A-1800421.1	1544	UCCUCGAACUGAUTUTUUUUCUU	1454-1476
AD-953520.1	A-1701101.1	1415	AAAAUCAGTUCGAGGAAAGGA	1461-1481	A-1800423.1	1545	UCCUTUCCUCGAACUGAUUUUUU	1459-1481
AD-953532.1	A-1701125.1	1416	AAAAACACAGACUCGCGUUGA	1657-1677	A-1800435.1	1546	UCAACGCGAGUCUGUGUUUUUGC	1655-1677
AD-953548.1	A-1701157.1	1417	UUUAUCCGTAAUAAUUGUGGA	3490-3510	A-1800451.1	1547	UCCACAAUUAUTACGGAUAAACA	3488-3510
AD-953527.1	A-1701115.1	1418	AGAUCCGCAGACGUGUAAAUA	1629-1649	A-1800430.1	1548	UAUUTACACGUCUGCGGAUCUUG	1627-1649
AD-953551.1	A-1701163.1	1419	UUAACAUCACGUCUUUGUCUA	3520-3540	A-1800454.1	1549	UAGACAAAGACGUGATGUUAAUA	3518-3540
AD-953553.1	A-1701167.1	1420	CGUCUUUGTCTCUAGUGCAGA	3529-3549	A-1800456.1	1550	UCUGCACUAGAGACAAAGACGUG	3527-3549
AD-953547.1	A-1701155.1	1421	GUUUAUCCGUAAUAAUUGUGA	3489-3509	A-1800450.1	1551	UCACAATUAUUACGGAUAAACAG	3487-3509
AD-953526.1	A-1701113.1	1422	UUGUUUGUACAAGAUCCGCAA	1618-1638	A-1800429.1	1552	UTGCGGAUCUUGUACAAACAAAU	1616-1638
AD-953549.1	A-1701159.1	1423	UUAUCCGUAATAAUUGUGGGA	3491-3511	A-1800452.1	1553	UCCCACAAUUATUACGGAUAAAC	3489-3511
AD-953534.1	A-1701129.1	1424	AACACAGACUCGCGUUGCAAA	1660-1680	A-1800437.1	1554	UTUGCAACGCGAGTCTGUGUUUU	1658-1680
AD-953543.1	A-1701147.1	1425	UUUUUUUCAGTAUUCUUGGUA	3028-3048	A-1800446.1	1555	UACCAAGAAUACUGAAAAAAAAC	3026-3048
AD-953550.1	A-1701161.1	1426	AUUAACAUCACGUCUUUGUCA	3519-3539	A-1800453.1	1556	UGACAAAGACGTGAUGUUAAUAU	3517-3539

Таблица 5А. Иллюстративные модифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A крысы. Последовательность-мишень мРНК относится к последовательности-мишени у крысы; соответствующая последовательность-мишень человека может отличаться.

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Наименование антисмыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	последовательность-мишень мРНК	SEQ ID NO: (мРНК-мишень)
AD-579911.1	A-1110768.1	1557	csgsgaa(Ahd)CfuUfUfUfcguccaacsusa	A-1100967.1	1644	VPusAfsguuGfgAfCfgaaaAfgUfuuccgsusg	CACGGAAACUUUUCGUCCAACUU	4613
AD-579912.1	A-1110769.1	1558	gsgsaaa(Chd)UfuUfUfCfguccaacususa	A-1100969.1	1645	VPusAfsaguUfgGfAfcgaaAfaGfuuuccsgsu	ACGGAAACUUUUCGUCCAACUUC	4614
AD-579913.1	A-1110770.1	1559	csgsaca(Ghd)AfaCfAfGfuccuuaauscsa	A-1102172.1	1646	VPusGfsauuAfaGfGfacugUfuCfugucgsasc	GUCGACAGAACAGUCCUUAAUCC	4615
AD-579914.1	A-1110771.1	1560	csusgcu(Ahd)AfuGfUfUfauuggugucscsa	A-1102638.1	1647	VPusGfsacaCfcAfAfuaacAfuUfagcagsasg	CUCUGCUAAUGUUAUUGGUGUCU	4616
AD-579915.1	A-1110772.1	1561	uscscga(Ghd)AfuAfUfUfccguaguascsa	A-1103944.1	1648	VPusGfsuacUfaCfGfgaauAfuCfucggasasa	UUUCCGAGAUAUUCCGUAGUACA	4617
AD-579916.1	A-1110773.1	1562	csgsaga(Uhd)AfuUfCfCfguaguacasusa	A-1103888.1	1649	VPusAfsuguAfcUfAfcggaAfuAfucucgsgsa	UCCGAGAUAUUCCGUAGUACAUA	4618
AD-579917.1	A-1110774.1	1563	gscsacg(Ghd)AfaAfCfUfuuucguccsasa	A-1100961.1	1650	VPusUfsggaCfgAfAfaaguUfuCfcgugcsasa	UUGCACGGAAACUUUUCGUCCAA	4619
AD-579918.1	A-1110775.1	1564	csascgg(Ahd)AfaCfUfUfuucguccasasa	A-1100963.1	1651	VPusUfsuggAfcGfAfaaagUfuUfccgugscsa	UGCACGGAAACUUUUCGUCCAAC	4620
AD-579919.1	A-1110776.1	1565	gsasgau(Ahd)UfuCfCfGfuaguacausasa	A-1103889.1	1652	VPusUfsaugUfaCfUfacggAfaUfaucucsgsg	CCGAGAUAUUCCGUAGUACAUAU	4621
AD-579921.1	A-1110778.1	1566	ususguu(Uhd)GfuCfCfAfagauccgcsasa	A-1101976.1	1653	VPusUfsgcgGfaUfCfuuggAfcAfaacaasasu	AUUUGUUUGUCCAAGAUCCGCAG	4622
AD-579922.1	A-1110779.1	1567	ascsgga(Ahd)AfcUfUfUfucguccaascsa	A-1100965.1	1654	VPusGfsuugGfaCfGfaaaaGfuUfuccgusgsc	GCACGGAAACUUUUCGUCCAACU	4623
AD-579923.1	A-1110780.1	1568	asuscau(Ghd)CfgGfAfUfcaaaccucsasa	A-1101742.1	1655	VPusUfsgagGfuUfUfgaucCfgCfaugauscsu	AGAUCAUGCGGAUCAAACCUCAC	4624
AD-579924.1	A-1110781.1	1569	asusgcg(Ghd)AfuCfAfAfaccucaccsasa	A-1101659.1	1656	VPusUfsgguGfaGfGfuuugAfuCfcgcausgsa	UCAUGCGGAUCAAACCUCACCAA	4625
AD-579925.1	A-1110782.1	1570	gsasuca(Uhd)GfcGfGfAfucaaaccuscsa	A-1101740.1	1657	VPusGfsaggUfuUfGfauccGfcAfugaucsusg	CAGAUCAUGCGGAUCAAACCUCA	4626

AD-579926.1	A-1110783.1	1571	ususugu(Uhd)UfgUfCfCfaagauccgscsa	A-1101974.1	1658	VPusGfscggAfuCfUfuggaCfaAfacaaasusg	CAUUUGUUUGUCCAAGAUCCGCA	4627
AD-579927.1	A-1110784.1	1572	gsasucg(Ghd)UfgAfCfAfgucacuagscsa	A-1103783.1	1659	VPusGfscuaGfuGfAfcuguCfaCfcgaucsusg	CAGAUCGGUGACAGUCACUAGCU	4628
AD-579929.1	A-1110786.1	1573	asasgau(Chd)CfgCfAfGfacguguaasasa	A-1101968.1	1660	VPusUfsuuaCfaCfGfucugCfgGfaucuusgsg	CCAAGAUCCGCAGACGUGUAAAU	4629
AD-579930.1	A-1110787.1	1574	usgsucc(Ahd)AfgAfUfCfcgcagacgsusa	A-1101986.1	1661	VPusAfscguCfuGfCfggauCfuUfggacasasa	UUUGUCCAAGAUCCGCAGACGUG	4630
AD-579931.1	A-1110788.1	1575	asuscac(Ghd)UfcUfUfUfgucucuagsasa	A-1103887.1	1662	VPusUfscuaGfaGfAfcaaaGfaCfgugausgsu	ACAUCACGUCUUUGUCUCUAGAG	4631
AD-579932.1	A-1110789.1	1576	usgsaaa(Chd)CfaUfGfAfacuuucugscsa	A-1101283.1	1663	VPusGfscagAfaAfGfuucaUfgGfuuucasgsa	UCUGAAACCAUGAACUUUCUGCU	4632
AD-579933.1	A-1110790.1	1577	ususguc(Uhd)CfuAfGfAfgcaguuuuscsa	A-1103908.1	1664	VPusGfsaaaAfcUfGfcucuAfgAfgacaasasg	CUUUGUCUCUAGAGCAGUUUUCC	4633
AD-579934.1	A-1110791.1	1578	csascuu(Chd)CfaGfAfAfacacgacasasa	A-1102962.1	1665	VPusUfsuguCfgUfGfuuucUfgGfaagugsasg	CUCACUUCCAGAAACACGACAAA	4634
AD-579935.1	A-1110792.1	1579	usgsaaa(Uhd)CfuGfUfGfuuuccaauscsa	A-1103728.1	1666	VPusGfsauuGfgAfAfacacAfgAfuuucasusa	UAUGAAAUCUGUGUUUCCAAUCU	4635
AD-579936.1	A-1110793.1	1580	gsasaau(Chd)UfgUfGfUfuuccaaucsusa	A-1103730.1	1667	VPusAfsgauUfgGfAfaacaCfaGfauuucsasu	AUGAAAUCUGUGUUUCCAAUCUC	4636
AD-579937.1	A-1110794.1	1581	ususugu(Chd)UfcUfAfGfagcaguuususa	A-1103906.1	1668	VPusAfsaaCfuGfCfucuaGfaGfacaaasgsa	UCUUUGUCUCUAGAGCAGUUUUC	4637
AD-579938.1	A-1110795.1	1582	usgsucu(Chd)UfaGfAfGfcaguuuucscsa	A-1103910.1	1669	VPusGfsgaaAfaCfUfgcucUfaGfagacasasa	UUUGUCUCUAGAGCAGUUUUCCG	4638
AD-579939.1	A-1110796.1	1583	asascug(Uhd)AfuUfGfUfuuuacgcususa	A-1100541.1	1670	VPusAfsagcGfuAfAfaacaAfuAfcaguususa	UAAACUGUAUUGUUUUACGCUUU	4639
AD-579940.1	A-1110797.1	1584	ascsugu(Ahd)UfuGfUfUfuuacgcuususa	A-1100543.1	1671	VPusAfsaagCfgUfAfaaacAfaUfacagususu	AAACUGUAUUGUUUUACGCUUUA	4640
AD-579941.1	A-1110798.1	1585	csusgua(Uhd)UfgUfUfUfuacgcuuusasa	A-1100545.1	1672	VPusUfsaaaGfcGfUfaaaaCfaAfuacagsusu	AACUGUAUUGUUUUACGCUUUAA	4641
AD-579942.1	A-1110799.1	1586	usgsuau(Uhd)GfuUfUfUfacgcuuuasasa	A-1100547.1	1673	VPusUfsuaaAfgCfGfuaaaAfcAfauacasgsu	ACUGUAUUGUUUUACGCUUUAAU	4642
AD-579943.1	A-1110800.1	1587	asususga(Ahd)AfcCfAfCfuaauucugsusa	A-1103504.1	1674	VPusAfscagAfaUfUfagugGfuUfucaausgsg	CCAUUGAAACCACUAAUUCUGUC	4643

AD-579944.1	A-1110801.1	1588	ascsuua(Uhd)UfuAfAfUfagcccuuususa	A-1103594.1	1675	VPusAfsaaaGfgGfCfuauuAfaAfuaagusasc	GUACUUAUUUAAUAGCCCUUUUU	4644
AD-579945.1	A-1110802.1	1589	uscsucu(Ahd)GfaGfCfAfguuuuccgsasa	A-1103914.1	1676	VPusUfscggAfaAfAfcugcUfcUfagagascsa	UGUCUCUAGAGCAGUUUUCCGAG	4645
AD-579946.1	A-1110803.1	1590	cscsgag(Ahd)UfaUfUfCfcguaguacsasa	A-1103946.1	1677	VPusUfsguaCfuAfCfggaaUfaUfcucggsasa	UUCCGAGAUAUUCCGUAGUACAU	4646
AD-579947.1	A-1110804.1	1591	uscsugg(Ghd)AfuUfUfGfauauucaasasa	A-1100511.1	1678	VPusUfsuugAfaUfAfucaaAfuCfccagasgsc	GCUCUGGGAUUUGAUAUUCAAAC	4647
AD-579948.1	A-1110805.1	1592	ususcac(Uhd)GfgAfUfAfuguuugacsusa	A-1102658.1	1679	VPusAfsgucAfaAfCfauauCfcAfgugaasgsa	UCUUCACUGGAUAUGUUUGACUG	4648
AD-579949.1	A-1110806.1	1593	gsgscuc(Ahd)CfuUfCfCfCfagaaacacsgsa	A-1102954.1	1680	VPusCfsgugUfuUfCfuggaAfgUfgagccsasa	UUGGCUCACUUCCAGAAACACGA	4649
AD-579950.1	A-1110807.1	1594	csususcc(Ahd)GfaAfAfCfCfacgacaaascsa	A-1102966.1	1681	VPusGfsuuuGfuCfGfuguuUfcUfggaagsusg	CACUUCCAGAAACACGACAAACC	4650
AD-579951.1	A-1110808.1	1595	gsascca(Uhd)UfgAfAfAfccacuaaususa	A-1103496.1	1682	VPusAfsauuAfgUfGfguuuCfaAfuggucsusg	CAGACCAUUGAAACCACUAAUUC	4651
AD-579953.1	A-1110810.1	1596	asgsuca(Chd)UfaGfCfUfuguccugasgsa	A-1103805.1	1683	VPusCfsucaGfgAfCfaagcUfaGfugacusgsu	ACAGUCACUAGCUUGUCCUGAGA	4652
AD-579954.1	A-1110811.1	1597	ascscac(Ahd)CfaUfUfCfcuuugaaasusa	A-1103837.1	1684	VPusAfsuuuCfaAfAfggaaUfgUfguggusgsg	CCACCACACAUUCCUUUGAAAUA	4653
AD-579955.1	A-1110812.1	1598	ascscgg(Ahd)AfaGfAfCfcgauuaacscsa	A-1102128.1	1685	VPusGfsguuAfaUfCfggucUfuUfccggusgsa	UCACCGGAAAGACCGAUUAACCA	4654
AD-579956.1	A-1110813.1	1599	asgsacc(Ghd)AfuUfAfAfccaugucascsa	A-1102142.1	1686	VPusGfsugaCfaUfGfguuaAfuCfggucususu	AAAGACCGAUUAACCAUGUCACC	4655
AD-579957.1	A-1110814.1	1600	csususca(Chd)UfgGfAfUfauguuugascsa	A-1102656.1	1687	VPusGfsucaAfaCfAfuaucCfaGfugaagsasc	GUCUUCACUGGAUAUGUUUGACU	4656
AD-579958.1	A-1110815.1	1601	ususggc(Uhd)CfaCfUfUfccagaaacsasa	A-1102950.1	1688	VPusUfsguuUfcUfGfgaagUfgAfgccaascsg	CGUUGGCUCACUUCCAGAAACAC	4657
AD-579959.1	A-1110816.1	1602	csuscac(Uhd)UfcCfAfGfaaacacgascsa	A-1102958.1	1689	VPusGfsucgUfgUfUfucugGfaAfgugagscsc	GGCUCACUUCCAGAAACACGACA	4658
AD-579960.1	A-1110817.1	1603	gsusgac(Ahd)GfuCfAfCfuagcuuguscsa	A-1103795.1	1690	VPusGfsacaAfgCfUfaggAfcUfgucacscsg	CGGUGACAGUCACUAGCUUGUCC	4659
AD-579961.1	A-1110818.1	1604	gsuscuc(Uhd)AfgAfGfCfaguuuccsgsa	A-1103912.1	1691	VPusCfsggaAfaAfCfugcuCfuAfgagacsasa	UUGUCUCUAGAGCAGUUUUCCGA	4660

AD-579962.1	A-1110819.1	1605	csuscua(Ghd)AfgCfAfGfuuuuccgasgsa	A-1103916.1	1692	VPusCfsucgGfaAfAfacugCfuCfuagagsasc	GUCUCUAGAGCAGUUUUCCGAGA	4661
AD-579963.1	A-1110820.1	1606	gsususuu(Chd)CfgAfGfAfuauuccgusasa	A-1103936.1	1693	VPusUfsacgGfaAfUfaucuCfgGfaaaacsusg	CAGUUUUCCGAGAUAUUCCGUAG	4662
AD-579964.1	A-1110821.1	1607	ususccg(Ahd)GfaUfAfUfuccguagusasa	A-1103942.1	1694	VPusUfsacuAfcGfGfaauaUfcUfcggaasasa	UUUUCCGAGAUAUUCCGUAGUAC	4663
AD-579965.1	A-1110822.1	1608	ususaaa(Chd)UfgUfAfUfuguuuuacsgsa	A-1100535.1	1695	VPusCfsguaAfaAfCfaauaCfaGfuuuaasgsa	UCUUAAACUGUAUUGUUUUACGC	4664
AD-579966.1	A-1110823.1	1609	asasacu(Ghd)UfaUfUfGfuuuuacgcsusa	A-1100539.1	1696	VPusAfsgcgUfaAfAfacaaUfaCfaguuusasa	UUAAACUGUAUUGUUUUACGCUU	4665
AD-579967.1	A-1110824.1	1610	gsasuuc(Ghd)CfcAfUfUfuucuuauasusa	A-1102468.1	1697	VPusAfsuauAfaGfAfaaauGfgCfgaaucscsa	UGGAUUCGCCAUUUUCUUAUAUU	4666
AD-579968.1	A-1110825.1	1611	uscsacu(Ghd)GfaUfAfUfguuugacusgsa	A-1102660.1	1698	VPusCfsaguCfaAfAfcauaUfcCfagugasasg	CUUCACUGGAUAUGUUUGACUGC	4667
AD-579969.1	A-1110826.1	1612	gsusugg(Chd)UfcAfCfUfuccagaaascsa	A-1102948.1	1699	VPusGfsuuuCfuGfGfaaguGfaGfccaacsgsu	ACGUUGGCUCACUUCCAGAAACA	4668
AD-579970.1	A-1110827.1	1613	ascsuuc(Chd)AfgAfAfAfcacgacaasasa	A-1102964.1	1700	VPusUfsuugUfcGfUfguuuCfuGfgaagusgsa	UCACUUCCAGAAACACGACAAAC	4669
AD-579971.1	A-1110828.1	1614	usascuu(Ahd)UfuUfAfAfuagcccuususa	A-1103592.1	1701	VPusAfsaagGfgCfUfauuaAfaUfaaguascsc	GGUACUUAUUUAAUAGCCCUUUU	4670
AD-579972.1	A-1110829.1	1615	asgsagc(Ahd)GfuUfUfUfccgagauasusa	A-1103924.1	1702	VPusAfsuauCfuCfGfgaaaAfcUfgcucusasg	CUAGAGCAGUUUUCCGAGAUAUU	4671
AD-579973.1	A-1110830.1	1616	usgsgga(Uhd)UfuGfAfUfuucaaacscsa	A-1100515.1	1703	VPusGfsguuUfgAfAfuaucAfaAfucccasgsa	UCUGGGAUUUGAUAUUCAAACCU	4672
AD-579974.1	A-1110831.1	1617	gsgsgau(Uhd)UfgAfUfAfuucaaaccsusa	A-1100517.1	1704	VPusAfsgguUfuGfAfauauCfaAfaucccsasg	CUGGGAUUUGAUAUUCAAACCUC	4673
AD-579975.1	A-1110832.1	1618	gsasuuu(Ghd)AfuAfUfUfcaaaccucsusa	A-1100521.1	1705	VPusAfsgagGfuUfUfgaauAfuCfaaaucscsc	GGGAUUUGAUAUUCAAACCUCUU	4674
AD-579976.1	A-1110833.1	1619	usasaac(Uhd)GfuAfUfUfguuuuacgscsa	A-1100537.1	1706	VPusGfscguAfaAfAfcaauAfcAfguuuasasg	CUUAAACUGUAUUGUUUUACGCU	4675
AD-579977.1	A-1110834.1	1620	uscsacc(Ghd)GfaAfAfGfaccgauuasasa	A-1102124.1	1707	VPusUfsuaaUfcGfGfucuUfcCfggugasgsa	UCUCACCGGAAAGACCGAUUAAC	4676
AD-579978.1	A-1110835.1	1621	csasccg(Ghd)AfaAfGfAfccgauuaascsa	A-1102126.1	1708	VPusGfsuuaAfuCfGfgucuUfuCfcggugsasg	CUCACCGGAAAGACCGAUUAACC	4677

AD-579979.1	A-1110836.1	1622	cscsgga(Ahd)AfgAfCfCfgauuaaccsasa	A-1102130.1	1709	VPusUfsgguUfaAfUfcgguCfuUfuccggsusg	CACCGGAAAGACCGAUUAACCAU	4678
AD-579980.1	A-1110837.1	1623	gsasacu(Ghd)GfaUfUfCfgccauuuuscsa	A-1102456.1	1710	VPusGfsaaaAfuGfGfcgaaUfcCfaguucscsa	UGGAACUGGAUUCGCCAUUUUCU	4679
AD-579981.1	A-1110838.1	1624	csascug(Ghd)AfuAfUfGfuuugacugscsa	A-1102662.1	1711	VPusGfscagUfcAfAfacauAfuCfcagugsasa	UUCACUGGAUAUGUUUGACUGCU	4680
AD-579982.1	A-1110839.1	1625	gsgsacc(Uhd)UfgUfGfUfgaucagacscsa	A-1103464.1	1712	VPusGfsgucUfgAfUfcacaCfaAfgguccsusc	GAGGACCUUGUGUGAUCAGACCA	4681
AD-579983.1	A-1110840.1	1626	uscsaga(Chd)CfaUfUfGfaaaccacusasa	A-1103490.1	1713	VPusUfsaguGfgUfUfucaaUfgGfucugasusc	GAUCAGACCAUUGAAACCACUAA	4682
AD-579984.1	A-1110841.1	1627	csasuug(Ahd)AfaCfCfAfcuaauucusgsa	A-1103502.1	1714	VPusCfsagaAfuUfAfguggUfuUfcaaugsgsu	ACCAUUGAAACCACUAAUUCUGU	4683
AD-579985.1	A-1110842.1	1628	csusaga(Ghd)CfaGfUfUfuuccgagasusa	A-1103920.1	1715	VPusAfsucuCfgGfAfaaacUfgCfucuagsasg	CUCUAGAGCAGUUUUCCGAGAUA	4684
AD-579986.1	A-1110843.1	1629	usasgag(Chd)AfgUfUfUfuccgagausasa	A-1103922.1	1716	VPusUfsaucUfcGfGfaaaaCfuGfcucuasgsa	UCUAGAGCAGUUUUCCGAGAUAU	4685
AD-579987.1	A-1110844.1	1630	asgsuuu(Uhd)CfcGfAfGfauauuccgsusa	A-1103934.1	1717	VPusAfscggAfaUfAfucucGfgAfaaacusgsc	GCAGUUUUCCGAGAUAUUCCGUA	4686
AD-579988.1	A-1110845.1	1631	gscsgga(Uhd)CfaAfAfCfcucaccaasasa	A-1101748.1	1718	VPusUfsuugGfuGfAfgguuUfgAfuccgcsasu	AUGCGGAUCAAACCUCACCAAAG	4687
AD-579989.1	A-1110846.1	1632	asgscau(Uhd)UfgUfUfUfguccaagasusa	A-1101962.1	1719	VPusAfsucuUfgGfAfcaaaCfaAfaugcususu	AAAGCAUUUGUUUGUCCAAGAUC	4688
AD-579990.1	A-1110847.1	1633	uscsuca(Chd)CfgGfAfAfagaccgaususa	A-1102120.1	1720	VPusAfsaucGfgUfCfuuucCfgGfugagasgsg	CCUCUCACCGGAAAGACCGAUUA	4689
AD-579992.1	A-1110849.1	1634	uscsuag(Ahd)GfcAfGfUfuuuccgagsasa	A-1103918.1	1721	VPusUfscucGfgAfAfaacuGfcUfcuagasgsa	UCUCUAGAGCAGUUUUCCGAGAU	4690
AD-579993.1	A-1110850.1	1635	asusugc(Ahd)CfgGfAfAfacuuuucgsusa	A-1100955.1	1722	VPusAfscgaAfaAfGfuuucCfgUfgcaauscsc	GGAUUGCACGGAAACUUUUCGUC	4691
AD-579995.1	A-1110852.1	1636	gscsucu(Ghd)GfgAfUfUfufugauauucsasa	A-1100507.1	1723	VPusUfsgaaUfaUfCfaaauCfcCfagagcsasc	GUGCUCUGGGAUUUGAUAUUCAA	4692
AD-579996.1	A-1110853.1	1637	usgsagc(Chd)UfuGfUfUfcagagcggsasa	A-1101930.1	1724	VPusUfsccgCfuCfUfgaacAfaGfgcucascsa	UGUGAGCCUUGUUCAGAGCGGAG	4693
AD-579997.1	A-1110854.1	1638	asgsccu(Uhd)GfuUfCfAfgagcggagsasa	A-1101934.1	1725	VPusUfscucCfgCfUfcugaAfcAfaggcuscsa	UGAGCCUUGUUCAGAGCGGAGAA	4694

AD-579998.1	A-1110855.1	1639	csasuuu(Ghd)UfuUfGfUfccaagaucscsa	A-1101966.1	1726	VPusGfsgauCfuUfGfgacaAfaCfaaaugscsu	AGCAUUUGUUUGUCCAAGAUCCG	4695
AD-579999.1	A-1110856.1	1640	gsgsaaa(Ghd)AfcCfGfAfuuaaccausgsa	A-1102134.1	1727	VPusCfsaugGfuUfAfaucgGfuCfuuuccsgsg	CCGGAAAGACCGAUUAACCAUGU	4696
AD-580000.1	A-1110857.1	1641	gsasaag(Ahd)CfcGfAfUfuaaccaugsusa	A-1102136.1	1728	VPusAfscauGfgUfUfaaucGfgUfcuuucscsg	CGGAAAGACCGAUUAACCAUGUC	4697
AD-580001.1	A-1110858.1	1642	asasgac(Chd)GfaUfUfAfaccaugucsasa	A-1102140.1	1729	VPusUfsgacAfuGfGfuuaaUfcGfgucuususc	GAAAGACCGAUUAACCAUGUCAC	4698
AD-580002.1	A-1110859.1	1643	gsasccg(Ahd)UfuAfAfCfcaugucacscsa	A-1102144.1	1730	VPusGfsgugAfcAfUfgguuAfaUfcggucsusu	AAGACCGAUUAACCAUGUCACCA	4699

Таблица 5B. Иллюстративные немодифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A крысы

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени	Наименование антисмыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени
AD-579911.1	A-1110768.1	1731	CGGAAACUUUUCGUCCAACUA	631-651	A-1100967.1	1818	UAGUUGGACGAAAAGUUUCCGUG	629-651
AD-579912.1	A-1110769.1	1732	GGAAACUUUUCGUCCAACUUA	632-652	A-1100969.1	1819	UAAGUUGGACGAAAAGUUUCCGU	630-652
AD-579913.1	A-1110770.1	1733	CGACAGAACAGUCCUUAAUCA	1689-1709	A-1102172.1	1820	UGAUUAAGGACUGUUCUGUCGAC	1687-1709
AD-579914.1	A-1110771.1	1734	CUGCUAAUGUUAUUGGUGUCA	2020-2040	A-1102638.1	1821	UGACACCAAUAACAUUAGCAGAG	2018-2040
AD-579915.1	A-1110772.1	1735	UCCGAGAUAUUCCGUAGUACA	3364-3384	A-1103944.1	1822	UGUACUACGGAAUAUCUCGGAAA	3362-3384
AD-579916.1	A-1110773.1	1736	CGAGAUAUUCCGUAGUACAUA	3366-3386	A-1103888.1	1823	UAUGUACUACGGAAUAUCUCGGA	3364-3386
AD-579917.1	A-1110774.1	1737	GCACGGAAACUUUUCGUCCAA	628-648	A-1100961.1	1824	UUGGACGAAAAGUUUCCGUGCAA	626-648
AD-579918.1	A-1110775.1	1738	CACGGAAACUUUUCGUCCAAA	629-649	A-1100963.1	1825	UUUGGACGAAAAGUUUCCGUGCA	627-649

AD-579919.1	A-1110776.1	1739	GAGAUAUUCCGUAGUACAUAA	3367-3387	A-1103889.1	1826	UUAUGUACUACGGAAUAUCUCGG	3365-3387
AD-579921.1	A-1110778.1	1740	UUGUUUGUCCAAGAUCCGCAA	1468-1488	A-1101976.1	1827	UUGCGGAUCUUGGACAAACAAAU	1466-1488
AD-579922.1	A-1110779.1	1741	ACGGAAACUUUUCGUCCAACA	630-650	A-1100965.1	1828	UGUUGGACGAAAAGUUUCCGUGC	628-650
AD-579923.1	A-1110780.1	1742	AUCAUGCGGAUCAAACCUCAA	1327-1347	A-1101742.1	1829	UUGAGGUUUGAUCCGCAUGAUCU	1325-1347
AD-579924.1	A-1110781.1	1743	AUGCGGAUCAAACCUCACCAA	1330-1350	A-1101659.1	1830	UUGGUGAGGUUUGAUCCGCAUGA	1328-1350
AD-579925.1	A-1110782.1	1744	GAUCAUGCGGAUCAAACCUCA	1326-1346	A-1101740.1	1831	UGAGGUUUGAUCCGCAUGAUCUG	1324-1346
AD-579926.1	A-1110783.1	1745	UUUGUUUGUCCAAGAUCCGCA	1467-1487	A-1101974.1	1832	UGCGGAUCUUGGACAAACAAAUG	1465-1487
AD-579927.1	A-1110784.1	1746	GAUCGGUGACAGUCACUAGCA	2972-2992	A-1103783.1	1833	UGCUAGUGACUGUCACCGAUCUG	2970-2992
AD-579929.1	A-1110786.1	1747	AAGAUCCGCAGACGUGUAAAA	1478-1498	A-1101968.1	1834	UUUUACACGUCUGCGGAUCUUGG	1476-1498
AD-579930.1	A-1110787.1	1748	UGUCCAAGAUCCGCAGACGUA	1473-1493	A-1101986.1	1835	UACGUCUGCGGAUCUUGGACAAA	1471-1493
AD-579931.1	A-1110788.1	1749	AUCACGUCUUUGUCUCUAGAA	3337-3357	A-1103887.1	1836	UUCUAGAGACAAAGACGUGAUGU	3335-3357
AD-579932.1	A-1110789.1	1750	UGAAACCAUGAACUUUCUGCA	1008-1028	A-1101283.1	1837	UGCAGAAAGUUCAUGGUUUCAGA	1006-1028
AD-579933.1	A-1110790.1	1751	UUGUCUCUAGAGCAGUUUUCA	3346-3366	A-1103908.1	1838	UGAAAACUGCUCUAGAGACAAAG	3344-3366
AD-579934.1	A-1110791.1	1752	CACUUCCAGAAACACGACAAA	2222-2242	A-1102962.1	1839	UUUGUCGUGUUUCUGGAAGUGAG	2220-2242
AD-579935.1	A-1110792.1	1753	UGAAAUCUGUGUUUCCAAUCA	2941-2961	A-1103728.1	1840	UGAUUGGAAACACAGAUUUCAUA	2939-2961
AD-579936.1	A-1110793.1	1754	GAAAUCUGUGUUUCCAAUCUA	2942-2962	A-1103730.1	1841	UAGAUUGGAAACACAGAUUUCAU	2940-2962
AD-579937.1	A-1110794.1	1755	UUUGUCUCUAGAGCAGUUUUA	3345-3365	A-1103906.1	1842	UAAAACUGCUCUAGAGACAAAGA	3343-3365

AD-579938.1	A-1110795.1	1756	UGUCUCUAGAGCAGUUUUCCA	3347-3367	A-1103910.1	1843	UGGAAAACUGCUCUAGAGACAAA	3345-3367
AD-579939.1	A-1110796.1	1757	AACUGUAUUGUUUUACGCUUA	167-187	A-1100541.1	1844	UAAGCGUAAAACAAUACAGUUUA	165-187
AD-579940.1	A-1110797.1	1758	ACUGUAUUGUUUUACGCUUUA	168-188	A-1100543.1	1845	UAAAGCGUAAAACAAUACAGUUU	166-188
AD-579941.1	A-1110798.1	1759	CUGUAUUGUUUUACGCUUUAA	169-189	A-1100545.1	1846	UUAAAGCGUAAAACAAUACAGUU	167-189
AD-579942.1	A-1110799.1	1760	UGUAUUGUUUUACGCUUUAAA	170-190	A-1100547.1	1847	UUUAAAGCGUAAAACAAUACAGU	168-190
AD-579943.1	A-1110800.1	1761	AUUGAAACCACUAAUUCUGUA	2611-2631	A-1103504.1	1848	UACAGAAUUAGUGGUUUCAAUGG	2609-2631
AD-579944.1	A-1110801.1	1762	ACUUAUUUAAUAGCCCUUUUA	2764-2784	A-1103594.1	1849	UAAAAGGGCUAUUAAAUAAGUAC	2762-2784
AD-579945.1	A-1110802.1	1763	UCUCUAGAGCAGUUUUCCGAA	3349-3369	A-1103914.1	1850	UUCGGAAAACUGCUCUAGAGACA	3347-3369
AD-579946.1	A-1110803.1	1764	CCGAGAUAUUCCGUAGUACAA	3365-3385	A-1103946.1	1851	UUGUACUACGGAAUAUCUCGGAA	3363-3385
AD-579947.1	A-1110804.1	1765	UCUGGGAUUUGAUAUUCAAAA	129-149	A-1100511.1	1852	UUUUGAAUAUCAAAUCCCAGAGC	127-149
AD-579948.1	A-1110805.1	1766	UUCACUGGAUAUGUUUGACUA	2040-2060	A-1102658.1	1853	UAGUCAAACAUAUCCAGUGAAGA	2038-2060
AD-579949.1	A-1110806.1	1767	GGCUCACUUCCAGAAACACGA	2218-2238	A-1102954.1	1854	UCGUGUUUCUGGAAGUGAGCCAA	2216-2238
AD-579950.1	A-1110807.1	1768	CUUCCAGAAACACGACAAACA	2224-2244	A-1102966.1	1855	UGUUUGUCGUGUUUCUGGAAGUG	2222-2244
AD-579951.1	A-1110808.1	1769	GACCAUUGAAACCACUAAUUA	2607-2627	A-1103496.1	1856	UAAUUAGUGGUUUCAAUGGUCUG	2605-2627
AD-579953.1	A-1110810.1	1770	AGUCACUAGCUUGUCCUGAGA	2982-3002	A-1103805.1	1857	UCUCAGGACAAGCUAGUGACUGU	2980-3002
AD-579954.1	A-1110811.1	1771	ACCACACAUUCCUUUGAAAUA	3049-3069	A-1103837.1	1858	UAUUUCAAAGGAAUGUGUGGUGG	3047-3069
AD-579955.1	A-1110812.1	1772	ACCGGAAAGACCGAUUAACCA	1639-1659	A-1102128.1	1859	UGGUUAAUCGGUCUUUCCGGUGA	1637-1659

AD-579956.1	A-1110813.1	1773	AGACCGAUUAACCAUGUCACA	1646-1666	A-1102142.1	1860	UGUGACAUGGUUAAUCGGUCUUU	1644-1666
AD-579957.1	A-1110814.1	1774	CUUCACUGGAUAUGUUUGACA	2039-2059	A-1102656.1	1861	UGUCAAACAUAUCCAGUGAAGAC	2037-2059
AD-579958.1	A-1110815.1	1775	UUGGCUCACUUCCAGAAACAA	2216-2236	A-1102950.1	1862	UUGUUUCUGGAAGUGAGCCAACG	2214-2236
AD-579959.1	A-1110816.1	1776	CUCACUUCCAGAAACACGACA	2220-2240	A-1102958.1	1863	UGUCGUGUUUCUGGAAGUGAGCC	2218-2240
AD-579960.1	A-1110817.1	1777	GUGACAGUCACUAGCUUGUCA	2977-2997	A-1103795.1	1864	UGACAAGCUAGUGACUGUCACCG	2975-2997
AD-579961.1	A-1110818.1	1778	GUCUCUAGAGCAGUUUUCCGA	3348-3368	A-1103912.1	1865	UCGGAAAACUGCUCUAGAGACAA	3346-3368
AD-579962.1	A-1110819.1	1779	CUCUAGAGCAGUUUUCCGAGA	3350-3370	A-1103916.1	1866	UCUCGGAAAACUGCUCUAGAGAC	3348-3370
AD-579963.1	A-1110820.1	1780	GUUUUCCGAGAUAUUCCGUAA	3360-3380	A-1103936.1	1867	UUACGGAAUAUCUCGGAAAACUG	3358-3380
AD-579964.1	A-1110821.1	1781	UUCCGAGAUAUUCCGUAGUAA	3363-3383	A-1103942.1	1868	UUACUACGGAAUAUCUCGGAAAA	3361-3383
AD-579965.1	A-1110822.1	1782	UUAAACUGUAUUGUUUUACGA	164-184	A-1100535.1	1869	UCGUAAAACAAUACAGUUUAAGA	162-184
AD-579966.1	A-1110823.1	1783	AAACUGUAUUGUUUUACGCUA	166-186	A-1100539.1	1870	UAGCGUAAAACAAUACAGUUUAA	164-186
AD-579967.1	A-1110824.1	1784	GAUUCGCCAUUUUCUUAUAUA	1830-1850	A-1102468.1	1871	UAUAUAAGAAAAUGGCGAAUCCA	1828-1850
AD-579968.1	A-1110825.1	1785	UCACUGGAUAUGUUUGACUGA	2041-2061	A-1102660.1	1872	UCAGUCAAACAUAUCCAGUGAAG	2039-2061
AD-579969.1	A-1110826.1	1786	GUUGGCUCACUUCCAGAAACA	2215-2235	A-1102948.1	1873	UGUUUCUGGAAGUGAGCCAACGU	2213-2235
AD-579970.1	A-1110827.1	1787	ACUUCCAGAAACACGACAAAA	2223-2243	A-1102964.1	1874	UUUUGUCGUGUUUCUGGAAGUGA	2221-2243
AD-579971.1	A-1110828.1	1788	UACUUAUUUAAUAGCCCUUUA	2763-2783	A-1103592.1	1875	UAAAGGGCUAUUAAAUAAGUACC	2761-2783
AD-579972.1	A-1110829.1	1789	AGAGCAGUUUUCCGAGAUAUA	3354-3374	A-1103924.1	1876	UAUAUCUCGGAAAACUGCUCUAG	3352-3374

AD-579973.1	A-1110830.1	1790	UGGGAUUUGAUAUUCAAACCA	131-151	A-1100515.1	1877	UGGUUUGAAUAUCAAAUCCCAGA	129-151
AD-579974.1	A-1110831.1	1791	GGGAUUUGAUAUUCAAACCUA	132-152	A-1100517.1	1878	UAGGUUUGAAUAUCAAAUCCCAG	130-152
AD-579975.1	A-1110832.1	1792	GAUUUGAUAUUCAAACCUCUA	134-154	A-1100521.1	1879	UAGAGGUUUGAAUAUCAAAUCCC	132-154
AD-579976.1	A-1110833.1	1793	UAAACUGUAUUGUUUUACGCA	165-185	A-1100537.1	1880	UGCGUAAAACAAUACAGUUUAAG	163-185
AD-579977.1	A-1110834.1	1794	UCACCGGAAAGACCGAUUAAA	1637-1657	A-1102124.1	1881	UUUAAUCGGUCUUUCCGGUGAGA	1635-1657
AD-579978.1	A-1110835.1	1795	CACCGGAAAGACCGAUUAACA	1638-1658	A-1102126.1	1882	UGUUAAUCGGUCUUUCCGGUGAG	1636-1658
AD-579979.1	A-1110836.1	1796	CCGGAAAGACCGAUUAACCAA	1640-1660	A-1102130.1	1883	UUGGUUAAUCGGUCUUUCCGGUG	1638-1660
AD-579980.1	A-1110837.1	1797	GAACUGGAUUCGCCAUUUUCA	1824-1844	A-1102456.1	1884	UGAAAAUGGCGAAUCCAGUUCCA	1822-1844
AD-579981.1	A-1110838.1	1798	CACUGGAUAUGUUUGACUGCA	2042-2062	A-1102662.1	1885	UGCAGUCAAACAUAUCCAGUGAA	2040-2062
AD-579982.1	A-1110839.1	1799	GGACCUUGUGUGAUCAGACCA	2591-2611	A-1103464.1	1886	UGGUCUGAUCACACAAGGUCCUC	2589-2611
AD-579983.1	A-1110840.1	1800	UCAGACCAUUGAAACCACUAA	2604-2624	A-1103490.1	1887	UUAGUGGUUUCAAUGGUCUGAUC	2602-2624
AD-579984.1	A-1110841.1	1801	CAUUGAAACCACUAAUUCUGA	2610-2630	A-1103502.1	1888	UCAGAAUUAGUGGUUUCAAUGGU	2608-2630
AD-579985.1	A-1110842.1	1802	CUAGAGCAGUUUUCCGAGAUA	3352-3372	A-1103920.1	1889	UAUCUCGGAAAACUGCUCUAGAG	3350-3372
AD-579986.1	A-1110843.1	1803	UAGAGCAGUUUUCCGAGAUAA	3353-3373	A-1103922.1	1890	UUAUCUCGGAAAACUGCUCUAGA	3351-3373
AD-579987.1	A-1110844.1	1804	AGUUUUCCGAGAUAUUCCGUA	3359-3379	A-1103934.1	1891	UACGGAAUAUCUCGGAAAACUGC	3357-3379
AD-579988.1	A-1110845.1	1805	GCGGAUCAAACCUCACCAAAA	1332-1352	A-1101748.1	1892	UUUUGGUGAGGUUUGAUCCGCAU	1330-1352
AD-579989.1	A-1110846.1	1806	AGCAUUUGUUUGUCCAAGAUA	1463-1483	A-1101962.1	1893	UAUCUUGGACAAACAAAUGCUUU	1461-1483

AD-579990.1	A-1110847.1	1807	UCUCACCGGAAAGACCGAUUA	1635-1655	A-1102120.1	1894	UAAUCGGUCUUUCCGGUGAGAGG	1633-1655
AD-579992.1	A-1110849.1	1808	UCUAGAGCAGUUUUCCGAGAA	3351-3371	A-1103918.1	1895	UUCUCGGAAAACUGCUCUAGAGA	3349-3371
AD-579993.1	A-1110850.1	1809	AUUGCACGGAAACUUUUCGUA	625-645	A-1100955.1	1896	UACGAAAAGUUUCCGUGCAAUCC	623-645
AD-579995.1	A-1110852.1	1810	GCUCUGGGAUUUGAUAUUCAA	127-147	A-1100507.1	1897	UUGAAUAUCAAAUCCCAGAGCAC	125-147
AD-579996.1	A-1110853.1	1811	UGAGCCUUGUUCAGAGCGGAA	1440-1460	A-1101930.1	1898	UUCCGCUCUGAACAAGGCUCACA	1438-1460
AD-579997.1	A-1110854.1	1812	AGCCUUGUUCAGAGCGGAGAA	1442-1462	A-1101934.1	1899	UUCUCCGCUCUGAACAAGGCUCA	1440-1462
AD-579998.1	A-1110855.1	1813	CAUUUGUUUGUCCAAGAUCCA	1465-1485	A-1101966.1	1900	UGGAUCUUGGACAAACAAAUGCU	1463-1485
AD-579999.1	A-1110856.1	1814	GGAAAGACCGAUUAACCAUGA	1642-1662	A-1102134.1	1901	UCAUGGUUAAUCGGUCUUUCCGG	1640-1662
AD-580000.1	A-1110857.1	1815	GAAAGACCGAUUAACCAUGUA	1643-1663	A-1102136.1	1902	UACAUGGUUAAUCGGUCUUUCCG	1641-1663
AD-580001.1	A-1110858.1	1816	AAGACCGAUUAACCAUGUCAA	1645-1665	A-1102140.1	1903	UUGACAUGGUUAAUCGGUCUUUC	1643-1665
AD-580002.1	A-1110859.1	1817	GACCGAUUAACCAUGUCACCA	1647-1667	A-1102144.1	1904	UGGUGACAUGGUUAAUCGGUCUU	1645-1667

Таблица 8A. Иллюстративные модифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A человека

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Наименование антисмыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	последовательность-мишень мРНК	SEQ ID NO: (мРНК-мишень)
AD-1222866.1	A-2282111.1	2000	csgsgugcUfgGfAfAfuuugauauuaL96	A-2282112.1	2449	VPusAfsauaUfcaaauucCfaGfcaccgsasg	CUCGGUGCUGGAAUUUGAUAUUC	4700

AD-1222867.1	A-2282113.1	2001	gsgsugcuGfgAfAfUfuugauaucaL96	A-2282114.1	2450	VPusGfsaauAfucaaauuCfcAfgcaccsgsa	UCGGUGCUGGAAUUUGAUAUUCA	4701
AD-1222868.1	A-2282115.1	2002	usgscuggAfaUfUfUfgauauucauaL96	A-2282116.1	2451	VPusAfsugaAfuaucaaaUfuCfcagcascsc	GGUGCUGGAAUUUGAUAUUCAUU	4702
AD-1222869.1	A-2282117.1	2003	gscsuggaAfuUfUfGfauauucauuaL96	A-2282118.1	2452	VPusAfsaugAfauaucaaAfuUfccagcsasc	GUGCUGGAAUUUGAUAUUCAUUG	4703
AD-1222870.1	A-2282119.1	2004	usgsgaauUfuGfAfUfauucauugaaL96	A-2282120.1	2453	VPusUfscaaUfgaauaucAfaAfuuccasgsc	GCUGGAAUUUGAUAUUCAUUGAU	4704
AD-1222871.1	A-2282121.1	2005	gsgsaauuUfgAfUfAfuucauugauaL96	A-2282122.1	2454	VPusAfsucaAfugaauauCfaAfauuccsasg	CUGGAAUUUGAUAUUCAUUGAUC	4705
AD-1222872.1	A-2282123.1	2006	gsasauuuGfaUfAfUfucauugaucaL96	A-2282124.1	2455	VPusGfsaucAfaugaauaUfcAfaauucscsa	UGGAAUUUGAUAUUCAUUGAUCC	4706
AD-1222873.1	A-2282125.1	2007	asasuuugAfuAfUfUfcauugauccaL96	A-2282126.1	2456	VPusGfsgauCfaaugaauAfuCfaaauuscsc	GGAAUUUGAUAUUCAUUGAUCCG	4707
AD-1222874.1	A-2282127.1	2008	asusuugaUfaUfUfCfauugauccgaL96	A-2282128.1	2457	VPusCfsggaUfcaaugaaUfaUfcaaaususc	GAAUUUGAUAUUCAUUGAUCCGG	4708
AD-1222875.1	A-2282129.1	2009	ususugauAfuUfCfAfuugauccggaL96	A-2282130.1	2458	VPusCfscggAfucaaugaAfuAfucaaasusu	AAUUUGAUAUUCAUUGAUCCGGG	4709
AD-1222876.1	A-2282131.1	2010	ususuauuUfuUfGfCfuugccaucaL96	A-2282132.1	2459	VPusGfsaauGfgcaagcaAfaAfauaaasusu	AAUUUAUUUUUGCUUGCCAUUCC	4710
AD-1222877.1	A-2282133.1	2011	ususauuuUfuGfCfUfugccauucaL96	A-2282134.1	2460	VPusGfsgaaUfggcaagcAfaAfaauaasasu	AUUUAUUUUUGCUUGCCAUUCCC	4711

AD-1222878.1	A-2282135.1	2012	csasaaucAfcUfGfUfggauuuuggaL96	A-2282136.1	2461	VPusCfscaaAfauccacaGfuGfauuugsgsg	CCCAAAUCACUGUGGAUUUUGGA	4712
AD-1222879.1	A-2282137.1	2013	asasaucaCfuGfUfGfgauuuuggaaL96	A-2282138.1	2462	VPusUfsccaAfaauccacAfgUfgauuusgsg	CCAAAUCACUGUGGAUUUUGGAA	4713
AD-1222880.1	A-2282139.1	2014	asasucacUfgUfGfGfauuuuggaaaL96	A-2282140.1	2463	VPusUfsuccAfaaauccaCfaGfugauususg	CAAAUCACUGUGGAUUUUGGAAA	4714
AD-1222881.1	A-2282141.1	2015	asuscacuGfuGfGfAfuuuuggaaaaL96	A-2282142.1	2464	VPusUfsuucCfaaaauccAfcAfgugaususu	AAAUCACUGUGGAUUUUGGAAAC	4715
AD-1222882.1	A-2282143.1	2016	uscsacugUfgGfAfUfuuuggaaacaL96	A-2282144.1	2465	VPusGfsuuuCfcaaaaucCfaCfagugasusu	AAUCACUGUGGAUUUUGGAAACC	4716
AD-1222883.1	A-2282145.1	2017	csascuguGfgAfUfUfuuggaaaccaL96	A-2282146.1	2466	VPusGfsguuUfccaaaauCfcAfcagugsasu	AUCACUGUGGAUUUUGGAAACCA	4717
AD-1222884.1	A-2282147.1	2018	ascsugugGfaUfUfUfuggaaaccaaL96	A-2282148.1	2467	VPusUfsgguUfuccaaaaUfcCfacagusgsa	UCACUGUGGAUUUUGGAAACCAG	4718
AD-1222885.1	A-2282149.1	2019	csusguggAfuUfUfUfggaaaccagaL96	A-2282150.1	2468	VPusCfsuggUfuuccaaaAfuCfcacagsusg	CACUGUGGAUUUUGGAAACCAGC	4719
AD-1222886.1	A-2282151.1	2020	usgsuggaUfuUfUfGfgaaaccagcaL96	A-2282152.1	2469	VPusGfscugGfuuuccaaAfaUfccacasgsu	ACUGUGGAUUUUGGAAACCAGCA	4720
AD-1222887.1	A-2282153.1	2021	gsusggauUfuUfGfGfaaaccagcaaL96	A-2282154.1	2470	VPusUfsgcuGfguuuccaAfaAfuccacsasg	CUGUGGAUUUUGGAAACCAGCAG	4721
AD-1222888.1	A-2282155.1	2022	gsasuuuuGfgAfAfAfccagcagaaaL96	A-2282156.1	2471	VPusUfsucuGfcugguuuCfcAfaaaucscsa	UGGAUUUUGGAAACCAGCAGAAA	4722

AD-1222889.1	A-2282157.1	2023	asususuugGfaAfAfCfcagcagaaaaL96	A-2282158.1	2472	VPusUfsuucUfgcugguuUfcCfaaaauscsc	GGAUUUUGGAAACCAGCAGAAAG	4723
AD-1222890.1	A-2282159.1	2024	ususuuggAfaAfCfCfagcagaaagaL96	A-2282160.1	2473	VPusCfsuuuCfugcugguUfuCfcaaaasusc	GAUUUUGGAAACCAGCAGAAAGA	4724
AD-1222891.1	A-2282161.1	2025	ususuggaAfaCfCfAfgcagaaagaaL96	A-2282162.1	2474	VPusUfscuuUfcugcuggUfuUfccaaasasu	AUUUUGGAAACCAGCAGAAAGAG	4725
AD-1222892.1	A-2282163.1	2026	gsgsaaacCfaGfCfAfgaaagaggaaL96	A-2282164.1	2475	VPusUfsccuCfuuucugcUfgGfuuuccsasa	UUGGAAACCAGCAGAAAGAGGAA	4726
AD-1222893.1	A-2282165.1	2027	asasaccaGfcAfGfAfaagaggaaaaL96	A-2282166.1	2476	VPusUfsuucCfucuuucuGfcUfgguuuscsc	GGAAACCAGCAGAAAGAGGAAAG	4727
AD-1222894.1	A-2282167.1	2028	asasccagCfaGfAfAfagaggaaagaL96	A-2282168.1	2477	VPusCfsuuuCfcucuuucUfgCfugguususc	GAAACCAGCAGAAAGAGGAAAGA	4728
AD-1222895.1	A-2282169.1	2029	ascscagcAfgAfAfAfgaggaaagaaL96	A-2282170.1	2478	VPusUfscuuUfccucuuuCfuGfcuggususu	AAACCAGCAGAAAGAGGAAAGAG	4729
AD-1222896.1	A-2282171.1	2030	cscsagcaGfaAfAfGfaggaaagagaL96	A-2282172.1	2479	VPusCfsucuUfuccucuuUfcUfgcuggsusu	AACCAGCAGAAAGAGGAAAGAGG	4730
AD-1222897.1	A-2282173.1	2031	csasgcagAfaAfGfAfggaaagaggaL96	A-2282174.1	2480	VPusCfscucUfuuccucuUfuCfugcugsgsu	ACCAGCAGAAAGAGGAAAGAGGU	4731
AD-1222898.1	A-2282175.1	2032	asgscagaAfaGfAfGfgaaagagguaL96	A-2282176.1	2481	VPusAfsccuCfuuuccucUfuUfcugcusgsg	CCAGCAGAAAGAGGAAAGAGGUA	4732
AD-1222899.1	A-2282177.1	2033	gscsagaaAfgAfGfGfaaagagguaaL96	A-2282178.1	2482	VPusUfsaccUfcuuuccuCfuUfucugcsusg	CAGCAGAAAGAGGAAAGAGGUAG	4733

AD-1222900.1	A-2282179.1	2034	csasgaaaGfaGfGfAfaagaggaaL96	A-2282180.1	2483	VPusCfsuacCfucuuuccUfcUfuucugscsu	AGCAGAAAGAGGAAAGAGGUAGC	4734
AD-1222901.1	A-2282181.1	2035	asasagagGfaAfAfGfagguagcaaaL96	A-2282182.1	2484	VPusUfsugcUfaccucuuUfcCfucuuuscsu	AGAAAGAGGAAAGAGGUAGCAAG	4735
AD-1222902.1	A-2282183.1	2036	asasgaggAfaAfGfAfgguagcaaaL96	A-2282184.1	2485	VPusCfsuugCfuaccucuUfuCfcucuususc	GAAAGAGGAAAGAGGUAGCAAGA	4736
AD-1222903.1	A-2282185.1	2037	asgsaggaAfaGfAfGfguagcaagaaL96	A-2282186.1	2486	VPusUfscuuGfcuaccucUfuUfccucususu	AAAGAGGAAAGAGGUAGCAAGAG	4737
AD-1222904.1	A-2282187.1	2038	gsasggaaAfgAfGfGfuagcaagaaL96	A-2282188.1	2487	VPusCfsucuUfgcuaccuCfuUfuccucsusu	AAGAGGAAAGAGGUAGCAAGAGC	4738
AD-1222905.1	A-2282189.1	2039	gsgsaaagAfgGfUfAfgcaagagcuaL96	A-2282190.1	2488	VPusAfsgcuCfuugcuacCfuCfuuuccsusc	GAGGAAAGAGGUAGCAAGAGCUC	4739
AD-1222906.1	A-2282191.1	2040	asgsguagCfaAfGfAfgcuccagaaL96	A-2282192.1	2489	VPusCfsucuGfgagcucuUfgCfuaccuscsu	AGAGGUAGCAAGAGCUCCAGAGA	4740
AD-1222907.1	A-2282193.1	2041	uscscagaGfaGfAfAfgucgaggaaaL96	A-2282194.1	2490	VPusUfsuccUfcgacuucUfcUfcuggasgsc	GCUCCAGAGAGAAGUCGAGGAAG	4741
AD-1222908.1	A-2282195.1	2042	cscsagagAfgAfAfGfucgaggaaaL96	A-2282196.1	2491	VPusCfsuucCfucgacuuCfuCfucuggsasg	CUCCAGAGAGAAGUCGAGGAAGA	4742
AD-1222909.1	A-2282197.1	2043	csasgagaGfaAfGfUfcgaggaagaaL96	A-2282198.1	2492	VPusUfscuuCfcucgacuUfcUfcucugsgsa	UCCAGAGAGAAGUCGAGGAAGAG	4743
AD-1222910.1	A-2282199.1	2044	asgsagaaGfuCfGfAfggaagagaaL96	A-2282200.1	2493	VPusCfsucuCfuuccucgAfcUfucucuscsu	AGAGAGAAGUCGAGGAAGAGAGA	4744

AD-1222911.1	A-2282201.1	2045	gsasgaagUfcGfAfGfgaagagagaaL96	A-2282202.1	2494	VPusUfscucUfcuuccucGfaCfuucucsusc	GAGAGAAGUCGAGGAAGAGAGAG	4745
AD-1222912.1	A-2282203.1	2046	gsasagucGfaGfGfAfagagagagaaL96	A-2282204.1	2495	VPusUfscucUfcucuuccUfcGfacuucsusc	GAGAAGUCGAGGAAGAGAGAGAC	4746
AD-1222913.1	A-2282205.1	2047	asgsugagUfgAfCfCfugcuuuuggaL96	A-2282206.1	2496	VPusCfscaaAfagcagguCfaCfucacususu	AAAGUGAGUGACCUGCUUUUGGG	4747
AD-1222914.1	A-2282207.1	2048	gsgscgucGfcAfCfUfgaaacuuuuaL96	A-2282208.1	2497	VPusAfsaaaGfuuucaguGfcGfacgccsgsc	GCGGCGUCGCACUGAAACUUUUC	4748
AD-1222915.1	A-2282209.1	2049	gsuscgcaCfuGfAfAfacuuuucguaL96	A-2282210.1	2498	VPusAfscgaAfaaguuucAfgUfgcgacsgsc	GCGUCGCACUGAAACUUUUCGUC	4749
AD-1222916.1	A-2282211.1	2050	uscsgcacUfgAfAfAfcuuuucgucaL96	A-2282212.1	2499	VPusGfsacgAfaaaguuuCfaGfugcgascsg	CGUCGCACUGAAACUUUUCGUCC	4750
AD-1222917.1	A-2282213.1	2051	csascugaAfaCfUfUfuucguccaaaL96	A-2282214.1	2500	VPusUfsuggAfcgaaaagUfuUfcagugscsg	CGCACUGAAACUUUUCGUCCAAC	4751
AD-1222918.1	A-2282215.1	2052	ascsugaaAfcUfUfUfucguccaacaL96	A-2282216.1	2501	VPusGfsuugGfacgaaaaGfuUfucagusgsc	GCACUGAAACUUUUCGUCCAACU	4752
AD-1222920.1	A-2282219.1	2053	usgsaaacUfuUfUfCfguccaacuuaL96	A-2282220.1	2502	VPusAfsaguUfggacgaaAfaGfuuucasgsu	ACUGAAACUUUUCGUCCAACUUC	4753
AD-1222921.1	A-2282221.1	2054	asascuuuUfcGfUfCfcaacuucugaL96	A-2282222.1	2503	VPusCfsagaAfguuggacGfaAfaaguususc	GAAACUUUUCGUCCAACUUCUGG	4754
AD-1222922.1	A-2282223.1	2055	csusgggcUfgUfUfCfucgcuucggaL96	A-2282224.1	2504	VPusCfscgaAfgcgagaaCfaGfcccagsasa	UUCUGGGCUGUUCUCGCUUCGGA	4755

AD-1222923.1	A-2282225.1	2056	usgsggcuGfuUfCfUfcgcuucggaaL96	A-2282226.1	2505	VPusUfsccgAfagcgagaAfcAfgcccasgsa	UCUGGGCUGUUCUCGCUUCGGAG	4756
AD-1222924.1	A-2282227.1	2057	gsgsgcugUfuCfUfCfgcuucggagaL96	A-2282228.1	2506	VPusCfsuccGfaagcgagAfaCfagcccsasg	CUGGGCUGUUCUCGCUUCGGAGG	4757
AD-1222925.1	A-2282229.1	2058	gscsuguuCfuCfGfCfuucggaggaaL96	A-2282230.1	2507	VPusUfsccuCfcgaagcgAfgAfacagcscsc	GGGCUGUUCUCGCUUCGGAGGAG	4758
AD-1222926.1	A-2282231.1	2059	gscscgcgAfgAfAfGfugcuagcucaL96	A-2282232.1	2508	VPusGfsagcUfagcacuuCfuCfgcggcsusc	GAGCCGCGAGAAGUGCUAGCUCG	4759
AD-1222927.1	A-2282233.1	2060	cscsgcgaGfaAfGfUfgcuagcucgaL96	A-2282234.1	2509	VPusCfsgagCfuagcacuUfcUfcgcggscsu	AGCCGCGAGAAGUGCUAGCUCGG	4760
AD-1222928.1	A-2282235.1	2061	gscscuccGfaAfAfCfcaugaacuuaL96	A-2282236.1	2510	VPusAfsaguUfcaugguuUfcGfgaggcscsc	GGGCCUCCGAAACCAUGAACUUU	4761
AD-1222929.1	A-2282237.1	2062	asasggagGfaGfGfGfcagaaucauaL96	A-2282238.1	2511	VPusAfsugaUfucugcccUfcCfuccuuscsu	AGAAGGAGGAGGGCAGAAUCAUC	4762
AD-1222930.1	A-2282239.1	2063	gsgscagaAfuCfAfUfcacgaagugaL96	A-2282240.1	2512	VPusCfsacuUfcgugaugAfuUfcugccscsu	AGGGCAGAAUCAUCACGAAGUGG	4763
AD-1222931.1	A-2282241.1	2064	asasucauCfaCfGfAfaguggugaaaL96	A-2282242.1	2513	VPusUfsucaCfcacuucgUfgAfugauuscsu	AGAAUCAUCACGAAGUGGUGAAG	4764
AD-1222932.1	A-2282243.1	2065	asuscaucAfcGfAfAfguggugaagaL96	A-2282244.1	2514	VPusCfsuucAfccacuucGfuGfaugaususcc	GAAUCAUCACGAAGUGGUGAAGU	4765
AD-1222933.1	A-2282245.1	2066	uscsaucaCfgAfAfGfuggugaaguaL96	A-2282246.1	2515	VPusAfscuuCfaccacuuCfgUfgaugasusu	AAUCAUCACGAAGUGGUGAAGUU	4766

AD-1222934.1	A-2282247.1	2067	csasucacGfaAfGfUfggugaaguuaL96	A-2282248.1	2516	VPusAfsacuUfcaccacuUfcGfugaugsasu	AUCAUCACGAAGUGGUGAAGUUC	4767
AD-1222935.1	A-2282249.1	2068	uscsacgaAfgUfGfGfugaaguucaaL96	A-2282250.1	2517	VPusUfsgaaCfuucaccaCfuUfcgugasusg	CAUCACGAAGUGGUGAAGUUCAU	4768
AD-1222936.1	A-2282251.1	2069	asasguggUfgAfAfGfuucauggauaL96	A-2282252.1	2518	VPusAfsuccAfugaacuuCfaCfcacuuscsg	CGAAGUGGUGAAGUUCAUGGAUG	4769
AD-1222937.1	A-2282253.1	2070	asgsugguGfaAfGfUfucauggaugaL96	A-2282254.1	2519	VPusCfsaucCfaugaacuUfcAfccacususc	GAAGUGGUGAAGUUCAUGGAUGU	4770
AD-1222938.1	A-2282255.1	2071	gsusggugAfaGfUfUfcauggauguaL96	A-2282256.1	2520	VPusAfscauCfcaugaacUfuCfaccacsusu	AAGUGGUGAAGUUCAUGGAUGUC	4771
AD-1222939.1	A-2282257.1	2072	gsgsugaaGfuUfCfAfuggaugucuaL96	A-2282258.1	2521	VPusAfsgacAfuccaugaAfcUfucaccsasc	GUGGUGAAGUUCAUGGAUGUCUA	4772
AD-1222940.1	A-2282259.1	2073	gsusgaagUfuCfAfUfggaugucuaaL96	A-2282260.1	2522	VPusUfsagaCfauccaugAfaCfuucacscsa	UGGUGAAGUUCAUGGAUGUCUAU	4773
AD-1222941.1	A-2282261.1	2074	usgsaaguUfcAfUfGfgaugucuauaL96	A-2282262.1	2523	VPusAfsuagAfcauccauGfaAfcuucascsc	GGUGAAGUUCAUGGAUGUCUAUC	4774
AD-1222942.1	A-2282263.1	2075	asasguucAfuGfGfAfugucuaucaaL96	A-2282264.1	2524	VPusUfsgauAfgacauccAfuGfaacuuscsa	UGAAGUUCAUGGAUGUCUAUCAG	4775
AD-1222943.1	A-2282265.1	2076	asgsuucaUfgGfAfUfgucuaucagaL96	A-2282266.1	2525	VPusCfsugaUfagacaucCfaUfgaacususc	GAAGUUCAUGGAUGUCUAUCAGC	4776
AD-1222944.1	A-2282267.1	2077	ususcaugGfaUfGfUfcuaucagcgaL96	A-2282268.1	2526	VPusCfsgcuGfauagacaUfcCfaugaascsu	AGUUCAUGGAUGUCUAUCAGCGC	4777

AD-1222945.1	A-2282269.1	2078	gsusggacAfuCfUfUfccaggaguaaL96	A-2282270.1	2527	VPusUfsacuCfcuggaagAfuGfuccacscsa	UGGUGGACAUCUUCCAGGAGUAC	4778
AD-1222946.1	A-2282271.1	2079	uscsgaguAfcAfUfCfuucaagccaaL96	A-2282272.1	2528	VPusUfsggcUfugaagauGfuAfcucgasusc	GAUCGAGUACAUCUUCAAGCCAU	4779
AD-1222947.1	A-2282273.1	2080	csgsaguaCfaUfCfUfucaagccauaL96	A-2282274.1	2529	VPusAfsuggCfuugaagaUfgUfacucgsasu	AUCGAGUACAUCUUCAAGCCAUC	4780
AD-1222948.1	A-2282275.1	2081	gsasguacAfuCfUfUfcaagccaucaL96	A-2282276.1	2530	VPusGfsaugGfcuugaagAfuGfuacucsgsa	UCGAGUACAUCUUCAAGCCAUCC	4781
AD-1222949.1	A-2282277.1	2082	gsusacauCfuUfCfAfagccauccuaL96	A-2282278.1	2531	VPusAfsggaUfggcuugaAfgAfuguacsusc	GAGUACAUCUUCAAGCCAUCCUG	4782
AD-1222950.1	A-2282279.1	2083	cscsaacaUfcAfCfCfaugcagauuaL96	A-2282280.1	2532	VPusAfsaucUfgcaugguGfaUfguuggsasc	GUCCAACAUCACCAUGCAGAUUA	4783
AD-1222951.1	A-2282281.1	2084	csasacauCfaCfCfAfugcagauuaaL96	A-2282282.1	2533	VPusUfsaauCfugcauggUfgAfuguugsgsa	UCCAACAUCACCAUGCAGAUUAU	4784
AD-1222952.1	A-2282283.1	2085	ascsaucaCfcAfUfGfcagauuaugaL96	A-2282284.1	2534	VPusCfsauaAfucugcauGfgUfgaugususg	CAACAUCACCAUGCAGAUUAUGC	4785
AD-1222953.1	A-2282285.1	2086	csasucacCfaUfGfCfagauuaugcaL96	A-2282286.1	2535	VPusGfscauAfaucugcaUfgGfugaugsusu	AACAUCACCAUGCAGAUUAUGCG	4786
AD-1222954.1	A-2282287.1	2087	ascscaugCfaGfAfUfuaugcggauaL96	A-2282288.1	2536	VPusAfsuccGfcauaaucUfgCfauggusgsa	UCACCAUGCAGAUUAUGCGGAUC	4787
AD-1222955.1	A-2282289.1	2088	asusgcagAfuUfAfUfgcggaucaaaL96	A-2282290.1	2537	VPusUfsugaUfccgcauaAfuCfugcausgsg	CCAUGCAGAUUAUGCGGAUCAAA	4788

AD-1222956.1	A-2282291.1	2089	usgscagaUfuAfUfGfcggaucaaaaL96	A-2282292.1	2538	VPusUfsuugAfuccgcauAfaUfcugcasusg	CAUGCAGAUUAUGCGGAUCAAAC	4789
AD-1222957.1	A-2282293.1	2090	gscsagauUfaUfGfCfggaucaaacaL96	A-2282294.1	2539	VPusGfsuuuGfauccgcaUfaAfucugcsasu	AUGCAGAUUAUGCGGAUCAAACC	4790
AD-1222958.1	A-2282295.1	2091	gsasuuauGfcGfGfAfucaaaccucaL96	A-2282296.1	2540	VPusGfsaggUfuugauccGfcAfuaaucsusg	CAGAUUAUGCGGAUCAAACCUCA	4791
AD-1222959.1	A-2282297.1	2092	asusuaugCfgGfAfUfcaaaccucaaL96	A-2282298.1	2541	VPusUfsgagGfuuugaucCfgCfauaauscsu	AGAUUAUGCGGAUCAAACCUCAC	4792
AD-1222960.1	A-2282299.1	2093	csgsgaucAfaAfCfCfucaccaaggaL96	A-2282300.1	2542	VPusCfscuuGfgugagguUfuGfauccgscsa	UGCGGAUCAAACCUCACCAAGGC	4793
AD-1222961.1	A-2282301.1	2094	gsgsagagAfuGfAfGfcuuccuacaaL96	A-2282302.1	2543	VPusUfsguaGfgaagcucAfuCfucuccsusa	UAGGAGAGAUGAGCUUCCUACAG	4794
AD-1222962.1	A-2282303.1	2095	gsasgaugAfgCfUfUfccuacagcaaL96	A-2282304.1	2544	VPusUfsgcuGfuaggaagCfuCfaucucsusc	GAGAGAUGAGCUUCCUACAGCAC	4795
AD-1222963.1	A-2282305.1	2096	gsasugagCfuUfCfCfuacagcacaaL96	A-2282306.1	2545	VPusUfsgugCfuguaggaAfgCfucaucsusc	GAGAUGAGCUUCCUACAGCACAA	4796
AD-1222964.1	A-2282307.1	2097	asusgagcUfuCfCfUfacagcacaaaL96	A-2282308.1	2546	VPusUfsuguGfcuguaggAfaGfcucauscsu	AGAUGAGCUUCCUACAGCACAAC	4797
AD-1222965.1	A-2282309.1	2098	gsasgcuuCfcUfAfCfagcacaacaaL96	A-2282310.1	2547	VPusUfsguuGfugcuguaGfgAfagcucsasu	AUGAGCUUCCUACAGCACAACAA	4798
AD-1222966.1	A-2282311.1	2099	asgscuucCfuAfCfAfgcacaacaaaL96	A-2282312.1	2548	VPusUfsuguUfgugcuguAfgGfaagcuscsa	UGAGCUUCCUACAGCACAACAAA	4799

AD-1222967.1	A-2282313.1	2100	gscsuuccUfaCfAfGfcacaacaaaL96	A-2282314.1	2549	VPusUfsuugUfugugcugUfaGfgaagcsusc	GAGCUUCCUACAGCACAACAAAU	4800
AD-1222968.1	A-2282315.1	2101	csusuccuAfcAfGfCfacaacaauaL96	A-2282316.1	2550	VPusAfsuuuGfuugugcuGfuAfggaagscsu	AGCUUCCUACAGCACAACAAAUG	4801
AD-1222969.1	A-2282317.1	2102	uscscuacAfgCfAfCfaacaaaguaL96	A-2282318.1	2551	VPusAfscauUfuguugugCfuGfuaggasasg	CUUCCUACAGCACAACAAAUGUG	4802
AD-1222970.1	A-2282319.1	2103	csusacagCfaCfAfAfcaaaugugaaL96	A-2282320.1	2552	VPusUfscacAfuuuguugUfgCfuguagsgsa	UCCUACAGCACAACAAAUGUGAA	4803
AD-1222971.1	A-2282321.1	2104	usascagcAfcAfAfCfaaaugugaaaL96	A-2282322.1	2553	VPusUfsucaCfauuuguuGfuGfcuguasgsg	CCUACAGCACAACAAAUGUGAAU	4804
AD-1222972.1	A-2282323.1	2105	asgscacaAfcAfAfAfugugaaugcaL96	A-2282324.1	2554	VPusGfscauUfcacauuuGfuUfgugcusgsu	ACAGCACAACAAAUGUGAAUGCA	4805
AD-1222973.1	A-2282325.1	2106	gscsacaaCfaAfAfUfgugaaugcaaL96	A-2282326.1	2555	VPusUfsgcaUfucacauuUfgUfugugcsusg	CAGCACAACAAAUGUGAAUGCAG	4806
AD-1222974.1	A-2282327.1	2107	csuscaccAfgGfAfAfagacugauaaL96	A-2282328.1	2556	VPusUfsaucAfgucuuucCfuGfgugagsasg	CUCUCACCAGGAAAGACUGAUAC	4807
AD-1222975.1	A-2282329.1	2108	uscsaccaGfgAfAfAfgacugauacaL96	A-2282330.1	2557	VPusGfsuauCfagucuuuCfcUfggugasgsa	UCUCACCAGGAAAGACUGAUACA	4808
AD-1222976.1	A-2282331.1	2109	csasccagGfaAfAfGfacugauacaaL96	A-2282332.1	2558	VPusUfsguaUfcagucuuUfcCfuggugsasg	CUCACCAGGAAAGACUGAUACAG	4809
AD-1222977.1	A-2282333.1	2110	ascscaggAfaAfGfAfcugauacagaL96	A-2282334.1	2559	VPusCfsuguAfucagucuUfuCfcuggusgsa	UCACCAGGAAAGACUGAUACAGA	4810

AD-1222978.1	A-2282335.1	2111	cscsaggaAfaGfAfCfugauacagaaL96	A-2282336.1	2560	VPusUfscugUfaucagucUfuUfccuggsusg	CACCAGGAAAGACUGAUACAGAA	4811
AD-1222979.1	A-2282337.1	2112	csasggaaAfgAfCfUfgauacagaaaL96	A-2282338.1	2561	VPusUfsucuGfuaucaguCfuUfuccugsgsu	ACCAGGAAAGACUGAUACAGAAC	4812
AD-1222980.1	A-2282339.1	2113	asgsgaaaGfaCfUfGfauacagaacaL96	A-2282340.1	2562	VPusGfsuucUfguaucagUfcUfuuccusgsg	CCAGGAAAGACUGAUACAGAACG	4813
AD-1222981.1	A-2282341.1	2114	gsgsaaagAfcUfGfAfuacagaacgaL96	A-2282342.1	2563	VPusCfsguuCfuguaucaGfuCfuuuccsusg	CAGGAAAGACUGAUACAGAACGA	4814
AD-1222982.1	A-2282343.1	2115	gsasaagaCfuGfAfUfacagaacgaaL96	A-2282344.1	2564	VPusUfscguUfcuguaucAfgUfcuuucscsu	AGGAAAGACUGAUACAGAACGAU	4815
AD-1222983.1	A-2282345.1	2116	asasagacUfgAfUfAfcagaacgauaL96	A-2282346.1	2565	VPusAfsucgUfucuguauCfaGfucuuuscsc	GGAAAGACUGAUACAGAACGAUC	4816
AD-1222984.1	A-2282347.1	2117	asasgacuGfaUfAfCfagaacgaucaL96	A-2282348.1	2566	VPusGfsaucGfuucuguaUfcAfgucuususc	GAAAGACUGAUACAGAACGAUCG	4817
AD-1222985.1	A-2282349.1	2118	asgsacugAfuAfCfAfgaacgaucgaL96	A-2282350.1	2567	VPusCfsgauCfguucuguAfuCfagucususu	AAAGACUGAUACAGAACGAUCGA	4818
AD-1222986.1	A-2282351.1	2119	gsascugaUfaCfAfGfaacgaucgaaL96	A-2282352.1	2568	VPusUfscgaUfcguucugUfaUfcagucsusu	AAGACUGAUACAGAACGAUCGAU	4819
AD-1222987.1	A-2282353.1	2120	ascsugauAfcAfGfAfacgaucgauaL96	A-2282354.1	2569	VPusAfsucgAfucguucuGfuAfucaguscsu	AGACUGAUACAGAACGAUCGAUA	4820
AD-1222988.1	A-2282355.1	2121	csusgauaCfaGfAfAfcgaucgauaaL96	A-2282356.1	2570	VPusUfsaucGfaucguucUfgUfaucagsusc	GACUGAUACAGAACGAUCGAUAC	4821

AD-1222989.1	A-2282357.1	2122	usgsauacAfgAfAfCfgaucgauacaL96	A-2282358.1	2571	VPusGfsuauCfgaucguuCfuGfuaucasgsu	ACUGAUACAGAACGAUCGAUACA	4822
AD-1222990.1	A-2282359.1	2123	gsasuacaGfaAfCfGfaucgauacaaL96	A-2282360.1	2572	VPusUfsguaUfcgaucguUfcUfguaucsasg	CUGAUACAGAACGAUCGAUACAG	4823
AD-1222991.1	A-2282361.1	2124	asusacagAfaCfGfAfucgauacagaL96	A-2282362.1	2573	VPusCfsuguAfucgaucgUfuCfuguauscsa	UGAUACAGAACGAUCGAUACAGA	4824
AD-1222992.1	A-2282363.1	2125	usascagaAfcGfAfUfcgauacagaaL96	A-2282364.1	2574	VPusUfscugUfaucgaucGfuUfcuguasusc	GAUACAGAACGAUCGAUACAGAA	4825
AD-1222993.1	A-2282365.1	2126	ascsagaaCfgAfUfCfgauacagaaaL96	A-2282366.1	2575	VPusUfsucuGfuaucgauCfgUfucugusasu	AUACAGAACGAUCGAUACAGAAA	4826
AD-1222994.1	A-2282367.1	2127	csasgaacGfaUfCfGfauacagaaaaL96	A-2282368.1	2576	VPusUfsuucUfguaucgaUfcGfuucugsusa	UACAGAACGAUCGAUACAGAAAC	4827
AD-1222995.1	A-2282369.1	2128	asgsaacgAfuCfGfAfuacagaaacaL96	A-2282370.1	2577	VPusGfsuuuCfuguaucgAfuCfguucusgsu	ACAGAACGAUCGAUACAGAAACC	4828
AD-1222996.1	A-2282371.1	2129	gsasacgaUfcGfAfUfacagaaaccaL96	A-2282372.1	2578	VPusGfsguuUfcuguaucGfaUfcguucsusg	CAGAACGAUCGAUACAGAAACCA	4829
AD-1222997.1	A-2282373.1	2130	asascgauCfgAfUfAfcagaaaccaaL96	A-2282374.1	2579	VPusUfsgguUfucuguauCfgAfucguuscsu	AGAACGAUCGAUACAGAAACCAC	4830
AD-1222998.1	A-2282375.1	2131	ascsgaucGfaUfAfCfagaaaccacaL96	A-2282376.1	2580	VPusGfsuggUfuucuguaUfcGfaucgususc	GAACGAUCGAUACAGAAACCACG	4831
AD-1222999.1	A-2282377.1	2132	csgsaucgAfuAfCfAfgaaaccacgaL96	A-2282378.1	2581	VPusCfsgugGfuuucuguAfuCfgaucgsusu	AACGAUCGAUACAGAAACCACGC	4832

AD-1223000.1	A-2282379.1	2133	csasccauCfaCfCfAfucgacagaaaL96	A-2282380.1	2582	VPusUfsucuGfucgauggUfgAfuggugsusg	CACACCAUCACCAUCGACAGAAC	4833
AD-1223001.1	A-2282381.1	2134	csasucacCfaUfCfGfacagaacagaL96	A-2282382.1	2583	VPusCfsuguUfcugucgaUfgGfugaugsgsu	ACCAUCACCAUCGACAGAACAGU	4834
AD-1223002.1	A-2282383.1	2135	uscsaccaUfcGfAfCfagaacagucaL96	A-2282384.1	2584	VPusGfsacuGfuucugucGfaUfggugasusg	CAUCACCAUCGACAGAACAGUCC	4835
AD-1223003.1	A-2282385.1	2136	csasccauCfgAfCfAfgaacaguccaL96	A-2282386.1	2585	VPusGfsgacUfguucuguCfgAfuggugsasu	AUCACCAUCGACAGAACAGUCCU	4836
AD-1223004.1	A-2282387.1	2137	ascscaucGfaCfAfGfaacaguccuaL96	A-2282388.1	2586	VPusAfsggaCfuguucugUfcGfauggusgsa	UCACCAUCGACAGAACAGUCCUU	4837
AD-1223005.1	A-2282389.1	2138	cscsaucgAfcAfGfAfacaguccuuaL96	A-2282390.1	2587	VPusAfsaggAfcuguucuGfuCfgauggsusg	CACCAUCGACAGAACAGUCCUUA	4838
AD-1223006.1	A-2282391.1	2139	csasucgaCfaGfAfAfcaguccuuaaL96	A-2282392.1	2588	VPusUfsaagGfacuguucUfgUfcgaugsgsu	ACCAUCGACAGAACAGUCCUUAA	4839
AD-1223007.1	A-2282393.1	2140	asuscgacAfgAfAfCfaguccuuaaaL96	A-2282394.1	2589	VPusUfsuaaGfgacuguuCfuGfucgausgsg	CCAUCGACAGAACAGUCCUUAAU	4840
AD-1223008.1	A-2282395.1	2141	uscsgacaGfaAfCfAfguccuuaauaL96	A-2282396.1	2590	VPusAfsuuaAfggacuguUfcUfgucgasusg	CAUCGACAGAACAGUCCUUAAUC	4841
AD-1223009.1	A-2282397.1	2142	csgsacagAfaCfAfGfuccuuaaucaL96	A-2282398.1	2591	VPusGfsauuAfaggacugUfuCfugucgsasu	AUCGACAGAACAGUCCUUAAUCC	4842
AD-1223010.1	A-2282399.1	2143	gsascagaAfcAfGfUfccuuaaucaL96	A-2282400.1	2592	VPusGfsgauUfaaggacuGfuUfcugucsgsa	UCGACAGAACAGUCCUUAAUCCA	4843

AD-1223011.1	A-2282401.1	2144	ascsagaaCfaGfUfCfcuuaauccaaL96	A-2282402.1	2593	VPusUfsggaUfuaaggacUfgUfucuguscsg	CGACAGAACAGUCCUUAAUCCAG	4844
AD-1223012.1	A-2282403.1	2145	asgsaacaGfuCfCfUfuaauccagaaL96	A-2282404.1	2594	VPusUfscugGfauuaaggAfcUfguucusgsu	ACAGAACAGUCCUUAAUCCAGAA	4845
AD-1223013.1	A-2282405.1	2146	gsasacagUfcCfUfUfaauccagaaaL96	A-2282406.1	2595	VPusUfsucuGfgauuaagGfaCfuguucsusg	CAGAACAGUCCUUAAUCCAGAAA	4846
AD-1223014.1	A-2282407.1	2147	asascaguCfcUfUfAfauccagaaaaL96	A-2282408.1	2596	VPusUfsuucUfggauuaaGfgAfcuguuscsu	AGAACAGUCCUUAAUCCAGAAAC	4847
AD-1223015.1	A-2282409.1	2148	ascsagucCfuUfAfAfuccagaaacaL96	A-2282410.1	2597	VPusGfsuuuCfuggauuaAfgGfacugususc	GAACAGUCCUUAAUCCAGAAACC	4848
AD-1223016.1	A-2282411.1	2149	csasguccUfuAfAfUfccagaaaccaL96	A-2282412.1	2598	VPusGfsguuUfcuggauuAfaGfgacugsusu	AACAGUCCUUAAUCCAGAAACCU	4849
AD-1223017.1	A-2282413.1	2150	asgsuccuUfaAfUfCfcagaaaccuaL96	A-2282414.1	2599	VPusAfsgguUfucuggauUfaAfggacusgsu	ACAGUCCUUAAUCCAGAAACCUG	4850
AD-1223018.1	A-2282415.1	2151	gsusccuuAfaUfCfCfagaaaccugaL96	A-2282416.1	2600	VPusCfsaggUfuucuggaUfuAfaggacsusg	CAGUCCUUAAUCCAGAAACCUGA	4851
AD-1223019.1	A-2282417.1	2152	uscscuuaAfuCfCfAfgaaaccugaaL96	A-2282418.1	2601	VPusUfscagGfuuucuggAfuUfaaggascsu	AGUCCUUAAUCCAGAAACCUGAA	4852
AD-1223020.1	A-2282419.1	2153	cscsuuaaUfcCfAfGfaaaccugaaaL96	A-2282420.1	2602	VPusUfsucaGfguuucugGfaUfuaaggsasc	GUCCUUAAUCCAGAAACCUGAAA	4853
AD-1223021.1	A-2282421.1	2154	csusuaauCfcAfGfAfaaccugaaaaL96	A-2282422.1	2603	VPusUfsuucAfgguuucuGfgAfuuaagsgsa	UCCUUAAUCCAGAAACCUGAAAU	4854

AD-1223022.1	A-2282423.1	2155	ususaaucCfaGfAfAfaccugaaauaL96	A-2282424.1	2604	VPusAfsuuuCfagguuucUfgGfauuaasgsg	CCUUAAUCCAGAAACCUGAAAUG	4855
AD-1223023.1	A-2282425.1	2156	csasgaaaCfcUfGfAfaaugaaggaaL96	A-2282426.1	2605	VPusUfsccuUfcauuucaGfgUfuucugsgsa	UCCAGAAACCUGAAAUGAAGGAA	4856
AD-1223024.1	A-2282427.1	2157	asgsaaacCfuGfAfAfaugaaggaaaL96	A-2282428.1	2606	VPusUfsuccUfucauuucAfgGfuuucusgsg	CCAGAAACCUGAAAUGAAGGAAG	4857
AD-1223025.1	A-2282429.1	2158	gsasaaccUfgAfAfAfugaaggaagaL96	A-2282430.1	2607	VPusCfsuucCfuucauuuCfaGfguuucsusg	CAGAAACCUGAAAUGAAGGAAGA	4858
AD-1223026.1	A-2282431.1	2159	asasaccuGfaAfAfUfgaaggaagaaL96	A-2282432.1	2608	VPusUfscuuCfcuucauuUfcAfgguuuscsu	AGAAACCUGAAAUGAAGGAAGAG	4859
AD-1223027.1	A-2282433.1	2160	asasccugAfaAfUfGfaaggaagagaL96	A-2282434.1	2609	VPusCfsucuUfccuucauUfuCfagguususc	GAAACCUGAAAUGAAGGAAGAGG	4860
AD-1223028.1	A-2282435.1	2161	cscsugaaAfuGfAfAfggaagaggaaL96	A-2282436.1	2610	VPusUfsccuCfuuccuucAfuUfucaggsusu	AACCUGAAAUGAAGGAAGAGGAG	4861
AD-1223029.1	A-2282437.1	2162	asusgaagGfaAfGfAfggagacucuaL96	A-2282438.1	2611	VPusAfsgagUfcuccucuUfcCfuucaususu	AAAUGAAGGAAGAGGAGACUCUG	4862
AD-1223030.1	A-2282439.1	2163	uscsccucUfuGfGfAfauuggauucaL96	A-2282440.1	2612	VPusGfsaauCfcaauuccAfaGfagggascsc	GGUCCCUCUUGGAAUUGGAUUCG	4863
AD-1223031.1	A-2282441.1	2164	cscsucuuGfgAfAfUfuggauucgcaL96	A-2282442.1	2613	VPusGfscgaAfuccaauuCfcAfagaggsgsa	UCCCUCUUGGAAUUGGAUUCGCC	4864
AD-1223032.1	A-2282443.1	2165	csuscuugGfaAfUfUfggauucgccaL96	A-2282444.1	2614	VPusGfsgcgAfauccaauUfcCfaagagsgsg	CCCUCUUGGAAUUGGAUUCGCCA	4865

AD-1223033.1	A-2282445.1	2166	ususggaaUfuGfGfAfuucgccauuaL96	A-2282446.1	2615	VPusAfsaugGfcgaauccAfaUfuccaasgsa	UCUUGGAAUUGGAUUCGCCAUUU	4866
AD-1223034.1	A-2282447.1	2167	usgsgaauUfgGfAfUfucgccauuuaL96	A-2282448.1	2616	VPusAfsaauGfgcgaaucCfaAfuuccasasg	CUUGGAAUUGGAUUCGCCAUUUU	4867
AD-1223035.1	A-2282449.1	2168	gsgsaauuGfgAfUfUfcgccauuuuaL96	A-2282450.1	2617	VPusAfsaaaUfggcgaauCfcAfauuccsasa	UUGGAAUUGGAUUCGCCAUUUUA	4868
AD-1223036.1	A-2282451.1	2169	gsasauugGfaUfUfCfgccauuuuaaL96	A-2282452.1	2618	VPusUfsaaaAfuggcgaaUfcCfaauucscsa	UGGAAUUGGAUUCGCCAUUUUAU	4869
AD-1223037.1	A-2282453.1	2170	asasuuggAfuUfCfGfccauuuuauaL96	A-2282454.1	2619	VPusAfsuaaAfauggcgaAfuCfcaauuscsc	GGAAUUGGAUUCGCCAUUUUAUU	4870
AD-1223038.1	A-2282455.1	2171	asusuggaUfuCfGfCfcauuuuauuaL96	A-2282456.1	2620	VPusAfsauaAfaauggcgAfaUfccaaususc	GAAUUGGAUUCGCCAUUUUAUUU	4871
AD-1223039.1	A-2282457.1	2172	ususggauUfcGfCfCfauuuuauuuaL96	A-2282458.1	2621	VPusAfsaauAfaaauggcGfaAfuccaasusu	AAUUGGAUUCGCCAUUUUAUUUU	4872
AD-1223040.1	A-2282459.1	2173	usgsgauuCfgCfCfAfuuuuauuuuaL96	A-2282460.1	2622	VPusAfsaaaUfaaaauggCfgAfauccasasu	AUUGGAUUCGCCAUUUUAUUUUU	4873
AD-1223041.1	A-2282461.1	2174	gsgsauucGfcCfAfUfuuuauuuuuaL96	A-2282462.1	2623	VPusAfsaaaAfuaaaaugGfcGfaauccsasa	UUGGAUUCGCCAUUUUAUUUUUC	4874
AD-1223042.1	A-2282463.1	2175	gsasuucgCfcAfUfUfuuauuuucaL96	A-2282464.1	2624	VPusGfsaaaAfauaaaauGfgCfgaaucscsa	UGGAUUCGCCAUUUUAUUUUUCU	4875
AD-1223043.1	A-2282465.1	2176	uscsgccaUfuUfUfAfuuuuucuugaL96	A-2282466.1	2625	VPusCfsaagAfaaaauaaAfaUfggcgasasu	AUUCGCCAUUUUAUUUUUCUUGC	4876

AD-1223044.1	A-2282467.1	2177	csgsccauUfuUfAfUfuuuucuugcaL96	A-2282468.1	2626	VPusGfscaaGfaaaaauAfaAfuggcgsasa	UUCGCCAUUUUAUUUUUCUUGCU	4877
AD-1223045.1	A-2282469.1	2178	gscscauuUfuAfUfUfuuucuugcuaL96	A-2282470.1	2627	VPusAfsgcaAfgaaaaauAfaAfauggcsgsa	UCGCCAUUUUAUUUUUCUUGCUG	4878
AD-1223046.1	A-2282471.1	2179	cscsauuuUfaUfUfUfuucuugcugaL96	A-2282472.1	2628	VPusCfsagcAfagaaaaaUfaAfaauggscsg	CGCCAUUUUAUUUUUCUUGCUGC	4879
AD-1223047.1	A-2282473.1	2180	csasuuuuAfuUfUfUfucuugcugcaL96	A-2282474.1	2629	VPusGfscagCfaagaaaaAfuAfaaaugsgsc	GCCAUUUUAUUUUUCUUGCUGCU	4880
AD-1223048.1	A-2282475.1	2181	asusuuuaUfuUfUfUfcuugcugcuaL96	A-2282476.1	2630	VPusAfsgcaGfcaagaaaAfaUfaaaausgsg	CCAUUUUAUUUUUCUUGCUGCUA	4881
AD-1223049.1	A-2282477.1	2182	ususuuauUfuUfUfCfuugcugcuaaL96	A-2282478.1	2631	VPusUfsagcAfgcaagaaAfaAfuaaaasusg	CAUUUUAUUUUUCUUGCUGCUAA	4882
AD-1223050.1	A-2282479.1	2183	ususucuuGfcUfGfCfuaaaucaccaL96	A-2282480.1	2632	VPusGfsgugAfuuuagcaGfcAfagaaasasa	UUUUUCUUGCUGCUAAAUCACCG	4883
AD-1223051.1	A-2282481.1	2184	uscsaccgAfgCfCfCfggaagauuaaL96	A-2282482.1	2633	VPusUfsaauCfuuccgggCfuCfggugasusu	AAUCACCGAGCCCGGAAGAUUAG	4884
AD-1223052.1	A-2282483.1	2185	gscsccggAfaGfAfUfuagagaguuaL96	A-2282484.1	2634	VPusAfsacuCfucuaaucUfuCfcgggcsusc	GAGCCCGGAAGAUUAGAGAGUUU	4885
AD-1223053.1	A-2282485.1	2186	cscscggaAfgAfUfUfagagaguuuaL96	A-2282486.1	2635	VPusAfsaacUfcucuaauCfuUfccgggscsu	AGCCCGGAAGAUUAGAGAGUUUU	4886
AD-1223054.1	A-2282487.1	2187	csgsgaagAfuUfAfGfagaguuuaaL96	A-2282488.1	2636	VPusUfsaaaAfcucucuaAfuCfuuccgsgsg	CCCGGAAGAUUAGAGAGUUUUAU	4887

AD-1223055.1	A-2282489.1	2188	gsgsaagaUfuAfGfAfgaguuuuauaL96	A-2282490.1	2637	VPusAfsuaaAfacucucuAfaUfcuuccsgsg	CCGGAAGAUUAGAGAGUUUUAUU	4888
AD-1223056.1	A-2282491.1	2189	gsasagauUfaGfAfGfaguuuuauuaL96	A-2282492.1	2638	VPusAfsauaAfaacucucUfaAfucuucscsg	CGGAAGAUUAGAGAGUUUUAUUU	4889
AD-1223057.1	A-2282493.1	2190	asasgauuAfgAfGfAfguuuuauuuaL96	A-2282494.1	2639	VPusAfsaauAfaaacucuCfuAfaucuuscsc	GGAAGAUUAGAGAGUUUUAUUUC	4890
AD-1223058.1	A-2282495.1	2191	asgsauuaGfaGfAfGfuuuuauucaL96	A-2282496.1	2640	VPusGfsaaaUfaaaacucUfcUfaaucususc	GAAGAUUAGAGAGUUUUAUUUCU	4891
AD-1223059.1	A-2282497.1	2192	asusuagaGfaGfUfUfuuauuucugaL96	A-2282498.1	2641	VPusCfsagaAfauaaaacUfcUfcuaauscsu	AGAUUAGAGAGUUUUAUUUCUGG	4892
AD-1223060.1	A-2282499.1	2193	ususagagAfgUfUfUfuauuucuggaL96	A-2282500.1	2642	VPusCfscagAfaauaaaaCfuCfucuaasusc	GAUUAGAGAGUUUUAUUUCUGGG	4893
AD-1223061.1	A-2282501.1	2194	usasgagaGfuUfUfUfauuucuggaL96	A-2282502.1	2643	VPusCfsccaGfaaauaaaAfcUfcucuasasu	AUUAGAGAGUUUUAUUUCUGGGA	4894
AD-1223062.1	A-2282503.1	2195	asgsagagUfuUfUfAfuuucugggaaL96	A-2282504.1	2644	VPusUfscccAfgaaauaaAfaCfucucusasa	UUAGAGAGUUUUAUUUCUGGGAU	4895
AD-1223063.1	A-2282505.1	2196	gsasgaguUfuUfAfUfuucugggauaL96	A-2282506.1	2645	VPusAfsuccCfagaaauaAfaAfcucucsusa	UAGAGAGUUUUAUUUCUGGGAUU	4896
AD-1223064.1	A-2282507.1	2197	asgsaguuUfuAfUfUfucugggauuaL96	A-2282508.1	2646	VPusAfsaucCfcagaaauAfaAfacucuscsu	AGAGAGUUUUAUUUCUGGGAUUC	4897
AD-1223065.1	A-2282509.1	2198	gsasguuuUfaUfUfUfcugggaucaL96	A-2282510.1	2647	VPusGfsaauCfccagaaaUfaAfaacucsusc	GAGAGUUUUAUUUCUGGGAUUCC	4898

AD-1223066.1	A-2282511.1	2199	asgsuuuuAfuUfUfCfugggauuccaL96	A-2282512.1	2648	VPusGfsgaaUfcccagaaAfuAfaaacuscsu	AGAGUUUUAUUUCUGGGAUUCCU	4899
AD-1223067.1	A-2282513.1	2200	gsusuuuaUfuUfCfUfgggauuccuaL96	A-2282514.1	2649	VPusAfsggaAfucccagaAfaUfaaaacsusc	GAGUUUUAUUUCUGGGAUUCCUG	4900
AD-1223068.1	A-2282515.1	2201	ususuuauUfuCfUfGfggauuccugaL96	A-2282516.1	2650	VPusCfsaggAfaucccagAfaAfuaaaascsu	AGUUUUAUUUCUGGGAUUCCUGU	4901
AD-1223069.1	A-2282517.1	2202	ususuauuUfcUfGfGfgauuccuguaL96	A-2282518.1	2651	VPusAfscagGfaaucccaGfaAfauaaasasc	GUUUUAUUUCUGGGAUUCCUGUA	4902
AD-1223070.1	A-2282519.1	2203	ususauuuCfuGfGfGfauuccuguaaL96	A-2282520.1	2652	VPusUfsacaGfgaaucccAfgAfaauaasasa	UUUUAUUUCUGGGAUUCCUGUAG	4903
AD-1223071.1	A-2282521.1	2204	usasuuucUfgGfGfAfuuccuguagaL96	A-2282522.1	2653	VPusCfsuacAfggaauccCfaGfaaauasasa	UUUAUUUCUGGGAUUCCUGUAGA	4904
AD-1223072.1	A-2282523.1	2205	asusuucuGfgGfAfUfuccuguagaaL96	A-2282524.1	2654	VPusUfscuaCfaggaaucCfcAfgaaausasa	UUAUUUCUGGGAUUCCUGUAGAC	4905
AD-1223073.1	A-2282525.1	2206	ususucugGfgAfUfUfccuguagacaL96	A-2282526.1	2655	VPusGfsucuAfcaggaauCfcCfagaaasusa	UAUUUCUGGGAUUCCUGUAGACA	4906
AD-1223074.1	A-2282527.1	2207	uscsugggAfuUfCfCfuguagacacaL96	A-2282528.1	2656	VPusGfsuguCfuacaggaAfuCfccagasasa	UUUCUGGGAUUCCUGUAGACACA	4907
AD-1223075.1	A-2282529.1	2208	csusgggaUfuCfCfUfguagacacaaL96	A-2282530.1	2657	VPusUfsgugUfcuacaggAfaUfcccagsasa	UUCUGGGAUUCCUGUAGACACAC	4908
AD-1223076.1	A-2282531.1	2209	usgsggauUfcCfUfGfuagacacacaL96	A-2282532.1	2658	VPusGfsuguGfucuacagGfaAfucccasgsa	UCUGGGAUUCCUGUAGACACACC	4909

AD-1223077.1	A-2282533.1	2210	gsgsgauuCfcUfGfUfagacacaccaL96	A-2282534.1	2659	VPusGfsgugUfgucuacaGfgAfaucccsasg	CUGGGAUUCCUGUAGACACACCC	4910
AD-1223078.1	A-2282535.1	2211	ascsacacCfcAfCfCfcacauacauaL96	A-2282536.1	2660	VPusAfsuguAfuguggguGfgGfuguguscsu	AGACACACCCACCCACAUACAUA	4911
AD-1223079.1	A-2282537.1	2212	ascsccacCfcAfCfAfuacauacauaL96	A-2282538.1	2661	VPusAfsuguAfuguauguGfgGfugggusgsu	ACACCCACCCACAUACAUACAUU	4912
AD-1223080.1	A-2282539.1	2213	cscscaccCfaCfAfUfacauacauuaL96	A-2282540.1	2662	VPusAfsaugUfauguaugUfgGfgugggsusg	CACCCACCCACAUACAUACAUUU	4913
AD-1223081.1	A-2282541.1	2214	cscsacccAfcAfUfAfcauacauuuaL96	A-2282542.1	2663	VPusAfsaauGfuauguauGfuGfgguggsgsu	ACCCACCCACAUACAUACAUUUA	4914
AD-1223082.1	A-2282543.1	2215	csascccaCfaUfAfCfauacauuuaaL96	A-2282544.1	2664	VPusUfsaaaUfguauguaUfgUfgggugsgsg	CCCACCCACAUACAUACAUUUAU	4915
AD-1223083.1	A-2282545.1	2216	cscsacauAfcAfUfAfcauuuauauaL96	A-2282546.1	2665	VPusAfsuauAfaauguauGfuAfuguggsgsu	ACCCACAUACAUACAUUUAUAUA	4916
AD-1223084.1	A-2282547.1	2217	csascauaCfaUfAfCfauuuauauaaL96	A-2282548.1	2666	VPusUfsauaUfaaauguaUfgUfaugugsgsg	CCCACAUACAUACAUUUAUAUAU	4917
AD-1223085.1	A-2282549.1	2218	ususaaauUfaAfCfAfgugcuaaugaL96	A-2282550.1	2667	VPusCfsauuAfgcacuguUfaAfuuuaasasa	UUUUAAAUUAACAGUGCUAAUGU	4918
AD-1223086.1	A-2282551.1	2219	usasaauuAfaCfAfGfugcuaauguaL96	A-2282552.1	2668	VPusAfscauUfagcacugUfuAfauuuasasa	UUUAAAUUAACAGUGCUAAUGUU	4919
AD-1223087.1	A-2282553.1	2220	asasauuaAfcAfGfUfgcuaauguuaL96	A-2282554.1	2669	VPusAfsacaUfuagcacuGfuUfaauuusasa	UUAAAUUAACAGUGCUAAUGUUA	4920

AD-1223088.1	A-2282555.1	2221	asasuuaaCfaGfUfGfcuaauguuaaL96	A-2282556.1	2670	VPusUfsaacAfuuagcacUfgUfuaauususa	UAAAUUAACAGUGCUAAUGUUAU	4921
AD-1223089.1	A-2282557.1	2222	asusuaacAfgUfGfCfuaauguuauaL96	A-2282558.1	2671	VPusAfsuaaCfauuagcaCfuGfuuaaususu	AAAUUAACAGUGCUAAUGUUAUU	4922
AD-1223090.1	A-2282559.1	2223	ususaacaGfuGfCfUfaauguuauuaL96	A-2282560.1	2672	VPusAfsauaAfcauuagcAfcUfguuaasusu	AAUUAACAGUGCUAAUGUUAUUG	4923
AD-1223091.1	A-2282561.1	2224	usasacagUfgCfUfAfauguuauugaL96	A-2282562.1	2673	VPusCfsaauAfacauuagCfaCfuguuasasu	AUUAACAGUGCUAAUGUUAUUGG	4924
AD-1223092.1	A-2282563.1	2225	asascaguGfcUfAfAfuguuauuggaL96	A-2282564.1	2674	VPusCfscaaUfaacauuaGfcAfcuguusasa	UUAACAGUGCUAAUGUUAUUGGU	4925
AD-1223093.1	A-2282565.1	2226	ascsagugCfuAfAfUfguuauuggguaL96	A-2282566.1	2675	VPusAfsccaAfuaacauuAfgCfacugususa	UAACAGUGCUAAUGUUAUUGGUG	4926
AD-1223094.1	A-2282567.1	2227	csasgugcUfaAfUfGfuuauuggugaL96	A-2282568.1	2676	VPusCfsaccAfauaacauUfaGfcacugsusu	AACAGUGCUAAUGUUAUUGGUGU	4927
AD-1223095.1	A-2282569.1	2228	gsusgcuaAfuGfUfUfauuggugucaL96	A-2282570.1	2677	VPusGfsacaCfcaauaacAfuUfagcacsusg	CAGUGCUAAUGUUAUUGGUGUCU	4928
AD-1223096.1	A-2282571.1	2229	usgscuaaUfgUfUfAfuuggugucuaL96	A-2282572.1	2678	VPusAfsgacAfccaauaaCfaUfuagcascsu	AGUGCUAAUGUUAUUGGUGUCUU	4929
AD-1223097.1	A-2282573.1	2230	gscsuaauGfuUfAfUfuggugcuuuaL96	A-2282574.1	2679	VPusAfsagaCfaccaauaAfcAfuuagcsasc	GUGCUAAUGUUAUUGGUGUCUUC	4930
AD-1223098.1	A-2282575.1	2231	csusaaugUfuAfUfUfggugucucaL96	A-2282576.1	2680	VPusGfsaagAfcaccaauAfaCfauuagscsa	UGCUAAUGUUAUUGGUGUCUUCA	4931

AD-1223099.1	A-2282577.1	2232	usasauguUfaUfUfGfgugucuucaaL96	A-2282578.1	2681	VPusUfsgaaGfacaccaaUfaAfcauuasgsc	GCUAAUGUUAUUGGUGUCUUCAC	4932
AD-1223100.1	A-2282579.1	2233	asasuguuAfuUfGfGfugucuucacaL96	A-2282580.1	2682	VPusGfsugaAfgacaccaAfuAfacauusasg	CUAAUGUUAUUGGUGUCUUCACU	4933
AD-1223101.1	A-2282581.1	2234	asusguuaUfuGfGfUfgucuucacuaL96	A-2282582.1	2683	VPusAfsgugAfagacaccAfaUfaacaususa	UAAUGUUAUUGGUGUCUUCACUG	4934
AD-1223102.1	A-2282583.1	2235	usgsuuauUfgGfUfGfucuucacugaL96	A-2282584.1	2684	VPusCfsaguGfaagacacCfaAfuaacasusu	AAUGUUAUUGGUGUCUUCACUGG	4935
AD-1223103.1	A-2282585.1	2236	gsusuauuGfgUfGfUfcuucacuggaL96	A-2282586.1	2685	VPusCfscagUfgaagacaCfcAfauaacsasu	AUGUUAUUGGUGUCUUCACUGGA	4936
AD-1223104.1	A-2282587.1	2237	ususauugGfuGfUfCfuucacuggaaL96	A-2282588.1	2686	VPusUfsccaGfugaagacAfcCfaauaascsa	UGUUAUUGGUGUCUUCACUGGAU	4937
AD-1223105.1	A-2282589.1	2238	usgsguguCfuUfCfAfcuggauguaaL96	A-2282590.1	2687	VPusUfsacaUfccagugaAfgAfcaccasasu	AUUGGUGUCUUCACUGGAUGUAU	4938
AD-1223106.1	A-2282591.1	2239	usgsucuuCfaCfUfGfgauguauuuaL96	A-2282592.1	2688	VPusAfsaauAfcauccagUfgAfagacascsc	GGUGUCUUCACUGGAUGUAUUUG	4939
AD-1223107.1	A-2282593.1	2240	csascuggAfuGfUfAfuuugacugcaL96	A-2282594.1	2689	VPusGfscagUfcaaauacAfuCfcagugsasa	UUCACUGGAUGUAUUUGACUGCU	4940
AD-1223108.1	A-2282595.1	2241	ascsuggaUfgUfAfUfuugacugcuaL96	A-2282596.1	2690	VPusAfsgcaGfucaaauaCfaUfccagusgsa	UCACUGGAUGUAUUUGACUGCUG	4941
AD-1223109.1	A-2282597.1	2242	usgsgaugUfaUfUfUfgacugcuguaL96	A-2282598.1	2691	VPusAfscagCfagucaaaUfaCfauccasgsu	ACUGGAUGUAUUUGACUGCUGUG	4942

AD-1223110.1	A-2282599.1	2243	usasuuugAfcUfGfCfuguggacuuaL96	A-2282600.1	2692	VPusAfsaguCfcacagcaGfuCfaaauascsa	UGUAUUUGACUGCUGUGGACUUG	4943
AD-1223111.1	A-2282601.1	2244	ususugacUfgCfUfGfuggacuugaaL96	A-2282602.1	2693	VPusUfscaaGfuccacagCfaGfucaaasusa	UAUUUGACUGCUGUGGACUUGAG	4944
AD-1223112.1	A-2282603.1	2245	gscsugugGfaCfUfUfgaguugggaaL96	A-2282604.1	2694	VPusUfscccAfacucaagUfcCfacagcsasg	CUGCUGUGGACUUGAGUUGGGAG	4945
AD-1223113.1	A-2282605.1	2246	uscsccacUfcAfGfAfuccugacagaL96	A-2282606.1	2695	VPusCfsuguCfaggaucuGfaGfugggasasc	GUUCCCACUCAGAUCCUGACAGG	4946
AD-1223114.1	A-2282607.1	2247	cscscacuCfaGfAfUfccugacaggaL96	A-2282608.1	2696	VPusCfscugUfcaggaucUfgAfgugggsasa	UUCCCACUCAGAUCCUGACAGGG	4947
AD-1223115.1	A-2282609.1	2248	gsgsaggaGfaUfGfAfgagacucugaL96	A-2282610.1	2697	VPusCfsagaGfucucucaUfcUfccuccsusc	GAGGAGGAGAUGAGAGACUCUGG	4948
AD-1223116.1	A-2282611.1	2249	gsasggagAfuGfAfGfagacucuggaL96	A-2282612.1	2698	VPusCfscagAfgucucucAfuCfuccucscsu	AGGAGGAGAUGAGAGACUCUGGC	4949
AD-1223117.1	A-2282613.1	2250	gsgsagauGfaGfAfGfacucuggcaaL96	A-2282614.1	2699	VPusUfsgccAfgagucucUfcAfucuccsusc	GAGGAGAUGAGAGACUCUGGCAU	4950
AD-1223118.1	A-2282615.1	2251	gsasgacuCfuGfGfCfaugaucuuuaL96	A-2282616.1	2700	VPusAfsaagAfucaugccAfgAfgucucsusc	GAGAGACUCUGGCAUGAUCUUUU	4951
AD-1223119.1	A-2282617.1	2252	asgsacucUfgGfCfAfugaucuuuuaL96	A-2282618.1	2701	VPusAfsaaaGfaucaugcCfaGfagucuscsu	AGAGACUCUGGCAUGAUCUUUUU	4952
AD-1223120.1	A-2282619.1	2253	ususuuggGfaAfCfAfccgacaaacaL96	A-2282620.1	2702	VPusGfsuuuGfucgguguUfcCfcaaaascsu	AGUUUUGGGAACACCGACAAACC	4953

AD-1223121.1	A-2282621.1	2254	gsasgcuuCfaGfGfAfcauugcuguaL96	A-2282622.1	2703	VPusAfscagCfaauguccUfgAfagcucscsc	GGGAGCUUCAGGACAUUGCUGUG	4954
AD-1223122.1	A-2282623.1	2255	gscsuucaGfgAfCfAfuugcugugcaL96	A-2282624.1	2704	VPusGfscacAfgcaauguCfcUfgaagcsusc	GAGCUUCAGGACAUUGCUGUGCU	4955
AD-1223123.1	A-2282625.1	2256	csususcagGfaCfAfUfugcugugcuaL96	A-2282626.1	2705	VPusAfsgcaCfagcaaugUfcCfugaagscsu	AGCUUCAGGACAUUGCUGUGCUU	4956
AD-1223124.1	A-2282627.1	2257	ususcaggAfcAfUfUfgcugugcuuaL96	A-2282628.1	2706	VPusAfsagcAfcagcaauGfuCfcugaasgsc	GCUUCAGGACAUUGCUGUGCUUU	4957
AD-1223125.1	A-2282629.1	2258	uscsaggaCfaUfUfGfcugugcuuuaL96	A-2282630.1	2707	VPusAfsaagCfacagcaaUfgUfccugasasg	CUUCAGGACAUUGCUGUGCUUUG	4958
AD-1223126.1	A-2282631.1	2259	csasggacAfuUfGfCfugugcuuugaL96	A-2282632.1	2708	VPusCfsaaaGfcacagcaAfuGfuccugsasa	UUCAGGACAUUGCUGUGCUUUGG	4959
AD-1223127.1	A-2282633.1	2260	csgscuuaCfuCfUfCfaccugcuucaL96	A-2282634.1	2709	VPusGfsaagCfaggugagAfgUfaagcgsasa	UUCGCUUACUCUCACCUGCUUCU	4960
AD-1223128.1	A-2282635.1	2261	gscsuuacUfcUfCfAfccugcuucuaL96	A-2282636.1	2710	VPusAfsgaaGfcaggugaGfaGfuaagcsgsa	UCGCUUACUCUCACCUGCUUCUG	4961
AD-1223129.1	A-2282637.1	2262	ususacucUfcAfCfCfugcuucugaaL96	A-2282638.1	2711	VPusUfscagAfagcagguGfaGfaguaasgsc	GCUUACUCUCACCUGCUUCUGAG	4962
AD-1223130.1	A-2282639.1	2263	csuscucaCfcUfGfCfuucugaguuaL96	A-2282640.1	2712	VPusAfsacuCfagaagcaGfgUfgagagsusa	UACUCUCACCUGCUUCUGAGUUG	4963
AD-1223131.1	A-2282641.1	2264	uscsucacCfuGfCfUfucugaguugaL96	A-2282642.1	2713	VPusCfsaacUfcagaagcAfgGfugagasgsu	ACUCUCACCUGCUUCUGAGUUGC	4964

AD-1223132.1	A-2282643.1	2265	csuscaccUfgCfUfUfcugaguugcaL96	A-2282644.1	2714	VPusGfscaaCfucagaagCfaGfgugagsasg	CUCUCACCUGCUUCUGAGUUGCC	4965
AD-1223133.1	A-2282645.1	2266	uscsaccuGfcUfUfCfugaguugccaL96	A-2282646.1	2715	VPusGfsgcaAfcucagaaGfcAfggugasgsa	UCUCACCUGCUUCUGAGUUGCCC	4966
AD-1223134.1	A-2282647.1	2267	csasccugCfuUfCfUfgaguugccaL96	A-2282648.1	2716	VPusGfsggcAfacucagaAfgCfaggugsasg	CUCACCUGCUUCUGAGUUGCCCA	4967
AD-1223135.1	A-2282649.1	2268	ascscugcUfuCfUfGfaguugcccaaL96	A-2282650.1	2717	VPusUfsgggCfaacucagAfaGfcaggusgsa	UCACCUGCUUCUGAGUUGCCCAG	4968
AD-1223136.1	A-2282651.1	2269	cscsugcuUfcUfGfAfguugcccagaL96	A-2282652.1	2718	VPusCfsuggGfcaacucaGfaAfgcaggsusg	CACCUGCUUCUGAGUUGCCCAGG	4969
AD-1223137.1	A-2282653.1	2270	csgsgcgaAfgAfGfAfagagacacaaL96	A-2282654.1	2719	VPusUfsgugUfcucuucuCfuUfcgccgsgsg	CCCGGCGAAGAGAAGAGACACAU	4970
AD-1223138.1	A-2282655.1	2271	gsgscgaaGfaGfAfAfgagacacauaL96	A-2282656.1	2720	VPusAfsuguGfucucuucUfcUfucgccsgsg	CCGGCGAAGAGAAGAGACACAUU	4971
AD-1223139.1	A-2282657.1	2272	gscsgaagAfgAfAfGfagacacauuaL96	A-2282658.1	2721	VPusAfsaugUfgucucuuCfuCfuucgcscsg	CGGCGAAGAGAAGAGACACAUUG	4972
AD-1223140.1	A-2282659.1	2273	csgsaagaGfaAfGfAfgacacauugaL96	A-2282660.1	2722	VPusCfsaauGfugucucuUfcUfcuucgscsc	GGCGAAGAGAAGAGACACAUUGU	4973
AD-1223141.1	A-2282661.1	2274	gsasagagAfaGfAfGfacacauuguaL96	A-2282662.1	2723	VPusAfscaaUfgugucucUfuCfucuucsgsc	GCGAAGAGAAGAGACACAUUGUU	4974
AD-1223142.1	A-2282663.1	2275	asasgagaAfgAfGfAfcacauuguuaL96	A-2282664.1	2724	VPusAfsacaAfugugucuCfuUfcucuuscsg	CGAAGAGAAGAGACACAUUGUUG	4975

AD-1223143.1	A-2282665.1	2276	asgsagaaGfaGfAfCfacauuguugaL96	A-2282666.1	2725	VPusCfsaacAfaugugucUfcUfucucususc	GAAGAGAAGAGACACAUUGUUGG	4976
AD-1223144.1	A-2282667.1	2277	gsasgaagAfgAfCfAfcauuguugaL96	A-2282668.1	2726	VPusCfscaaCfaauguguCfuCfuucucsusu	AAGAGAAGAGACACAUUGUUGGA	4977
AD-1223145.1	A-2282669.1	2278	asgsaagaGfaCfAfCfauuguuggaaL96	A-2282670.1	2727	VPusUfsccaAfcaaugugUfcUfcuucuscsu	AGAGAAGAGACACAUUGUUGGAA	4978
AD-1223146.1	A-2282671.1	2279	gsasagagAfcAfCfAfuuguuggaaaL96	A-2282672.1	2728	VPusUfsuccAfacaauguGfuCfucuucsusc	GAGAAGAGACACAUUGUUGGAAG	4979
AD-1223147.1	A-2282673.1	2280	asasgagaCfaCfAfUfuguuggaagaL96	A-2282674.1	2729	VPusCfsuucCfaacaaugUfgUfcucuuscsu	AGAAGAGACACAUUGUUGGAAGA	4980
AD-1223148.1	A-2282675.1	2281	asgsagacAfcAfUfUfguuggaagaaL96	A-2282676.1	2730	VPusUfscuuCfcaacaauGfuGfucucususc	GAAGAGACACAUUGUUGGAAGAA	4981
AD-1223149.1	A-2282677.1	2282	gsasgacaCfaUfUfGfuuggaagaaaL96	A-2282678.1	2731	VPusUfsucuUfccaacaaUfgUfgucucsusu	AAGAGACACAUUGUUGGAAGAAG	4982
AD-1223150.1	A-2282679.1	2283	asgsacacAfuUfGfUfuggaagaagaL96	A-2282680.1	2732	VPusCfsuucUfuccaacaAfuGfugucuscsu	AGAGACACAUUGUUGGAAGAAGC	4983
AD-1223151.1	A-2282681.1	2284	gsascacaUfuGfUfUfggaagaagcaL96	A-2282682.1	2733	VPusGfscuuCfuuccaacAfaUfgugucsusc	GAGACACAUUGUUGGAAGAAGCA	4984
AD-1223152.1	A-2282683.1	2285	ascsacauUfgUfUfGfgaagaagcaaL96	A-2282684.1	2734	VPusUfsgcuUfcuuccaaCfaAfuguguscsu	AGACACAUUGUUGGAAGAAGCAG	4985
AD-1223153.1	A-2282685.1	2286	csascauuGfuUfGfGfaagaagcagaL96	A-2282686.1	2735	VPusCfsugcUfucuuccaAfcAfaugugsusc	GACACAUUGUUGGAAGAAGCAGC	4986

AD-1223154.1	A-2282687.1	2287	usasugucCfuCfAfCfaccauugaaaL96	A-2282688.1	2736	VPusUfsucaAfuggugugAfgGfacauasgsg	CCUAUGUCCUCACACCAUUGAAA	4987
AD-1223155.1	A-2282689.1	2288	uscscucaCfaCfCfAfuugaaaccaaL96	A-2282690.1	2737	VPusUfsgguUfucaauggUfgUfgaggascsa	UGUCCUCACACCAUUGAAACCAC	4988
AD-1223156.1	A-2282691.1	2289	cscsucacAfcCfAfUfugaaaccacaL96	A-2282692.1	2738	VPusGfsuggUfuucaaugGfuGfugaggsasc	GUCCUCACACCAUUGAAACCACU	4989
AD-1223157.1	A-2282693.1	2290	csuscacaCfcAfUfUfgaaaccacuaL96	A-2282694.1	2739	VPusAfsgugGfuuucaauGfgUfgugagsgsa	UCCUCACACCAUUGAAACCACUA	4990
AD-1223158.1	A-2282695.1	2291	uscsacacCfaUfUfGfaaaccacuaaL96	A-2282696.1	2740	VPusUfsaguGfguuucaaUfgGfugugasgsg	CCUCACACCAUUGAAACCACUAG	4991
AD-1223159.1	A-2282697.1	2292	csascaccAfuUfGfAfaaccacuagaL96	A-2282698.1	2741	VPusCfsuagUfgguuucaAfuGfgugugsasg	CUCACACCAUUGAAACCACUAGU	4992
AD-1223160.1	A-2282699.1	2293	cscsauugAfaAfCfCfacuaguucuaL96	A-2282700.1	2742	VPusAfsgaaCfuaggguUfuCfaauggsusg	CACCAUUGAAACCACUAGUUCUG	4993
AD-1223161.1	A-2282701.1	2294	csasuugaAfaCfCfAfcuaguucugaL96	A-2282702.1	2743	VPusCfsagaAfcuaguggUfuUfcaaugsgsu	ACCAUUGAAACCACUAGUUCUGU	4994
AD-1223162.1	A-2282703.1	2295	asusugaaAfcCfAfCfuaguucuguaL96	A-2282704.1	2744	VPusAfscagAfacuagugGfuUfucaausgsg	CCAUUGAAACCACUAGUUCUGUC	4995
AD-1223163.1	A-2282705.1	2296	ususgaaaCfcAfCfUfaguucugucaL96	A-2282706.1	2745	VPusGfsacaGfaacuaguGfgUfuucaasusg	CAUUGAAACCACUAGUUCUGUCC	4996
AD-1223164.1	A-2282707.1	2297	usgsaaacCfaCfUfAfguucuguccaL96	A-2282708.1	2746	VPusGfsgacAfgaacuagUfgGfuuucasasu	AUUGAAACCACUAGUUCUGUCCC	4997

AD-1223165.1	A-2282709.1	2298	gsasccugGfuUfGfUfgugugugugaL96	A-2282710.1	2747	VPusCfsacaCfacacacaAfcCfaggucsusc	GAGACCUGGUUGUGUGUGUGUGA	4998
AD-1223166.1	A-2282711.1	2299	ascscuggUfuGfUfGfugugugugaaL96	A-2282712.1	2748	VPusUfscacAfcacacacAfaCfcagguscsu	AGACCUGGUUGUGUGUGUGUGAG	4999
AD-1223167.1	A-2282713.1	2300	cscsugguUfgUfGfUfgugugugagaL96	A-2282714.1	2749	VPusCfsucaCfacacacaCfaAfccaggsusc	GACCUGGUUGUGUGUGUGUGAGU	5000
AD-1223168.1	A-2282715.1	2301	csusgguuGfuGfUfGfugugugaguaL96	A-2282716.1	2750	VPusAfscucAfcacacacAfcAfaccagsgsu	ACCUGGUUGUGUGUGUGUGAGUG	5001
AD-1223169.1	A-2282717.1	2302	usgsguugUfgUfGfUfgugugagugaL96	A-2282718.1	2751	VPusCfsacuCfacacacaCfaCfaaccasgsg	CCUGGUUGUGUGUGUGUGUGAGUGG	5002
AD-1223170.1	A-2282719.1	2303	gsgsuuguGfuGfUfGfugugaguggaL96	A-2282720.1	2752	VPusCfscacUfcacacacAfcAfcaaccsasg	CUGGUUGUGUGUGUGUGAGUGGU	1914
AD-1223171.1	A-2282721.1	2304	gsusguguGfuGfUfGfagugguugaaL96	A-2282722.1	2753	VPusUfscaaCfcacucacAfcAfcacacsasa	UUGUGUGUGUGUGAGUGGUUGAC	1915
AD-1223172.1	A-2282723.1	2305	usgsugugUfgUfGfAfgugguugacaL96	A-2282724.1	2754	VPusGfsucaAfccacucaCfaCfacacascsa	UGUGUGUGUGUGAGUGGUUGACC	1916
AD-1223173.1	A-2282725.1	2306	usgsugugUfgAfGfUfgguugaccuaL96	A-2282726.1	2755	VPusAfsgguCfaaccacuCfaCfacacascsa	UGUGUGUGUGAGUGGUUGACCUU	1917
AD-1223174.1	A-2282727.1	2307	usgsugugAfgUfGfGfuugaccuucaL96	A-2282728.1	2756	VPusGfsaagGfucaaccaCfuCfacacascsa	UGUGUGUGAGUGGUUGACCUUCC	1918
AD-1223175.1	A-2282729.1	2308	gsusgugaGfuGfGfUfugaccuuccaL96	A-2282730.1	2757	VPusGfsgaaGfgucaaccAfcUfcacacsasc	GUGUGUGAGUGGUUGACCUUCCU	1919

AD-1223176.1	A-2282731.1	2309	usgsugagUfgGfUfUfgaccuuccuaL96	A-2282732.1	2758	VPusAfsggaAfggucaacCfaCfucacascsa	UGUGUGAGUGGUUGACCUUCCUC	1920
AD-1223177.1	A-2282733.1	2310	usgsagugGfuUfGfAfccuuccuccaL96	A-2282734.1	2759	VPusGfsgagGfaaggucaAfcCfacucascsa	UGUGAGUGGUUGACCUUCCUCCA	1921
AD-1223178.1	A-2282735.1	2311	gsusgguuGfaCfCfUfuccuccaucaL96	A-2282736.1	2760	VPusGfsaugGfaggaaggUfcAfaccacsusc	GAGUGGUUGACCUUCCUCCAUCC	1922
AD-1223179.1	A-2282737.1	2312	ususguggAfgGfCfAfgagaaaagaaL96	A-2282738.1	2761	VPusUfscuuUfucucugcCfuCfcacaasusg	CAUUGUGGAGGCAGAGAAAAGAG	1923
AD-1223180.1	A-2282739.1	2313	usgsuggaGfgCfAfGfagaaaagagaL96	A-2282740.1	2762	VPusCfsucuUfuucucugCfcUfccacasasu	AUUGUGGAGGCAGAGAAAAGAGA	1924
AD-1223181.1	A-2282741.1	2314	gsusggagGfcAfGfAfgaaaagagaaL96	A-2282742.1	2763	VPusUfscucUfuuucucuGfcCfuccacsasa	UUGUGGAGGCAGAGAAAAGAGAA	1925
AD-1223182.1	A-2282743.1	2315	usgsgaggCfaGfAfGfaaaagagaaaL96	A-2282744.1	2764	VPusUfsucuCfuuuucucUfgCfcuccascsa	UGUGGAGGCAGAGAAAAGAGAAA	1926
AD-1223183.1	A-2282745.1	2316	gsgsaggcAfgAfGfAfaaagagaaaaL96	A-2282746.1	2765	VPusUfsuucUfcuuuucuCfuGfccuccsasc	GUGGAGGCAGAGAAAAGAGAAAG	1927
AD-1223184.1	A-2282747.1	2317	gsasggcaGfaGfAfAfaagagaaagaL96	A-2282748.1	2766	VPusCfsuuuCfucuuuucUfcUfgccucscsa	UGGAGGCAGAGAAAAGAGAAAGU	1928
AD-1223185.1	A-2282749.1	2318	asgsgcagAfgAfAfAfagagaaaguaL96	A-2282750.1	2767	VPusAfscuuUfcucuuuuCfuCfugccuscsc	GGAGGCAGAGAAAAGAGAAAGUG	1929
AD-1223186.1	A-2282751.1	2319	gsgscagaGfaAfAfAfgagaaagugaL96	A-2282752.1	2768	VPusCfsacuUfucucuuuUfcUfcugccsusc	GAGGCAGAGAAAAGAGAAAGUGU	1930

AD-1223187.1	A-2282753.1	2320	gscsagagAfaAfAfGfagaaagguaL96	A-2282754.1	2769	VPusAfscacUfuucucuuUfuCfucugcscsu	AGGCAGAGAAAAGAGAAAGUGUU	1931
AD-1223188.1	A-2282755.1	2321	csasgagaAfaAfGfAfgaaaguguuaL96	A-2282756.1	2770	VPusAfsacaCfuuucucuUfuUfcucugscsc	GGCAGAGAAAAGAGAAAGUGUUU	1932
AD-1223189.1	A-2282757.1	2322	asgsagaaAfaGfAfGfaaaguguuuaL96	A-2282758.1	2771	VPusAfsaacAfcuuucucUfuUfucucusgsc	GCAGAGAAAAGAGAAAGUGUUUU	1933
AD-1223190.1	A-2282759.1	2323	gsasgaaaAfgAfGfAfaaguguuuuaL96	A-2282760.1	2772	VPusAfsaaaCfacuuucuCfuUfuucucsusg	CAGAGAAAAGAGAAAGUGUUUUA	1934
AD-1223191.1	A-2282761.1	2324	asgsaaaaGfaGfAfAfaguguuuuaaL96	A-2282762.1	2773	VPusUfsaaaAfcacuuucUfcUfuuucuscsu	AGAGAAAAGAGAAAGUGUUUUAU	1935
AD-1223192.1	A-2282763.1	2325	gsasaaagAfgAfAfAfguguuuuauaL96	A-2282764.1	2774	VPusAfsuaaAfacacuuuCfuCfuuuucsusc	GAGAAAAGAGAAAGUGUUUUAUA	1936
AD-1223193.1	A-2282765.1	2326	asasaagaGfaAfAfGfuguuuuauaaL96	A-2282766.1	2775	VPusUfsauaAfaacacuuUfcUfcuuuuscsu	AGAAAAGAGAAAGUGUUUUAUAU	1937
AD-1223194.1	A-2282767.1	2327	asasagagAfaAfGfUfguuuuauauaL96	A-2282768.1	2776	VPusAfsuauAfaaacacuUfuCfucuuususc	GAAAAGAGAAAGUGUUUUAUAUA	1938
AD-1223195.1	A-2282769.1	2328	asasgagaAfaGfUfGfuuuuauauaaL96	A-2282770.1	2777	VPusUfsauaUfaaaacacUfuUfcucuususu	AAAAGAGAAAGUGUUUUAUAUAC	1939
AD-1223196.1	A-2282771.1	2329	asgsagaaAfgUfGfUfuuuauauacaL96	A-2282772.1	2778	VPusGfsuauAfuaaaacaCfuUfucucususu	AAAGAGAAAGUGUUUUAUAUACG	1940
AD-1223197.1	A-2282773.1	2330	gsasgaaaGfuGfUfUfuuauauacgaL96	A-2282774.1	2779	VPusCfsguaUfauaaaacAfcUfuucucsusu	AAGAGAAAGUGUUUUAUAUACGG	1941

AD-1223198.1	A-2282775.1	2331	asgsaaagUfgUfUfUfuauauacggaL96	A-2282776.1	2780	VPusCfscguAfuauaaaaCfaCfuuucuscsu	AGAGAAAGUGUUUUAUAUACGGU	1942
AD-1223199.1	A-2282777.1	2332	asasagugUfuUfUfAfuauacgguaaL96	A-2282778.1	2781	VPusUfsaccGfuauauaaAfaCfacuuuscsu	AGAAAGUGUUUUAUAUACGGUAC	1943
AD-1223200.1	A-2282779.1	2333	asasguguUfuUfAfUfauacgguacaL96	A-2282780.1	2782	VPusGfsuacCfguauauaAfaAfcacuususc	GAAAGUGUUUUAUAUACGGUACU	1944
AD-1223201.1	A-2282781.1	2334	asgsuguuUfuAfUfAfuacgguacuaL96	A-2282782.1	2783	VPusAfsguaCfcguauauAfaAfacacususu	AAAGUGUUUUAUAUACGGUACUU	1945
AD-1223202.1	A-2282783.1	2335	gsusguuuUfaUfAfUfacgguacuuaL96	A-2282784.1	2784	VPusAfsaguAfccguauaUfaAfaacacsusu	AAGUGUUUUAUAUACGGUACUUA	1946
AD-1223203.1	A-2282785.1	2336	usgsuuuuAfuAfUfAfcgguacuuaaL96	A-2282786.1	2785	VPusUfsaagUfaccguauAfuAfaaacascsu	AGUGUUUUAUAUACGGUACUUAU	1947
AD-1223204.1	A-2282787.1	2337	gsusuuuaUfaUfAfCfgguacuuauaL96	A-2282788.1	2786	VPusAfsuaaGfuaccguaUfaUfaaaacsasc	GUGUUUUAUAUACGGUACUUAUU	1948
AD-1223205.1	A-2282789.1	2338	ususuuauAfuAfCfGfguacuuauuaL96	A-2282790.1	2787	VPusAfsauaAfguaccguAfuAfuaaaascsa	UGUUUUAUAUACGGUACUUAUUU	1949
AD-1223206.1	A-2282791.1	2339	ususuauaUfaCfGfGfuacuuauuuaL96	A-2282792.1	2788	VPusAfsaauAfaguaccgUfaUfauaaasasc	GUUUUAUAUACGGUACUUAUUUA	1950
AD-1223207.1	A-2282793.1	2340	ususauauAfcGfGfUfacuuauuuaaL96	A-2282794.1	2789	VPusUfsaaaUfaaguaccGfuAfuauaasasa	UUUUAUAUACGGUACUUAUUUAA	5040
AD-1223208.1	A-2282795.1	2341	usasuauaCfgGfUfAfcuuauuuaaaL96	A-2282796.1	2790	VPusUfsuaaAfuaaguacCfgUfauauasasa	UUUAUAUACGGUACUUAUUUAAU	5041

AD-1223209.1	A-2282797.1	2342	gsusacuuAfuUfUfAfauaucccuuaL96	A-2282798.1	2791	VPusAfsaggGfauauuaaAfuAfaguacscsg	CGGUACUUAUUUAAUAUCCCUUU	5042
AD-1223210.1	A-2282799.1	2343	usascuuaUfuUfAfAfuaucccuuaL96	A-2282800.1	2792	VPusAfsaagGfgauauuaAfaUfaaguascsc	GGUACUUAUUUAAUAUCCCUUUU	5043
AD-1223211.1	A-2282801.1	2344	ususaugaGfaUfGfUfaucuuuugcaL96	A-2282802.1	2793	VPusGfscaaAfagauacaUfcUfcauaasasu	AUUUAUGAGAUGUAUCUUUUGCU	5044
AD-1223212.1	A-2282803.1	2345	usasugagAfuGfUfAfucuuuugcuaL96	A-2282804.1	2794	VPusAfsgcaAfaagauacAfuCfucauasasa	UUUAUGAGAUGUAUCUUUUGCUC	5045
AD-1223213.1	A-2282805.1	2346	asusgagaUfgUfAfUfcuuuugcucaL96	A-2282806.1	2795	VPusGfsagcAfaaagauaCfaUfcucausasa	UUAUGAGAUGUAUCUUUUGCUCU	5046
AD-1223214.1	A-2282807.1	2347	usgsagauGfuAfUfCfuuuugcucuaL96	A-2282808.1	2796	VPusAfsgagCfaaaagauAfcAfucucasusa	UAUGAGAUGUAUCUUUUGCUCUC	5047
AD-1223215.1	A-2282809.1	2348	gsasgaugUfaUfCfUfuuugcucucaL96	A-2282810.1	2797	VPusGfsagaGfcaaaagaUfaCfaucucsasu	AUGAGAUGUAUCUUUUGCUCUCU	5048
AD-1223216.1	A-2282811.1	2349	asgsauguAfuCfUfUfuugcucucuaL96	A-2282812.1	2798	VPusAfsgagAfgcaaaagAfuAfcaucuscsa	UGAGAUGUAUCUUUUGCUCUCUC	5049
AD-1223217.1	A-2282813.1	2350	gsasuguaUfcUfUfUfugcucucucaL96	A-2282814.1	2799	VPusGfsagaGfagcaaaaGfaUfacaucsusc	GAGAUGUAUCUUUUGCUCUCUCU	5050
AD-1223218.1	A-2282815.1	2351	asusguauCfuUfUfUfgcucucucuaL96	A-2282816.1	2800	VPusAfsgagAfgagcaaaAfgAfuacauscsu	AGAUGUAUCUUUUGCUCUCUCUU	5051
AD-1223219.1	A-2282817.1	2352	gscsucucUfcUfUfGfcucucuuauaL96	A-2282818.1	2801	VPusAfsuaaGfagagcaaGfaGfagagcsasa	UUGCUCUCUCUUGCUCUCUUAUU	5052

AD-1223220.1	A-2282819.1	2353	csuscucuCfuUfGfCfucucuuauuaL96	A-2282820.1	2802	VPusAfsauaAfgagagcaAfgAfgagagscsa	UGCUCUCUCUUGCUCUCUUAUUU	5053
AD-1223221.1	A-2282821.1	2354	uscsucucUfuGfCfUfcucuuauuuaL96	A-2282822.1	2803	VPusAfsaauAfagagagcAfaGfagagasgsc	GCUCUCUCUUGCUCUCUUAUUUG	5054
AD-1223222.1	A-2282823.1	2355	csuscucuUfgCfUfCfucuuauuugaL96	A-2282824.1	2804	VPusCfsaaaUfaagagagCfaAfgagagsasg	CUCUCUCUUGCUCUCUUAUUUGU	5055
AD-1223223.1	A-2282825.1	2356	uscsucuuGfcUfCfUfcuuauuuguaL96	A-2282826.1	2805	VPusAfscaaAfuaagagaGfcAfagagasgsa	UCUCUCUUGCUCUCUUAUUUGUA	5056
AD-1223224.1	A-2282827.1	2357	csuscuugCfuCfUfCfuuauuuguaaL96	A-2282828.1	2806	VPusUfsacaAfauaagagAfgCfaagagsasg	CUCUCUUGCUCUCUUAUUUGUAC	5057
AD-1223225.1	A-2282829.1	2358	uscsuugcUfcUfCfUfuauuuguacaL96	A-2282830.1	2807	VPusGfsuacAfaauaagaGfaGfcaagasgsa	UCUCUUGCUCUCUUAUUUGUACC	5058
AD-1223226.1	A-2282831.1	2359	csusugcuCfuCfUfUfauuuguaccaL96	A-2282832.1	2808	VPusGfsguaCfaaauaagAfgAfgcaagsasg	CUCUUGCUCUCUUAUUUGUACCG	5059
AD-1223227.1	A-2282833.1	2360	ususgcucUfcUfUfAfuuuguaccgaL96	A-2282834.1	2809	VPusCfsgguAfcaaauaaGfaGfagcaasgsa	UCUUGCUCUCUUAUUUGUACCGG	5060
AD-1223228.1	A-2282835.1	2361	usgscucuCfuUfAfUfuuguaccggaL96	A-2282836.1	2810	VPusCfscggUfacaaauaAfgAfgagcasasg	CUUGCUCUCUUAUUUGUACCGGU	5061
AD-1223229.1	A-2282837.1	2362	csuscucuUfaUfUfUfguaccgguuaL96	A-2282838.1	2811	VPusAfsaccGfguacaaaUfaAfgagagscsa	UGCUCUCUUAUUUGUACCGGUUU	5062
AD-1223230.1	A-2282839.1	2363	uscsucuuAfuUfUfGfuaccgguuuaL96	A-2282840.1	2812	VPusAfsaacCfgguacaaAfuAfagagasgsc	GCUCUCUUAUUUGUACCGGUUUU	5063

AD-1223231.1	A-2282841.1	2364	csuscuuaUfuUfGfUfaccgguuuuaL96	A-2282842.1	2813	VPusAfsaaaCfcgguacaAfaUfaagagsasg	CUCUCUUAUUUGUACCGGUUUUU	5064
AD-1223232.1	A-2282843.1	2365	uscsuuauUfuGfUfAfccgguuuuuaL96	A-2282844.1	2814	VPusAfsaaaAfccgguacAfaAfuaagagsgsa	UCUCUUAUUUGUACCGGUUUUUG	5065
AD-1223233.1	A-2282845.1	2366	csusuauuUfgUfAfCfcgguuuuugaL96	A-2282846.1	2815	VPusCfsaaaAfaccgguaCfaAfauaagsasg	CUCUUAUUUGUACCGGUUUUUGU	5066
AD-1223234.1	A-2282847.1	2367	ususauuuGfuAfCfCfgguuuuuguaL96	A-2282848.1	2816	VPusAfscaaAfaaccgguAfcAfaauaasgsa	UCUUAUUUGUACCGGUUUUUGUA	5067
AD-1223235.1	A-2282849.1	2368	usasuuugUfaCfCfGfguuuuuguaaL96	A-2282850.1	2817	VPusUfsacaAfaaaccggUfaCfaaauasasg	CUUAUUUGUACCGGUUUUUGUAU	5068
AD-1223236.1	A-2282851.1	2369	asusuuguAfcCfGfGfuuuuuguauaL96	A-2282852.1	2818	VPusAfsuacAfaaaaccgGfuAfcaaausasa	UUAUUUGUACCGGUUUUUGUAUA	5069
AD-1223237.1	A-2282853.1	2370	ususuguaCfcGfGfUfuuuuguauaaL96	A-2282854.1	2819	VPusUfsauaCfaaaaaccGfgUfacaaasusa	UAUUUGUACCGGUUUUUGUAUAU	5070
AD-1223238.1	A-2282855.1	2371	ususguacCfgGfUfUfuuuguauauaL96	A-2282856.1	2820	VPusAfsuauAfcaaaaacCfgGfuacaasasu	AUUUGUACCGGUUUUUGUAUAUA	5071
AD-1223239.1	A-2282857.1	2372	usgsuaccGfgUfUfUfuuguauauaaL96	A-2282858.1	2821	VPusUfsauaUfacaaaaaCfcGfguacasasa	UUUGUACCGGUUUUUGUAUAUAA	5072
AD-1223240.1	A-2282859.1	2373	gsusaccgGfuUfUfUfuguauauaaaL96	A-2282860.1	2822	VPusUfsuauAfuacaaaaAfcCfgguacsasa	UUGUACCGGUUUUUGUAUAUAAA	5073
AD-1223241.1	A-2282861.1	2374	usasccggUfuUfUfUfguauauaaaaL96	A-2282862.1	2823	VPusUfsuuaUfauacaaaAfaCfcgguascsa	UGUACCGGUUUUUGUAUAUAAAA	5074

AD-1223242.1	A-2282863.1	2375	ascscgguUfuUfUfGfuauauaaaaaL96	A-2282864.1	2824	VPusUfsuuuAfuauacaaAfaAfccggusasc	GUACCGGUUUUUGUAUAUAAAAU	5075
AD-1223243.1	A-2282865.1	2376	asususcauGfuUfUfCfcaaucucucaL96	A-2282866.1	2825	VPusGfsagaGfauuggaaAfcAfugaaususu	AAAUUCAUGUUUCCAAUCUCUCU	5076
AD-1223244.1	A-2282867.1	2377	ususcaugUfuUfCfCfaaucucucuaL96	A-2282868.1	2826	VPusAfsgagAfgauuggaAfaCfaugaasusu	AAUUCAUGUUUCCAAUCUCUCUC	5077
AD-1223245.1	A-2282869.1	2378	uscsauguUfuCfCfAfaucucucucaL96	A-2282870.1	2827	VPusGfsagaGfagauuggAfaAfcaugasasu	AUUCAUGUUUCCAAUCUCUCUCU	5078
AD-1223246.1	A-2282871.1	2379	csasuguuUfcCfAfAfucucucucuaL96	A-2282872.1	2828	VPusAfsgagAfgagauugGfaAfacaugsasa	UUCAUGUUUCCAAUCUCUCUCUC	5079
AD-1223247.1	A-2282873.1	2380	asusguuuCfcAfAfUfcucucucucaL96	A-2282874.1	2829	VPusGfsagaGfagagauuGfgAfaacausgsa	UCAUGUUUCCAAUCUCUCUCUCC	5080
AD-1223248.1	A-2282875.1	2381	usgsuuucCfaAfUfCfucucucucaL96	A-2282876.1	2830	VPusGfsgagAfgagagauUfgGfaaacasusg	CAUGUUUCCAAUCUCUCUCUCCC	5081
AD-1223249.1	A-2282877.1	2382	ususuccaAfuCfUfCfucucucccuaL96	A-2282878.1	2831	VPusAfsgggAfgagagagAfuUfggaaascsa	UGUUUCCAAUCUCUCUCUCCCUG	5082
AD-1223250.1	A-2282879.1	2383	uscscaauCfuCfUfCfucucccugaaL96	A-2282880.1	2832	VPusUfscagGfgagagagAfgAfuuggasasa	UUUCCAAUCUCUCUCUCCCUGAU	5083
AD-1223251.1	A-2282881.1	2384	csgsgugaCfaGfUfCfacuagcuuaaL96	A-2282882.1	2833	VPusUfsaagCfuagugacUfgUfcaccgsasu	AUCGGUGACAGUCACUAGCUUAU	5084
AD-1223252.1	A-2282883.1	2385	gsgsugacAfgUfCfAfcuagcuuauaL96	A-2282884.1	2834	VPusAfsuaaGfcuagugaCfuGfucaccsgsa	UCGGUGACAGUCACUAGCUUAUC	5085

AD-1223253.1	A-2282885.1	2386	asgsucacUfaGfCfUfuaucuugaaaL96	A-2282886.1	2835	VPusUfsucaAfgauaagcUfaGfugacusgsu	ACAGUCACUAGCUUAUCUUGAAC	5086
AD-1223254.1	A-2282887.1	2387	gsuscacuAfgCfUfUfaucuugaacaL96	A-2282888.1	2836	VPusGfsuucAfagauaagCfuAfgugacsusg	CAGUCACUAGCUUAUCUUGAACA	5087
AD-1223255.1	A-2282889.1	2388	uscsacuaGfcUfUfAfucuugaacaaL96	A-2282890.1	2837	VPusUfsguuCfaagauaaGfcUfagugascsu	AGUCACUAGCUUAUCUUGAACAG	5088
AD-1223256.1	A-2282891.1	2389	ascsuagcUfuAfUfCfuugaacagaaL96	A-2282892.1	2838	VPusUfscugUfucaagauAfaGfcuagusgsa	UCACUAGCUUAUCUUGAACAGAU	5089
AD-1223257.1	A-2282893.1	2390	csusagcuUfaUfCfUfugaacagauaL96	A-2282894.1	2839	VPusAfsucuGfuucaagaUfaAfgcuagsusg	CACUAGCUUAUCUUGAACAGAUA	5090
AD-1223258.1	A-2282895.1	2391	usasgcuuAfuCfUfUfgaacagauaaL96	A-2282896.1	2840	VPusUfsaucUfguucaagAfuAfagcuasgsu	ACUAGCUUAUCUUGAACAGAUAU	5091
AD-1223259.1	A-2282897.1	2392	asgscuuaUfcUfUfGfaacagauauaL96	A-2282898.1	2841	VPusAfsuauCfuguucaaGfaUfaagcusasg	CUAGCUUAUCUUGAACAGAUAUU	5092
AD-1223260.1	A-2282899.1	2393	gscsuuauCfuUfGfAfacagauauuaL96	A-2282900.1	2842	VPusAfsauaUfcuguucaAfgAfuaagcsusa	UAGCUUAUCUUGAACAGAUAUUU	5093
AD-1223261.1	A-2282901.1	2394	csasgcacAfcAfUfUfccuuugaaaaL96	A-2282902.1	2843	VPusUfsuucAfaaggaauGfuGfugcugsgsg	CCCAGCACACAUUCCUUUGAAAU	5094
AD-1223262.1	A-2282903.1	2395	asgscacaCfaUfUfCfcuuugaaauaL96	A-2282904.1	2844	VPusAfsuuuCfaaaggaaUfgUfugugcusgsg	CCAGCACACAUUCCUUUGAAAUA	5095
AD-1223263.1	A-2282905.1	2396	gscsacacAfuUfCfCfuuugaaauaaL96	A-2282906.1	2845	VPusUfsauuUfcaaaggaAfuGfugugcsusg	CAGCACACAUUCCUUUGAAAUAA	5096

AD-1223264.1	A-2282907.1	2397	csascacaUfuCfCfUfuugaaaauaaaL96	A-2282908.1	2846	VPusUfsuauUfucaaaggAfaUfgugugscsu	AGCACACAUUCCUUUGAAAUAAG	5097
AD-1223265.1	A-2282909.1	2398	csascauuCfcUfUfUfgaaauaaggaL96	A-2282910.1	2847	VPusCfscuuAfuuucaaaGfgAfaugugsusg	CACACAUUCCUUUGAAAUAAGGU	5098
AD-1223266.1	A-2282911.1	2399	uscscuuuGfaAfAfUfaagguuucaaL96	A-2282912.1	2848	VPusUfsgaaAfccuuauuUfcAfaaggasasu	AUUCCUUUGAAAUAAGGUUUCAA	5099
AD-1223267.1	A-2282913.1	2400	csusuugaAfaUfAfAfgguuucaauaL96	A-2282914.1	2849	VPusAfsuugAfaaccuuaUfuUfcaaagsgsa	UCCUUUGAAAUAAGGUUUCAAUA	5100
AD-1223268.1	A-2282915.1	2401	ususugaaAfuAfAfGfguuucaauaaL96	A-2282916.1	2850	VPusUfsauuGfaaaccuuAfuUfucaaasgsg	CCUUUGAAAUAAGGUUUCAAUAU	5101
AD-1223269.1	A-2282917.1	2402	asgsguuuCfaAfUfAfuacaucuacaL96	A-2282918.1	2851	VPusGfsuagAfuguauauUfgAfaaccususa	UAAGGUUUCAAUAUACAUCUACA	5102
AD-1223270.1	A-2282919.1	2403	gsgsuuucAfaUfAfUfacaucuacaaL96	A-2282920.1	2852	VPusUfsguaGfauguauaUfuGfaaaccsusu	AAGGUUUCAAUAUACAUCUACAU	5103
AD-1223271.1	A-2282921.1	2404	gsusuucaAfuAfUfAfcaucuacauaL96	A-2282922.1	2853	VPusAfsuguAfgauguauAfuUfgaaacscsu	AGGUUUCAAUAUACAUCUACAUA	5104
AD-1223272.1	A-2282923.1	2405	ususucaaUfaUfAfCfaucuacauaaL96	A-2282924.1	2854	VPusUfsaugUfagauguaUfaUfugaaascsc	GGUUUCAAUAUACAUCUACAUAC	5105
AD-1223273.1	A-2282925.1	2406	ususcaauAfuAfCfAfucuacauacaL96	A-2282926.1	2855	VPusGfsuauGfuagauguAfuAfuugaasasc	GUUUCAAUAUACAUCUACAUACU	5106
AD-1223274.1	A-2282927.1	2407	usasuuugGfcAfAfCfuuguauuugaL96	A-2282928.1	2856	VPusCfsaaaUfacaaguuGfcCfaaauasusa	UAUAUUUGGCAACUUGUAUUUGU	5107

AD-1223275.1	A-2282929.1	2408	ususuggcAfaCfUfUfguauuugugaL96	A-2282930.1	2857	VPusCfsacaAfauacaagUfuGfccaaasusa	UAUUUGGCAACUUGUAUUUGUGU	5108
AD-1223276.1	A-2282931.1	2409	usgsgcaaCfuUfGfUfauuugugugaL96	A-2282932.1	2858	VPusCfsacaCfaaauacaAfgUfugccasasa	UUUGGCAACUUGUAUUUGUGUGU	5109
AD-1223277.1	A-2282933.1	2410	gsgscaacUfuGfUfAfuuugugugaL96	A-2282934.1	2859	VPusAfscacAfcaaauacAfaGfuugccsasa	UUGGCAACUUGUAUUUGUGUGUA	5110
AD-1223278.1	A-2282935.1	2411	gscsaacuUfgUfAfUfuuguguguaaL96	A-2282936.1	2860	VPusUfsacaCfacaaauaCfaAfguugcscsa	UGGCAACUUGUAUUUGUGUGUAU	5111
AD-1223279.1	A-2282937.1	2412	csasacuuGfuAfUfUfuguguguauaL96	A-2282938.1	2861	VPusAfsuacAfcacaaauAfcAfaguugscsc	GGCAACUUGUAUUUGUGUGUAUA	5112
AD-1223280.1	A-2282939.1	2413	asascuugUfaUfUfUfgugguauaaL96	A-2282940.1	2862	VPusUfsauaCfacacaaaUfaCfaaguusgsc	GCAACUUGUAUUUGUGUGUAUAU	5113
AD-1223281.1	A-2282941.1	2414	ascsuuguAfuUfUfGfuguguauauaL96	A-2282942.1	2863	VPusAfsuauAfcacacaaAfuAfcaagususg	CAACUUGUAUUUGUGUGUAUAUA	5114
AD-1223282.1	A-2282943.1	2415	ususcugaUfaAfAfAfuagacauugaL96	A-2282944.1	2864	VPusCfsaauGfucuauuuUfaUfcagaasusc	GAUUCUGAUAAAAUAGACAUUGC	5115
AD-1223283.1	A-2282945.1	2416	usgsauaaAfaUfAfGfacauugcuaaL96	A-2282946.1	2865	VPusUfsagcAfaugucuaUfuUfuaucasgsa	UCUGAUAAAAUAGACAUUGCUAU	5116
AD-1223284.1	A-2282947.1	2417	gsasuaaaAfuAfGfAfcauugcuauaL96	A-2282948.1	2866	VPusAfsuagCfaaugucuAfuUfuuaucsasg	CUGAUAAAAUAGACAUUGCUAUU	5117
AD-1223285.1	A-2282949.1	2418	usasaaauAfgAfCfAfuugcuauucaL96	A-2282950.1	2867	VPusGfsaauAfgcaauguCfuAfuuuuasusc	GAUAAAAUAGACAUUGCUAUUCU	5118

AD-1223286.1	A-2282951.1	2419	usasgacaUfuGfCfUfauucuguuuaL96	A-2282952.1	2868	VPusAfsaacAfgaauagcAfaUfgucuasusu	AAUAGACAUUGCUAUUCUGUUUU	5119
AD-1223287.1	A-2282953.1	2420	asgsacauUfgCfUfAfuucuguuuuaL96	A-2282954.1	2869	VPusAfsaaaCfagaauagCfaAfugucusasu	AUAGACAUUGCUAUUCUGUUUUU	5120
AD-1223288.1	A-2282955.1	2421	uscsuacaUfaCfUfAfaaucucucuaL96	A-2282956.1	2870	VPusAfsgagAfgauuuagUfaUfguagasasu	AUUCUACAUACUAAAUCUCUCUC	5121
AD-1223289.1	A-2282957.1	2422	csusacauAfcUfAfAfaucucucucaL96	A-2282958.1	2871	VPusGfsagaGfagauuuaGfuAfuguagsasa	UUCUACAUACUAAAUCUCUCUCC	5122
AD-1223290.1	A-2282959.1	2423	usascauaCfuAfAfAfucucucuccaL96	A-2282960.1	2872	VPusGfsgagAfgagauuuAfgUfauguasgsa	UCUACAUACUAAAUCUCUCUCCU	5123
AD-1223291.1	A-2282961.1	2424	ascsauacUfaAfAfUfcucucuccuaL96	A-2282962.1	2873	VPusAfsggaGfagagauuUfaGfuaugusasg	CUACAUACUAAAUCUCUCUCCUU	5124
AD-1223292.1	A-2282963.1	2425	csasuacuAfaAfUfCfucucuccuuaL96	A-2282964.1	2874	VPusAfsaggAfgagagauUfuAfguaugsusa	UACAUACUAAAUCUCUCUCCUUU	5125
AD-1223293.1	A-2282965.1	2426	asusacuaAfaUfCfUfcucuccuuuaL96	A-2282966.1	2875	VPusAfsaagGfagagagaUfuUfaguausgsu	ACAUACUAAAUCUCUCUCCUUUU	5126
AD-1223294.1	A-2282967.1	2427	usascuaaAfuCfUfCfucuccuuuuaL96	A-2282968.1	2876	VPusAfsaaaGfgagagagAfuUfuaguasusg	CAUACUAAAUCUCUCUCCUUUUU	5127
AD-1223295.1	A-2282969.1	2428	csasuuuaUfuUfAfUfuggugcuacaL96	A-2282970.1	2877	VPusGfsuagCfaccaauaAfaUfaaaugsasu	AUCAUUUAUUUAUUGGUGCUACU	5128
AD-1223296.1	A-2282971.1	2429	asusuuauUfuAfUfUfggugcuacuaL96	A-2282972.1	2878	VPusAfsguaGfcaccaauAfaAfuaaausgsa	UCAUUUAUUUAUUGGUGCUACUG	5129

AD-1223297.1	A-2282973.1	2430	ususuauuUfaUfUfGfgugcuacugaL96	A-2282974.1	2879	VPusCfsaguAfgcaccaaUfaAfauaaasusg	CAUUUAUUUAUUGGUGCUACUGU	5130
AD-1223298.1	A-2282975.1	2431	ususauuuAfuUfGfGfugcuacuguaL96	A-2282976.1	2880	VPusAfscagUfagcaccaAfuAfaauaasasu	AUUUAUUUAUUGGUGCUACUGUU	5131
AD-1223299.1	A-2282977.1	2432	usasuuuaUfuGfGfUfgcuacguuuaL96	A-2282978.1	2881	VPusAfsacaGfuagcaccAfaUfaaauasasa	UUUAUUUAUUGGUGCUACUGUUU	5132
AD-1223300.1	A-2282979.1	2433	asususuauUfgGfUfGfcuacuguuuaL96	A-2282980.1	2882	VPusAfsaacAfguagcacCfaAfuaaausasa	UUAUUUAUUGGUGCUACUGUUUA	5133
AD-1223301.1	A-2282981.1	2434	ususauugGfuGfCfUfacuguuuauaL96	A-2282982.1	2883	VPusAfsuaaAfcaguagcAfcCfaauaasasu	AUUUAUUGGUGCUACUGUUUAUC	5134
AD-1223302.1	A-2282983.1	2435	asusugguGfcUfAfCfuguuuauccaL96	A-2282984.1	2884	VPusGfsgauAfaacaguaGfcAfccaausasa	UUAUUGGUGCUACUGUUUAUCCG	5135
AD-1223303.1	A-2282985.1	2436	gsasaaagAfuAfUfUfaacaucacgaL96	A-2282986.1	2885	VPusCfsgugAfuguuaauAfuCfuuuucscsc	GGGAAAAGAUAUUAACAUCACGU	5136
AD-1223304.1	A-2282987.1	2437	asascaucAfcGfUfCfuuugucucuaL96	A-2282988.1	2886	VPusAfsgagAfcaaagacGfuGfauguusasa	UUAACAUCACGUCUUUGUCUCUA	5137
AD-1223305.1	A-2282989.1	2438	ascsaucaCfgUfCfUfuugucucuaaL96	A-2282990.1	2887	VPusUfsagaGfacaaagaCfgUfgaugususa	UAACAUCACGUCUUUGUCUCUAG	5138
AD-1223306.1	A-2282991.1	2439	gsuscuuuGfuCfUfCfuagugcaguaL96	A-2282992.1	2888	VPusAfscugCfacuagagAfcAfaagacsgsu	ACGUCUUUGUCUCUAGUGCAGUU	5139
AD-1223307.1	A-2282993.1	2440	uscsuuugUfcUfCfUfagugcaguuaL96	A-2282994.1	2889	VPusAfsacuGfcacuagaGfaCfaaagascsg	CGUCUUUGUCUCUAGUGCAGUUU	5140

AD-1223308.1	A-2282995.1	2441	csusuuguCfuCfUfAfgugcaguuuaL96	A-2282996.1	2890	VPusAfsaacUfgcacuagAfgAfcaaagsasc	GUCUUUGUCUCUAGUGCAGUUUU	5141
AD-1223309.1	A-2282997.1	2442	gsasgauaUfuCfCfGfuaguacauaaL96	A-2282998.1	2891	VPusUfsaugUfacuacggAfaUfaucucsgsa	UCGAGAUAUUCCGUAGUACAUAU	5142
AD-1223310.1	A-2282999.1	2443	asgsauauUfcCfGfUfaguacauauaL96	A-2283000.1	2892	VPusAfsuauGfuacuacgGfaAfuaucuscsg	CGAGAUAUUCCGUAGUACAUAUU	5143
AD-1223311.1	A-2283001.1	2444	gsasuauuCfcGfUfAfguacauauuaL96	A-2283002.1	2893	VPusAfsauaUfguacuacGfgAfauaucsusc	GAGAUAUUCCGUAGUACAUAUUU	5144
AD-1223312.1	A-2283003.1	2445	csgsacaaAfgAfAfAfuacagauauaL96	A-2283004.1	2894	VPusAfsuauCfuguauuuCfuUfugucgsusu	AACGACAAAGAAAUACAGAUAUA	5145
AD-1223313.1	A-2283005.1	2446	gsascaaaGfaAfAfUfacagauauaaL96	A-2283006.1	2895	VPusUfsauaUfcuguauuUfcUfuugucsgsu	ACGACAAAGAAAUACAGAUAUAU	5146
AD-1223314.1	A-2283007.1	2447	ascsaaagAfaAfUfAfcagauauauaL96	A-2283008.1	2896	VPusAfsuauAfucuguauUfuCfuuuguscsg	CGACAAAGAAAUACAGAUAUAUC	5147
AD-1223315.1	A-2283009.1	2448	csasaagaAfaUfAfCfagauauaucaL96	A-2283010.1	2897	VPusGfsauaUfaucuguaUfuUfcuuugsusc	GACAAAGAAAUACAGAUAUAUCU	5148

Таблица 8B. Иллюстративные немодифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A человека

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени	Наименование антисмыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени

AD-1222866.1	A-2282111.1	2898	CGGUGCUGGAAUUUGAUAUUA	123-143	A-2282112.1	3347	UAAUAUCAAAUUCCAGCACCGAG	121-143
AD-1222867.1	A-2282113.1	2899	GGUGCUGGAAUUUGAUAUUCA	124-144	A-2282114.1	3348	UGAAUAUCAAAUUCCAGCACCGA	122-144
AD-1222868.1	A-2282115.1	2900	UGCUGGAAUUUGAUAUUCAUA	126-146	A-2282116.1	3349	UAUGAAUAUCAAAUUCCAGCACC	124-146
AD-1222869.1	A-2282117.1	2901	GCUGGAAUUUGAUAUUCAUUA	127-147	A-2282118.1	3350	UAAUGAAUAUCAAAUUCCAGCAC	125-147
AD-1222870.1	A-2282119.1	2902	UGGAAUUUGAUAUUCAUUGAA	129-149	A-2282120.1	3351	UUCAAUGAAUAUCAAAUUCCAGC	127-149
AD-1222871.1	A-2282121.1	2903	GGAAUUUGAUAUUCAUUGAUA	130-150	A-2282122.1	3352	UAUCAAUGAAUAUCAAAUUCCAG	128-150
AD-1222872.1	A-2282123.1	2904	GAAUUUGAUAUUCAUUGAUCA	131-151	A-2282124.1	3353	UGAUCAAUGAAUAUCAAAUUCCA	129-151
AD-1222873.1	A-2282125.1	2905	AAUUUGAUAUUCAUUGAUCCA	132-152	A-2282126.1	3354	UGGAUCAAUGAAUAUCAAAUUCC	130-152
AD-1222874.1	A-2282127.1	2906	AUUUGAUAUUCAUUGAUCCGA	133-153	A-2282128.1	3355	UCGGAUCAAUGAAUAUCAAAUUC	131-153
AD-1222875.1	A-2282129.1	2907	UUUGAUAUUCAUUGAUCCGGA	134-154	A-2282130.1	3356	UCCGGAUCAAUGAAUAUCAAAUU	132-154
AD-1222876.1	A-2282131.1	2908	UUUAUUUUUGCUUGCCAUUCA	217-237	A-2282132.1	3357	UGAAUGGCAAGCAAAAAUAAAUU	215-237
AD-1222877.1	A-2282133.1	2909	UUAUUUUUGCUUGCCAUUCCA	218-238	A-2282134.1	3358	UGGAAUGGCAAGCAAAAAUAAAU	216-238
AD-1222878.1	A-2282135.1	2910	CAAAUCACUGUGGAUUUUGGA	283-303	A-2282136.1	3359	UCCAAAAUCCACAGUGAUUUGGG	281-303
AD-1222879.1	A-2282137.1	2911	AAAUCACUGUGGAUUUUGGAA	284-304	A-2282138.1	3360	UUCCAAAAUCCACAGUGAUUUGG	282-304
AD-1222880.1	A-2282139.1	2912	AAUCACUGUGGAUUUUGGAAA	285-305	A-2282140.1	3361	UUUCCAAAAUCCACAGUGAUUUG	283-305
AD-1222881.1	A-2282141.1	2913	AUCACUGUGGAUUUUGGAAAA	286-306	A-2282142.1	3362	UUUUCCAAAAUCCACAGUGAUUU	284-306
AD-1222882.1	A-2282143.1	2914	UCACUGUGGAUUUUGGAAACA	287-307	A-2282144.1	3363	UGUUUCCAAAAUCCACAGUGAUU	285-307

AD-1222883.1	A-2282145.1	2915	CACUGUGGAUUUUGGAAACCA	288-308	A-2282146.1	3364	UGGUUUCCAAAAUCCACAGUGAU	286-308
AD-1222884.1	A-2282147.1	2916	ACUGUGGAUUUUGGAAACCAA	289-309	A-2282148.1	3365	UUGGUUUCCAAAAUCCACAGUGA	287-309
AD-1222885.1	A-2282149.1	2917	CUGUGGAUUUUGGAAACCAGA	290-310	A-2282150.1	3366	UCUGGUUUCCAAAAUCCACAGUG	288-310
AD-1222886.1	A-2282151.1	2918	UGUGGAUUUUGGAAACCAGCA	291-311	A-2282152.1	3367	UGCUGGUUUCCAAAAUCCACAGU	289-311
AD-1222887.1	A-2282153.1	2919	GUGGAUUUUGGAAACCAGCAA	292-312	A-2282154.1	3368	UUGCUGGUUUCCAAAAUCCACAG	290-312
AD-1222888.1	A-2282155.1	2920	GAUUUUGGAAACCAGCAGAAA	295-315	A-2282156.1	3369	UUUCUGCUGGUUUCCAAAAUCCA	293-315
AD-1222889.1	A-2282157.1	2921	AUUUUGGAAACCAGCAGAAAA	296-316	A-2282158.1	3370	UUUUCUGCUGGUUUCCAAAAUCC	294-316
AD-1222890.1	A-2282159.1	2922	UUUUGGAAACCAGCAGAAAGA	297-317	A-2282160.1	3371	UCUUUCUGCUGGUUUCCAAAAUC	295-317
AD-1222891.1	A-2282161.1	2923	UUUGGAAACCAGCAGAAAGAA	298-318	A-2282162.1	3372	UUCUUUCUGCUGGUUUCCAAAAU	296-318
AD-1222892.1	A-2282163.1	2924	GGAAACCAGCAGAAAGAGGAA	301-321	A-2282164.1	3373	UUCCUCUUUCUGCUGGUUUCCAA	299-321
AD-1222893.1	A-2282165.1	2925	AAACCAGCAGAAAGAGGAAAA	303-323	A-2282166.1	3374	UUUUCCUCUUUCUGCUGGUUUCC	301-323
AD-1222894.1	A-2282167.1	2926	AACCAGCAGAAAGAGGAAAGA	304-324	A-2282168.1	3375	UCUUUCCUCUUUCUGCUGGUUUC	302-324
AD-1222895.1	A-2282169.1	2927	ACCAGCAGAAAGAGGAAAGAA	305-325	A-2282170.1	3376	UUCUUUCCUCUUUCUGCUGGUUU	303-325
AD-1222896.1	A-2282171.1	2928	CCAGCAGAAAGAGGAAAGAGA	306-326	A-2282172.1	3377	UCUCUUUCCUCUUUCUGCUGGUU	304-326
AD-1222897.1	A-2282173.1	2929	CAGCAGAAAGAGGAAAGAGGA	307-327	A-2282174.1	3378	UCCUCUUUCCUCUUUCUGCUGGU	305-327
AD-1222898.1	A-2282175.1	2930	AGCAGAAAGAGGAAAGAGGUA	308-328	A-2282176.1	3379	UACCUCUUUCCUCUUUCUGCUGG	306-328
AD-1222899.1	A-2282177.1	2931	GCAGAAAGAGGAAAGAGGUAA	309-329	A-2282178.1	3380	UUACCUCUUUCCUCUUUCUGCUG	307-329

AD-1222900.1	A-2282179.1	2932	CAGAAAGAGGAAAGAGGUAGA	310-330	A-2282180.1	3381	UCUACCUCUUUCCUCUUUCUGCU	308-330
AD-1222901.1	A-2282181.1	2933	AAAGAGGAAAGAGGUAGCAAA	313-333	A-2282182.1	3382	UUUGCUACCUCUUUCCUCUUUCU	311-333
AD-1222902.1	A-2282183.1	2934	AAGAGGAAAGAGGUAGCAAGA	314-334	A-2282184.1	3383	UCUUGCUACCUCUUUCCUCUUUC	312-334
AD-1222903.1	A-2282185.1	2935	AGAGGAAAGAGGUAGCAAGAA	315-335	A-2282186.1	3384	UUCUUGCUACCUCUUUCCUCUUU	313-335
AD-1222904.1	A-2282187.1	2936	GAGGAAAGAGGUAGCAAGAGA	316-336	A-2282188.1	3385	UCUCUUGCUACCUCUUUCCUCUU	314-336
AD-1222905.1	A-2282189.1	2937	GGAAAGAGGUAGCAAGAGCUA	318-338	A-2282190.1	3386	UAGCUCUUGCUACCUCUUUCCUC	316-338
AD-1222906.1	A-2282191.1	2938	AGGUAGCAAGAGCUCCAGAGA	324-344	A-2282192.1	3387	UCUCUGGAGCUCUUGCUACCUCU	322-344
AD-1222907.1	A-2282193.1	2939	UCCAGAGAGAAGUCGAGGAAA	337-357	A-2282194.1	3388	UUUCCUCGACUUCUCUCUGGAGC	335-357
AD-1222908.1	A-2282195.1	2940	CCAGAGAGAAGUCGAGGAAGA	338-358	A-2282196.1	3389	UCUUCCUCGACUUCUCUCUGGAG	336-358
AD-1222909.1	A-2282197.1	2941	CAGAGAGAAGUCGAGGAAGAA	339-359	A-2282198.1	3390	UUCUUCCUCGACUUCUCUCUGGA	337-359
AD-1222910.1	A-2282199.1	2942	AGAGAAGUCGAGGAAGAGAGA	342-362	A-2282200.1	3391	UCUCUCUUCCUCGACUUCUCUCU	340-362
AD-1222911.1	A-2282201.1	2943	GAGAAGUCGAGGAAGAGAGAA	343-363	A-2282202.1	3392	UUCUCUCUUCCUCGACUUCUCUC	341-363
AD-1222912.1	A-2282203.1	2944	GAAGUCGAGGAAGAGAGAGAA	345-365	A-2282204.1	3393	UUCUCUCUCUUCCUCGACUUCUC	343-365
AD-1222913.1	A-2282205.1	2945	AGUGAGUGACCUGCUUUUGGA	417-437	A-2282206.1	3394	UCCAAAAGCAGGUCACUCACUUU	415-437
AD-1222914.1	A-2282207.1	2946	GGCGUCGCACUGAAACUUUUA	643-663	A-2282208.1	3395	UAAAAGUUUCAGUGCGACGCCGC	641-663
AD-1222915.1	A-2282209.1	2947	GUCGCACUGAAACUUUUCGUA	646-666	A-2282210.1	3396	UACGAAAAGUUUCAGUGCGACGC	644-666
AD-1222916.1	A-2282211.1	2948	UCGCACUGAAACUUUUCGUCA	647-667	A-2282212.1	3397	UGACGAAAAGUUUCAGUGCGACG	645-667

AD-1222917.1	A-2282213.1	2949	CACUGAAACUUUUCGUCCAAA	650-670	A-2282214.1	3398	UUUGGACGAAAAGUUUCAGUGCG	648-670
AD-1222918.1	A-2282215.1	2950	ACUGAAACUUUUCGUCCAACA	651-671	A-2282216.1	3399	UGUUGGACGAAAAGUUUCAGUGC	649-671
AD-1222920.1	A-2282219.1	2951	UGAAACUUUUCGUCCAACUUA	653-673	A-2282220.1	3400	UAAGUUGGACGAAAAGUUUCAGU	651-673
AD-1222921.1	A-2282221.1	2952	AACUUUUCGUCCAACUUCUGA	656-676	A-2282222.1	3401	UCAGAAGUUGGACGAAAAGUUUC	654-676
AD-1222922.1	A-2282223.1	2953	CUGGGCUGUUCUCGCUUCGGA	673-693	A-2282224.1	3402	UCCGAAGCGAGAACAGCCCAGAA	671-693
AD-1222923.1	A-2282225.1	2954	UGGGCUGUUCUCGCUUCGGAA	674-694	A-2282226.1	3403	UUCCGAAGCGAGAACAGCCCAGA	672-694
AD-1222924.1	A-2282227.1	2955	GGGCUGUUCUCGCUUCGGAGA	675-695	A-2282228.1	3404	UCUCCGAAGCGAGAACAGCCCAG	673-695
AD-1222925.1	A-2282229.1	2956	GCUGUUCUCGCUUCGGAGGAA	677-697	A-2282230.1	3405	UUCCUCCGAAGCGAGAACAGCCC	675-697
AD-1222926.1	A-2282231.1	2957	GCCGCGAGAAGUGCUAGCUCA	733-753	A-2282232.1	3406	UGAGCUAGCACUUCUCGCGGCUC	731-753
AD-1222927.1	A-2282233.1	2958	CCGCGAGAAGUGCUAGCUCGA	734-754	A-2282234.1	3407	UCGAGCUAGCACUUCUCGCGGCU	732-754
AD-1222928.1	A-2282235.1	2959	GCCUCCGAAACCAUGAACUUA	1027-1047	A-2282236.1	3408	UAAGUUCAUGGUUUCGGAGGCCC	1025-1047
AD-1222929.1	A-2282237.1	2960	AAGGAGGAGGGCAGAAUCAUA	1130-1150	A-2282238.1	3409	UAUGAUUCUGCCCUCCUCCUUCU	1128-1150
AD-1222930.1	A-2282239.1	2961	GGCAGAAUCAUCACGAAGUGA	1139-1159	A-2282240.1	3410	UCACUUCGUGAUGAUUCUGCCCU	1137-1159
AD-1222931.1	A-2282241.1	2962	AAUCAUCACGAAGUGGUGAAA	1144-1164	A-2282242.1	3411	UUUCACCACUUCGUGAUGAUUCU	1142-1164
AD-1222932.1	A-2282243.1	2963	AUCAUCACGAAGUGGUGAAGA	1145-1165	A-2282244.1	3412	UCUUCACCACUUCGUGAUGAUUC	1143-1165
AD-1222933.1	A-2282245.1	2964	UCAUCACGAAGUGGUGAAGUA	1146-1166	A-2282246.1	3413	UACUUCACCACUUCGUGAUGAUU	1144-1166
AD-1222934.1	A-2282247.1	2965	CAUCACGAAGUGGUGAAGUUA	1147-1167	A-2282248.1	3414	UAACUUCACCACUUCGUGAUGAU	1145-1167

AD-1222935.1	A-2282249.1	2966	UCACGAAGUGGUGAAGUUCAA	1149-1169	A-2282250.1	3415	UUGAACUUCACCACUUCGUGAUG	1147-1169
AD-1222936.1	A-2282251.1	2967	AAGUGGUGAAGUUCAUGGAUA	1154-1174	A-2282252.1	3416	UAUCCAUGAACUUCACCACUUCG	1152-1174
AD-1222937.1	A-2282253.1	2968	AGUGGUGAAGUUCAUGGAUGA	1155-1175	A-2282254.1	3417	UCAUCCAUGAACUUCACCACUUC	1153-1175
AD-1222938.1	A-2282255.1	2969	GUGGUGAAGUUCAUGGAUGUA	1156-1176	A-2282256.1	3418	UACAUCCAUGAACUUCACCACUU	1154-1176
AD-1222939.1	A-2282257.1	2970	GGUGAAGUUCAUGGAUGUCUA	1158-1178	A-2282258.1	3419	UAGACAUCCAUGAACUUCACCAC	1156-1178
AD-1222940.1	A-2282259.1	2971	GUGAAGUUCAUGGAUGUCUAA	1159-1179	A-2282260.1	3420	UUAGACAUCCAUGAACUUCACCA	1157-1179
AD-1222941.1	A-2282261.1	2972	UGAAGUUCAUGGAUGUCUAUA	1160-1180	A-2282262.1	3421	UAUAGACAUCCAUGAACUUCACC	1158-1180
AD-1222942.1	A-2282263.1	2973	AAGUUCAUGGAUGUCUAUCAA	1162-1182	A-2282264.1	3422	UUGAUAGACAUCCAUGAACUUCA	1160-1182
AD-1222943.1	A-2282265.1	2974	AGUUCAUGGAUGUCUAUCAGA	1163-1183	A-2282266.1	3423	UCUGAUAGACAUCCAUGAACUUC	1161-1183
AD-1222944.1	A-2282267.1	2975	UUCAUGGAUGUCUAUCAGCGA	1165-1185	A-2282268.1	3424	UCGCUGAUAGACAUCCAUGAACU	1163-1185
AD-1222945.1	A-2282269.1	2976	GUGGACAUCUUCCAGGAGUAA	1213-1233	A-2282270.1	3425	UUACUCCUGGAAGAUGUCCACCA	1211-1233
AD-1222946.1	A-2282271.1	2977	UCGAGUACAUCUUCAAGCCAA	1244-1264	A-2282272.1	3426	UUGGCUUGAAGAUGUACUCGAUC	1242-1264
AD-1222947.1	A-2282273.1	2978	CGAGUACAUCUUCAAGCCAUA	1245-1265	A-2282274.1	3427	UAUGGCUUGAAGAUGUACUCGAU	1243-1265
AD-1222948.1	A-2282275.1	2979	GAGUACAUCUUCAAGCCAUCA	1246-1266	A-2282276.1	3428	UGAUGGCUUGAAGAUGUACUCGA	1244-1266
AD-1222949.1	A-2282277.1	2980	GUACAUCUUCAAGCCAUCCUA	1248-1268	A-2282278.1	3429	UAGGAUGGCUUGAAGAUGUACUC	1246-1268
AD-1222950.1	A-2282279.1	2981	CCAACAUCACCAUGCAGAUUA	1337-1357	A-2282280.1	3430	UAAUCUGCAUGGUGAUGUUGGAC	1335-1357
AD-1222951.1	A-2282281.1	2982	CAACAUCACCAUGCAGAUUAA	1338-1358	A-2282282.1	3431	UUAAUCUGCAUGGUGAUGUUGGA	1336-1358

AD-1222952.1	A-2282283.1	2983	ACAUCACCAUGCAGAUUAUGA	1340-1360	A-2282284.1	3432	UCAUAAUCUGCAUGGUGAUGUUG	1338-1360
AD-1222953.1	A-2282285.1	2984	CAUCACCAUGCAGAUUAUGCA	1341-1361	A-2282286.1	3433	UGCAUAAUCUGCAUGGUGAUGUU	1339-1361
AD-1222954.1	A-2282287.1	2985	ACCAUGCAGAUUAUGCGGAUA	1345-1365	A-2282288.1	3434	UAUCCGCAUAAUCUGCAUGGUGA	1343-1365
AD-1222955.1	A-2282289.1	2986	AUGCAGAUUAUGCGGAUCAAA	1348-1368	A-2282290.1	3435	UUUGAUCCGCAUAAUCUGCAUGG	1346-1368
AD-1222956.1	A-2282291.1	2987	UGCAGAUUAUGCGGAUCAAAA	1349-1369	A-2282292.1	3436	UUUUGAUCCGCAUAAUCUGCAUG	1347-1369
AD-1222957.1	A-2282293.1	2988	GCAGAUUAUGCGGAUCAAACA	1350-1370	A-2282294.1	3437	UGUUUGAUCCGCAUAAUCUGCAU	1348-1370
AD-1222958.1	A-2282295.1	2989	GAUUAUGCGGAUCAAACCUCA	1353-1373	A-2282296.1	3438	UGAGGUUUGAUCCGCAUAAUCUG	1351-1373
AD-1222959.1	A-2282297.1	2990	AUUAUGCGGAUCAAACCUCAA	1354-1374	A-2282298.1	3439	UUGAGGUUUGAUCCGCAUAAUCU	1352-1374
AD-1222960.1	A-2282299.1	2991	CGGAUCAAACCUCACCAAGGA	1360-1380	A-2282300.1	3440	UCCUUGGUGAGGUUUGAUCCGCA	1358-1380
AD-1222961.1	A-2282301.1	2992	GGAGAGAUGAGCUUCCUACAA	1390-1410	A-2282302.1	3441	UUGUAGGAAGCUCAUCUCUCCUA	1388-1410
AD-1222962.1	A-2282303.1	2993	GAGAUGAGCUUCCUACAGCAA	1393-1413	A-2282304.1	3442	UUGCUGUAGGAAGCUCAUCUCUC	1391-1413
AD-1222963.1	A-2282305.1	2994	GAUGAGCUUCCUACAGCACAA	1395-1415	A-2282306.1	3443	UUGUGCUGUAGGAAGCUCAUCUC	1393-1415
AD-1222964.1	A-2282307.1	2995	AUGAGCUUCCUACAGCACAAA	1396-1416	A-2282308.1	3444	UUUGUGCUGUAGGAAGCUCAUCU	1394-1416
AD-1222965.1	A-2282309.1	2996	GAGCUUCCUACAGCACAACAA	1398-1418	A-2282310.1	3445	UUGUUGUGCUGUAGGAAGCUCAU	1396-1418
AD-1222966.1	A-2282311.1	2997	AGCUUCCUACAGCACAACAAA	1399-1419	A-2282312.1	3446	UUUGUUGUGCUGUAGGAAGCUCA	1397-1419
AD-1222967.1	A-2282313.1	2998	GCUUCCUACAGCACAACAAAA	1400-1420	A-2282314.1	3447	UUUUGUUGUGCUGUAGGAAGCUC	1398-1420
AD-1222968.1	A-2282315.1	2999	CUUCCUACAGCACAACAAAUA	1401-1421	A-2282316.1	3448	UAUUUGUUGUGCUGUAGGAAGCU	1399-1421

AD-1222969.1	A-2282317.1	3000	UCCUACAGCACAACAAAUGUA	1403-1423	A-2282318.1	3449	UACAUUUGUUGUGCUGUAGGAAG	1401-1423
AD-1222970.1	A-2282319.1	3001	CUACAGCACAACAAAUGUGAA	1405-1425	A-2282320.1	3450	UUCACAUUUGUUGUGCUGUAGGA	1403-1425
AD-1222971.1	A-2282321.1	3002	UACAGCACAACAAAUGUGAAA	1406-1426	A-2282322.1	3451	UUUCACAUUUGUUGUGCUGUAGG	1404-1426
AD-1222972.1	A-2282323.1	3003	AGCACAACAAAUGUGAAUGCA	1409-1429	A-2282324.1	3452	UGCAUUCACAUUUGUUGUGCUGU	1407-1429
AD-1222973.1	A-2282325.1	3004	GCACAACAAAUGUGAAUGCAA	1410-1430	A-2282326.1	3453	UUGCAUUCACAUUUGUUGUGCUG	1408-1430
AD-1222974.1	A-2282327.1	3005	CUCACCAGGAAAGACUGAUAA	1786-1806	A-2282328.1	3454	UUAUCAGUCUUUCCUGGUGAGAG	1784-1806
AD-1222975.1	A-2282329.1	3006	UCACCAGGAAAGACUGAUACA	1787-1807	A-2282330.1	3455	UGUAUCAGUCUUUCCUGGUGAGA	1785-1807
AD-1222976.1	A-2282331.1	3007	CACCAGGAAAGACUGAUACAA	1788-1808	A-2282332.1	3456	UUGUAUCAGUCUUUCCUGGUGAG	1786-1808
AD-1222977.1	A-2282333.1	3008	ACCAGGAAAGACUGAUACAGA	1789-1809	A-2282334.1	3457	UCUGUAUCAGUCUUUCCUGGUGA	1787-1809
AD-1222978.1	A-2282335.1	3009	CCAGGAAAGACUGAUACAGAA	1790-1810	A-2282336.1	3458	UUCUGUAUCAGUCUUUCCUGGUG	1788-1810
AD-1222979.1	A-2282337.1	3010	CAGGAAAGACUGAUACAGAAA	1791-1811	A-2282338.1	3459	UUUCUGUAUCAGUCUUUCCUGGU	1789-1811
AD-1222980.1	A-2282339.1	3011	AGGAAAGACUGAUACAGAACA	1792-1812	A-2282340.1	3460	UGUUCUGUAUCAGUCUUUCCUGG	1790-1812
AD-1222981.1	A-2282341.1	3012	GGAAAGACUGAUACAGAACGA	1793-1813	A-2282342.1	3461	UCGUUCUGUAUCAGUCUUUCCUG	1791-1813
AD-1222982.1	A-2282343.1	3013	GAAAGACUGAUACAGAACGAA	1794-1814	A-2282344.1	3462	UUCGUUCUGUAUCAGUCUUUCCU	1792-1814
AD-1222983.1	A-2282345.1	3014	AAAGACUGAUACAGAACGAUA	1795-1815	A-2282346.1	3463	UAUCGUUCUGUAUCAGUCUUUCC	1793-1815
AD-1222984.1	A-2282347.1	3015	AAGACUGAUACAGAACGAUCA	1796-1816	A-2282348.1	3464	UGAUCGUUCUGUAUCAGUCUUUC	1794-1816
AD-1222985.1	A-2282349.1	3016	AGACUGAUACAGAACGAUCGA	1797-1817	A-2282350.1	3465	UCGAUCGUUCUGUAUCAGUCUUU	1795-1817

AD-1222986.1	A-2282351.1	3017	GACUGAUACAGAACGAUCGAA	1798-1818	A-2282352.1	3466	UUCGAUCGUUCUGUAUCAGUCUU	1796-1818
AD-1222987.1	A-2282353.1	3018	ACUGAUACAGAACGAUCGAUA	1799-1819	A-2282354.1	3467	UAUCGAUCGUUCUGUAUCAGUCU	1797-1819
AD-1222988.1	A-2282355.1	3019	CUGAUACAGAACGAUCGAUAA	1800-1820	A-2282356.1	3468	UUAUCGAUCGUUCUGUAUCAGUC	1798-1820
AD-1222989.1	A-2282357.1	3020	UGAUACAGAACGAUCGAUACA	1801-1821	A-2282358.1	3469	UGUAUCGAUCGUUCUGUAUCAGU	1799-1821
AD-1222990.1	A-2282359.1	3021	GAUACAGAACGAUCGAUACAA	1802-1822	A-2282360.1	3470	UUGUAUCGAUCGUUCUGUAUCAG	1800-1822
AD-1222991.1	A-2282361.1	3022	AUACAGAACGAUCGAUACAGA	1803-1823	A-2282362.1	3471	UCUGUAUCGAUCGUUCUGUAUCA	1801-1823
AD-1222992.1	A-2282363.1	3023	UACAGAACGAUCGAUACAGAA	1804-1824	A-2282364.1	3472	UUCUGUAUCGAUCGUUCUGUAUC	1802-1824
AD-1222993.1	A-2282365.1	3024	ACAGAACGAUCGAUACAGAAA	1805-1825	A-2282366.1	3473	UUUCUGUAUCGAUCGUUCUGUAU	1803-1825
AD-1222994.1	A-2282367.1	3025	CAGAACGAUCGAUACAGAAAA	1806-1826	A-2282368.1	3474	UUUUCUGUAUCGAUCGUUCUGUA	1804-1826
AD-1222995.1	A-2282369.1	3026	AGAACGAUCGAUACAGAAACA	1807-1827	A-2282370.1	3475	UGUUUCUGUAUCGAUCGUUCUGU	1805-1827
AD-1222996.1	A-2282371.1	3027	GAACGAUCGAUACAGAAACCA	1808-1828	A-2282372.1	3476	UGGUUUCUGUAUCGAUCGUUCUG	1806-1828
AD-1222997.1	A-2282373.1	3028	AACGAUCGAUACAGAAACCAA	1809-1829	A-2282374.1	3477	UUGGUUUCUGUAUCGAUCGUUCU	1807-1829
AD-1222998.1	A-2282375.1	3029	ACGAUCGAUACAGAAACCACA	1810-1830	A-2282376.1	3478	UGUGGUUUCUGUAUCGAUCGUUC	1808-1830
AD-1222999.1	A-2282377.1	3030	CGAUCGAUACAGAAACCACGA	1811-1831	A-2282378.1	3479	UCGUGGUUUCUGUAUCGAUCGUU	1809-1831
AD-1223000.1	A-2282379.1	3031	CACCAUCACCAUCGACAGAAA	1843-1863	A-2282380.1	3480	UUUCUGUCGAUGGUGAUGGUGUG	1841-1863
AD-1223001.1	A-2282381.1	3032	CAUCACCAUCGACAGAACAGA	1846-1866	A-2282382.1	3481	UCUGUUCUGUCGAUGGUGAUGGU	1844-1866
AD-1223002.1	A-2282383.1	3033	UCACCAUCGACAGAACAGUCA	1848-1868	A-2282384.1	3482	UGACUGUUCUGUCGAUGGUGAUG	1846-1868

AD-1223003.1	A-2282385.1	3034	CACCAUCGACAGAACAGUCCA	1849-1869	A-2282386.1	3483	UGGACUGUUCUGUCGAUGGUGAU	1847-1869
AD-1223004.1	A-2282387.1	3035	ACCAUCGACAGAACAGUCCUA	1850-1870	A-2282388.1	3484	UAGGACUGUUCUGUCGAUGGUGA	1848-1870
AD-1223005.1	A-2282389.1	3036	CCAUCGACAGAACAGUCCUUA	1851-1871	A-2282390.1	3485	UAAGGACUGUUCUGUCGAUGGUG	1849-1871
AD-1223006.1	A-2282391.1	3037	CAUCGACAGAACAGUCCUUAA	1852-1872	A-2282392.1	3486	UUAAGGACUGUUCUGUCGAUGGU	1850-1872
AD-1223007.1	A-2282393.1	3038	AUCGACAGAACAGUCCUUAAA	1853-1873	A-2282394.1	3487	UUUAAGGACUGUUCUGUCGAUGG	1851-1873
AD-1223008.1	A-2282395.1	3039	UCGACAGAACAGUCCUUAAUA	1854-1874	A-2282396.1	3488	UAUUAAGGACUGUUCUGUCGAUG	1852-1874
AD-1223009.1	A-2282397.1	3040	CGACAGAACAGUCCUUAAUCA	1855-1875	A-2282398.1	3489	UGAUUAAGGACUGUUCUGUCGAU	1853-1875
AD-1223010.1	A-2282399.1	3041	GACAGAACAGUCCUUAAUCCA	1856-1876	A-2282400.1	3490	UGGAUUAAGGACUGUUCUGUCGA	1854-1876
AD-1223011.1	A-2282401.1	3042	ACAGAACAGUCCUUAAUCCAA	1857-1877	A-2282402.1	3491	UUGGAUUAAGGACUGUUCUGUCG	1855-1877
AD-1223012.1	A-2282403.1	3043	AGAACAGUCCUUAAUCCAGAA	1859-1879	A-2282404.1	3492	UUCUGGAUUAAGGACUGUUCUGU	1857-1879
AD-1223013.1	A-2282405.1	3044	GAACAGUCCUUAAUCCAGAAA	1860-1880	A-2282406.1	3493	UUUCUGGAUUAAGGACUGUUCUG	1858-1880
AD-1223014.1	A-2282407.1	3045	AACAGUCCUUAAUCCAGAAAA	1861-1881	A-2282408.1	3494	UUUUCUGGAUUAAGGACUGUUCU	1859-1881
AD-1223015.1	A-2282409.1	3046	ACAGUCCUUAAUCCAGAAACA	1862-1882	A-2282410.1	3495	UGUUUCUGGAUUAAGGACUGUUC	1860-1882
AD-1223016.1	A-2282411.1	3047	CAGUCCUUAAUCCAGAAACCA	1863-1883	A-2282412.1	3496	UGGUUUCUGGAUUAAGGACUGUU	1861-1883
AD-1223017.1	A-2282413.1	3048	AGUCCUUAAUCCAGAAACCUA	1864-1884	A-2282414.1	3497	UAGGUUUCUGGAUUAAGGACUGU	1862-1884
AD-1223018.1	A-2282415.1	3049	GUCCUUAAUCCAGAAACCUGA	1865-1885	A-2282416.1	3498	UCAGGUUUCUGGAUUAAGGACUG	1863-1885
AD-1223019.1	A-2282417.1	3050	UCCUUAAUCCAGAAACCUGAA	1866-1886	A-2282418.1	3499	UUCAGGUUUCUGGAUUAAGGACU	1864-1886

AD-1223020.1	A-2282419.1	3051	CCUUAAUCCAGAAACCUGAAA	1867-1887	A-2282420.1	3500	UUUCAGGUUUCUGGAUUAAGGAC	1865-1887
AD-1223021.1	A-2282421.1	3052	CUUAAUCCAGAAACCUGAAAA	1868-1888	A-2282422.1	3501	UUUUCAGGUUUCUGGAUUAAGGA	1866-1888
AD-1223022.1	A-2282423.1	3053	UUAAUCCAGAAACCUGAAAUA	1869-1889	A-2282424.1	3502	UAUUUCAGGUUUCUGGAUUAAGG	1867-1889
AD-1223023.1	A-2282425.1	3054	CAGAAACCUGAAAUGAAGGAA	1875-1895	A-2282426.1	3503	UUCCUUCAUUUCAGGUUUCUGGA	1873-1895
AD-1223024.1	A-2282427.1	3055	AGAAACCUGAAAUGAAGGAAA	1876-1896	A-2282428.1	3504	UUUCCUUCAUUUCAGGUUUCUGG	1874-1896
AD-1223025.1	A-2282429.1	3056	GAAACCUGAAAUGAAGGAAGA	1877-1897	A-2282430.1	3505	UCUUCCUUCAUUUCAGGUUUCUG	1875-1897
AD-1223026.1	A-2282431.1	3057	AAACCUGAAAUGAAGGAAGAA	1878-1898	A-2282432.1	3506	UUCUUCCUUCAUUUCAGGUUUCU	1876-1898
AD-1223027.1	A-2282433.1	3058	AACCUGAAAUGAAGGAAGAGA	1879-1899	A-2282434.1	3507	UCUCUUCCUUCAUUUCAGGUUUC	1877-1899
AD-1223028.1	A-2282435.1	3059	CCUGAAAUGAAGGAAGAGGAA	1881-1901	A-2282436.1	3508	UUCCUCUUCCUUCAUUUCAGGUU	1879-1901
AD-1223029.1	A-2282437.1	3060	AUGAAGGAAGAGGAGACUCUA	1887-1907	A-2282438.1	3509	UAGAGUCUCCUCUUCCUUCAUUU	1885-1907
AD-1223030.1	A-2282439.1	3061	UCCCUCUUGGAAUUGGAUUCA	1977-1997	A-2282440.1	3510	UGAAUCCAAUUCCAAGAGGGACC	1975-1997
AD-1223031.1	A-2282441.1	3062	CCUCUUGGAAUUGGAUUCGCA	1979-1999	A-2282442.1	3511	UGCGAAUCCAAUUCCAAGAGGGA	1977-1999
AD-1223032.1	A-2282443.1	3063	CUCUUGGAAUUGGAUUCGCCA	1980-2000	A-2282444.1	3512	UGGCGAAUCCAAUUCCAAGAGGG	1978-2000
AD-1223033.1	A-2282445.1	3064	UUGGAAUUGGAUUCGCCAUUA	1983-2003	A-2282446.1	3513	UAAUGGCGAAUCCAAUUCCAAGA	1981-2003
AD-1223034.1	A-2282447.1	3065	UGGAAUUGGAUUCGCCAUUUA	1984-2004	A-2282448.1	3514	UAAAUGGCGAAUCCAAUUCCAAG	1982-2004
AD-1223035.1	A-2282449.1	3066	GGAAUUGGAUUCGCCAUUUUA	1985-2005	A-2282450.1	3515	UAAAAUGGCGAAUCCAAUUCCAA	1983-2005
AD-1223036.1	A-2282451.1	3067	GAAUUGGAUUCGCCAUUUUAA	1986-2006	A-2282452.1	3516	UUAAAAUGGCGAAUCCAAUUCCA	1984-2006

AD-1223037.1	A-2282453.1	3068	AAUUGGAUUCGCCAUUUUAUA	1987-2007	A-2282454.1	3517	UAUAAAAUGGCGAAUCCAAUUCC	1985-2007
AD-1223038.1	A-2282455.1	3069	AUUGGAUUCGCCAUUUUAUUA	1988-2008	A-2282456.1	3518	UAAUAAAAUGGCGAAUCCAAUUC	1986-2008
AD-1223039.1	A-2282457.1	3070	UUGGAUUCGCCAUUUUAUUUA	1989-2009	A-2282458.1	3519	UAAAUAAAAUGGCGAAUCCAAUU	1987-2009
AD-1223040.1	A-2282459.1	3071	UGGAUUCGCCAUUUUAUUUUA	1990-2010	A-2282460.1	3520	UAAAAUAAAAUGGCGAAUCCAAU	1988-2010
AD-1223041.1	A-2282461.1	3072	GGAUUCGCCAUUUUAUUUUUA	1991-2011	A-2282462.1	3521	UAAAAAUAAAAUGGCGAAUCCAA	1989-2011
AD-1223042.1	A-2282463.1	3073	GAUUCGCCAUUUUAUUUUUCA	1992-2012	A-2282464.1	3522	UGAAAAAUAAAAUGGCGAAUCCA	1990-2012
AD-1223043.1	A-2282465.1	3074	UCGCCAUUUUAUUUUUCUUGA	1995-2015	A-2282466.1	3523	UCAAGAAAAAUAAAAUGGCGAAU	1993-2015
AD-1223044.1	A-2282467.1	3075	CGCCAUUUUAUUUUUCUUGCA	1996-2016	A-2282468.1	3524	UGCAAGAAAAAUAAAAUGGCGAA	1994-2016
AD-1223045.1	A-2282469.1	3076	GCCAUUUUAUUUUUCUUGCUA	1997-2017	A-2282470.1	3525	UAGCAAGAAAAAUAAAAUGGCGA	1995-2017
AD-1223046.1	A-2282471.1	3077	CCAUUUUAUUUUUCUUGCUGA	1998-2018	A-2282472.1	3526	UCAGCAAGAAAAAUAAAAUGGCG	1996-2018
AD-1223047.1	A-2282473.1	3078	CAUUUUAUUUUUCUUGCUGCA	1999-2019	A-2282474.1	3527	UGCAGCAAGAAAAAUAAAAUGGC	1997-2019
AD-1223048.1	A-2282475.1	3079	AUUUUAUUUUUCUUGCUGCUA	2000-2020	A-2282476.1	3528	UAGCAGCAAGAAAAAUAAAAUGG	1998-2020
AD-1223049.1	A-2282477.1	3080	UUUUAUUUUUCUUGCUGCUAA	2001-2021	A-2282478.1	3529	UUAGCAGCAAGAAAAAUAAAAUG	1999-2021
AD-1223050.1	A-2282479.1	3081	UUUCUUGCUGCUAAAUCACCA	2008-2028	A-2282480.1	3530	UGGUGAUUUAGCAGCAAGAAAAA	2006-2028
AD-1223051.1	A-2282481.1	3082	UCACCGAGCCCGGAAGAUUAA	2023-2043	A-2282482.1	3531	UUAAUCUUCCGGGCUCGGUGAUU	2021-2043
AD-1223052.1	A-2282483.1	3083	GCCCGGAAGAUUAGAGAGUUA	2030-2050	A-2282484.1	3532	UAACUCUCUAAUCUUCCGGGCUC	2028-2050
AD-1223053.1	A-2282485.1	3084	CCCGGAAGAUUAGAGAGUUUA	2031-2051	A-2282486.1	3533	UAAACUCUCUAAUCUUCCGGGCU	2029-2051

AD-1223054.1	A-2282487.1	3085	CGGAAGAUUAGAGAGUUUUAA	2033-2053	A-2282488.1	3534	UUAAAACUCUCUAAUCUUCCGGG	2031-2053
AD-1223055.1	A-2282489.1	3086	GGAAGAUUAGAGAGUUUUAUA	2034-2054	A-2282490.1	3535	UAUAAAACUCUCUAAUCUUCCGG	2032-2054
AD-1223056.1	A-2282491.1	3087	GAAGAUUAGAGAGUUUUAUUA	2035-2055	A-2282492.1	3536	UAAUAAAACUCUCUAAUCUUCCG	2033-2055
AD-1223057.1	A-2282493.1	3088	AAGAUUAGAGAGUUUUAUUUA	2036-2056	A-2282494.1	3537	UAAAUAAAACUCUCUAAUCUUCC	2034-2056
AD-1223058.1	A-2282495.1	3089	AGAUUAGAGAGUUUUAUUUCA	2037-2057	A-2282496.1	3538	UGAAAUAAAACUCUCUAAUCUUC	2035-2057
AD-1223059.1	A-2282497.1	3090	AUUAGAGAGUUUUAUUUCUGA	2039-2059	A-2282498.1	3539	UCAGAAAUAAAACUCUCUAAUCU	2037-2059
AD-1223060.1	A-2282499.1	3091	UUAGAGAGUUUUAUUUCUGGA	2040-2060	A-2282500.1	3540	UCCAGAAAUAAAACUCUCUAAUC	2038-2060
AD-1223061.1	A-2282501.1	3092	UAGAGAGUUUUAUUUCUGGGA	2041-2061	A-2282502.1	3541	UCCCAGAAAUAAAACUCUCUAAU	2039-2061
AD-1223062.1	A-2282503.1	3093	AGAGAGUUUUAUUUCUGGGAA	2042-2062	A-2282504.1	3542	UUCCCAGAAAUAAAACUCUCUAA	2040-2062
AD-1223063.1	A-2282505.1	3094	GAGAGUUUUAUUUCUGGGAUA	2043-2063	A-2282506.1	3543	UAUCCCAGAAAUAAAACUCUCUA	2041-2063
AD-1223064.1	A-2282507.1	3095	AGAGUUUUAUUUCUGGGAUUA	2044-2064	A-2282508.1	3544	UAAUCCCAGAAAUAAAACUCUCU	2042-2064
AD-1223065.1	A-2282509.1	3096	GAGUUUUAUUUCUGGGAUUCA	2045-2065	A-2282510.1	3545	UGAAUCCCAGAAAUAAAACUCUC	2043-2065
AD-1223066.1	A-2282511.1	3097	AGUUUUAUUUCUGGGAUUCCA	2046-2066	A-2282512.1	3546	UGGAAUCCCAGAAAUAAAACUCU	2044-2066
AD-1223067.1	A-2282513.1	3098	GUUUUAUUUCUGGGAUUCCUA	2047-2067	A-2282514.1	3547	UAGGAAUCCCAGAAAUAAAACUC	2045-2067
AD-1223068.1	A-2282515.1	3099	UUUUAUUUCUGGGAUUCCUGA	2048-2068	A-2282516.1	3548	UCAGGAAUCCCAGAAAUAAAACU	2046-2068
AD-1223069.1	A-2282517.1	3100	UUUAUUUCUGGGAUUCCUGUA	2049-2069	A-2282518.1	3549	UACAGGAAUCCCAGAAAUAAAAC	2047-2069
AD-1223070.1	A-2282519.1	3101	UUAUUUCUGGGAUUCCUGUAA	2050-2070	A-2282520.1	3550	UUACAGGAAUCCCAGAAAUAAAA	2048-2070

AD-1223071.1	A-2282521.1	3102	UAUUUCUGGGAUUCCUGUAGA	2051-2071	A-2282522.1	3551	UCUACAGGAAUCCCAGAAAUAAA	2049-2071
AD-1223072.1	A-2282523.1	3103	AUUUCUGGGAUUCCUGUAGAA	2052-2072	A-2282524.1	3552	UUCUACAGGAAUCCCAGAAAUAA	2050-2072
AD-1223073.1	A-2282525.1	3104	UUUCUGGGAUUCCUGUAGACA	2053-2073	A-2282526.1	3553	UGUCUACAGGAAUCCCAGAAAUA	2051-2073
AD-1223074.1	A-2282527.1	3105	UCUGGGAUUCCUGUAGACACA	2055-2075	A-2282528.1	3554	UGUGUCUACAGGAAUCCCAGAAA	2053-2075
AD-1223075.1	A-2282529.1	3106	CUGGGAUUCCUGUAGACACAA	2056-2076	A-2282530.1	3555	UUGUGUCUACAGGAAUCCCAGAA	2054-2076
AD-1223076.1	A-2282531.1	3107	UGGGAUUCCUGUAGACACACA	2057-2077	A-2282532.1	3556	UGUGUGUCUACAGGAAUCCCAGA	2055-2077
AD-1223077.1	A-2282533.1	3108	GGGAUUCCUGUAGACACACCA	2058-2078	A-2282534.1	3557	UGGUGUGUCUACAGGAAUCCCAG	2056-2078
AD-1223078.1	A-2282535.1	3109	ACACACCCACCCACAUACAUA	2071-2091	A-2282536.1	3558	UAUGUAUGUGGGUGGGUGUGUCU	2069-2091
AD-1223079.1	A-2282537.1	3110	ACCCACCCACAUACAUACAUA	2075-2095	A-2282538.1	3559	UAUGUAUGUAUGUGGGUGGGUGU	2073-2095
AD-1223080.1	A-2282539.1	3111	CCCACCCACAUACAUACAUUA	2076-2096	A-2282540.1	3560	UAAUGUAUGUAUGUGGGUGGGUG	2074-2096
AD-1223081.1	A-2282541.1	3112	CCACCCACAUACAUACAUUUA	2077-2097	A-2282542.1	3561	UAAAUGUAUGUAUGUGGGUGGGU	2075-2097
AD-1223082.1	A-2282543.1	3113	CACCCACAUACAUACAUUUAA	2078-2098	A-2282544.1	3562	UUAAAUGUAUGUAUGUGGGUGGG	2076-2098
AD-1223083.1	A-2282545.1	3114	CCACAUACAUACAUUUAUAUA	2081-2101	A-2282546.1	3563	UAUAUAAAUGUAUGUAUGUGGGU	2079-2101
AD-1223084.1	A-2282547.1	3115	CACAUACAUACAUUUAUAUAA	2082-2102	A-2282548.1	3564	UUAUAUAAAUGUAUGUAUGUGGG	2080-2102
AD-1223085.1	A-2282549.1	3116	UUAAAUUAACAGUGCUAAUGA	2171-2191	A-2282550.1	3565	UCAUUAGCACUGUUAAUUUAAAA	2169-2191
AD-1223086.1	A-2282551.1	3117	UAAAUUAACAGUGCUAAUGUA	2172-2192	A-2282552.1	3566	UACAUUAGCACUGUUAAUUUAAA	2170-2192
AD-1223087.1	A-2282553.1	3118	AAAUUAACAGUGCUAAUGUUA	2173-2193	A-2282554.1	3567	UAACAUUAGCACUGUUAAUUUAA	2171-2193

AD-1223088.1	A-2282555.1	3119	AAUUAACAGUGCUAAUGUUAA	2174-2194	A-2282556.1	3568	UUAACAUUAGCACUGUUAAUUUA	2172-2194
AD-1223089.1	A-2282557.1	3120	AUUAACAGUGCUAAUGUUAUA	2175-2195	A-2282558.1	3569	UAUAACAUUAGCACUGUUAAUUU	2173-2195
AD-1223090.1	A-2282559.1	3121	UUAACAGUGCUAAUGUUAUUA	2176-2196	A-2282560.1	3570	UAAUAACAUUAGCACUGUUAAUU	2174-2196
AD-1223091.1	A-2282561.1	3122	UAACAGUGCUAAUGUUAUUGA	2177-2197	A-2282562.1	3571	UCAAUAACAUUAGCACUGUUAAU	2175-2197
AD-1223092.1	A-2282563.1	3123	AACAGUGCUAAUGUUAUUGGA	2178-2198	A-2282564.1	3572	UCCAAUAACAUUAGCACUGUUAA	2176-2198
AD-1223093.1	A-2282565.1	3124	ACAGUGCUAAUGUUAUUGGUA	2179-2199	A-2282566.1	3573	UACCAAUAACAUUAGCACUGUUA	2177-2199
AD-1223094.1	A-2282567.1	3125	CAGUGCUAAUGUUAUUGGUGA	2180-2200	A-2282568.1	3574	UCACCAAUAACAUUAGCACUGUU	2178-2200
AD-1223095.1	A-2282569.1	3126	GUGCUAAUGUUAUUGGUGUCA	2182-2202	A-2282570.1	3575	UGACACCAAUAACAUUAGCACUG	2180-2202
AD-1223096.1	A-2282571.1	3127	UGCUAAUGUUAUUGGUGUCUA	2183-2203	A-2282572.1	3576	UAGACACCAAUAACAUUAGCACU	2181-2203
AD-1223097.1	A-2282573.1	3128	GCUAAUGUUAUUGGUGUCUUA	2184-2204	A-2282574.1	3577	UAAGACACCAAUAACAUUAGCAC	2182-2204
AD-1223098.1	A-2282575.1	3129	CUAAUGUUAUUGGUGUCUUCA	2185-2205	A-2282576.1	3578	UGAAGACACCAAUAACAUUAGCA	2183-2205
AD-1223099.1	A-2282577.1	3130	UAAUGUUAUUGGUGUCUUCAA	2186-2206	A-2282578.1	3579	UUGAAGACACCAAUAACAUUAGC	2184-2206
AD-1223100.1	A-2282579.1	3131	AAUGUUAUUGGUGUCUUCACA	2187-2207	A-2282580.1	3580	UGUGAAGACACCAAUAACAUUAG	2185-2207
AD-1223101.1	A-2282581.1	3132	AUGUUAUUGGUGUCUUCACUA	2188-2208	A-2282582.1	3581	UAGUGAAGACACCAAUAACAUUA	2186-2208
AD-1223102.1	A-2282583.1	3133	UGUUAUUGGUGUCUUCACUGA	2189-2209	A-2282584.1	3582	UCAGUGAAGACACCAAUAACAUU	2187-2209
AD-1223103.1	A-2282585.1	3134	GUUAUUGGUGUCUUCACUGGA	2190-2210	A-2282586.1	3583	UCCAGUGAAGACACCAAUAACAU	2188-2210
AD-1223104.1	A-2282587.1	3135	UUAUUGGUGUCUUCACUGGAA	2191-2211	A-2282588.1	3584	UUCCAGUGAAGACACCAAUAACA	2189-2211

AD-1223105.1	A-2282589.1	3136	UGGUGUCUUCACUGGAUGUAA	2195-2215	A-2282590.1	3585	UUACAUCCAGUGAAGACACCAAU	2193-2215
AD-1223106.1	A-2282591.1	3137	UGUCUUCACUGGAUGUAUUUA	2198-2218	A-2282592.1	3586	UAAAUACAUCCAGUGAAGACACC	2196-2218
AD-1223107.1	A-2282593.1	3138	CACUGGAUGUAUUUGACUGCA	2204-2224	A-2282594.1	3587	UGCAGUCAAAUACAUCCAGUGAA	2202-2224
AD-1223108.1	A-2282595.1	3139	ACUGGAUGUAUUUGACUGCUA	2205-2225	A-2282596.1	3588	UAGCAGUCAAAUACAUCCAGUGA	2203-2225
AD-1223109.1	A-2282597.1	3140	UGGAUGUAUUUGACUGCUGUA	2207-2227	A-2282598.1	3589	UACAGCAGUCAAAUACAUCCAGU	2205-2227
AD-1223110.1	A-2282599.1	3141	UAUUUGACUGCUGUGGACUUA	2213-2233	A-2282600.1	3590	UAAGUCCACAGCAGUCAAAUACA	2211-2233
AD-1223111.1	A-2282601.1	3142	UUUGACUGCUGUGGACUUGAA	2215-2235	A-2282602.1	3591	UUCAAGUCCACAGCAGUCAAAUA	2213-2235
AD-1223112.1	A-2282603.1	3143	GCUGUGGACUUGAGUUGGGAA	2222-2242	A-2282604.1	3592	UUCCCAACUCAAGUCCACAGCAG	2220-2242
AD-1223113.1	A-2282605.1	3144	UCCCACUCAGAUCCUGACAGA	2251-2271	A-2282606.1	3593	UCUGUCAGGAUCUGAGUGGGAAC	2249-2271
AD-1223114.1	A-2282607.1	3145	CCCACUCAGAUCCUGACAGGA	2252-2272	A-2282608.1	3594	UCCUGUCAGGAUCUGAGUGGGAA	2250-2272
AD-1223115.1	A-2282609.1	3146	GGAGGAGAUGAGAGACUCUGA	2277-2297	A-2282610.1	3595	UCAGAGUCUCUCAUCUCCUCCUC	2275-2297
AD-1223116.1	A-2282611.1	3147	GAGGAGAUGAGAGACUCUGGA	2278-2298	A-2282612.1	3596	UCCAGAGUCUCUCAUCUCCUCCU	2276-2298
AD-1223117.1	A-2282613.1	3148	GGAGAUGAGAGACUCUGGCAA	2280-2300	A-2282614.1	3597	UUGCCAGAGUCUCUCAUCUCCUC	2278-2300
AD-1223118.1	A-2282615.1	3149	GAGACUCUGGCAUGAUCUUUA	2288-2308	A-2282616.1	3598	UAAAGAUCAUGCCAGAGUCUCUC	2286-2308
AD-1223119.1	A-2282617.1	3150	AGACUCUGGCAUGAUCUUUUA	2289-2309	A-2282618.1	3599	UAAAAGAUCAUGCCAGAGUCUCU	2287-2309
AD-1223120.1	A-2282619.1	3151	UUUUGGGAACACCGACAAACA	2392-2412	A-2282620.1	3600	UGUUUGUCGGUGUUCCCAAAACU	2390-2412
AD-1223121.1	A-2282621.1	3152	GAGCUUCAGGACAUUGCUGUA	2511-2531	A-2282622.1	3601	UACAGCAAUGUCCUGAAGCUCCC	2509-2531

AD-1223122.1	A-2282623.1	3153	GCUUCAGGACAUUGCUGUGCA	2513-2533	A-2282624.1	3602	UGCACAGCAAUGUCCUGAAGCUC	2511-2533
AD-1223123.1	A-2282625.1	3154	CUUCAGGACAUUGCUGUGCUA	2514-2534	A-2282626.1	3603	UAGCACAGCAAUGUCCUGAAGCU	2512-2534
AD-1223124.1	A-2282627.1	3155	UUCAGGACAUUGCUGUGCUUA	2515-2535	A-2282628.1	3604	UAAGCACAGCAAUGUCCUGAAGC	2513-2535
AD-1223125.1	A-2282629.1	3156	UCAGGACAUUGCUGUGCUUUA	2516-2536	A-2282630.1	3605	UAAAGCACAGCAAUGUCCUGAAG	2514-2536
AD-1223126.1	A-2282631.1	3157	CAGGACAUUGCUGUGCUUUGA	2517-2537	A-2282632.1	3606	UCAAAGCACAGCAAUGUCCUGAA	2515-2537
AD-1223127.1	A-2282633.1	3158	CGCUUACUCUCACCUGCUUCA	2615-2635	A-2282634.1	3607	UGAAGCAGGUGAGAGUAAGCGAA	2613-2635
AD-1223128.1	A-2282635.1	3159	GCUUACUCUCACCUGCUUCUA	2616-2636	A-2282636.1	3608	UAGAAGCAGGUGAGAGUAAGCGA	2614-2636
AD-1223129.1	A-2282637.1	3160	UUACUCUCACCUGCUUCUGAA	2618-2638	A-2282638.1	3609	UUCAGAAGCAGGUGAGAGUAAGC	2616-2638
AD-1223130.1	A-2282639.1	3161	CUCUCACCUGCUUCUGAGUUA	2621-2641	A-2282640.1	3610	UAACUCAGAAGCAGGUGAGAGUA	2619-2641
AD-1223131.1	A-2282641.1	3162	UCUCACCUGCUUCUGAGUUGA	2622-2642	A-2282642.1	3611	UCAACUCAGAAGCAGGUGAGAGU	2620-2642
AD-1223132.1	A-2282643.1	3163	CUCACCUGCUUCUGAGUUGCA	2623-2643	A-2282644.1	3612	UGCAACUCAGAAGCAGGUGAGAG	2621-2643
AD-1223133.1	A-2282645.1	3164	UCACCUGCUUCUGAGUUGCCA	2624-2644	A-2282646.1	3613	UGGCAACUCAGAAGCAGGUGAGA	2622-2644
AD-1223134.1	A-2282647.1	3165	CACCUGCUUCUGAGUUGCCCA	2625-2645	A-2282648.1	3614	UGGGCAACUCAGAAGCAGGUGAG	2623-2645
AD-1223135.1	A-2282649.1	3166	ACCUGCUUCUGAGUUGCCCAA	2626-2646	A-2282650.1	3615	UUGGGCAACUCAGAAGCAGGUGA	2624-2646
AD-1223136.1	A-2282651.1	3167	CCUGCUUCUGAGUUGCCCAGA	2627-2647	A-2282652.1	3616	UCUGGGCAACUCAGAAGCAGGUG	2625-2647
AD-1223137.1	A-2282653.1	3168	CGGCGAAGAGAAGAGACACAA	2667-2687	A-2282654.1	3617	UUGUGUCUCUUCUCUUCGCCGGG	2665-2687
AD-1223138.1	A-2282655.1	3169	GGCGAAGAGAAGAGACACAUA	2668-2688	A-2282656.1	3618	UAUGUGUCUCUUCUCUUCGCCGG	2666-2688

AD-1223139.1	A-2282657.1	3170	GCGAAGAGAAGAGACACAUUA	2669-2689	A-2282658.1	3619	UAAUGUGUCUCUUCUCUUCGCCG	2667-2689
AD-1223140.1	A-2282659.1	3171	CGAAGAGAAGAGACACAUUGA	2670-2690	A-2282660.1	3620	UCAAUGUGUCUCUUCUCUUCGCC	2668-2690
AD-1223141.1	A-2282661.1	3172	GAAGAGAAGAGACACAUUGUA	2671-2691	A-2282662.1	3621	UACAAUGUGUCUCUUCUCUUCGC	2669-2691
AD-1223142.1	A-2282663.1	3173	AAGAGAAGAGACACAUUGUUA	2672-2692	A-2282664.1	3622	UAACAAUGUGUCUCUUCUCUUCG	2670-2692
AD-1223143.1	A-2282665.1	3174	AGAGAAGAGACACAUUGUUGA	2673-2693	A-2282666.1	3623	UCAACAAUGUGUCUCUUCUCUUC	2671-2693
AD-1223144.1	A-2282667.1	3175	GAGAAGAGACACAUUGUUGGA	2674-2694	A-2282668.1	3624	UCCAACAAUGUGUCUCUUCUCUU	2672-2694
AD-1223145.1	A-2282669.1	3176	AGAAGAGACACAUUGUUGGAA	2675-2695	A-2282670.1	3625	UUCCAACAAUGUGUCUCUUCUCU	2673-2695
AD-1223146.1	A-2282671.1	3177	GAAGAGACACAUUGUUGGAAA	2676-2696	A-2282672.1	3626	UUUCCAACAAUGUGUCUCUUCUC	2674-2696
AD-1223147.1	A-2282673.1	3178	AAGAGACACAUUGUUGGAAGA	2677-2697	A-2282674.1	3627	UCUUCCAACAAUGUGUCUCUUCU	2675-2697
AD-1223148.1	A-2282675.1	3179	AGAGACACAUUGUUGGAAGAA	2678-2698	A-2282676.1	3628	UUCUUCCAACAAUGUGUCUCUUC	2676-2698
AD-1223149.1	A-2282677.1	3180	GAGACACAUUGUUGGAAGAAA	2679-2699	A-2282678.1	3629	UUUCUUCCAACAAUGUGUCUCUU	2677-2699
AD-1223150.1	A-2282679.1	3181	AGACACAUUGUUGGAAGAAGA	2680-2700	A-2282680.1	3630	UCUUCUUCCAACAAUGUGUCUCU	2678-2700
AD-1223151.1	A-2282681.1	3182	GACACAUUGUUGGAAGAAGCA	2681-2701	A-2282682.1	3631	UGCUUCUUCCAACAAUGUGUCUC	2679-2701
AD-1223152.1	A-2282683.1	3183	ACACAUUGUUGGAAGAAGCAA	2682-2702	A-2282684.1	3632	UUGCUUCUUCCAACAAUGUGUCU	2680-2702
AD-1223153.1	A-2282685.1	3184	CACAUUGUUGGAAGAAGCAGA	2683-2703	A-2282686.1	3633	UCUGCUUCUUCCAACAAUGUGUC	2681-2703
AD-1223154.1	A-2282687.1	3185	UAUGUCCUCACACCAUUGAAA	2781-2801	A-2282688.1	3634	UUUCAAUGGUGUGAGGACAUAGG	2779-2801
AD-1223155.1	A-2282689.1	3186	UCCUCACACCAUUGAAACCAA	2785-2805	A-2282690.1	3635	UUGGUUUCAAUGGUGUGAGGACA	2783-2805

AD-1223156.1	A-2282691.1	3187	CCUCACACCAUUGAAACCACA	2786-2806	A-2282692.1	3636	UGUGGUUUCAAUGGUGUGAGGAC	2784-2806
AD-1223157.1	A-2282693.1	3188	CUCACACCAUUGAAACCACUA	2787-2807	A-2282694.1	3637	UAGUGGUUUCAAUGGUGUGAGGA	2785-2807
AD-1223158.1	A-2282695.1	3189	UCACACCAUUGAAACCACUAA	2788-2808	A-2282696.1	3638	UUAGUGGUUUCAAUGGUGUGAGG	2786-2808
AD-1223159.1	A-2282697.1	3190	CACACCAUUGAAACCACUAGA	2789-2809	A-2282698.1	3639	UCUAGUGGUUUCAAUGGUGUGAG	2787-2809
AD-1223160.1	A-2282699.1	3191	CCAUUGAAACCACUAGUUCUA	2793-2813	A-2282700.1	3640	UAGAACUAGUGGUUUCAAUGGUG	2791-2813
AD-1223161.1	A-2282701.1	3192	CAUUGAAACCACUAGUUCUGA	2794-2814	A-2282702.1	3641	UCAGAACUAGUGGUUUCAAUGGU	2792-2814
AD-1223162.1	A-2282703.1	3193	AUUGAAACCACUAGUUCUGUA	2795-2815	A-2282704.1	3642	UACAGAACUAGUGGUUUCAAUGG	2793-2815
AD-1223163.1	A-2282705.1	3194	UUGAAACCACUAGUUCUGUCA	2796-2816	A-2282706.1	3643	UGACAGAACUAGUGGUUUCAAUG	2794-2816
AD-1223164.1	A-2282707.1	3195	UGAAACCACUAGUUCUGUCCA	2797-2817	A-2282708.1	3644	UGGACAGAACUAGUGGUUUCAAU	2795-2817
AD-1223165.1	A-2282709.1	3196	GACCUGGUUGUGUGUGUGUGA	2825-2845	A-2282710.1	3645	UCACACACACACAACCAGGUCUC	2823-2845
AD-1223166.1	A-2282711.1	3197	ACCUGGUUGUGUGUGUGUGAA	2826-2846	A-2282712.1	3646	UUCACACACACACAACCAGGUCU	2824-2846
AD-1223167.1	A-2282713.1	3198	CCUGGUUGUGUGUGUGUGAGA	2827-2847	A-2282714.1	3647	UCUCACACACACACAACCAGGUC	2825-2847
AD-1223168.1	A-2282715.1	3199	CUGGUUGUGUGUGUGUGAGUA	2828-2848	A-2282716.1	3648	UACUCACACACACACAACCAGGU	2826-2848
AD-1223169.1	A-2282717.1	3200	UGGUUGUGUGUGUGUGAGUGA	2829-2849	A-2282718.1	3649	UCACUCACACACACACAACCAGG	2827-2849
AD-1223170.1	A-2282719.1	3201	GGUUGUGUGUGUGUGAGUGGA	2830-2850	A-2282720.1	3650	UCCACUCACACACACACAACCAG	2828-2850
AD-1223171.1	A-2282721.1	3202	GUGUGUGUGUGAGUGGUUGAA	2834-2854	A-2282722.1	3651	UUCAACCACUCACACACACACAA	2832-2854
AD-1223172.1	A-2282723.1	3203	UGUGUGUGUGAGUGGUUGACA	2835-2855	A-2282724.1	3652	UGUCAACCACUCACACACACACA	2833-2855

AD-1223173.1	A-2282725.1	3204	UGUGUGUGAGUGGUUGACCUA	2837-2857	A-2282726.1	3653	UAGGUCAACCACUCACACACACA	2835-2857
AD-1223174.1	A-2282727.1	3205	UGUGUGAGUGGUUGACCUUCA	2839-2859	A-2282728.1	3654	UGAAGGUCAACCACUCACACACA	2837-2859
AD-1223175.1	A-2282729.1	3206	GUGUGAGUGGUUGACCUUCCA	2840-2860	A-2282730.1	3655	UGGAAGGUCAACCACUCACACAC	2838-2860
AD-1223176.1	A-2282731.1	3207	UGUGAGUGGUUGACCUUCCUA	2841-2861	A-2282732.1	3656	UAGGAAGGUCAACCACUCACACA	2839-2861
AD-1223177.1	A-2282733.1	3208	UGAGUGGUUGACCUUCCUCCA	2843-2863	A-2282734.1	3657	UGGAGGAAGGUCAACCACUCACA	2841-2863
AD-1223178.1	A-2282735.1	3209	GUGGUUGACCUUCCUCCAUCA	2846-2866	A-2282736.1	3658	UGAUGGAGGAAGGUCAACCACUC	2844-2866
AD-1223179.1	A-2282737.1	3210	UUGUGGAGGCAGAGAAAAGAA	2926-2946	A-2282738.1	3659	UUCUUUUCUCUGCCUCCACAAUG	2924-2946
AD-1223180.1	A-2282739.1	3211	UGUGGAGGCAGAGAAAAGAGA	2927-2947	A-2282740.1	3660	UCUCUUUUCUCUGCCUCCACAAU	2925-2947
AD-1223181.1	A-2282741.1	3212	GUGGAGGCAGAGAAAAGAGAA	2928-2948	A-2282742.1	3661	UUCUCUUUUCUCUGCCUCCACAA	2926-2948
AD-1223182.1	A-2282743.1	3213	UGGAGGCAGAGAAAAGAGAAA	2929-2949	A-2282744.1	3662	UUUCUCUUUUCUCUGCCUCCACA	2927-2949
AD-1223183.1	A-2282745.1	3214	GGAGGCAGAGAAAAGAGAAAA	2930-2950	A-2282746.1	3663	UUUUCUCUUUUCUCUGCCUCCAC	2928-2950
AD-1223184.1	A-2282747.1	3215	GAGGCAGAGAAAAGAGAAAGA	2931-2951	A-2282748.1	3664	UCUUUCUCUUUUCUCUGCCUCCA	2929-2951
AD-1223185.1	A-2282749.1	3216	AGGCAGAGAAAAGAGAAAGUA	2932-2952	A-2282750.1	3665	UACUUUCUCUUUUCUCUGCCUCC	2930-2952
AD-1223186.1	A-2282751.1	3217	GGCAGAGAAAAGAGAAAGUGA	2933-2953	A-2282752.1	3666	UCACUUUCUCUUUUCUCUGCCUC	2931-2953
AD-1223187.1	A-2282753.1	3218	GCAGAGAAAAGAGAAAGUGUA	2934-2954	A-2282754.1	3667	UACACUUUCUCUUUUCUCUGCCU	2932-2954
AD-1223188.1	A-2282755.1	3219	CAGAGAAAAGAGAAAGUGUUA	2935-2955	A-2282756.1	3668	UAACACUUUCUCUUUUCUCUGCC	2933-2955
AD-1223189.1	A-2282757.1	3220	AGAGAAAAGAGAAAGUGUUUA	2936-2956	A-2282758.1	3669	UAAACACUUUCUCUUUUCUCUGC	2934-2956

AD-1223190.1	A-2282759.1	3221	GAGAAAAGAGAAAGUGUUUUA	2937-2957	A-2282760.1	3670	UAAAACACUUUCUCUUUUCUCUG	2935-2957
AD-1223191.1	A-2282761.1	3222	AGAAAAGAGAAAGUGUUUUAA	2938-2958	A-2282762.1	3671	UUAAAACACUUUCUCUUUUCUCU	2936-2958
AD-1223192.1	A-2282763.1	3223	GAAAAGAGAAAGUGUUUUAUA	2939-2959	A-2282764.1	3672	UAUAAAACACUUUCUCUUUUCUC	2937-2959
AD-1223193.1	A-2282765.1	3224	AAAAGAGAAAGUGUUUUAUAA	2940-2960	A-2282766.1	3673	UUAUAAAACACUUUCUCUUUUCU	2938-2960
AD-1223194.1	A-2282767.1	3225	AAAGAGAAAGUGUUUUAUAUA	2941-2961	A-2282768.1	3674	UAUAUAAAACACUUUCUCUUUUC	2939-2961
AD-1223195.1	A-2282769.1	3226	AAGAGAAAGUGUUUUAUAUAA	2942-2962	A-2282770.1	3675	UUAUAUAAAACACUUUCUCUUUU	2940-2962
AD-1223196.1	A-2282771.1	3227	AGAGAAAGUGUUUUAUAUACA	2943-2963	A-2282772.1	3676	UGUAUAUAAAACACUUUCUCUUU	2941-2963
AD-1223197.1	A-2282773.1	3228	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA	2944-2964	A-2282774.1	3677	UCGUAUAUAAAACACUUUCUCUU	2942-2964
AD-1223198.1	A-2282775.1	3229	AGAAAGUGUUUUAUAUACGGA	2945-2965	A-2282776.1	3678	UCCGUAUAUAAAACACUUUCUCU	2943-2965
AD-1223199.1	A-2282777.1	3230	AAAGUGUUUUAUAUACGGUAA	2947-2967	A-2282778.1	3679	UUACCGUAUAUAAAACACUUUCU	2945-2967
AD-1223200.1	A-2282779.1	3231	AAGUGUUUUAUAUACGGUACA	2948-2968	A-2282780.1	3680	UGUACCGUAUAUAAAACACUUUC	2946-2968
AD-1223201.1	A-2282781.1	3232	AGUGUUUUAUAUACGGUACUA	2949-2969	A-2282782.1	3681	UAGUACCGUAUAUAAAACACUUU	2947-2969
AD-1223202.1	A-2282783.1	3233	GUGUUUUAUAUACGGUACUUA	2950-2970	A-2282784.1	3682	UAAGUACCGUAUAUAAAACACUU	2948-2970
AD-1223203.1	A-2282785.1	3234	UGUUUUAUAUACGGUACUUAA	2951-2971	A-2282786.1	3683	UUAAGUACCGUAUAUAAAACACU	2949-2971
AD-1223204.1	A-2282787.1	3235	GUUUUAUAUACGGUACUUAUA	2952-2972	A-2282788.1	3684	UAUAAGUACCGUAUAUAAAACAC	2950-2972
AD-1223205.1	A-2282789.1	3236	UUUUAUAUACGGUACUUAUUA	2953-2973	A-2282790.1	3685	UAAUAAGUACCGUAUAUAAAACA	2951-2973
AD-1223206.1	A-2282791.1	3237	UUUAUAUACGGUACUUAUUUA	2954-2974	A-2282792.1	3686	UAAAUAAGUACCGUAUAUAAAAC	2952-2974

AD-1223207.1	A-2282793.1	3238	UUAUAUACGGUACUUAUUUAA	2955-2975	A-2282794.1	3687	UUAAAUAAGUACCGUAUAUAAAA	2953-2975
AD-1223208.1	A-2282795.1	3239	UAUAUACGGUACUUAUUUAAA	2956-2976	A-2282796.1	3688	UUUAAAUAAGUACCGUAUAUAAA	2954-2976
AD-1223209.1	A-2282797.1	3240	GUACUUAUUUAAUAUCCCUUA	2964-2984	A-2282798.1	3689	UAAGGGAUAUUAAAUAAGUACCG	2962-2984
AD-1223210.1	A-2282799.1	3241	UACUUAUUUAAUAUCCCUUUA	2965-2985	A-2282800.1	3690	UAAAGGGAUAUUAAAUAAGUACC	2963-2985
AD-1223211.1	A-2282801.1	3242	UUAUGAGAUGUAUCUUUUGCA	3068-3088	A-2282802.1	3691	UGCAAAAGAUACAUCUCAUAAAU	3066-3088
AD-1223212.1	A-2282803.1	3243	UAUGAGAUGUAUCUUUUGCUA	3069-3089	A-2282804.1	3692	UAGCAAAAGAUACAUCUCAUAAA	3067-3089
AD-1223213.1	A-2282805.1	3244	AUGAGAUGUAUCUUUUGCUCA	3070-3090	A-2282806.1	3693	UGAGCAAAAGAUACAUCUCAUAA	3068-3090
AD-1223214.1	A-2282807.1	3245	UGAGAUGUAUCUUUUGCUCUA	3071-3091	A-2282808.1	3694	UAGAGCAAAAGAUACAUCUCAUA	3069-3091
AD-1223215.1	A-2282809.1	3246	GAGAUGUAUCUUUUGCUCUCA	3072-3092	A-2282810.1	3695	UGAGAGCAAAAGAUACAUCUCAU	3070-3092
AD-1223216.1	A-2282811.1	3247	AGAUGUAUCUUUUGCUCUCUA	3073-3093	A-2282812.1	3696	UAGAGAGCAAAAGAUACAUCUCA	3071-3093
AD-1223217.1	A-2282813.1	3248	GAUGUAUCUUUUGCUCUCUCA	3074-3094	A-2282814.1	3697	UGAGAGAGCAAAAGAUACAUCUC	3072-3094
AD-1223218.1	A-2282815.1	3249	AUGUAUCUUUUGCUCUCUCUA	3075-3095	A-2282816.1	3698	UAGAGAGAGCAAAAGAUACAUCU	3073-3095
AD-1223219.1	A-2282817.1	3250	GCUCUCUCUUGCUCUCUUAUA	3086-3106	A-2282818.1	3699	UAUAAGAGAGCAAGAGAGAGCAA	3084-3106
AD-1223220.1	A-2282819.1	3251	CUCUCUCUUGCUCUCUUAUUA	3087-3107	A-2282820.1	3700	UAAUAAGAGAGCAAGAGAGAGCA	3085-3107
AD-1223221.1	A-2282821.1	3252	UCUCUCUUGCUCUCUUAUUUA	3088-3108	A-2282822.1	3701	UAAAUAAGAGAGCAAGAGAGAGC	3086-3108
AD-1223222.1	A-2282823.1	3253	CUCUCUUGCUCUCUUAUUUGA	3089-3109	A-2282824.1	3702	UCAAAUAAGAGAGCAAGAGAGAG	3087-3109
AD-1223223.1	A-2282825.1	3254	UCUCUUGCUCUCUUAUUUGUA	3090-3110	A-2282826.1	3703	UACAAAUAAGAGAGCAAGAGAGA	3088-3110

AD-1223224.1	A-2282827.1	3255	CUCUUGCUCUCUUAUUUGUAA	3091-3111	A-2282828.1	3704	UUACAAAUAAGAGAGCAAGAGAG	3089-3111
AD-1223225.1	A-2282829.1	3256	UCUUGCUCUCUUAUUUGUACA	3092-3112	A-2282830.1	3705	UGUACAAAUAAGAGAGCAAGAGA	3090-3112
AD-1223226.1	A-2282831.1	3257	CUUGCUCUCUUAUUUGUACCA	3093-3113	A-2282832.1	3706	UGGUACAAAUAAGAGAGCAAGAG	3091-3113
AD-1223227.1	A-2282833.1	3258	UUGCUCUCUUAUUUGUACCGA	3094-3114	A-2282834.1	3707	UCGGUACAAAUAAGAGAGCAAGA	3092-3114
AD-1223228.1	A-2282835.1	3259	UGCUCUCUUAUUUGUACCGGA	3095-3115	A-2282836.1	3708	UCCGGUACAAAUAAGAGAGCAAG	3093-3115
AD-1223229.1	A-2282837.1	3260	CUCUCUUAUUUGUACCGGUUA	3097-3117	A-2282838.1	3709	UAACCGGUACAAAUAAGAGAGCA	3095-3117
AD-1223230.1	A-2282839.1	3261	UCUCUUAUUUGUACCGGUUUA	3098-3118	A-2282840.1	3710	UAAACCGGUACAAAUAAGAGAGC	3096-3118
AD-1223231.1	A-2282841.1	3262	CUCUUAUUUGUACCGGUUUUA	3099-3119	A-2282842.1	3711	UAAAACCGGUACAAAUAAGAGAG	3097-3119
AD-1223232.1	A-2282843.1	3263	UCUUAUUUGUACCGGUUUUUA	3100-3120	A-2282844.1	3712	UAAAAACCGGUACAAAUAAGAGA	3098-3120
AD-1223233.1	A-2282845.1	3264	CUUAUUUGUACCGGUUUUUGA	3101-3121	A-2282846.1	3713	UCAAAAACCGGUACAAAUAAGAG	3099-3121
AD-1223234.1	A-2282847.1	3265	UUAUUUGUACCGGUUUUUGUA	3102-3122	A-2282848.1	3714	UACAAAAACCGGUACAAAUAAGA	3100-3122
AD-1223235.1	A-2282849.1	3266	UAUUUGUACCGGUUUUUGUAA	3103-3123	A-2282850.1	3715	UUACAAAAACCGGUACAAAUAAG	3101-3123
AD-1223236.1	A-2282851.1	3267	AUUUGUACCGGUUUUUGUAUA	3104-3124	A-2282852.1	3716	UAUACAAAAACCGGUACAAAUAA	3102-3124
AD-1223237.1	A-2282853.1	3268	UUUGUACCGGUUUUUGUAUAA	3105-3125	A-2282854.1	3717	UUAUACAAAAACCGGUACAAAUA	3103-3125
AD-1223238.1	A-2282855.1	3269	UUGUACCGGUUUUUGUAUAUA	3106-3126	A-2282856.1	3718	UAUAUACAAAAACCGGUACAAAU	3104-3126
AD-1223239.1	A-2282857.1	3270	UGUACCGGUUUUUGUAUAUAA	3107-3127	A-2282858.1	3719	UUAUAUACAAAAACCGGUACAAA	3105-3127
AD-1223240.1	A-2282859.1	3271	GUACCGGUUUUUGUAUAUAAA	3108-3128	A-2282860.1	3720	UUUAUAUACAAAAACCGGUACAA	3106-3128

AD-1223241.1	A-2282861.1	3272	UACCGGUUUUUGUAUAUAAAA	3109-3129	A-2282862.1	3721	UUUUAUAUACAAAAACCGGUACA	3107-3129
AD-1223242.1	A-2282863.1	3273	ACCGGUUUUUGUAUAUAAAAA	3110-3130	A-2282864.1	3722	UUUUUAUAUACAAAAACCGGUAC	3108-3130
AD-1223243.1	A-2282865.1	3274	AUUCAUGUUUCCAAUCUCUCA	3129-3149	A-2282866.1	3723	UGAGAGAUUGGAAACAUGAAUUU	3127-3149
AD-1223244.1	A-2282867.1	3275	UUCAUGUUUCCAAUCUCUCUA	3130-3150	A-2282868.1	3724	UAGAGAGAUUGGAAACAUGAAUU	3128-3150
AD-1223245.1	A-2282869.1	3276	UCAUGUUUCCAAUCUCUCUCA	3131-3151	A-2282870.1	3725	UGAGAGAGAUUGGAAACAUGAAU	3129-3151
AD-1223246.1	A-2282871.1	3277	CAUGUUUCCAAUCUCUCUCUA	3132-3152	A-2282872.1	3726	UAGAGAGAGAUUGGAAACAUGAA	3130-3152
AD-1223247.1	A-2282873.1	3278	AUGUUUCCAAUCUCUCUCUCA	3133-3153	A-2282874.1	3727	UGAGAGAGAGAUUGGAAACAUGA	3131-3153
AD-1223248.1	A-2282875.1	3279	UGUUUCCAAUCUCUCUCUCCA	3134-3154	A-2282876.1	3728	UGGAGAGAGAGAUUGGAAACAUG	3132-3154
AD-1223249.1	A-2282877.1	3280	UUUCCAAUCUCUCUCUCCCUA	3136-3156	A-2282878.1	3729	UAGGGAGAGAGAGAUUGGAAACA	3134-3156
AD-1223250.1	A-2282879.1	3281	UCCAAUCUCUCUCUCCCUGAA	3138-3158	A-2282880.1	3730	UUCAGGGAGAGAGAGAUUGGAAA	3136-3158
AD-1223251.1	A-2282881.1	3282	CGGUGACAGUCACUAGCUUAA	3159-3179	A-2282882.1	3731	UUAAGCUAGUGACUGUCACCGAU	3157-3179
AD-1223252.1	A-2282883.1	3283	GGUGACAGUCACUAGCUUAUA	3160-3180	A-2282884.1	3732	UAUAAGCUAGUGACUGUCACCGA	3158-3180
AD-1223253.1	A-2282885.1	3284	AGUCACUAGCUUAUCUUGAAA	3166-3186	A-2282886.1	3733	UUUCAAGAUAAGCUAGUGACUGU	3164-3186
AD-1223254.1	A-2282887.1	3285	GUCACUAGCUUAUCUUGAACA	3167-3187	A-2282888.1	3734	UGUUCAAGAUAAGCUAGUGACUG	3165-3187
AD-1223255.1	A-2282889.1	3286	UCACUAGCUUAUCUUGAACAA	3168-3188	A-2282890.1	3735	UUGUUCAAGAUAAGCUAGUGACU	3166-3188
AD-1223256.1	A-2282891.1	3287	ACUAGCUUAUCUUGAACAGAA	3170-3190	A-2282892.1	3736	UUCUGUUCAAGAUAAGCUAGUGA	3168-3190
AD-1223257.1	A-2282893.1	3288	CUAGCUUAUCUUGAACAGAUA	3171-3191	A-2282894.1	3737	UAUCUGUUCAAGAUAAGCUAGUG	3169-3191

AD-1223258.1	A-2282895.1	3289	UAGCUUAUCUUGAACAGAUAA	3172-3192	A-2282896.1	3738	UUAUCUGUUCAAGAUAAGCUAGU	3170-3192
AD-1223259.1	A-2282897.1	3290	AGCUUAUCUUGAACAGAUAUA	3173-3193	A-2282898.1	3739	UAUAUCUGUUCAAGAUAAGCUAG	3171-3193
AD-1223260.1	A-2282899.1	3291	GCUUAUCUUGAACAGAUAUUA	3174-3194	A-2282900.1	3740	UAAUAUCUGUUCAAGAUAAGCUA	3172-3194
AD-1223261.1	A-2282901.1	3292	CAGCACACAUUCCUUUGAAAA	3241-3261	A-2282902.1	3741	UUUUCAAAGGAAUGUGUGCUGGG	3239-3261
AD-1223262.1	A-2282903.1	3293	AGCACACAUUCCUUUGAAAUA	3242-3262	A-2282904.1	3742	UAUUUCAAAGGAAUGUGUGCUGG	3240-3262
AD-1223263.1	A-2282905.1	3294	GCACACAUUCCUUUGAAAUAA	3243-3263	A-2282906.1	3743	UUAUUUCAAAGGAAUGUGUGCUG	3241-3263
AD-1223264.1	A-2282907.1	3295	CACACAUUCCUUUGAAAUAAA	3244-3264	A-2282908.1	3744	UUUAUUUCAAAGGAAUGUGUGCU	3242-3264
AD-1223265.1	A-2282909.1	3296	CACAUUCCUUUGAAAUAAGGA	3246-3266	A-2282910.1	3745	UCCUUAUUUCAAAGGAAUGUGUG	3244-3266
AD-1223266.1	A-2282911.1	3297	UCCUUUGAAAUAAGGUUUCAA	3251-3271	A-2282912.1	3746	UUGAAACCUUAUUUCAAAGGAAU	3249-3271
AD-1223267.1	A-2282913.1	3298	CUUUGAAAUAAGGUUUCAAUA	3253-3273	A-2282914.1	3747	UAUUGAAACCUUAUUUCAAAGGA	3251-3273
AD-1223268.1	A-2282915.1	3299	UUUGAAAUAAGGUUUCAAUAA	3254-3274	A-2282916.1	3748	UUAUUGAAACCUUAUUUCAAAGG	3252-3274
AD-1223269.1	A-2282917.1	3300	AGGUUUCAAUAUACAUCUACA	3263-3283	A-2282918.1	3749	UGUAGAUGUAUAUUGAAACCUUA	3261-3283
AD-1223270.1	A-2282919.1	3301	GGUUUCAAUAUACAUCUACAA	3264-3284	A-2282920.1	3750	UUGUAGAUGUAUAUUGAAACCUU	3262-3284
AD-1223271.1	A-2282921.1	3302	GUUUCAAUAUACAUCUACAUA	3265-3285	A-2282922.1	3751	UAUGUAGAUGUAUAUUGAAACCU	3263-3285
AD-1223272.1	A-2282923.1	3303	UUUCAAUAUACAUCUACAUAA	3266-3286	A-2282924.1	3752	UUAUGUAGAUGUAUAUUGAAACC	3264-3286
AD-1223273.1	A-2282925.1	3304	UUCAAUAUACAUCUACAUACA	3267-3287	A-2282926.1	3753	UGUAUGUAGAUGUAUAUUGAAAC	3265-3287
AD-1223274.1	A-2282927.1	3305	UAUUUGGCAACUUGUAUUUGA	3295-3315	A-2282928.1	3754	UCAAAUACAAGUUGCCAAAUAUA	3293-3315

AD-1223275.1	A-2282929.1	3306	UUUGGCAACUUGUAUUUGUGA	3297-3317	A-2282930.1	3755	UCACAAAUACAAGUUGCCAAAUA	3295-3317
AD-1223276.1	A-2282931.1	3307	UGGCAACUUGUAUUUGUGUGA	3299-3319	A-2282932.1	3756	UCACACAAAUACAAGUUGCCAAA	3297-3319
AD-1223277.1	A-2282933.1	3308	GGCAACUUGUAUUUGUGUGUA	3300-3320	A-2282934.1	3757	UACACACAAAUACAAGUUGCCAA	3298-3320
AD-1223278.1	A-2282935.1	3309	GCAACUUGUAUUUGUGUGUAA	3301-3321	A-2282936.1	3758	UUACACACAAAUACAAGUUGCCA	3299-3321
AD-1223279.1	A-2282937.1	3310	CAACUUGUAUUUGUGUGUAUA	3302-3322	A-2282938.1	3759	UAUACACACAAAUACAAGUUGCC	3300-3322
AD-1223280.1	A-2282939.1	3311	AACUUGUAUUUGUGUGUAUAA	3303-3323	A-2282940.1	3760	UUAUACACACAAAUACAAGUUGC	3301-3323
AD-1223281.1	A-2282941.1	3312	ACUUGUAUUUGUGUGUAUAUA	3304-3324	A-2282942.1	3761	UAUAUACACACAAAUACAAGUUG	3302-3324
AD-1223282.1	A-2282943.1	3313	UUCUGAUAAAAUAGACAUUGA	3354-3374	A-2282944.1	3762	UCAAUGUCUAUUUUAUCAGAAUC	3352-3374
AD-1223283.1	A-2282945.1	3314	UGAUAAAAUAGACAUUGCUAA	3357-3377	A-2282946.1	3763	UUAGCAAUGUCUAUUUUAUCAGA	3355-3377
AD-1223284.1	A-2282947.1	3315	GAUAAAAUAGACAUUGCUAUA	3358-3378	A-2282948.1	3764	UAUAGCAAUGUCUAUUUUAUCAG	3356-3378
AD-1223285.1	A-2282949.1	3316	UAAAAUAGACAUUGCUAUUCA	3360-3380	A-2282950.1	3765	UGAAUAGCAAUGUCUAUUUUAUC	3358-3380
AD-1223286.1	A-2282951.1	3317	UAGACAUUGCUAUUCUGUUUA	3365-3385	A-2282952.1	3766	UAAACAGAAUAGCAAUGUCUAUU	3363-3385
AD-1223287.1	A-2282953.1	3318	AGACAUUGCUAUUCUGUUUUA	3366-3386	A-2282954.1	3767	UAAAACAGAAUAGCAAUGUCUAU	3364-3386
AD-1223288.1	A-2282955.1	3319	UCUACAUACUAAAUCUCUCUA	3422-3442	A-2282956.1	3768	UAGAGAGAUUUAGUAUGUAGAAU	3420-3442
AD-1223289.1	A-2282957.1	3320	CUACAUACUAAAUCUCUCUCA	3423-3443	A-2282958.1	3769	UGAGAGAGAUUUAGUAUGUAGAA	3421-3443
AD-1223290.1	A-2282959.1	3321	UACAUACUAAAUCUCUCUCCA	3424-3444	A-2282960.1	3770	UGGAGAGAGAUUUAGUAUGUAGA	3422-3444
AD-1223291.1	A-2282961.1	3322	ACAUACUAAAUCUCUCUCCUA	3425-3445	A-2282962.1	3771	UAGGAGAGAGAUUUAGUAUGUAG	3423-3445

AD-1223292.1	A-2282963.1	3323	CAUACUAAAUCUCUCUCCUUA	3426-3446	A-2282964.1	3772	UAAGGAGAGAGAUUUAGUAUGUA	3424-3446
AD-1223293.1	A-2282965.1	3324	AUACUAAAUCUCUCUCCUUUA	3427-3447	A-2282966.1	3773	UAAAGGAGAGAGAUUUAGUAUGU	3425-3447
AD-1223294.1	A-2282967.1	3325	UACUAAAUCUCUCUCCUUUUA	3428-3448	A-2282968.1	3774	UAAAAGGAGAGAGAUUUAGUAUG	3426-3448
AD-1223295.1	A-2282969.1	3326	CAUUUAUUUAUUGGUGCUACA	3468-3488	A-2282970.1	3775	UGUAGCACCAAUAAAUAAAUGAU	3466-3488
AD-1223296.1	A-2282971.1	3327	AUUUAUUUAUUGGUGCUACUA	3469-3489	A-2282972.1	3776	UAGUAGCACCAAUAAAUAAAUGA	3467-3489
AD-1223297.1	A-2282973.1	3328	UUUAUUUAUUGGUGCUACUGA	3470-3490	A-2282974.1	3777	UCAGUAGCACCAAUAAAUAAAUG	3468-3490
AD-1223298.1	A-2282975.1	3329	UUAUUUAUUGGUGCUACUGUA	3471-3491	A-2282976.1	3778	UACAGUAGCACCAAUAAAUAAAU	3469-3491
AD-1223299.1	A-2282977.1	3330	UAUUUAUUGGUGCUACUGUUA	3472-3492	A-2282978.1	3779	UAACAGUAGCACCAAUAAAUAAA	3470-3492
AD-1223300.1	A-2282979.1	3331	AUUUAUUGGUGCUACUGUUUA	3473-3493	A-2282980.1	3780	UAAACAGUAGCACCAAUAAAUAA	3471-3493
AD-1223301.1	A-2282981.1	3332	UUAUUGGUGCUACUGUUUAUA	3475-3495	A-2282982.1	3781	UAUAAACAGUAGCACCAAUAAAU	3473-3495
AD-1223302.1	A-2282983.1	3333	AUUGGUGCUACUGUUUAUCCA	3477-3497	A-2282984.1	3782	UGGAUAAACAGUAGCACCAAUAA	3475-3497
AD-1223303.1	A-2282985.1	3334	GAAAAGAUAUUAACAUCACGA	3511-3531	A-2282986.1	3783	UCGUGAUGUUAAUAUCUUUUCCC	3509-3531
AD-1223304.1	A-2282987.1	3335	AACAUCACGUCUUUGUCUCUA	3522-3542	A-2282988.1	3784	UAGAGACAAAGACGUGAUGUUAA	3520-3542
AD-1223305.1	A-2282989.1	3336	ACAUCACGUCUUUGUCUCUAA	3523-3543	A-2282990.1	3785	UUAGAGACAAAGACGUGAUGUUA	3521-3543
AD-1223306.1	A-2282991.1	3337	GUCUUUGUCUCUAGUGCAGUA	3530-3550	A-2282992.1	3786	UACUGCACUAGAGACAAAGACGU	3528-3550
AD-1223307.1	A-2282993.1	3338	UCUUUGUCUCUAGUGCAGUUA	3531-3551	A-2282994.1	3787	UAACUGCACUAGAGACAAAGACG	3529-3551
AD-1223308.1	A-2282995.1	3339	CUUUGUCUCUAGUGCAGUUUA	3532-3552	A-2282996.1	3788	UAAACUGCACUAGAGACAAAGAC	3530-3552

AD-1223309.1	A-2282997.1	3340	GAGAUAUUCCGUAGUACAUAA	3555-3575	A-2282998.1	3789	UUAUGUACUACGGAAUAUCUCGA	3553-3575
AD-1223310.1	A-2282999.1	3341	AGAUAUUCCGUAGUACAUAUA	3556-3576	A-2283000.1	3790	UAUAUGUACUACGGAAUAUCUCG	3554-3576
AD-1223311.1	A-2283001.1	3342	GAUAUUCCGUAGUACAUAUUA	3557-3577	A-2283002.1	3791	UAAUAUGUACUACGGAAUAUCUC	3555-3577
AD-1223312.1	A-2283003.1	3343	CGACAAAGAAAUACAGAUAUA	3590-3610	A-2283004.1	3792	UAUAUCUGUAUUUCUUUGUCGUU	3588-3610
AD-1223313.1	A-2283005.1	3344	GACAAAGAAAUACAGAUAUAA	3591-3611	A-2283006.1	3793	UUAUAUCUGUAUUUCUUUGUCGU	3589-3611
AD-1223314.1	A-2283007.1	3345	ACAAAGAAAUACAGAUAUAUA	3592-3612	A-2283008.1	3794	UAUAUAUCUGUAUUUCUUUGUCG	3590-3612
AD-1223315.1	A-2283009.1	3346	CAAAGAAAUACAGAUAUAUCA	3593-3613	A-2283010.1	3795	UGAUAUAUCUGUAUUUCUUUGUC	3591-3613

Таблица 10A. Иллюстративные модифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A человека

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Наименование антисмыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	последовательность-мишень мРНК	SEQ ID NO: (мРНК-мишень)
AD-1353514.1	A-2521322.1	3796	asasaag(Ahd)gadAadGuguuuuausasa	A-2521323.1	3886	VPusdTsaudAadAacacdTudTcdTcuuuuscsu	AGAAAAGAGAAAGUGUUUUAUAU	5149
AD-1353484.1	A-2521264.1	3797	asasaag(Ahd)gaAfAfGfuguuuausasa	A-2521265.1	3887	VPusdTsaudAadAacacdTuUfcucuuuuscsu	AGAAAAGAGAAAGUGUUUUAUAU	5150
AD-1353454.1	A-2521212.1	3798	asasaag(Ahd)GfaAfAfGfuguuuausasa	A-2282766.1	3888	VPusUfsauaAfaacacuuUfcUfcuuuuscsu	AGAAAAGAGAAAGUGUUUUAUAU	5151

AD-1353468.1	A-2521232.1	3799	asasaga(Chd)ugAfUfAfcagaacgasusa	A-2521233.1	3889	VPusdAsucdGudTcugudAuCfagucuuuscsc	GGAAAGACUGAUACAGAACGAUC	5152
AD-1353498.1	A-2521292.1	3800	asasaga(Chd)ugdAudAcagaacgasusa	A-1800369.1	3890	VPusdAsucdGudTcugudAudCadGucuuuscsc	GGAAAGACUGAUACAGAACGAUC	5153
AD-1353438.1	A-1700819.1	3801	asasaga(Chd)UfgAfUfAfcagaacgasusa	A-2282346.1	3891	VPusAfsucgUfucuguauCfaGfucuuuscsc	GGAAAGACUGAUACAGAACGAUC	5154
AD-1353515.1	A-2521324.1	3802	asasagagaadAgdTguuu(Uhd)auasusa	A-2521325.1	3892	VPusdAsuadTadAaacadCudTudCucuuususc	GAAAAGAGAAAGUGUUUUAUAUA	5155
AD-1353485.1	A-2521266.1	3803	asasagagaaAfGfUfguuu(Uhd)auasusa	A-2521267.1	3893	VPusdAsuadTadAaacadCuUfucucuuususc	GAAAAGAGAAAGUGUUUUAUAUA	5156
AD-1353455.1	A-2521213.1	3804	asasagagAfaAfGfUfguuu(Uhd)auasusa	A-2282768.1	3894	VPusAfsuauAfaaacacuUfuCfucuuususc	GAAAAGAGAAAGUGUUUUAUAUA	5157
AD-1353513.1	A-2521320.1	3805	asascag(Uhd)gcdTadAuguuauugsgsa	A-2521321.1	3895	VPusdCscadAudAacaudTadGcdAcuguusgsg	UUAACAGUGCUAAUGUUAUUGGU	5158
AD-1353483.1	A-2521262.1	3806	asascag(Uhd)gcUfAfAfuguuauugsgsa	A-2521263.1	3896	VPusdCscadAudAacaudTaGfcacuguusgsg	UUAACAGUGCUAAUGUUAUUGGU	5159
AD-1353453.1	A-1700832.1	3807	asascag(Uhd)GfcUfAfAfuguuauugsgsa	A-2521211.1	3897	VPusCfscaaUfaacauuaGfcAfcuguusgsg	UUAACAGUGCUAAUGUUAUUGGU	5160
AD-1353502.1	A-2521298.1	3808	asascga(Uhd)cgdAudAcagaaaccsasa	A-2521299.1	3898	VPusdTsggdTu(U2p)cugudAudCgdAucguuscsu	AGAACGAUCGAUACAGAAACCAC	5161
AD-1353472.1	A-2521240.1	3809	asascga(Uhd)cgAfUfAfcagaaaccsasa	A-2521241.1	3899	VPusdTsggdTu(U2p)cugudAuCfgaucguuscsu	AGAACGAUCGAUACAGAAACCAC	5162

AD-1353442.1	A-2521195.1	3810	asascga(Uhd)CfgAfUfAfcagaaaccsasa	A-2521196.1	3900	VPusUfsggdTu(U2p)cuguauCfgAfucguuscsu	AGAACGAUCGAUACAGAAACCAC	5163
AD-1353499.1	A-2483623.1	3811	asasgac(Uhd)gadTadCagaacgauscsa	A-2521293.1	3901	VPusdGsaudCg(U2p)ucugdTadTcdAgucuususc	GAAAGACUGAUACAGAACGAUCG	5164
AD-1353469.1	A-2521234.1	3812	asasgac(Uhd)gaUfAfCfagaacgauscsa	A-2521235.1	3902	VPusdGsaudCg(U2p)ucugdTaUfcagucuususc	GAAAGACUGAUACAGAACGAUCG	5165
AD-1353439.1	A-1700820.1	3813	asasgac(Uhd)GfaUfAfCfagaacgauscsa	A-2521191.1	3903	VPusGfsaudCg(U2p)ucuguaUfcAfgucuususc	GAAAGACUGAUACAGAACGAUCG	5166
AD-1353516.1	A-2521326.1	3814	asasgag(Ahd)aadGudGuuuuauausasa	A-2521327.1	3904	VPusdTsaudAudAaaacdAcdTudTcucuususu	AAAAGAGAAAGUGUUUUAUAUAC	5167
AD-1353486.1	A-2521268.1	3815	asasgag(Ahd)aaGfUfGfuuuuauausasa	A-2521269.1	3905	VPusdTsaudAudAaaacdAcUfuucucuususu	AAAAGAGAAAGUGUUUUAUAUAC	5168
AD-1353456.1	A-2521214.1	3816	asasgag(Ahd)AfaGfUfGfuuuuauausasa	A-2282770.1	3906	VPusUfsauaUfaaaacacUfuUfcucuususu	AAAAGAGAAAGUGUUUUAUAUAC	5169
AD-1353509.1	A-2521312.1	3817	asasuuggaudTcdGccau(Uhd)uuasusa	A-2521313.1	3907	VPusdAsuadAadAuggcdGadAudCcaauuscsc	GGAAUUGGAUUCGCCAUUUUAUU	5170
AD-1353479.1	A-2521254.1	3818	asasuuggauUfCfGfccau(Uhd)uuasusa	A-2521255.1	3908	VPusdAsuadAadAuggcdGaAfuccaauuscsc	GGAAUUGGAUUCGCCAUUUUAUU	5171
AD-1353449.1	A-2521206.1	3819	asasuuggAfuUfCfGfccau(Uhd)uuasusa	A-2282454.1	3909	VPusAfsuaaAfauggcgaAfuCfcaauuscsc	GGAAUUGGAUUCGCCAUUUUAUU	5172
AD-1353503.1	A-2521300.1	3820	ascsaga(Ahd)cadGudCcuuaauccsasa	A-2521301.1	3910	VPusdTsggdAudTaaggdAcdTgdTucuguscsg	CGACAGAACAGUCCUUAAUCCAG	5173

AD-1353473.1	A-2521242.1	3821	ascsaga(Ahd)caGfUfCfcuuaauccsasa	A-2521243.1	3911	VPusdTsggdAudTaaggdAcUfguucuguscsg	CGACAGAACAGUCCUUAAUCCAG	5174
AD-1353443.1	A-2521197.1	3822	ascsaga(Ahd)CfaGfUfCfcuuaauccsasa	A-2282402.1	3912	VPusUfsggaUfuaaggacUfgUfucuguscsg	CGACAGAACAGUCCUUAAUCCAG	5175
AD-1353506.1	A-2521306.1	3823	ascsagu(Chd)cudTadAuccagaaascsa	A-2521307.1	3913	VPusdGsuudTc(U2p)ggaudTadAgdGacugususc	GAACAGUCCUUAAUCCAGAAACC	5176
AD-1353476.1	A-2521248.1	3824	ascsagu(Chd)cuUfAfAfuccagaaascsa	A-2521249.1	3914	VPusdGsuudTc(U2p)ggaudTaAfggacugususc	GAACAGUCCUUAAUCCAGAAACC	5177
AD-1353446.1	A-2521201.1	3825	ascsagu(Chd)CfuUfAfAfuccagaaascsa	A-2521202.1	3915	VPusGfsuudTc(U2p)ggauuaAfgGfacugususc	GAACAGUCCUUAAUCCAGAAACC	5178
AD-1353497.1	A-2521290.1	3826	ascscaggaadAgdAcuga(Uhd)acasgsa	A-2521291.1	3916	VPusdCsugdTadTcagudCudTudCcuggusgsc	UCACCAGGAAAGACUGAUACAGA	5179
AD-1353467.1	A-2521230.1	3827	ascscaggaaAfGfAfcuga(Uhd)acasgsa	A-2521231.1	3917	VPusdCsugdTadTcagudCuUfuccuggusgsc	UCACCAGGAAAGACUGAUACAGA	5180
AD-1353437.1	A-2521189.1	3828	ascscaggAfaAfGfAfcuga(Uhd)acasgsa	A-2521190.1	3918	VPusCfsuguAfucagucuUfuCfcuggusgsc	UCACCAGGAAAGACUGAUACAGA	5181
AD-1353494.1	A-2521284.1	3829	ascscaugcadGadTuaug(Chd)ggasusa	A-2521285.1	3919	VPusdAsucdCg(C2p)auaadTcdTgdCauggusgsc	UCACCAUGCAGAUUAUGCGGAUC	5182
AD-1353464.1	A-2521224.1	3830	ascscaugcaGfAfUfuaug(Chd)ggasusa	A-2521225.1	3920	VPusdAsucdCg(C2p)auaadTcUfgcauggusgsc	UCACCAUGCAGAUUAUGCGGAUC	5183
AD-1353434.1	A-2521183.1	3831	ascscaugCfaGfAfUfuaug(Chd)ggasusa	A-2521184.1	3921	VPusAfsucdCg(C2p)auaaucUfgCfauggusgsc	UCACCAUGCAGAUUAUGCGGAUC	5184

AD-1353505.1	A-2521304.1	3832	asgsaac(Ahd)gudCcdTuaaucccagsasa	A-2521305.1	3922	VPusdTscudGg(A2p)uuaadGgdAcdTguucusgsu	ACAGAACAGUCCUUAAUCCAGAA	5185
AD-1353475.1	A-2521246.1	3833	asgsaac(Ahd)guCfCfUfuaauccagsasa	A-2521247.1	3923	VPusdTscudGg(A2p)uuaadGgAfcuguucusgsu	ACAGAACAGUCCUUAAUCCAGAA	5186
AD-1353445.1	A-2521199.1	3834	asgsaac(Ahd)GfuCfCfUfuaauccagsasa	A-2521200.1	3924	VPusUfscudGg(A2p)uuaaggAfcUfguucusgsu	ACAGAACAGUCCUUAAUCCAGAA	5187
AD-1353518.1	A-2521330.1	3835	asgsaug(Uhd)audCudTuugcucucsusa	A-2521331.1	3925	VPusdAsgadGa(G2p)caaadAgdAudAcaucuscsg	UGAGAUGUAUCUUUUGCUCUCUC	5188
AD-1353490.1	A-2521276.1	3836	asgsaug(Uhd)auCfUfUfuugcucucsusa	A-2521277.1	3926	VPusdAsgadGa(G2p)caaadAgAfuacaucuscsg	UGAGAUGUAUCUUUUGCUCUCUC	5189
AD-1353460.1	A-2521217.1	3837	asgsaug(Uhd)AfuCfUfUfuugcucucsusa	A-2521218.1	3927	VPusAfsgadGa(G2p)caaaagAfuAfcaucuscsg	UGAGAUGUAUCUUUUGCUCUCUC	5190
AD-1353512.1	A-2521318.1	3838	asgsauu(Ahd)gadGadGuuuuauuuscsa	A-2521319.1	3928	VPusdGsaadAudAaaacdTcdTcdTaaucususc	GAAGAUUAGAGAGUUUUAUUUCU	5191
AD-1353482.1	A-2521260.1	3839	asgsauu(Ahd)gaGfAfGfuuuuauuuscsa	A-2521261.1	3929	VPusdGsaadAudAaaacdTcUfcuaaucususc	GAAGAUUAGAGAGUUUUAUUUCU	5192
AD-1353452.1	A-2521210.1	3840	asgsauu(Ahd)GfaGfAfGfuuuuauuuscsa	A-2282496.1	3930	VPusGfsaaaUfaaaacucUfcUfaaucususc	GAAGAUUAGAGAGUUUUAUUUCU	5193
AD-1353501.1	A-2521296.1	3841	asusacagaadCgdAucga(Uhd)acasgsa	A-2521297.1	3931	VPusdCsugdTa(U2p)cgaudCgdTudCuguauscsg	UGAUACAGAACGAUCGAUACAGA	5194
AD-1353471.1	A-2521238.1	3842	asusacagaaCfGfAfucga(Uhd)acasgsa	A-2521239.1	3932	VPusdCsugdTa(U2p)cgaudCgUfucuguauscsg	UGAUACAGAACGAUCGAUACAGA	5195

AD-1353441.1	A-2521193.1	3843	asusacagAfaCfGfAfucga(Uhd)acasgsa	A-2521194.1	3933	VPusCfsugdTa(U2p)cgaucgUfuCfuguauscsg	UGAUACAGAACGAUCGAUACAGA	5196
AD-1353495.1	A-2521286.1	3844	asusgcagaudTadTgcgg(Ahd)ucasasa	A-2521287.1	3934	VPusdTsugdAu(C2p)cgcadTadAudCugcausgsg	CCAUGCAGAUUAUGCGGAUCAAA	5197
AD-1353465.1	A-2521226.1	3845	asusgcagauUfAfUfgcgg(Ahd)ucasasa	A-2521227.1	3935	VPusdTsugdAu(C2p)cgcadTaAfucugcausgsg	CCAUGCAGAUUAUGCGGAUCAAA	5198
AD-1353435.1	A-2521185.1	3846	asusgcagAfuUfAfUfgcgg(Ahd)ucasasa	A-2521186.1	3936	VPusUfsugdAu(C2p)cgcauaAfuCfugcausgsg	CCAUGCAGAUUAUGCGGAUCAAA	5199
AD-1353510.1	A-2521314.1	3847	asusugg(Ahd)uudCgdCcauuuuaususa	A-2521315.1	3937	VPusdAsaudAadAauggdCgdAadTccaaususc	GAAUUGGAUUCGCCAUUUUAUUU	5200
AD-1353480.1	A-2521256.1	3848	asusugg(Ahd)uuCfGfCfcauuuuaususa	A-2521257.1	3938	VPusdAsaudAadAauggdCgAfauccaaususc	GAAUUGGAUUCGCCAUUUUAUUU	5201
AD-1353450.1	A-2521207.1	3849	asusugg(Ahd)UfuCfGfCfcauuuuaususa	A-2282456.1	3939	VPusAfsauaAfaauggcgAfaUfccaaususc	GAAUUGGAUUCGCCAUUUUAUUU	5202
AD-1353492.1	A-2521280.1	3850	csasaca(Uhd)cadCcdAugcagauusasa	A-2521281.1	3940	VPusdTsaadTc(U2p)gcaudGgdTgdAuguugsgsc	UCCAACAUCACCAUGCAGAUUAU	5203
AD-1353462.1	A-2521220.1	3851	csasaca(Uhd)caCfCfAfugcagauusasa	A-2521221.1	3941	VPusdTsaadTc(U2p)gcaudGgUfgauguugsgsc	UCCAACAUCACCAUGCAGAUUAU	5204
AD-1353432.1	A-2521180.1	3852	csasaca(Uhd)CfaCfCfAfugcagauusasa	A-2521181.1	3942	VPusUfsaadTc(U2p)gcauggUfgAfuguugsgsc	UCCAACAUCACCAUGCAGAUUAU	5205
AD-1353504.1	A-2521302.1	3853	csasgaa(Chd)agdTcdCuuaauccasgsa	A-2521303.1	3943	VPusdCsugdGa(U2p)uaagdGadCudGuucugsusc	GACAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	5206

AD-1353474.1	A-2521244.1	3854	csasgaa(Chd)agUfCfCfuuaauccasgsa	A-2521245.1	3944	VPusdCsugdGa(U2p)uaagdGaCfuguucugsusc	GACAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	5207
AD-1353444.1	A-1700826.1	3855	csasgaa(Chd)AfgUfCfCfuuaauccasgsa	A-2521198.1	3945	VPusCfsugdGa(U2p)uaaggaCfuGfuucugsusc	GACAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	5208
AD-1353493.1	A-2521282.1	3856	csasuca(Chd)cadTgdCagauuaugscsa	A-2521283.1	3946	VPusdGscadTadAucugdCadTgdGugaugsusu	AACAUCACCAUGCAGAUUAUGCG	5209
AD-1353463.1	A-2521222.1	3857	csasuca(Chd)caUfGfCfagauuaugscsa	A-2521223.1	3947	VPusdGscadTadAucugdCaUfggugaugsusu	AACAUCACCAUGCAGAUUAUGCG	5210
AD-1353433.1	A-2521182.1	3858	csasuca(Chd)CfaUfGfCfagauuaugscsa	A-2282286.1	3948	VPusGfscauAfaucugcaUfgGfugaugsusu	AACAUCACCAUGCAGAUUAUGCG	5211
AD-1353508.1	A-2521310.1	3859	cscsucu(Uhd)ggdAadTuggauucgscsa	A-2521311.1	3949	VPusdGscgdAadTccaadTudCcdAagaggsgsc	UCCCUCUUGGAAUUGGAUUCGCC	5212
AD-1353478.1	A-2521252.1	3860	cscsucu(Uhd)ggAfAfUfuggauucgscsa	A-2521253.1	3950	VPusdGscgdAadTccaadTuCfcaagaggsgsc	UCCCUCUUGGAAUUGGAUUCGCC	5213
AD-1353448.1	A-2521204.1	3861	cscsucu(Uhd)GfgAfAfUfuggauucgscsa	A-2521205.1	3951	VPusGfscgaAfuccaauuCfcAfagaggsgsc	UCCCUCUUGGAAUUGGAUUCGCC	5214
AD-1353496.1	A-2521288.1	3862	csusacagcadCadAcaaa(Uhd)gugsasa	A-2521289.1	3952	VPusdTscadCadTuugudTgdTgdCuguagsgsg	UCCUACAGCACAACAAAUGUGAA	5215
AD-1353466.1	A-2521228.1	3863	csusacagcaCfAfAfcaaa(Uhd)gugsasa	A-2521229.1	3953	VPusdTscadCadTuugudTgUfgcuguagsgsg	UCCUACAGCACAACAAAUGUGAA	5216
AD-1353436.1	A-2521187.1	3864	csusacagCfaCfAfAfcaaa(Uhd)gugsasa	A-2521188.1	3954	VPusUfscacAfuuuguugUfgCfuguagsgsg	UCCUACAGCACAACAAAUGUGAA	5217

AD-1353500.1	A-2521294.1	3865	csusgau(Ahd)cadGadAcgaucgausasa	A-2521295.1	3955	VPusdTsaudCg(A2p)ucgudTcdTgdTaucagsusc	GACUGAUACAGAACGAUCGAUAC	5218
AD-1353470.1	A-2521236.1	3866	csusgau(Ahd)caGfAfAfcgaucgausasa	A-2521237.1	3956	VPusdTsaudCg(A2p)ucgudTcUfguaucagsusc	GACUGAUACAGAACGAUCGAUAC	5219
AD-1353440.1	A-1700824.1	3867	csusgau(Ahd)CfaGfAfAfcgaucgausasa	A-2521192.1	3957	VPusUfsaudCg(A2p)ucguucUfgUfaucagsusc	GACUGAUACAGAACGAUCGAUAC	5220
AD-1334067.3	A-2483626.1	3868	gsasaag(Uhd)gudTudTauauacggsusa	A-1800443.1	3958	VPusdAsccdGudAuauadAadAcdAcuuucsusc	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGGUA	5221
AD-1353488.1	A-2521272.1	3869	gsasaag(Uhd)guUfUfUfauauacggsusa	A-2521273.1	3959	VPusdAsccdGudAuauadAaAfcacuuucsusc	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGGUA	5222
AD-1353458.1	A-1700894.1	3870	gsasaag(Uhd)GfuUfUfUfauauacggsusa	A-2521215.1	3960	VPusAfsccgUfauauaaaAfcAfcuuucsusc	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGGUA	5223
AD-1334065.3	A-2483624.1	3871	gsasgaa(Ahd)gudGudTuuauauacsgsa	A-1800396.1	3961	VPusdCsgudAudAuaaadAcdAcdTuucucsusu	AAGAGAAAGUGUUUUAUAUACGG	5224
AD-1353487.1	A-2521270.1	3872	gsasgaa(Ahd)guGfUfUfuuauauacsgsa	A-2521271.1	3962	VPusdCsgudAudAuaaadAcAfcuuucucsusu	AAGAGAAAGUGUUUUAUAUACGG	5225
AD-1353457.1	A-1700845.1	3873	gsasgaa(Ahd)GfuGfUfUfuuauauacsgsa	A-2282774.1	3963	VPusCfsguaUfauaaaacAfcUfuucucsusu	AAGAGAAAGUGUUUUAUAUACGG	5226
AD-1353511.1	A-2521316.1	3874	gsasuucgccdAudTuuau(Uhd)uuuscsa	A-2521317.1	3964	VPusdGsaadAadAuaaadAudGgdCgaaucscsg	UGGAUUCGCCAUUUUAUUUUUCU	5227
AD-1353481.1	A-2521258.1	3875	gsasuucgccAfUfUfuuau(Uhd)uuuscsa	A-2521259.1	3965	VPusdGsaadAadAuaaadAuGfgcgaaucscsg	UGGAUUCGCCAUUUUAUUUUUCU	5228

AD-1353451.1	A-2521208.1	3876	gsasuucgCfcAfUfUfuuau(Uhd)uuuscsa	A-2521209.1	3966	VPusGfsaaaAfauaaaauGfgCfgaaucscsg	UGGAUUCGCCAUUUUAUUUUUCU	5229
AD-1353507.1	A-2521308.1	3877	gsusccu(Uhd)aadTcdCagaaaccusgsa	A-2521309.1	3967	VPusdCsagdGudTucugdGadTudAaggacsusg	CAGUCCUUAAUCCAGAAACCUGA	5230
AD-1353477.1	A-2521250.1	3878	gsusccu(Uhd)aaUfCfCfagaaaccusgsa	A-2521251.1	3968	VPusdCsagdGudTucugdGaUfuaaggacsusg	CAGUCCUUAAUCCAGAAACCUGA	5231
AD-1353447.1	A-2521203.1	3879	gsusccu(Uhd)AfaUfCfCfagaaaccusgsa	A-2282416.1	3969	VPusCfsaggUfuucuggaUfuAfaggacsusg	CAGUCCUUAAUCCAGAAACCUGA	5232
AD-1353517.1	A-2521328.1	3880	gsusguu(Uhd)uadTadTacgguacususa	A-2521329.1	3970	VPusdAsagdTadCcguadTadTadAaacacsusu	AAGUGUUUUAUAUACGGUACUUA	5233
AD-1353489.1	A-2521274.1	3881	gsusguu(Uhd)uaUfAfUfacgguacususa	A-2521275.1	3971	VPusdAsagdTadCcguadTaUfaaaacacsusu	AAGUGUUUUAUAUACGGUACUUA	5234
AD-1353459.1	A-2521216.1	3882	gsusguu(Uhd)UfaUfAfUfacgguacususa	A-2282784.1	3972	VPusAfsaguAfccguauaUfaAfaacacsusu	AAGUGUUUUAUAUACGGUACUUA	5235
AD-1353519.1	A-2521332.1	3883	usasgac(Ahd)uudGcdTauucuguususa	A-2521333.1	3973	VPusdAsaadCadGaauadGcdAadTgucuasusu	AAUAGACAUUGCUAUUCUGUUUU	5236
AD-1353491.1	A-2521278.1	3884	usasgac(Ahd)uuGfCfUfauucuguususa	A-2521279.1	3974	VPusdAsaadCadGaauadGcAfaugucuasusu	AAUAGACAUUGCUAUUCUGUUUU	5237
AD-1353461.1	A-2521219.1	3885	usasgac(Ahd)UfuGfCfUfauucuguususa	A-2282952.1	3975	VPusAfsaacAfgaauagcAfaUfgucuasusu	AAUAGACAUUGCUAUUCUGUUUU	5238

Таблица 10В. Иллюстративные немодифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A человека

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени	Наименование антисмыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени
AD-1353514.1	A-2521322.1	3976	AAAAGAGAAAGUGUUUUAUAA	2940-2960	A-2521323.1	4066	UTAUAAAACACTUTCTCUUUUCU	2938-2960
AD-1353484.1	A-2521264.1	3977	AAAAGAGAAAGUGUUUUAUAA	2940-2960	A-2521265.1	4067	UTAUAAAACACTUUCUCUUUUCU	2938-2960
AD-1353454.1	A-2521212.1	3978	AAAAGAGAAAGUGUUUUAUAA	2940-2960	A-2282766.1	4068	UUAUAAAACACUUUCUCUUUUCU	2938-2960
AD-1353468.1	A-2521232.1	3979	AAAGACUGAUACAGAACGAUA	1795-1815	A-2521233.1	4069	UAUCGUTCUGUAUCAGUCUUUCC	1793-1815
AD-1353498.1	A-2521292.1	3980	AAAGACUGAUACAGAACGAUA	1795-1815	A-1800369.1	4070	UAUCGUTCUGUAUCAGUCUUUCC	1793-1815
AD-1353438.1	A-1700819.1	3981	AAAGACUGAUACAGAACGAUA	1795-1815	A-2282346.1	4071	UAUCGUUCUGUAUCAGUCUUUCC	1793-1815
AD-1353515.1	A-2521324.1	3982	AAAGAGAAAGTGUUUUAUAUA	2941-2961	A-2521325.1	4072	UAUATAAAACACUTUCUCUUUUC	2939-2961
AD-1353485.1	A-2521266.1	3983	AAAGAGAAAGUGUUUUAUAUA	2941-2961	A-2521267.1	4073	UAUATAAAACACUUUCUCUUUUC	2939-2961
AD-1353455.1	A-2521213.1	3984	AAAGAGAAAGUGUUUUAUAUA	2941-2961	A-2282768.1	4074	UAUAUAAAACACUUUCUCUUUUC	2939-2961
AD-1353513.1	A-2521320.1	3985	AACAGUGCTAAUGUUAUUGGA	2178-2198	A-2521321.1	4075	UCCAAUAACAUTAGCACUGUUGG	2176-2198
AD-1353483.1	A-2521262.1	3986	AACAGUGCUAAUGUUAUUGGA	2178-2198	A-2521263.1	4076	UCCAAUAACAUTAGCACUGUUGG	2176-2198
AD-1353453.1	A-1700832.1	3987	AACAGUGCUAAUGUUAUUGGA	2178-2198	A-2521211.1	4077	UCCAAUAACAUUAGCACUGUUGG	2176-2198
AD-1353502.1	A-2521298.1	3988	AACGAUCGAUACAGAAACCAA	1809-1829	A-2521299.1	4078	UTGGTUUCUGUAUCGAUCGUUCU	1807-1829
AD-1353472.1	A-2521240.1	3989	AACGAUCGAUACAGAAACCAA	1809-1829	A-2521241.1	4079	UTGGTUUCUGUAUCGAUCGUUCU	1807-1829

AD-1353442.1	A-2521195.1	3990	AACGAUCGAUACAGAAACCAA	1809-1829	A-2521196.1	4080	UUGGTUUCUGUAUCGAUCGUUCU	1807-1829
AD-1353499.1	A-2483623.1	3991	AAGACUGATACAGAACGAUCA	1796-1816	A-2521293.1	4081	UGAUCGUUCUGTATCAGUCUUUC	1794-1816
AD-1353469.1	A-2521234.1	3992	AAGACUGAUACAGAACGAUCA	1796-1816	A-2521235.1	4082	UGAUCGUUCUGTAUCAGUCUUUC	1794-1816
AD-1353439.1	A-1700820.1	3993	AAGACUGAUACAGAACGAUCA	1796-1816	A-2521191.1	4083	UGAUCGUUCUGUAUCAGUCUUUC	1794-1816
AD-1353516.1	A-2521326.1	3994	AAGAGAAAGUGUUUUAUAUAA	2942-2962	A-2521327.1	4084	UTAUAUAAAACACTUTCUCUUUU	2940-2962
AD-1353486.1	A-2521268.1	3995	AAGAGAAAGUGUUUUAUAUAA	2942-2962	A-2521269.1	4085	UTAUAUAAAACACUUUCUCUUUU	2940-2962
AD-1353456.1	A-2521214.1	3996	AAGAGAAAGUGUUUUAUAUAA	2942-2962	A-2282770.1	4086	UUAUAUAAAACACUUUCUCUUUU	2940-2962
AD-1353509.1	A-2521312.1	3997	AAUUGGAUTCGCCAUUUUAUA	1987-2007	A-2521313.1	4087	UAUAAAAUGGCGAAUCCAAUUCC	1985-2007
AD-1353479.1	A-2521254.1	3998	AAUUGGAUUCGCCAUUUUAUA	1987-2007	A-2521255.1	4088	UAUAAAAUGGCGAAUCCAAUUCC	1985-2007
AD-1353449.1	A-2521206.1	3999	AAUUGGAUUCGCCAUUUUAUA	1987-2007	A-2282454.1	4089	UAUAAAAUGGCGAAUCCAAUUCC	1985-2007
AD-1353503.1	A-2521300.1	4000	ACAGAACAGUCCUUAAUCCAA	1857-1877	A-2521301.1	4090	UTGGAUTAAGGACTGTUCUGUCG	1855-1877
AD-1353473.1	A-2521242.1	4001	ACAGAACAGUCCUUAAUCCAA	1857-1877	A-2521243.1	4091	UTGGAUTAAGGACUGUUCUGUCG	1855-1877
AD-1353443.1	A-2521197.1	4002	ACAGAACAGUCCUUAAUCCAA	1857-1877	A-2282402.1	4092	UUGGAUUAAGGACUGUUCUGUCG	1855-1877
AD-1353506.1	A-2521306.1	4003	ACAGUCCUTAAUCCAGAAACA	1862-1882	A-2521307.1	4093	UGUUTCUGGAUTAAGGACUGUUC	1860-1882
AD-1353476.1	A-2521248.1	4004	ACAGUCCUUAAUCCAGAAACA	1862-1882	A-2521249.1	4094	UGUUTCUGGAUTAAGGACUGUUC	1860-1882
AD-1353446.1	A-2521201.1	4005	ACAGUCCUUAAUCCAGAAACA	1862-1882	A-2521202.1	4095	UGUUTCUGGAUUAAGGACUGUUC	1860-1882
AD-1353497.1	A-2521290.1	4006	ACCAGGAAAGACUGAUACAGA	1789-1809	A-2521291.1	4096	UCUGTATCAGUCUTUCCUGGUGC	1787-1809

AD-1353467.1	A-2521230.1	4007	ACCAGGAAAGACUGAUACAGA	1789-1809	A-2521231.1	4097	UCUGTATCAGUCUUUCCUGGUGC	1787-1809
AD-1353437.1	A-2521189.1	4008	ACCAGGAAAGACUGAUACAGA	1789-1809	A-2521190.1	4098	UCUGUAUCAGUCUUUCCUGGUGC	1787-1809
AD-1353494.1	A-2521284.1	4009	ACCAUGCAGATUAUGCGGAUA	1345-1365	A-2521285.1	4099	UAUCCGCAUAATCTGCAUGGUGC	1343-1365
AD-1353464.1	A-2521224.1	4010	ACCAUGCAGAUUAUGCGGAUA	1345-1365	A-2521225.1	4100	UAUCCGCAUAATCUGCAUGGUGC	1343-1365
AD-1353434.1	A-2521183.1	4011	ACCAUGCAGAUUAUGCGGAUA	1345-1365	A-2521184.1	4101	UAUCCGCAUAAUCUGCAUGGUGC	1343-1365
AD-1353505.1	A-2521304.1	4012	AGAACAGUCCTUAAUCCAGAA	1859-1879	A-2521305.1	4102	UTCUGGAUUAAGGACTGUUCUGU	1857-1879
AD-1353475.1	A-2521246.1	4013	AGAACAGUCCUUAAUCCAGAA	1859-1879	A-2521247.1	4103	UTCUGGAUUAAGGACUGUUCUGU	1857-1879
AD-1353445.1	A-2521199.1	4014	AGAACAGUCCUUAAUCCAGAA	1859-1879	A-2521200.1	4104	UUCUGGAUUAAGGACUGUUCUGU	1857-1879
AD-1353518.1	A-2521330.1	4015	AGAUGUAUCUTUUGCUCUCUA	3073-3093	A-2521331.1	4105	UAGAGAGCAAAAGAUACAUCUCG	3071-3093
AD-1353490.1	A-2521276.1	4016	AGAUGUAUCUUUUGCUCUCUA	3073-3093	A-2521277.1	4106	UAGAGAGCAAAAGAUACAUCUCG	3071-3093
AD-1353460.1	A-2521217.1	4017	AGAUGUAUCUUUUGCUCUCUA	3073-3093	A-2521218.1	4107	UAGAGAGCAAAAGAUACAUCUCG	3071-3093
AD-1353512.1	A-2521318.1	4018	AGAUUAGAGAGUUUUAUUUCA	2037-2057	A-2521319.1	4108	UGAAAUAAAACTCTCTAAUCUUC	2035-2057
AD-1353482.1	A-2521260.1	4019	AGAUUAGAGAGUUUUAUUUCA	2037-2057	A-2521261.1	4109	UGAAAUAAAACTCUCUAAUCUUC	2035-2057
AD-1353452.1	A-2521210.1	4020	AGAUUAGAGAGUUUUAUUUCA	2037-2057	A-2282496.1	4110	UGAAAUAAAACUCUCUAAUCUUC	2035-2057
AD-1353501.1	A-2521296.1	4021	AUACAGAACGAUCGAUACAGA	1803-1823	A-2521297.1	4111	UCUGTAUCGAUCGTUCUGUAUCG	1801-1823
AD-1353471.1	A-2521238.1	4022	AUACAGAACGAUCGAUACAGA	1803-1823	A-2521239.1	4112	UCUGTAUCGAUCGUUCUGUAUCG	1801-1823
AD-1353441.1	A-2521193.1	4023	AUACAGAACGAUCGAUACAGA	1803-1823	A-2521194.1	4113	UCUGTAUCGAUCGUUCUGUAUCG	1801-1823

AD-1353495.1	A-2521286.1	4024	AUGCAGAUTATGCGGAUCAAA	1348-1368	A-2521287.1	4114	UTUGAUCCGCATAAUCUGCAUGG	1346-1368
AD-1353465.1	A-2521226.1	4025	AUGCAGAUUAUGCGGAUCAAA	1348-1368	A-2521227.1	4115	UTUGAUCCGCATAAUCUGCAUGG	1346-1368
AD-1353435.1	A-2521185.1	4026	AUGCAGAUUAUGCGGAUCAAA	1348-1368	A-2521186.1	4116	UUUGAUCCGCAUAAUCUGCAUGG	1346-1368
AD-1353510.1	A-2521314.1	4027	AUUGGAUUCGCCAUUUUAUUA	1988-2008	A-2521315.1	4117	UAAUAAAAUGGCGAATCCAAUUC	1986-2008
AD-1353480.1	A-2521256.1	4028	AUUGGAUUCGCCAUUUUAUUA	1988-2008	A-2521257.1	4118	UAAUAAAAUGGCGAAUCCAAUUC	1986-2008
AD-1353450.1	A-2521207.1	4029	AUUGGAUUCGCCAUUUUAUUA	1988-2008	A-2282456.1	4119	UAAUAAAAUGGCGAAUCCAAUUC	1986-2008
AD-1353492.1	A-2521280.1	4030	CAACAUCACCAUGCAGAUUAA	1338-1358	A-2521281.1	4120	UTAATCUGCAUGGTGAUGUUGGC	1336-1358
AD-1353462.1	A-2521220.1	4031	CAACAUCACCAUGCAGAUUAA	1338-1358	A-2521221.1	4121	UTAATCUGCAUGGUGAUGUUGGC	1336-1358
AD-1353432.1	A-2521180.1	4032	CAACAUCACCAUGCAGAUUAA	1338-1358	A-2521181.1	4122	UUAATCUGCAUGGUGAUGUUGGC	1336-1358
AD-1353504.1	A-2521302.1	4033	CAGAACAGTCCUUAAUCCAGA	1858-1878	A-2521303.1	4123	UCUGGAUUAAGGACUGUUCUGUC	1856-1878
AD-1353474.1	A-2521244.1	4034	CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	1858-1878	A-2521245.1	4124	UCUGGAUUAAGGACUGUUCUGUC	1856-1878
AD-1353444.1	A-1700826.1	4035	CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	1858-1878	A-2521198.1	4125	UCUGGAUUAAGGACUGUUCUGUC	1856-1878
AD-1353493.1	A-2521282.1	4036	CAUCACCATGCAGAUUAUGCA	1341-1361	A-2521283.1	4126	UGCATAAUCUGCATGGUGAUGUU	1339-1361
AD-1353463.1	A-2521222.1	4037	CAUCACCAUGCAGAUUAUGCA	1341-1361	A-2521223.1	4127	UGCATAAUCUGCAUGGUGAUGUU	1339-1361
AD-1353433.1	A-2521182.1	4038	CAUCACCAUGCAGAUUAUGCA	1341-1361	A-2282286.1	4128	UGCAUAAUCUGCAUGGUGAUGUU	1339-1361
AD-1353508.1	A-2521310.1	4039	CCUCUUGGAATUGGAUUCGCA	1979-1999	A-2521311.1	4129	UGCGAATCCAATUCCAAGAGGGC	1977-1999
AD-1353478.1	A-2521252.1	4040	CCUCUUGGAAUUGGAUUCGCA	1979-1999	A-2521253.1	4130	UGCGAATCCAATUCCAAGAGGGC	1977-1999

AD-1353448.1	A-2521204.1	4041	CCUCUUGGAAUUGGAUUCGCA	1979-1999	A-2521205.1	4131	UGCGAAUCCAAUUCCAAGAGGGC	1977-1999
AD-1353496.1	A-2521288.1	4042	CUACAGCACAACAAAUGUGAA	1405-1425	A-2521289.1	4132	UTCACATUUGUTGTGCUGUAGGG	1403-1425
AD-1353466.1	A-2521228.1	4043	CUACAGCACAACAAAUGUGAA	1405-1425	A-2521229.1	4133	UTCACATUUGUTGUGCUGUAGGG	1403-1425
AD-1353436.1	A-2521187.1	4044	CUACAGCACAACAAAUGUGAA	1405-1425	A-2521188.1	4134	UUCACAUUUGUUGUGCUGUAGGG	1403-1425
AD-1353500.1	A-2521294.1	4045	CUGAUACAGAACGAUCGAUAA	1800-1820	A-2521295.1	4135	UTAUCGAUCGUTCTGTAUCAGUC	1798-1820
AD-1353470.1	A-2521236.1	4046	CUGAUACAGAACGAUCGAUAA	1800-1820	A-2521237.1	4136	UTAUCGAUCGUTCUGUAUCAGUC	1798-1820
AD-1353440.1	A-1700824.1	4047	CUGAUACAGAACGAUCGAUAA	1800-1820	A-2521192.1	4137	UUAUCGAUCGUUCUGUAUCAGUC	1798-1820
AD-1334067.3	A-2483626.1	4048	GAAAGUGUTUTAUAUACGGUA	2946-2966	A-1800443.1	4138	UACCGUAUAUAAAACACUUUCUC	2944-2966
AD-1353488.1	A-2521272.1	4049	GAAAGUGUUUUAUAUACGGUA	2946-2966	A-2521273.1	4139	UACCGUAUAUAAAACACUUUCUC	2944-2966
AD-1353458.1	A-1700894.1	4050	GAAAGUGUUUUAUAUACGGUA	2946-2966	A-2521215.1	4140	UACCGUAUAUAAAACACUUUCUC	2944-2966
AD-1334065.3	A-2483624.1	4051	GAGAAAGUGUTUUAUAUACGA	2944-2964	A-1800396.1	4141	UCGUAUAUAAAACACTUUCUCUU	2942-2964
AD-1353487.1	A-2521270.1	4052	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA	2944-2964	A-2521271.1	4142	UCGUAUAUAAAACACUUUCUCUU	2942-2964
AD-1353457.1	A-1700845.1	4053	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA	2944-2964	A-2282774.1	4143	UCGUAUAUAAAACACUUUCUCUU	2942-2964
AD-1353511.1	A-2521316.1	4054	GAUUCGCCAUTUUAUUUUUCA	1992-2012	A-2521317.1	4144	UGAAAAAUAAAAUGGCGAAUCCG	1990-2012
AD-1353481.1	A-2521258.1	4055	GAUUCGCCAUUUUAUUUUUCA	1992-2012	A-2521259.1	4145	UGAAAAAUAAAAUGGCGAAUCCG	1990-2012
AD-1353451.1	A-2521208.1	4056	GAUUCGCCAUUUUAUUUUUCA	1992-2012	A-2521209.1	4146	UGAAAAAUAAAAUGGCGAAUCCG	1990-2012
AD-1353507.1	A-2521308.1	4057	GUCCUUAATCCAGAAACCUGA	1865-1885	A-2521309.1	4147	UCAGGUTUCUGGATUAAGGACUG	1863-1885

AD-1353477.1	A-2521250.1	4058	GUCCUUAAUCCAGAAACCUGA	1865-1885	A-2521251.1	4148	UCAGGUTUCUGGAUUAAGGACUG	1863-1885
AD-1353447.1	A-2521203.1	4059	GUCCUUAAUCCAGAAACCUGA	1865-1885	A-2282416.1	4149	UCAGGUUUCUGGAUUAAGGACUG	1863-1885
AD-1353517.1	A-2521328.1	4060	GUGUUUUATATACGGUACUUA	2950-2970	A-2521329.1	4150	UAAGTACCGUATATAAAACACUU	2948-2970
AD-1353489.1	A-2521274.1	4061	GUGUUUUAUAUACGGUACUUA	2950-2970	A-2521275.1	4151	UAAGTACCGUATAUAAAACACUU	2948-2970
AD-1353459.1	A-2521216.1	4062	GUGUUUUAUAUACGGUACUUA	2950-2970	A-2282784.1	4152	UAAGUACCGUAUAUAAAACACUU	2948-2970
AD-1353519.1	A-2521332.1	4063	UAGACAUUGCTAUUCUGUUUA	3365-3385	A-2521333.1	4153	UAAACAGAAUAGCAATGUCUAUU	3363-3385
AD-1353491.1	A-2521278.1	4064	UAGACAUUGCUAUUCUGUUUA	3365-3385	A-2521279.1	4154	UAAACAGAAUAGCAAUGUCUAUU	3363-3385
AD-1353461.1	A-2521219.1	4065	UAGACAUUGCUAUUCUGUUUA	3365-3385	A-2282952.1	4155	UAAACAGAAUAGCAAUGUCUAUU	3363-3385

Таблица 18A. Иллюстративные модифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A человека

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Наименование антисмыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	последовательность-мишень мРНК	SEQ ID NO: (мРНК-мишень)
AD-1020574	A-1110770.1	4164	csgsaca(Ghd)AfaCfAfGfuccuuaauscsa	A-1701268.1	4176	VPusGfsauua(Agn)ggacugUfuCfugucgsasu	AUCGACAGAACAGUCCUUAAUCC	4188
AD-901094	A-1700826.1	4165	csasgaa(Chd)AfgUfCfCfuuaauccasgsa	A-1068918.1	4177	VPusCfsuggAfuUfAfaggaCfuGfuucugsusc	GACAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	4189
AD-1020575	A-1700826.1	4166	csasgaa(Chd)AfgUfCfCfuuaauccasgsa	A-1701270.1	4178	VPusCfsugga(Tgn)uaaggaCfuGfuucugsusc	GACAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	4190
AD-901100	A-1700832.1	4167	asascag(Uhd)GfcUfAfAfuguuauugsgsa	A-1069342.1	4179	VPusCfscaaUfaAfCfauuaGfcAfcuguusasa	UUAACAGUGCUAAUGUUAUUGGU	4191

AD-901101	A-1700833.1	4168	asgsugc(Uhd)AfaUfGfUfuauuggugsusa	A-1069348.1	4180	VPusAfscacCfaAfUfaacaUfuAfgcacusgsu	ACAGUGCUAAUGUUAUUGGUGUC	4192
AD-901113	A-1700845.1	4169	gsasgaa(Ahd)GfuGfUfUfuuauauacsgsa	A-1070290.1	4181	VPusCfsguaUfaUfAfaaacAfcUfuucucsusu	AAGAGAAAGUGUUUUAUAUACGG	4193
AD-901123	A-1700855.1	4170	asasaau(Ahd)GfaCfAfUfugcuauucsusa	A-1070790.1	4182	VPusAfsgaaUfaGfCfaaugUfcUfauuuusasu	AUAAAAUAGACAUUGCUAUUCUG	4194
AD-901124	A-1700856.1	4171	asasaua(Ghd)AfcAfUfUfgcuauucusgsa	A-1070792.1	4183	VPusCfsagaAfuAfGfcaauGfuCfuauuususa	UAAAAUAGACAUUGCUAUUCUGU	4195
AD-901158	A-1700894.1	4172	gsasaag(Uhd)GfuUfUfUfauauacggsusa	A-1070294.1	4184	VPusAfsccgUfaUfAfuaaaAfcAfcuuucsusc	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGGUA	4196
AD-901159	A-1700895.1	4173	gsusuuu(Ahd)UfaUfAfCfgguacuuasusa	A-1070306.1	4185	VPusAfsuaaGfuAfCfcguaUfaUfaaaacsasc	GUGUUUUAUAUACGGUACUUAUU	4197
AD-1020573	A-1890520.1	4174	asgsugc(Uhd)aadTgdTuauuggugsusa	A-1800384.1	4186	VPusdAscadCcdAauaadCadTudAgcacusgsu	ACAGUGCUAAUGUUAUUGGUGUC	4198
AD-1023143	A-1895607.1	4175	asasaau(Ahd)gadCadTugcuauucsusa	A-1800407.1	4187	VPusdAsgadAudAgcaadTgdTcdTauuuusasu	AUAAAAUAGACAUUGCUAUUCUG	4199

Таблица 18B. Иллюстративные немодифицированные последовательности одиночных цепей и дуплексов миРНК VEGF-A человека

Наименование дуплекса	Наименование смыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (смысловая)	Смысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени	Наименование антисмыслового олигонуклеотида	SEQ ID NO: (антисмысловая)	Антисмысловая последовательность	Диапазон мРНК-мишени
AD-1020574	A-1110770.1	4200	CGACAGAACAGUCCUUAAUCA	1855-1875	A-1701268.1	4212	UGAUUAAGGACUGUUCUGUCGAU	1853-1875
AD-901094	A-1700826.1	4201	CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	1858-1878	A-1068918.1	4213	UCUGGAUUAAGGACUGUUCUGUC	1856-1878

AD-1020575	A-1700826.1	4202	CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	1858-1878	A-1701270.1	4214	UCUGGATUAAGGACUGUUCUGUC	1856-1878
AD-901100	A-1700832.1	4203	AACAGUGCUAAUGUUAUUGGA	2178-2198	A-1069342.1	4215	UCCAAUAACAUUAGCACUGUUAA	2176-2198
AD-901101	A-1700833.1	4204	AGUGCUAAUGUUAUUGGUGUA	2181-2201	A-1069348.1	4216	UACACCAAUAACAUUAGCACUGU	2179-2201
AD-901113	A-1700845.1	4205	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA	2944-2964	A-1070290.1	4217	UCGUAUAUAAAACACUUUCUCUU	2942-2964
AD-901123	A-1700855.1	4206	AAAAUAGACAUUGCUAUUCUA	3361-3381	A-1070790.1	4218	UAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUAU	3359-3381
AD-901124	A-1700856.1	4207	AAAUAGACAUUGCUAUUCUGA	3362-3382	A-1070792.1	4219	UCAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUA	3360-3382
AD-901158	A-1700894.1	4208	GAAAGUGUUUUAUAUACGGUA	2946-2966	A-1070294.1	4220	UACCGUAUAUAAAACACUUUCUC	2944-2966
AD-901159	A-1700895.1	4209	GUUUUAUAUACGGUACUUAUA	2952-2972	A-1070306.1	4221	UAUAAGUACCGUAUAUAAAACAC	2950-2972
AD-1020573	A-1890520.1	4210	AGUGCUAATGTUAUUGGUGUA	2181-2201	A-1800384.1	4222	UACACCAAUAACATUAGCACUGU	2179-2201

AD-1023143	A-1895607.1	4211	AAAAUAGACATUGCUAUUCUA	3361-3381	A-1800407.1	4223	UAGAAUAGCAATGTCTAUUUUAU	3359-3381

Пример 2. Скрининг миРНК VEGF-A *in vitro*

Экспериментальные способы

Культивирование и трансфекции клеток:

Трансфекции клеток Cos 7

Cos-7 (ATCC) трансфицировали посредством добавления 5 мкл 1 нг/мкл вектора psiCHECK2 (Blue Heron Biotechnology), содержащего либо (XM_005552887) Яванского макака, либо (NM_001025250) мыши, 4,9 мкл Opti-MEM, 0,1 мкл липофектамина 2000 (Invitrogen, Carlsbad CA. кат. #11668-019) и 5 мкл дуплексов миРНК на лунку в 384-луночном планшете. После 15-минутной инкубации при комнатной температуре, тридцать пять мкл модифицированной способом Дульбекко среды Игла (ThermoFisher), содержащей ~5 x10^3 клеток, затем добавляли к смеси для трансфекции миРНК. Клетки инкубировали в течение 48 часов, с последующими измерениями люциферазы светляка (контроль трансфекции) и Renilla (слитой с последовательностью-мишенью). Эксперименты проводили при 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ.

Трансфекции клеток APRE-19, hTERT REP-1 и клеток первичных гепатоцитов человека

Клетки ARPE-19, hTERT RPE-1 или клетки первичные гепатоциты человека (ATCC) трансфицировали посредством добавления 4,9 мкл Opti-MEM плюс 0,1 мкл RNAiMAX на лунку (Invitrogen, Carlsbad CA. кат. # 13778-150) к 5 мкл дуплексов миРНК на лунку, с 4 повторами каждого дуплекса миРНК, в 384-луночный планшет, и инкубации при комнатной температуре в течение 15 минут. Сорок мкл среды DMEM:F12 (ThermoFisher), содержащей ~5×10^3 клеток, затем добавляли к смеси для трансфекции миРНК. Клетки инкубировали в течение 24 часов до очистки РНК. Эксперименты проводили при 50 нМ, 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ.

Трансфекция со свободным поглощением:

Криоконсервированные первичные гепатоциты человека размораживали при 37°C в водяной бане непосредственно перед использованием и ресуспендировали при 0,26×10^6 клеток/мл в среде InVitroGRO CP (для рассева) (Celsis In vitro Technologies, каталожный номер Z99029). В ходе трансфекций, клетки рассевали в 96-луночный планшет BD BioCoat с коллагеном (BD, 356407) при 25000 клеток на лунку и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO2. Эксперименты свободного поглощения проводили посредством добавления 10 мкл дуплексов миРНК в PBS на лунку в 96-луночный планшет. Девяносто мкл полных сред для роста, содержащих подходящее для клеток количество клеток, затем добавляли к миРНК. Клетки инкубировали в течение 24 часов до очистки РНК. Эксперименты для однократной дозы проводили при 500 нМ, 100 нМ, 10 нМ и 1 нМ конечном дуплексе.

Выделение тотальной РНК с использованием набора для выделения мРНК DYNABEADS:

РНК выделяли с использованием автоматизированного протокола на платформе BioTek-EL406 с использованием DYNABEAD (Invitrogen, кат. #61012). Кратко, 70 мкл буфера для лизиса/связывания и 10 мкл буфера для лизиса, содержащего 3 мкл магнитных

бусин, добавляли в планшет с клетками. Планшеты инкубировали в электромагнитном встряхивателе в течение 10 минут при комнатной температуре и затем магнитные бусины связывали, и супернатант удаляли. Связанную с бусинами РНК затем промывали 2 раза с использованием 150 мкл буфера для промывки А и один раз с использованием буфера для промывки В. Бусины затем промывали с использованием 150 мкл буфера для элюции, повторно связывали, и супернатант удаляли.

Синтез кДНК с использованием высокопроизводительного набора для обратной транскрипции кДНК ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, кат. #4368813):

Десять мкл готовой реакционной смеси, содержащей 1 мкл 10X буфера, 0,4 мкл 25X dNTP, 1 мкл 10х случайных праймеров, 0,5 мкл обратной транскриптазы, 0,5 мкл ингибитора РНКазы и 6,6 мкл H2O на реакцию, добавляли к РНК, выделенной выше. Планшеты герметично закрывали, перемешивали и инкубировали в электромагнитном встряхивателе в течение 10 минут при комнатной температуре, затем в течение 2 час при 37°C.

ПЦР с детекцией в реальном времени:

Два мкл кДНК и 5 мкл готовой реакционной смеси для зондов Lightcycler 480 (Roche кат. # 04887301001) добавляли к каждому из 0,5 мкл зонда TaqMan GAPDH человека (4326317E) и 0,5 мкл зонда VEGFA человека (Hs00900055_m1, Thermo) на лунку в 384-луночных планшетах (Roche кат. # 04887301001). ПЦР с детекцией в реальном времени проводили в системе для ПЦР с детекцией в реальном времени LightCycler480 (Roche). Каждый дуплекс тестировали по меньшей мере два раза, и данные нормализовали по клеткам, трансфицированным не нацеливающей контрольной миРНК. Для расчета относительной кратности изменения, данные детекции в реальном времени анализировали с использованием способа ΔΔCt и нормализовали по анализам, проведенным с использованием клеток, трансфицированным не нацеливающей контрольной миРНК.

Результаты

Результаты скрининга для множественных доз в клетках пигментного эпителия сетчатки человека (ARPE-19) и иммортализованных посредством hTPET клетках пигментного эпителия сетчатки человека (hTERT RPE-1), с использованием трех групп иллюстративных миРНК VEGF-A человека, показаны в таблице 6A (соответствует миРНК в таблице 2A и таблице 2B), таблице 6B (соответствует миРНК в таблице 3A и таблице 3B) и 6C (соответствует миРНК в таблице 4A и таблице 4B). Эксперименты для множественных доз проводили при конечных концентрациях дуплекса 50 нМ, 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ, и данные выражали как процент оставшейся мРНК, относительно не нацеливающего контроля. Из оцененных иллюстративных дуплексов миРНК, для 28 достигнут нокдаун VEGF-A ≥90%, для 108 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 60%, и для 229 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30% в клетках ARPE-19 при введении в концентрации 10 нМ.

Таблица 6А. Скрининг для множественных доз *in vitro* для эндогенного VEGF-A с использованием одной группы иллюстративных миРНК VEGF-A человека

	ARPE-19								hTERT RPE-1							
Наименование_образца	50 нМ	Ст. откл.	10 нМ	Ст. откл.	1 нМ	Ст. откл.	0,1 нМ	Ст. откл.	50 нМ	Ст. откл.	10 нМ	Ст. откл.	1 нМ	Ст. откл.	0,1 нМ	Ст. откл.
AD-901349.1	29,9	4,1	24,7	3,0	34,0	3,0	54,3	5,7	26,5	7,9	26,0	1,7	64,1	11,3	94,0	17,7
AD-901376.1	28,3	4,6	25,4	7,6	35,7	8,8	50,3	14,1	15,1	2,7	20,9	4,1	37,6	8,3	46,9	4,6
AD-901356.1	30,6	2,9	27,9	2,8	36,5	2,5	60,3	7,6	21,0	3,5	25,3	9,7	39,3	8,9	91,6	12,5
AD-901355.1	42,0	2,2	28,7	3,7	39,6	0,2	65,7	11,5	26,9	2,3	27,4	9,6	44,8	4,0	92,6	22,9
AD-901407.1	27,8	11,7	30,9	4,0	55,4	6,2	106,1	19,2	39,0	7,9	41,1	12,4	69,5	10,9	87,5	21,1
AD-901367.1	39,0	4,8	31,5	3,7	38,6	7,1	50,4	2,2	31,0	6,3	39,3	5,5	38,1	5,2	77,0	13,4
AD-901352.1	42,7	1,8	34,6	6,1	48,5	6,6	57,4	4,9	27,1	7,7	28,9	4,5	51,6	10,4	76,8	15,3
AD-901348.1	44,5	7,3	35,0	7,2	40,6	4,7	62,4	9,1	35,4	6,8	23,0	4,2	50,0	18,5	97,9	21,6
AD-901354.1	45,0	3,6	35,9	7,1	40,9	2,1	61,2	4,0	34,1	8,9	27,0	6,2	34,7	8,7	81,9	18,7
AD-901353.1	50,8	5,9	37,6	8,6	29,8	4,7	52,4	2,4	36,1	6,5	21,5	4,3	40,4	8,7	98,2	11,7
AD-901375.1	44,5	7,1	40,2	2,0	43,0	6,6	60,0	12,2	30,5	1,8	30,4	3,3	46,9	24,4	61,3	4,9
AD-901345.1	53,1	6,0	42,9	9,0	74,3	13,7	73,0	16,3	74,8	12,7	62,2	18,1	61,7	9,5	85,2	14,5
AD-901357.1	39,8	11,7	42,9	1,1	54,2	3,3	78,1	14,9	37,2	7,4	42,3	15,4	43,2	2,9	97,9	19,8
AD-901334.1	55,7	4,7	43,4	7,2	77,4	9,8	76,7	6,0	74,9	18,4	47,9	12,8	73,3	17,2	85,9	8,5
AD-901313.1	32,9	3,6	44,2	9,8	77,8	17,5	64,1	7,0	39,7	12,8	47,9	5,8	101,3	4,5	69,6	18,2
AD-901344.1	71,9	5,4	46,9	6,7	78,6	16,2	59,4	9,0	75,8	6,0	72,9	21,0	62,0	13,2	78,4	7,8
AD-901366.1	56,1	9,1	47,2	7,4	61,9	5,7	69,1	6,6	42,5	11,3	49,6	12,8	58,3	14,2	97,4	18,8
AD-901337.1	70,7	7,9	47,7	9,4	101,6	21,1	82,6	9,4	91,8	17,2	64,0	25,7	80,8	21,3	86,4	7,4
AD-901335.1	58,7	9,2	48,0	7,7	109,6	32,9	84,5	9,8	75,6	4,6	62,1	15,5	72,2	19,6	92,4	18,7
AD-901398.1	51,6	2,2	48,0	8,3	63,3	5,6	91,1	11,3	39,6	8,2	55,7	9,8	71,8	10,1	56,2	8,4
AD-901314.1	43,1	10,7	48,7	10,8	94,3	25,4	99,6	15,1	49,9	6,0	50,9	10,9	67,9	15,4	100,9	31,8
AD-901386.1	51,7	6,0	49,5	2,7	82,7	59,5	75,9	21,6	62,6	20,0	42,9	8,8	55,4	20,7	45,8	8,9
AD-901336.1	67,6	5,1	51,4	12,8	88,0	14,9	74,3	9,5	88,1	10,2	51,7	16,0	77,8	19,7	85,0	16,0
AD-901310.1	40,9	8,2	53,0	5,6	88,6	18,3	82,0	5,8	46,8	7,6	52,4	10,7	71,9	11,7	76,1	7,3
AD-901321.1	41,4	7,4	53,1	13,3	87,7	15,2	67,0	16,0	36,4	8,2	40,2	4,3	87,2	13,0	89,2	8,0

AD-901382.1	57,5	4,2	53,7	3,0	62,8	4,5	90,1	19,4	41,0	12,4	37,9	9,3	68,2	10,5	63,9	9,5
AD-901384.1	49,7	6,8	53,8	12,8	54,0	12,3	87,8	38,9	43,5	5,7	52,6	5,1	60,1	9,4	56,1	12,1
AD-901339.1	80,3	16,6	54,0	7,4	76,7	11,8	74,7	3,5	96,3	18,7	68,3	12,5	68,9	13,3	89,7	11,8
AD-901363.1	68,5	11,9	55,2	9,3	54,3	4,3	71,2	8,6	52,2	5,7	54,8	12,0	45,5	1,5	86,0	15,8
AD-901325.1	71,6	2,4	55,6	7,1	111,4	11,4	95,5	4,4	77,5	15,7	69,8	10,8	88,4	10,0	96,8	6,0
AD-901350.1	60,4	9,5	56,5	8,4	66,9	6,6	73,3	3,1	50,7	6,7	45,6	3,9	85,0	8,9	92,4	12,9
AD-901365.1	68,6	5,1	56,5	6,6	64,8	7,6	79,6	12,3	48,9	18,5	52,3	13,3	56,8	16,7	96,1	8,8
AD-901306.1	55,1	12,5	57,7	5,8	96,6	17,2	97,3	24,5	66,5	10,5	74,7	16,8	75,6	9,7	108,6	25,5
AD-901361.1	50,8	6,9	58,5	18,8	45,6	3,1	68,6	10,3	44,9	4,3	36,2	9,9	57,7	6,5	95,4	14,9
AD-901320.1	52,3	11,4	60,0	5,7	94,3	23,4	69,8	3,8	48,1	19,3	48,3	3,8	68,9	13,2	84,4	18,8
AD-901405.1	64,5	3,4	60,5	9,8	80,4	7,5	83,6	15,4	63,1	9,2	72,3	21,9	74,6	9,3	55,6	6,4
AD-901338.1	52,7	5,1	61,7	4,1	82,0	12,2	86,9	13,2	73,4	8,4	60,8	20,1	58,8	9,8	103,1	16,6
AD-901383.1	62,0	8,9	62,2	7,7	78,2	11,8	92,7	14,8	57,0	9,8	62,6	11,9	75,1	16,6	75,2	7,0
AD-901333.1	82,0	7,2	62,5	12,2	94,1	17,3	85,2	6,9	92,2	5,4	66,8	12,1	79,2	15,9	70,5	37,8
AD-901330.1	75,7	8,7	63,0	9,7	96,4	6,3	104,5	23,5	90,8	8,4	63,2	16,4	82,5	16,6	109,3	30,1
AD-901360.1	61,4	8,8	64,0	10,3	59,9	6,5	90,6	32,4	77,5	3,7	63,7	6,4	64,1	14,7	95,1	14,9
AD-901358.1	67,4	11,4	65,3	5,4	71,0	3,6	82,3	6,7	58,5	5,3	49,5	6,5	62,8	4,6	94,4	11,9
AD-901406.1	67,6	7,4	65,6	7,7	77,2	6,7	93,5	2,0	63,3	13,4	65,2	5,7	69,4	9,5	86,9	30,3
AD-901326.1	78,8	14,8	65,8	16,8	120,8	26,0	88,1	8,0	85,9	5,7	69,6	11,8	88,6	15,2	98,3	14,6
AD-901377.1	47,2	7,3	65,8	11,4	57,5	12,7	68,0	22,8	42,8	6,2	47,4	6,3	54,8	10,2	63,4	15,1
AD-901351.1	69,4	9,6	66,9	10,1	82,5	6,8	85,7	5,3	73,9	8,0	56,8	13,1	81,2	30,7	97,6	36,5
AD-901415.1	77,8	13,7	68,1	18,4	78,6	14,7	119,6	45,3	85,6	6,4	57,2	10,5	83,8	7,7	78,5	19,4
AD-901342.1	87,4	20,2	70,1	10,3	113,4	21,8	79,3	12,1	90,5	27,6	56,2	11,2	80,2	21,4	91,5	14,4
AD-901420.1	61,1	7,0	71,0	5,7	75,3	4,0	107,9	37,3	52,4	2,8	43,5	7,9	67,8	13,7	80,8	8,9
AD-901312.1	62,1	10,7	71,2	8,0	102,4	22,9	76,5	2,4	75,1	7,7	60,1	15,4	100,2	30,7	73,8	17,5
AD-901340.1	88,8	12,8	71,6	10,3	100,4	19,9	93,3	12,4	94,1	31,9	69,3	11,0	87,6	24,7	100,6	10,9
AD-901392.1	49,7	9,0	71,6	13,2	69,0	4,0	81,0	47,1	41,3	2,9	61,4	10,0	77,7	12,1	74,3	5,4
AD-901327.1	72,4	15,6	71,8	8,7	114,4	13,3	80,6	2,7	89,8	13,6	75,7	12,3	82,7	23,2	92,0	8,8
AD-901328.1	77,7	13,0	72,6	6,3	104,1	10,6	76,9	7,7	87,2	16,3	70,5	4,1	89,5	8,4	86,4	10,7
AD-901370.1	65,9	6,5	72,9	7,8	79,9	6,7	70,6	4,4	67,8	9,5	81,6	5,6	70,3	16,6	52,8	35,3
AD-901399.1	63,2	10,4	72,9	7,8	79,3	5,9	98,0	11,8	52,6	4,9	78,5	18,2	62,3	12,7	68,9	7,0

AD-901359.1	83,7	13,3	73,4	12,1	66,6	8,8	69,4	7,1	80,2	20,5	63,3	20,6	70,5	6,9	90,7	19,1
AD-901373.1	81,5	10,9	73,4	4,6	73,5	2,4	69,8	8,7	52,1	11,0	61,9	17,9	60,7	10,9	56,7	12,5
AD-901332.1	79,6	17,9	73,7	4,9	123,3	17,1	93,6	6,1	95,2	13,6	56,4	15,2	96,5	7,9	89,0	14,4
AD-901311.1	53,7	10,4	74,5	9,5	98,0	27,9	72,0	4,0	67,5	16,0	69,0	9,2	64,6	10,3	73,9	3,3
AD-901423.1	61,8	10,6	74,5	9,5	72,3	8,7	104,0	24,4	48,8	3,6	56,4	10,5	68,3	12,8	73,5	8,2
AD-901374.1	92,4	18,4	74,5	9,6	86,9	12,5	71,0	14,7	90,5	13,9	52,7	13,4	81,5	12,0	61,3	12,7
AD-901319.1	73,3	19,5	75,1	6,3	126,0	19,4	77,4	7,6	88,5	16,0	81,3	7,2	64,0	20,9	93,5	33,9
AD-901341.1	88,8	12,2	75,5	8,1	107,3	10,6	79,2	5,8	77,2	20,8	86,1	24,0	96,8	15,9	93,0	10,6
AD-901422.1	51,3	3,2	75,8	5,2	55,6	5,8	95,6	25,5	40,2	4,1	39,9	9,4	61,8	15,0	76,2	19,9
AD-901385.1	67,7	13,9	75,8	16,1	86,8	10,9	93,1	21,7	72,9	11,6	72,2	14,5	76,4	13,2	65,1	10,3
AD-901391.1	72,0	11,9	76,2	8,8	82,3	12,0	76,8	22,5	71,6	14,7	63,4	16,7	81,2	6,6	85,9	13,3
AD-901329.1	72,5	10,6	76,3	11,1	107,1	12,2	79,8	9,2	98,2	17,4	75,5	10,9	100,5	15,9	93,9	6,9
AD-901331.1	101,1	11,5	77,9	13,7	120,0	24,9	84,0	10,0	126,3	25,1	76,3	19,3	82,2	6,1	79,0	22,0
AD-901368.1	73,7	9,1	79,5	11,1	82,4	5,5	90,1	31,1	98,3	21,8	97,4	7,8	64,4	19,9	85,4	4,9
AD-901364.1	82,5	10,9	79,5	16,7	75,7	8,9	81,4	2,6	65,8	7,1	65,3	18,7	48,4	7,4	90,9	5,5
AD-901389.1	69,1	10,2	80,3	6,1	80,4	9,2	87,2	22,8	50,7	2,4	55,9	6,4	82,8	21,5	59,0	16,1
AD-901421.1	54,9	7,1	80,9	6,9	63,4	9,2	96,5	25,7	50,4	9,2	37,8	3,8	70,9	15,3	61,1	11,7
AD-901380.1	85,6	16,8	81,0	6,5	60,9	9,0	83,7	9,2	74,9	12,3	77,7	6,6	54,5	11,3	75,8	19,3
AD-901343.1	102,8	17,6	81,8	13,7	127,7	32,4	99,8	11,8	133,1	18,9	81,7	20,5	93,1	6,4	81,8	13,4
AD-901317.1	89,8	12,2	81,8	4,8	131,2	51,1	90,6	5,2	120,7	22,3	86,4	4,5	69,7	11,0	76,7	7,1
AD-901424.1	62,9	4,8	82,2	14,8	64,9	10,2	86,0	8,1	68,7	13,3	63,1	22,6	76,5	15,9	71,8	24,4
AD-901431.1	84,8	11,4	82,9	20,5	75,7	10,5	96,4	29,5	79,4	15,9	88,8	25,2	85,1	8,9	80,8	21,7
AD-901378.1	71,4	5,4	82,9	5,5	77,3	8,5	80,6	9,3	56,8	14,3	40,8	13,4	82,0	24,4	78,9	14,1
AD-901434.1	70,3	11,3	83,8	8,4	59,4	1,3	92,1	11,3	62,6	8,3	72,7	17,5	69,9	12,0	82,0	11,3
AD-901412.1	83,4	15,9	84,5	32,2	94,4	4,4	81,6	19,4	82,3	3,9	50,8	5,2	85,6	21,9	74,5	8,0
AD-901426.1	96,7	7,7	85,1	13,5	68,2	7,2	104,4	9,3	92,5	15,3	61,5	4,0	56,0	7,0	80,4	15,0
AD-901322.1	74,9	14,5	85,5	12,4	118,1	15,9	117,4	22,0	107,2	20,0	92,5	15,9	98,9	16,0	107,3	8,5
AD-901381.1	92,6	10,5	85,7	4,9	93,9	10,2	90,8	17,0	72,5	15,0	74,0	16,8	85,0	21,6	71,5	16,1
AD-901324.1	93,0	10,1	87,3	14,3	142,1	25,2	92,9	5,5	133,9	8,1	94,9	11,1	94,3	9,2	91,4	4,7
AD-901347.1	84,2	11,6	87,7	9,5	101,8	19,4	83,9	4,4	96,1	10,3	84,6	25,5	105,8	6,4	96,3	13,4
AD-901379.1	81,1	5,9	87,8	6,2	72,1	6,9	80,4	6,7	79,3	7,6	59,9	15,5	82,5	18,4	59,1	18,7

AD-901428.1	71,8	4,4	88,2	18,3	74,5	8,0	93,0	16,6	89,7	13,0	52,5	12,6	65,9	17,7	76,7	13,3
AD-901371.1	75,5	7,5	88,2	15,6	77,3	5,7	82,5	5,9	71,7	8,5	56,8	12,0	68,6	10,7	71,2	20,0
AD-901408.1	74,4	14,1	88,8	30,8	91,5	5,1	85,5	11,2	75,4	14,5	57,2	15,1	97,4	21,5	76,5	13,3
AD-901417.1	94,8	14,8	89,2	14,0	101,7	5,9	117,2	33,3	85,4	23,1	76,9	12,4	92,6	6,8	76,2	21,6
AD-901400.1	82,9	10,1	89,7	8,6	97,9	11,3	97,7	22,9	97,5	12,8	101,9	12,3	98,8	13,0	65,3	17,5
AD-901323.1	74,6	14,8	90,4	12,0	130,1	25,7	86,8	3,3	101,8	5,7	93,7	18,2	80,4	12,4	96,3	20,5
AD-901316.1	91,0	18,0	90,8	8,3	139,5	42,5	96,3	3,1	99,6	17,7	93,6	8,8	80,1	28,4	96,5	18,2
AD-901315.1	86,7	14,1	90,8	6,4	130,0	40,3	92,6	4,0	125,3	13,0	107,4	11,9	72,7	22,2	97,5	7,6
AD-901395.1	77,9	11,7	90,9	5,9	80,0	4,0	86,9	20,7	65,9	13,2	63,8	10,5	87,3	8,0	74,9	19,2
AD-901318.1	78,6	6,2	92,1	11,8	131,0	50,7	90,2	11,5	112,5	21,6	91,5	12,2	73,0	12,4	83,6	15,4
AD-901390.1	75,3	12,2	93,3	5,9	95,8	9,4	96,1	23,2	47,0	6,9	66,4	7,4	71,5	4,7	64,3	14,3
AD-901387.1	91,5	9,4	94,9	6,0	100,0	18,9	93,5	10,9	131,7	17,8	89,3	10,7	89,1	17,7	69,4	13,4
AD-901307.1	66,0	13,3	95,4	11,1	105,1	21,0	90,1	4,9	119,0	15,4	100,5	12,7	74,3	28,2	105,8	10,9
AD-901410.1	91,1	15,6	96,5	28,2	104,3	15,4	91,4	7,4	93,9	9,4	55,3	10,6	98,9	32,4	79,6	13,4
AD-901433.1	86,9	4,6	96,9	18,9	74,6	2,3	98,2	8,3	81,1	19,2	58,0	15,9	81,0	12,6	73,6	12,0
AD-901308.1	67,0	5,1	97,7	18,4	136,0	31,1	89,2	5,3	116,8	18,1	109,3	4,6	99,4	12,4	80,8	8,5
AD-901414.1	88,8	12,1	98,1	31,3	94,5	2,6	94,0	16,9	88,5	4,8	64,8	17,5	70,2	8,3	82,3	11,3
AD-901309.1	67,5	6,9	98,7	12,4	124,9	29,1	91,8	3,9	111,9	21,4	84,7	12,8	97,9	16,1	88,3	18,1
AD-901362.1	75,1	11,6	99,1	22,7	91,0	7,1	91,6	12,6	93,3	9,1	99,8	38,1	69,3	19,5	92,9	13,0
AD-901397.1	86,1	9,0	99,3	8,7	94,9	5,6	88,4	19,5	99,2	14,2	119,6	15,6	83,0	11,1	67,2	17,1
AD-901419.1	74,3	12,2	100,1	11,9	80,7	8,0	116,8	34,6	74,5	14,5	49,9	4,4	89,7	14,6	72,7	12,1
AD-901413.1	92,5	12,3	101,4	37,9	97,6	3,4	96,1	18,3	77,1	5,9	59,3	11,9	75,0	18,1	67,4	2,0
AD-901401.1	95,3	6,8	101,8	10,4	116,3	16,9	98,8	24,7	138,0	19,8	97,0	15,7	102,4	24,1	81,1	10,2
AD-901411.1	83,9	8,7	102,6	36,0	93,3	8,6	105,0	4,3	79,2	14,1	55,2	8,4	80,4	7,4	75,1	28,5
AD-901372.1	85,7	9,4	103,1	18,7	89,3	4,3	89,9	12,5	100,5	7,7	97,0	20,4	73,8	9,6	47,5	4,4
AD-901425.1	86,6	13,9	104,1	15,8	100,2	12,0	110,9	21,8	88,0	11,6	66,1	22,7	87,1	20,1	74,9	17,6
AD-901409.1	110,5	16,6	106,3	26,4	112,3	10,1	98,9	9,1	102,0	12,9	53,7	18,0	90,5	8,8	87,0	24,0
AD-901418.1	91,4	17,7	106,6	12,5	104,2	5,8	115,4	41,5	84,9	16,8	58,5	14,0	94,1	2,4	79,4	3,5
AD-901393.1	95,9	14,4	107,2	19,2	104,5	7,5	79,9	14,8	95,8	15,0	101,9	28,1	94,8	18,2	65,6	22,0
AD-901388.1	83,2	14,1	108,9	4,0	102,2	9,0	96,5	10,3	69,7	4,2	93,0	12,0	90,5	5,4	63,6	22,4
AD-901404.1	99,7	7,5	110,2	6,7	119,3	24,1	94,8	6,8	130,3	22,2	108,2	6,2	83,6	13,6	84,4	9,4

AD-901346.1	78,3	11,7	110,7	28,7	97,5	15,9	70,1	4,8	89,4	8,0	75,4	20,2	76,7	24,4	105,1	10,9
AD-901403.1	92,7	11,1	111,4	9,2	101,5	5,3	96,1	9,3	94,2	13,5	111,6	19,8	79,3	7,0	62,3	6,4
AD-901396.1	95,6	12,6	112,1	20,6	101,1	10,1	97,7	11,4	88,7	6,9	116,5	36,0	89,3	3,2	79,8	22,4
AD-901432.1	86,4	16,0	113,4	16,6	68,0	6,3	97,4	15,6	98,3	13,9	67,9	6,9	81,5	17,3	77,7	17,1
AD-901435.1	93,4	6,6	115,4	12,9	82,5	12,0	97,1	10,8	100,4	9,0	68,1	31,6	82,2	25,7	78,0	11,7
AD-901416.1	103,4	18,0	116,6	18,3	110,7	16,3	98,3	27,8	102,4	25,4	77,5	16,6	100,2	4,4	82,1	22,3
AD-901394.1	106,8	12,4	118,1	11,0	111,8	9,5	92,1	16,4	137,8	38,9	117,2	37,8	100,6	17,2	71,2	11,1
AD-901429.1	94,4	7,7	118,8	28,5	93,2	6,7	101,2	12,0	92,5	7,3	64,3	18,4	85,1	6,6	75,3	16,0
AD-901402.1	99,4	13,8	118,9	25,5	107,3	6,3	100,5	9,5	99,8	15,7	108,9	8,5	94,6	9,5	75,2	18,7
AD-901430.1	95,7	16,4	119,8	30,7	82,8	5,5	98,2	12,4	95,2	10,9	90,0	30,2	72,8	6,4	74,4	9,7
AD-901369.1	79,4	12,7	135,3	57,4	89,5	2,4	75,0	10,6	112,5	21,8	82,9	15,8	88,4	2,8	66,5	21,4

Таблица 6B. Скрининг для множественных доз *in vitro* для эндогенного VEGF-A с использованием одной группы иллюстративных миРНК VEGF-A человека

	ARPE-19								**hTERT RPE-1**							
Наименование образца	**50 нМ**	**Ст. откл.**	**10 нМ**	**Ст. откл.**	**1 нМ**	**Ст. откл.**	**0,1 нМ**	**Ст. откл.**	**50 нМ**	**Ст. откл.**	**10 нМ**	**Ст. откл.**	**1 нМ**	**Ст. откл.**	**0,1 нМ**	**Ст. откл.**
AD-953340.1	18,6	2,1	2,7	0,7	28,5	3,4	106,5	28,3	40,1	3,9	25,2	10,0	38,7	7,5	52,2	15,2
AD-953336.1	25,7	1,4	3,7	0,9	26,5	0,5	159,2	61,6	45,5	5,2	26,3	8,1	41,0	8,9	68,2	8,3
AD-953363.1	17,3	2,9	3,9	0,9	33,5	6,0	57,0	7,1	37,2	6,8	24,6	5,6	38,1	5,9	39,4	8,0
AD-953338.1	23,1	2,7	4,8	1,8	41,2	8,4	92,1	21,1	54,6	7,9	35,3	7,5	51,1	1,4	76,1	10,8
AD-953367.1	25,6	1,6	5,1	0,6	39,3	6,9	55,8	5,1	62,2	8,0	33,2	10,3	61,2	8,6	49,4	7,6
AD-953337.1	29,5	4,0	5,6	3,4	28,2	2,0	129,8	30,5	45,4	8,6	23,8	4,5	44,8	3,6	60,6	8,0
AD-953342.1	18,9	2,3	5,6	3,6	31,6	4,9	149,8	56,1	35,2	4,0	28,4	6,6	39,0	2,7	73,7	11,9
AD-953350.1	30,0	3,6	5,8	4,1	46,6	8,3	78,3	22,9	70,5	10,7	42,6	14,8	49,3	14,2	85,8	3,8
AD-953352.1	28,5	2,8	6,1	0,5	41,5	5,7	113,4	13,2	52,8	5,8	40,1	9,3	53,0	7,6	72,9	7,3
AD-953368.1	33,3	1,6	6,2	1,0	35,2	2,3	48,2	3,6	58,8	5,7	39,5	11,2	50,1	7,2	50,5	2,2
AD-953344.1	17,8	1,6	6,5	1,9	38,5	5,7	66,5	11,3	29,5	4,0	28,9	7,1	49,6	7,0	75,8	12,9
AD-953339.1	26,5	4,9	6,7	5,5	34,4	6,2	120,0	30,4	41,7	3,6	26,2	3,7	36,0	9,0	59,1	7,0
AD-953387.1	20,6	1,0	6,9	0,3	40,9	5,4	64,9	6,1	21,0	2,8	31,3	5,4	69,7	15,0	57,4	7,3
AD-953375.1	37,1	2,8	7,4	1,1	48,8	6,5	73,4	3,9	90,7	19,7	62,5	8,1	72,2	11,9	64,3	16,3

AD-953355.1	42,7	5,3	7,5	0,7	62,2	2,4	137,9	24,5	43,9	5,5	40,6	8,0	52,6	10,0	67,1	5,5
AD-953341.1	20,2	2,9	7,7	4,5	22,3	3,3	106,6	21,7	55,5	5,5	34,7	7,7	32,2	8,3	68,4	5,8
AD-953370.1	36,8	3,0	7,8	1,9	55,5	7,5	72,3	6,0	38,0	7,8	26,9	4,7	63,9	12,6	51,9	6,9
AD-953362.1	57,6	4,3	8,2	1,1	54,3	8,3	76,8	3,6	108,9	11,3	48,1	10,1	63,0	11,0	52,1	10,4
AD-953322.1	59,6	3,6	8,2	1,3	61,4	4,5	105,4	14,2	103,5	9,6	55,4	15,9	66,5	7,4	78,4	11,5
AD-953332.1	59,2	3,3	8,3	1,3	58,3	3,8	106,7	20,6	95,1	15,8	55,0	9,1	74,5	1,5	66,2	8,9
AD-953371.1	41,1	3,2	8,5	2,6	49,1	7,2	64,1	10,0	75,1	16,0	51,2	18,1	60,0	8,7	53,0	11,6
AD-953331.1	68,0	1,2	8,8	1,7	60,3	5,5	92,6	24,7	151,3	18,2	88,8	33,3	85,2	21,0	87,4	5,6
AD-953323.1	66,8	5,0	9,1	1,7	64,2	2,1	109,8	19,9	93,6	2,2	53,0	7,3	74,7	4,9	77,0	11,6
AD-953351.1	21,2	2,3	9,2	9,5	39,8	6,9	74,4	8,0	49,7	3,2	26,0	2,5	41,2	11,0	63,6	8,2
AD-953386.1	31,8	1,6	9,3	1,0	65,3	6,3	87,4	5,1	38,7	0,4	50,4	11,0	82,9	17,7	67,9	13,0
AD-953394.1	35,4	2,0	9,5	5,1	50,8	5,3	72,7	3,3	66,5	16,5	49,7	10,5	77,2	14,7	57,8	21,7
AD-953359.1	36,4	3,8	9,7	2,9	46,9	6,3	72,9	7,4	74,8	9,6	46,2	6,0	63,9	10,8	50,7	7,9
AD-953329.1	68,0	10,2	9,7	1,7	59,7	1,6	100,3	22,8	94,3	7,1	56,9	16,4	76,7	10,0	79,8	9,0
AD-953361.1	45,2	2,9	10,4	8,6	53,6	4,8	68,4	5,4	78,6	10,9	50,2	11,3	68,6	9,3	47,8	9,6
AD-953319.1	100,2	2,8	10,6	1,4	71,5	10,3	161,5	76,4	189,6	19,4	69,0	22,5	84,3	4,7	93,2	18,2
AD-953360.1	96,2	10,8	10,7	1,5	49,6	5,2	76,7	6,2	140,9	16,5	69,1	20,5	82,4	9,0	54,9	2,8
AD-953324.1	63,0	2,8	11,2	4,8	53,8	4,5	96,6	27,2	131,1	18,6	67,5	16,9	86,3	18,2	75,5	18,1
AD-953378.1	57,9	8,3	11,5	2,3	72,2	7,6	92,4	6,2	47,1	10,1	55,3	8,2	85,7	17,9	60,5	14,4
AD-953369.1	43,6	4,7	11,8	6,0	64,4	10,3	79,8	5,1	68,6	9,7	56,3	9,1	70,2	5,4	58,7	14,7
AD-953347.1	77,6	5,1	11,9	3,7	63,3	7,7	66,5	16,2	112,3	25,0	62,1	13,1	62,8	13,8	76,4	6,3
AD-953365.1	28,7	4,1	12,3	3,5	35,7	4,9	61,7	7,9	36,6	7,3	23,6	5,0	56,5	3,9	50,9	4,6
AD-953374.1	10,7	0,3	12,3	18,3	35,8	27,4	33,8	7,4	30,0	3,5	33,2	4,8	39,2	4,0	46,2	7,9
AD-953384.1	57,1	2,9	12,9	4,8	76,3	9,0	82,4	5,1	86,2	5,2	67,4	3,8	105,9	23,9	66,1	13,2
AD-953376.1	57,8	2,7	12,9	2,0	81,7	9,3	94,3	1,0	69,2	14,7	73,1	23,1	96,7	8,4	70,3	10,8
AD-953354.1	49,1	5,5	13,5	5,6	67,9	5,6	141,1	30,9	40,5	6,7	42,2	10,8	57,0	6,1	78,8	9,6
AD-953385.1	65,0	3,9	13,5	2,0	79,8	8,9	97,1	13,1	115,8	16,5	107,5	18,6	124,6	8,8	71,9	7,1
AD-953346.1	38,0	3,2	14,1	11,9	56,3	4,7	68,3	13,8	58,6	8,1	42,7	7,4	53,9	11,6	75,2	5,3
AD-953366.1	28,1	3,0	14,3	18,9	47,6	4,2	72,4	7,9	47,0	5,3	32,5	6,0	40,4	8,8	61,7	14,1
AD-953382.1	67,1	5,3	14,6	3,6	80,8	7,7	99,5	6,7	143,5	30,8	67,6	18,2	91,3	11,9	67,0	12,6
AD-953320.1	65,2	3,4	14,7	6,0	69,8	9,1	139,3	11,6	121,6	7,8	55,2	11,1	97,9	7,0	92,3	10,4

AD-953379.1	64,5	8,5	17,0	5,4	76,3	3,5	85,5	6,7	60,1	12,9	68,0	26,1	85,4	3,5	49,6	12,0
AD-953321.1	66,2	5,0	17,1	13,7	58,7	5,7	125,7	34,8	111,0	19,6	59,2	14,5	72,7	12,4	80,3	11,7
AD-953377.1	55,4	3,9	17,2	8,0	75,0	6,1	83,8	4,1	54,9	8,5	57,6	9,1	82,9	6,1	70,7	12,3
AD-953392.1	88,8	1,4	17,5	2,0	90,9	10,8	96,0	3,6	125,6	16,1	102,0	20,4	117,0	26,2	88,2	14,3
AD-953373.1	35,7	3,9	17,7	12,7	41,4	3,3	61,2	9,4	56,7	9,0	50,8	5,4	66,6	5,1	70,4	14,3
AD-953364.1	22,5	1,9	18,1	6,4	35,7	2,4	53,4	3,8	21,2	2,6	20,1	5,9	30,5	4,3	45,0	7,9
AD-953330.1	56,3	6,5	18,2	8,1	54,0	2,8	97,5	23,3	109,0	14,5	69,9	11,8	68,7	8,6	74,6	9,6
AD-953353.1	30,9	2,4	19,3	14,9	51,1	3,9	145,6	33,7	59,1	11,7	45,4	10,7	57,3	8,9	80,5	6,8
AD-953343.1	28,4	1,6	19,4	24,7	31,5	2,1	50,2	12,1	51,1	7,7	41,1	4,8	50,6	3,0	76,9	6,2
AD-953390.1	82,4	4,8	19,8	2,3	92,7	10,4	103,4	7,6	132,1	19,0	96,0	20,4	114,6	24,4	80,3	14,4
AD-953345.1	26,9	4,4	20,4	16,6	51,9	6,3	91,9	13,0	35,7	10,4	33,1	6,6	37,6	9,9	65,9	6,8
AD-953358.1	30,5	1,7	20,6	17,0	40,7	6,0	66,2	3,7	67,1	7,3	46,2	13,7	62,8	16,0	52,4	10,8
AD-953383.1	58,5	4,0	21,4	9,2	65,7	5,7	83,3	3,1	70,5	9,4	65,2	10,6	82,7	14,0	80,7	8,9
AD-953372.1	34,3	4,8	24,0	7,7	45,9	5,8	65,7	4,7	52,6	5,2	42,1	13,1	65,9	9,1	54,7	6,6
AD-953328.1	54,5	3,9	24,1	19,0	60,6	5,7	112,1	3,8	137,7	50,8	66,1	5,8	82,7	13,1	79,1	7,2
AD-953393.1	42,8	3,6	25,9	33,0	63,6	6,1	87,9	3,4	49,7	9,2	56,8	6,9	81,0	6,8	74,0	14,3
AD-953307.1	39,3	2,0	26,1	2,3	50,3	3,0	144,4	30,6	49,9	4,0	34,1	7,3	65,1	4,0	56,8	9,9
AD-953308.1	36,9	6,6	26,3	1,3	50,9	3,7	136,2	32,8	30,3	7,1	24,2	4,4	53,4	4,8	42,3	8,9
AD-953327.1	63,7	9,2	27,4	29,5	52,5	1,5	108,8	24,5	85,5	42,1	48,8	10,7	72,2	10,9	82,3	7,2
AD-953335.1	77,1	5,8	28,3	19,0	53,0	4,4	115,1	32,1	144,1	17,3	72,8	17,2	84,8	11,6	95,4	8,0
AD-953414.1	21,5	1,7	28,3	1,6	41,8	4,6	61,5	8,3	40,1	2,5	31,3	7,9	49,3	12,3	66,0	17,8
AD-953412.1	16,3	0,7	28,4	3,6	33,1	5,3	65,1	4,0	37,5	11,0	35,3	3,6	35,8	9,0	70,7	14,2
AD-953411.1	15,4	2,0	29,5	3,7	42,7	5,0	65,5	6,0	30,9	9,0	26,2	4,3	48,9	7,9	57,2	13,3
AD-953410.1	16,4	1,2	29,6	2,0	44,7	3,6	68,0	2,7	26,2	3,8	26,4	7,0	49,8	9,2	55,9	17,7
AD-953408.1	21,0	1,4	29,7	2,3	38,4	4,8	72,1	6,4	33,1	4,7	35,5	2,9	60,9	14,6	80,9	23,6
AD-953326.1	53,8	7,2	30,2	17,6	50,4	3,4	115,3	25,4	115,2	12,1	59,7	19,5	77,5	18,1	83,0	11,6
AD-953300.1	49,4	5,2	30,6	1,7	52,2	5,5	176,7	31,5	51,7	16,4	44,1	6,6	65,9	17,3	39,7	7,3
AD-953389.1	90,9	7,3	31,6	16,2	93,6	8,0	99,4	7,4	144,1	18,2	126,7	8,2	114,4	15,0	93,8	22,2
AD-953415.1	23,3	1,8	32,0	1,8	41,3	3,0	62,8	8,8	65,9	6,6	52,5	5,9	53,3	18,2	70,5	19,8
AD-953309.1	42,1	1,6	32,3	3,0	69,9	2,0	148,4	9,6	40,6	7,2	42,0	7,1	91,4	19,0	48,5	11,7
AD-953391.1	78,3	7,4	32,9	32,3	86,1	7,2	95,6	4,9	108,7	4,5	93,3	10,9	119,0	24,5	87,2	15,4

AD-953395.1	53,9	5,2	33,3	21,8	70,2	7,5	87,9	3,9	42,9	5,1	49,4	8,8	83,2	6,3	62,2	11,3
AD-953303.1	48,8	2,8	34,0	9,2	44,4	3,8	133,6	33,0	69,9	7,6	42,4	3,8	62,7	7,0	54,4	12,6
AD-953405.1	37,6	9,8	34,2	5,3	42,1	8,8	60,5	3,6	58,3	17,4	37,6	7,0	59,1	16,6	78,3	6,9
AD-953305.1	52,0	6,9	34,8	1,6	56,5	5,1	108,4	23,2	73,0	10,3	41,9	6,0	68,4	9,8	69,3	6,9
AD-953380.1	63,5	8,0	35,1	28,6	72,8	5,2	84,6	3,4	54,0	2,4	49,6	9,1	82,2	16,6	54,1	9,0
AD-953349.1	62,9	2,8	35,3	4,1	61,4	6,2	71,3	23,0	106,7	20,9	64,7	14,2	67,5	26,3	92,3	7,5
AD-953381.1	66,3	2,9	35,5	22,1	83,5	7,5	99,8	6,3	80,8	10,0	67,8	8,9	99,2	18,4	76,9	21,1
AD-953318.1	73,1	4,0	37,6	32,2	63,4	2,6	198,1	91,7	132,1	16,9	66,1	30,7	81,7	17,2	88,7	3,1
AD-953348.1	46,6	2,7	38,4	9,6	52,5	5,4	136,3	31,4	46,5	14,1	38,9	9,4	48,8	9,2	74,5	10,8
AD-953409.1	24,1	1,4	39,4	2,8	46,7	7,0	76,5	7,7	32,7	3,5	28,5	4,8	59,1	9,8	65,9	21,4
AD-953306.1	69,9	8,3	39,7	4,7	62,4	5,2	134,9	32,7	127,5	9,5	69,9	20,8	84,4	4,7	44,9	5,0
AD-953316.1	59,6	4,5	40,3	3,9	54,4	3,5	94,5	8,4	129,3	20,3	58,5	9,4	72,2	12,8	58,6	15,8
AD-953325.1	69,2	6,7	41,8	24,8	68,9	7,7	153,7	53,1	112,9	25,0	66,6	11,7	76,9	13,0	70,1	9,9
AD-953299.1	64,9	6,3	42,3	2,6	70,3	5,0	164,5	59,7	67,8	20,4	65,1	16,9	83,0	9,2	50,0	7,5
AD-953416.1	29,1	3,7	42,4	3,1	41,8	3,8	53,8	4,6	79,4	10,1	51,0	9,1	57,1	5,1	63,4	7,3
AD-953315.1	62,1	5,3	42,6	1,1	55,8	2,8	95,3	27,0	134,9	23,0	84,8	6,7	73,0	6,5	58,6	17,0
AD-953314.1	55,4	5,5	42,6	2,8	55,8	3,3	115,4	15,1	106,7	3,2	62,9	8,0	81,7	8,5	53,3	21,1
AD-953298.1	65,3	4,3	44,0	2,2	67,5	6,6	165,9	13,3	60,5	6,8	46,5	9,6	89,0	8,6	57,6	7,6
AD-953406.1	27,2	1,4	44,5	5,0	58,8	5,8	84,3	2,0	50,0	4,6	37,8	4,4	74,7	8,6	75,2	29,3
AD-953399.1	32,1	2,3	45,5	1,4	44,3	3,6	64,6	2,8	84,3	9,4	43,2	8,2	80,6	5,7	79,7	20,7
AD-953333.1	54,7	4,9	45,7	17,9	63,1	3,7	139,5	14,5	104,8	10,4	50,6	15,6	65,9	13,4	66,1	14,1
AD-953313.1	57,3	3,7	45,9	2,5	64,6	2,4	107,6	22,5	81,2	19,1	61,7	8,4	89,7	4,0	83,2	4,5
AD-953302.1	49,5	2,8	47,0	5,0	61,7	3,9	108,3	31,0	41,6	11,9	48,7	7,2	57,5	8,9	68,8	4,8
AD-953317.1	76,9	5,3	50,0	3,1	72,6	9,3	145,3	34,8	77,9	18,1	60,9	12,4	71,3	9,7	50,4	14,7
AD-953357.1	61,0	5,5	50,3	33,1	70,6	8,6	94,4	5,1	70,4	16,9	59,5	19,7	99,6	27,9	52,4	8,5
AD-953301.1	62,2	7,8	50,5	5,6	82,8	5,7	193,0	33,0	47,3	16,7	38,2	3,8	63,5	8,8	53,8	10,8
AD-953304.1	60,9	6,6	51,4	2,2	75,4	1,9	133,7	36,1	133,7	5,8	89,6	12,1	95,5	8,0	65,9	8,4
AD-953297.1	77,5	3,2	52,2	4,2	74,9	4,8	142,3	32,5	118,2	19,7	85,8	5,2	99,1	11,6	59,7	8,0
AD-953388.1	80,1	5,6	53,7	40,5	91,0	9,7	95,9	10,1	139,5	8,4	89,7	6,8	107,9	17,8	98,0	21,3
AD-953407.1	37,2	4,3	53,9	9,4	47,8	6,2	72,1	4,3	61,2	7,6	43,4	16,4	66,1	17,3	74,5	6,9
AD-953397.1	56,1	5,0	57,1	3,8	58,1	9,9	77,8	5,1	96,4	13,5	52,9	9,6	94,9	13,8	76,0	9,4

AD-953398.1	47,8	2,1	57,4	6,6	51,1	5,3	71,6	2,3	62,1	7,0	51,9	7,5	99,5	13,7	93,8	13,7
AD-953396.1	52,3	7,4	59,5	5,6	63,4	6,2	86,9	5,8	85,3	10,0	52,7	5,7	98,7	8,2	101,8	11,6
AD-953356.1	80,6	1,8	63,1	11,3	82,1	13,5	119,0	27,2	93,5	11,4	65,8	9,2	76,8	20,8	61,8	12,3
AD-953422.1	47,6	4,2	63,3	7,6	189,1	56,5	87,2	3,9	56,5	5,7	58,9	8,6	36,4	2,3	74,3	18,0
AD-953413.1	56,5	4,9	64,0	8,2	68,9	4,5	95,5	9,7	78,1	8,7	72,4	12,0	81,1	9,4	90,4	15,6
AD-953294.1	97,1	15,2	64,2	4,2	77,3	15,5	96,7	15,6	96,8	35,0	71,6	5,9	76,3	3,3	69,9	12,0
AD-953421.1	53,2	6,7	65,0	2,9	197,8	29,8	101,0	7,9	102,0	13,5	65,6	7,9	49,4	12,2	94,1	8,4
AD-953310.1	117,3	11,7	66,7	16,2	93,9	3,2	148,4	45,0	149,3	31,4	91,4	14,3	97,9	3,5	72,3	17,0
AD-953296.1	103,9	2,9	67,6	5,3	85,2	8,1	137,2	17,9	187,5	42,8	110,2	4,6	116,2	10,5	56,8	9,4
AD-953402.1	55,1	2,2	67,6	4,0	63,8	6,1	84,1	7,6	83,2	19,9	75,6	8,7	89,0	23,0	77,5	11,6
AD-953312.1	86,0	14,3	71,1	4,1	74,3	3,3	145,1	57,4	171,9	22,0	84,6	5,5	100,5	13,7	94,5	9,6
AD-953295.1	94,5	4,7	71,6	3,7	83,7	11,4	136,9	20,4	122,9	21,2	90,4	14,2	85,2	26,5	64,3	18,0
AD-953420.1	58,3	2,3	72,8	7,3	177,1	37,4	91,6	3,5	74,6	3,6	60,0	6,7	52,2	7,9	96,5	11,0
AD-953423.1	47,1	3,4	73,0	14,3	215,7	13,2	93,0	6,7	90,7	6,7	64,9	9,2	43,6	7,2	89,1	15,2
AD-953403.1	62,9	12,6	73,9	5,6	58,5	5,9	77,8	6,5	102,6	12,5	62,1	6,0	96,2	14,6	75,4	7,3
AD-953400.1	52,1	2,7	74,8	10,9	58,9	4,4	78,3	6,7	83,2	11,5	48,5	14,9	86,8	26,5	84,6	8,4
AD-953404.1	73,3	4,0	76,2	8,8	72,0	3,4	92,1	3,5	133,1	19,8	70,7	8,1	103,8	14,5	97,1	12,4
AD-953334.1	59,9	3,8	76,5	27,3	57,6	1,4	115,3	6,2	178,1	16,6	89,4	25,1	78,2	17,1	98,1	8,5
AD-953418.1	57,2	3,7	79,6	12,5	81,6	6,1	92,3	4,1	100,0	20,4	57,2	11,1	70,4	11,1	79,1	4,1
AD-953401.1	61,5	3,7	81,6	4,1	78,6	9,2	96,9	10,8	93,0	8,4	67,9	27,9	105,6	5,0	84,0	6,1
AD-953417.1	57,8	1,8	82,5	1,5	84,7	11,1	89,1	6,1	86,4	8,4	65,7	14,4	69,9	7,2	82,8	8,5
AD-953311.1	113,2	5,8	91,3	6,1	93,9	8,2	108,7	25,4	156,0	13,3	86,4	10,1	92,6	5,7	77,0	15,2
AD-953419.1	74,7	3,6	94,8	6,4	93,2	5,5	92,2	5,3	85,9	13,4	57,3	8,4	84,5	16,8	76,8	7,9

Таблица 6C. Скрининг для множественных доз *in vitro* для эндогенного VEGF-A с использованием одной группы иллюстративных миРНК VEGF-A человека

	ARPE-19								**hTERT RPE-1**							
Наименование образца	**50 нМ**	**Ст. откл.**	**10 нМ**	**Ст. откл.**	**1 нМ**	**Ст. откл.**	**0,1 нМ**	**Ст. откл.**	**50 нМ**	**Ст. откл.**	**10 нМ**	**Ст. откл.**	**1 нМ**	**Ст. откл.**	**0,1 нМ**	**Ст. откл.**
AD-953504.1	17,3	0,6	19,8	5,4	48,7	32,4	56,5	9,3	19,9	3,2	22,2	2,8	61,7	21,8	65,7	15,9
AD-953481.1	33,7	2,2	28,1	2,4	60,4	3,8	72,8	1,5	42,5	9,2	25,3	3,5	68,8	28,1	78,2	28,1

AD-953472.1	31,3	1,6	30,1	1,2	54,1	4,4	80,0	6,6	45,9	7,1	30,6	2,9	64,9	14,9	91,0	18,4
AD-953517.1	29,5	3,2	30,3	1,4	45,6	5,1	74,4	4,9	37,6	4,9	36,3	7,9	69,4	18,5	74,5	10,3
AD-953471.1	33,4	0,9	30,5	2,2	47,1	5,1	87,8	15,3	39,7	11,2	28,0	5,0	68,2	12,1	77,6	14,1
AD-953493.1	46,0	10,0	33,3	4,0	64,9	9,0	81,1	4,1	24,9	5,5	22,5	2,5	50,8	23,2	54,0	12,0
AD-953498.1	46,8	3,8	34,5	1,5	55,9	5,9	76,7	8,9	43,1	2,2	31,2	4,9	64,8	16,8	78,0	19,6
AD-953467.1	42,3	6,8	34,6	3,5	59,8	14,0	78,3	11,6	42,8	3,2	31,1	8,9	56,9	9,0	94,4	12,2
AD-953545.1	31,2	0,8	35,4	8,1	48,5	6,1	73,7	7,0	55,3	8,9	42,0	8,6	85,9	16,6	79,4	7,1
AD-953466.1	53,7	2,9	36,9	3,0	61,5	20,5	74,1	8,9	62,8	5,4	39,6	3,4	65,3	7,7	103,3	34,2
AD-953494.1	49,2	2,9	38,4	1,6	66,3	7,1	85,6	4,5	32,7	3,4	26,5	8,0	46,1	7,1	45,7	6,8
AD-953470.1	66,5	2,0	40,5	3,4	63,8	13,5	74,9	5,0	56,4	9,5	34,8	7,3	64,6	9,9	105,6	20,0
AD-953473.1	59,2	2,9	42,3	5,7	61,7	4,1	80,9	4,5	72,8	11,9	44,2	3,0	77,6	25,2	110,0	27,1
AD-953474.1	61,5	7,9	42,4	1,6	72,9	7,5	86,4	5,6	63,8	4,5	48,8	2,4	85,5	29,3	107,1	18,8
AD-953480.1	41,7	3,9	43,3	1,9	72,9	5,0	91,6	11,4	47,1	9,2	47,2	16,2	77,8	38,4	93,8	27,0
AD-953503.1	56,4	2,3	43,9	4,9	59,9	7,6	88,7	10,2	44,2	13,0	57,5	9,7	90,0	9,8	83,2	11,7
AD-953478.1	55,1	8,7	44,3	4,1	64,1	4,5	83,3	8,7	38,9	3,2	52,3	22,9	70,3	23,4	78,1	9,5
AD-953540.1	29,4	2,2	44,6	10,3	60,9	5,7	94,9	10,3	23,4	6,6	22,7	7,9	59,7	12,0	81,5	3,3
AD-953500.1	46,3	10,0	45,8	4,0	70,6	10,0	91,2	4,6	30,4	4,6	31,2	1,2	79,7	16,0	80,1	10,5
AD-953476.1	45,9	6,5	46,7	2,3	78,7	3,7	91,8	4,7	40,4	4,4	44,7	10,0	84,2	14,5	118,2	21,3
AD-953492.1	61,2	1,9	47,1	3,8	71,8	6,2	85,2	8,4	58,2	7,0	44,7	4,1	79,6	20,6	73,1	13,5
AD-953495.1	60,7	3,5	47,4	3,9	64,3	15,3	84,0	5,7	54,3	7,7	39,5	8,5	69,7	9,1	68,8	26,1
AD-953497.1	55,5	1,6	47,9	5,1	65,9	9,6	89,9	8,5	61,5	11,8	45,8	11,0	81,4	21,9	86,5	11,4
AD-953535.1	52,1	10,8	48,3	10,8	56,0	5,5	76,1	4,9	52,6	8,9	42,6	8,1	94,1	22,4	100,5	4,2
AD-953505.1	60,3	6,1	48,4	2,0	64,4	2,4	94,7	10,5	54,9	8,8	59,1	7,3	104,2	19,2	88,3	14,3
AD-953524.1	57,5	1,2	48,9	2,1	50,9	20,8	93,7	6,7	44,2	4,8	51,2	8,8	68,3	25,3	64,5	14,1
AD-953475.1	55,7	2,1	49,6	3,8	69,2	7,9	83,9	5,0	54,2	11,0	41,8	8,6	87,2	24,9	105,6	23,8
AD-953491.1	68,9	9,7	49,9	4,6	69,4	2,7	92,7	10,9	54,5	8,4	54,9	20,8	72,8	15,0	73,5	16,3
AD-953436.1	96,6	1,6	50,6	2,1	63,1	13,9	80,4	4,8	72,6	8,9	72,9	2,2	108,8	9,8	67,6	24,6
AD-953502.1	62,8	9,4	50,8	3,8	74,9	6,4	87,0	13,4	52,2	4,0	42,0	8,7	75,8	17,7	49,4	4,5
AD-953461.1	61,7	5,8	51,1	5,0	74,3	17,8	74,6	2,7	66,9	10,6	62,6	8,7	78,9	3,2	94,0	19,6
AD-953544.1	42,2	3,8	51,3	8,4	61,5	6,6	89,4	2,2	47,4	9,0	45,8	10,0	83,1	19,6	92,4	16,0
AD-953462.1	64,6	3,0	51,5	5,9	84,5	16,8	80,3	6,5	53,0	14,9	48,2	11,8	84,0	18,2	114,8	20,3

AD-953496.1	52,0	5,9	51,6	5,0	79,2	5,6	89,8	6,5	55,1	5,5	58,3	4,8	97,3	22,7	83,9	25,2
AD-953516.1	59,7	7,4	51,9	2,3	71,2	11,2	93,4	13,2	49,8	14,2	43,5	13,2	86,5	9,4	78,4	11,1
AD-953483.1	61,6	4,6	52,0	2,3	69,5	17,6	92,7	9,0	52,2	7,3	47,3	13,2	99,1	21,9	94,1	22,9
AD-953499.1	64,5	8,2	52,7	3,2	71,1	11,7	105,8	6,7	70,7	10,1	46,6	5,0	90,6	15,3	85,6	14,6
AD-953541.1	48,8	10,7	53,1	12,9	55,9	6,0	90,1	9,3	32,7	6,8	31,2	3,2	68,9	24,2	79,9	10,0
AD-953538.1	38,4	5,2	54,1	10,1	68,1	9,3	99,0	6,5	32,1	8,8	29,3	3,2	89,4	17,2	88,1	7,9
AD-953430.1	85,4	7,5	54,7	2,9	90,8	20,1	82,8	2,9	57,6	4,4	55,1	11,1	80,2	14,7	65,6	13,5
AD-953485.1	66,8	2,1	54,9	3,8	84,8	6,5	90,0	2,2	39,0	8,2	42,3	5,6	66,0	8,7	95,6	22,6
AD-953468.1	65,7	3,5	55,1	2,6	86,4	11,6	97,3	11,9	50,2	8,8	41,0	3,6	88,9	21,6	108,5	25,1
AD-953444.1	63,2	2,2	55,3	3,8	81,6	15,3	87,3	9,0	55,0	5,1	76,5	12,6	108,8	22,7	70,4	18,1
AD-953460.1	65,6	10,0	55,6	3,2	85,2	10,4	83,1	6,6	56,8	15,0	46,3	6,9	87,1	6,8	121,0	12,9
AD-953539.1	67,0	8,5	56,1	11,5	62,2	2,9	97,3	4,3	47,1	5,3	30,5	6,1	65,5	15,9	89,6	10,6
AD-953484.1	60,1	16,2	56,6	5,9	86,0	4,8	94,4	6,4	41,3	9,9	46,9	10,8	81,1	26,2	97,8	20,4
AD-953457.1	69,0	26,0	57,8	5,5	79,7	22,5	78,0	8,4	96,5	61,4	42,8	3,1	85,0	11,8	84,4	28,0
AD-953459.1	67,3	9,8	57,9	4,0	82,0	15,1	85,5	2,9	66,1	9,8	52,4	5,4	90,4	4,6	111,4	7,6
AD-953437.1	74,6	5,0	58,6	4,4	87,7	20,7	84,6	6,4	53,5	5,2	70,2	20,0	89,8	7,7	77,7	21,8
AD-953458.1	70,7	8,8	59,3	2,4	81,8	21,2	79,2	5,7	75,8	13,1	47,7	2,1	97,0	12,3	107,7	31,1
AD-953453.1	69,9	3,5	59,5	4,3	74,0	17,2	84,4	11,6	61,1	9,9	59,0	5,7	89,6	5,5	88,0	27,3
AD-953428.1	67,5	3,0	60,6	2,3	92,1	20,1	86,2	0,7	36,2	5,6	59,5	10,0	108,5	13,2	70,4	11,3
AD-953501.1	77,3	7,8	60,9	5,8	91,7	5,6	100,8	7,2	67,9	9,6	61,3	14,9	80,5	24,9	73,2	5,7
AD-953482.1	76,7	1,5	61,5	3,4	94,6	8,4	100,1	5,4	71,8	9,0	53,7	8,6	115,9	9,7	101,9	20,8
AD-953446.1	94,0	4,3	61,6	5,8	76,4	15,8	75,6	5,7	64,1	4,6	74,9	8,7	96,8	19,8	64,5	10,4
AD-953488.1	65,7	3,3	61,8	3,9	81,2	15,8	95,9	9,8	81,3	5,3	60,2	18,5	123,3	46,3	76,4	23,7
AD-953434.1	58,9	3,9	61,9	3,1	91,4	17,9	94,1	10,6	49,7	5,3	92,6	15,2	123,1	12,0	71,5	10,1
AD-953546.1	49,9	1,9	63,3	14,5	59,7	4,4	80,8	2,1	48,2	2,7	41,6	12,9	72,9	5,4	72,9	8,7
AD-953529.1	59,0	3,6	64,8	9,9	63,9	2,4	78,3	1,9	61,5	5,7	48,5	7,4	117,3	20,3	91,1	15,1
AD-953433.1	95,2	10,7	64,8	6,3	78,5	16,2	82,5	2,6	69,0	5,2	109,4	7,2	107,4	13,2	98,9	35,0
AD-953456.1	68,1	8,4	64,9	4,7	95,7	22,5	94,1	2,7	86,8	14,7	56,3	7,0	89,1	10,7	89,1	12,9
AD-953435.1	69,8	3,4	65,1	4,1	88,1	18,6	92,9	4,8	57,5	9,2	75,3	5,7	104,3	2,4	71,9	13,2
AD-953438.1	70,2	4,8	66,4	5,8	105,5	19,6	88,2	3,9	46,0	7,7	61,7	19,7	90,1	14,9	71,7	16,9
AD-953452.1	80,0	5,5	66,9	6,7	96,6	21,5	89,5	10,8	53,2	3,6	46,9	7,7	94,3	14,7	104,6	25,8

AD-953489.1	86,9	6,5	69,3	5,5	89,1	10,0	97,0	8,7	82,0	16,1	80,6	15,6	125,9	15,7	77,4	19,4
AD-953445.1	104,1	7,0	71,5	3,4	88,6	21,2	85,2	10,1	68,1	3,0	91,0	8,8	103,1	9,2	80,5	32,1
AD-953432.1	62,6	4,1	71,6	4,0	106,7	23,0	109,1	13,6	38,2	5,3	69,3	6,0	104,2	19,0	88,8	34,4
AD-953509.1	96,2	8,8	71,8	2,2	68,5	36,5	93,1	7,2	71,0	33,3	70,4	7,3	77,7	11,3	65,4	12,1
AD-953490.1	89,4	6,4	72,2	2,5	85,2	6,8	95,5	8,7	109,5	9,8	68,7	8,2	106,9	14,9	74,4	6,7
AD-953448.1	67,8	3,6	72,7	5,1	101,5	20,3	94,8	9,3	76,1	25,3	61,8	6,4	110,6	35,5	79,5	29,6
AD-953450.1	78,6	2,3	72,8	5,4	96,9	14,3	91,0	7,6	72,1	7,7	53,3	4,3	120,8	11,3	117,2	41,1
AD-953443.1	96,4	8,9	73,3	2,2	96,4	22,9	90,7	4,5	60,8	3,2	100,7	16,4	95,8	18,2	83,7	14,5
AD-953525.1	81,5	6,2	73,4	4,5	79,8	16,8	90,4	2,8	53,0	4,5	69,3	8,5	86,0	16,0	90,0	8,6
AD-953523.1	74,3	4,9	73,4	8,8	88,1	6,8	100,9	5,1	58,3	15,3	91,1	6,6	116,2	14,1	78,2	3,5
AD-953507.1	78,1	8,2	73,7	5,3	86,3	6,8	98,8	5,4	51,1	14,2	64,7	6,5	104,2	32,5	75,3	23,7
AD-953451.1	87,6	7,6	74,0	8,2	92,4	16,6	90,3	3,1	95,8	23,0	56,1	5,2	112,4	8,5	110,3	6,9
AD-953429.1	91,2	8,9	74,2	4,9	99,8	24,4	93,0	7,0	57,0	9,1	66,7	10,2	99,6	11,7	79,4	16,7
AD-953469.1	84,5	11,2	74,6	5,1	109,2	18,8	95,6	5,9	75,1	4,5	62,7	8,0	88,1	7,8	117,5	17,4
AD-953463.1	88,7	17,1	74,8	4,8	101,9	20,8	99,2	5,1	70,1	8,6	75,6	20,8	80,2	25,5	88,4	11,1
AD-953454.1	106,1	7,0	74,9	6,7	95,6	26,8	86,4	9,1	76,3	20,1	67,7	21,9	95,9	14,3	84,0	35,8
AD-953455.1	99,0	14,1	75,0	5,4	101,7	25,0	98,1	5,5	81,5	17,4	72,9	19,3	76,3	14,6	69,1	15,5
AD-953511.1	83,7	3,8	75,3	6,2	86,7	5,4	100,7	8,8	76,0	31,8	71,6	10,7	131,4	22,1	94,7	13,1
AD-953447.1	95,2	8,5	75,6	4,2	101,4	18,3	89,6	4,2	67,5	9,6	73,0	10,4	75,9	14,6	76,1	16,4
AD-953424.1	78,8	3,7	75,8	8,2	96,4	26,2	99,3	5,8	56,2	9,0	98,3	31,6	112,0	18,9	68,1	16,5
AD-953506.1	82,9	3,4	76,4	3,9	94,6	10,2	98,2	7,0	54,4	7,9	80,4	12,3	104,5	27,0	85,1	2,6
AD-953537.1	71,6	3,2	76,4	16,4	81,7	10,1	93,7	6,6	61,5	11,6	52,7	14,9	104,7	9,9	102,3	8,2
AD-953477.1	104,2	11,7	76,5	4,8	93,7	6,9	90,6	5,6	77,5	20,8	62,6	12,8	75,1	22,1	105,4	29,2
AD-953479.1	90,5	8,9	77,0	10,7	99,9	16,6	109,0	9,6	99,6	9,7	74,8	9,6	116,9	25,5	104,0	21,8
AD-953439.1	102,3	7,6	77,2	4,5	100,8	26,6	97,8	5,7	68,0	8,2	80,5	24,1	72,4	18,5	66,2	17,0
AD-953431.1	86,4	7,7	77,5	7,5	116,2	20,7	93,5	15,3	52,4	2,4	45,7	9,6	71,9	3,0	62,8	10,1
AD-953442.1	89,4	4,5	78,2	5,5	99,8	20,9	90,2	7,4	69,0	13,2	95,2	19,1	119,3	10,1	77,5	19,9
AD-953449.1	81,5	5,9	78,3	5,3	95,1	23,3	90,1	7,6	82,6	15,4	72,5	14,2	113,9	14,0	93,2	12,8
AD-953510.1	94,1	6,6	78,6	6,2	85,2	8,5	88,6	4,2	62,7	11,1	74,3	3,6	73,1	12,6	30,5	6,0
AD-953514.1	98,5	10,4	78,8	9,3	95,6	4,4	89,4	4,6	80,1	19,3	89,0	3,5	118,7	18,7	94,8	19,4
AD-953508.1	96,9	7,3	78,9	7,1	96,5	24,7	98,7	8,7	68,5	15,8	76,9	13,9	94,3	15,5	75,2	11,5

AD-953531.1	70,3	2,0	80,7	17,0	82,8	4,0	90,6	4,3	80,9	15,6	62,5	12,3	98,0	12,4	73,4	7,0
AD-953427.1	105,8	12,1	81,1	4,6	91,0	25,6	90,0	3,7	65,3	3,7	100,2	12,6	109,0	17,8	66,6	15,2
AD-953512.1	94,6	2,1	83,9	4,5	91,3	10,6	96,7	7,7	84,8	13,3	84,0	11,0	129,5	10,3	88,3	15,8
AD-953533.1	102,2	9,2	85,2	21,1	82,6	15,3	108,6	13,4	85,5	12,3	66,0	13,3	89,2	14,1	73,0	12,3
AD-953464.1	76,9	3,8	86,1	6,5	104,6	21,8	99,9	10,3	110,5	10,6	74,5	5,0	87,7	18,7	111,9	6,1
AD-953542.1	51,8	2,5	86,3	24,8	66,0	11,3	98,1	17,1	54,8	9,9	69,8	2,3	95,8	13,9	104,4	4,4
AD-953426.1	102,2	10,9	87,8	5,7	103,4	24,0	97,1	2,0	67,3	5,4	120,7	18,0	117,5	16,3	74,5	27,0
AD-953515.1	92,6	5,7	88,4	6,2	84,6	21,4	98,2	9,4	95,5	21,8	84,9	10,3	124,9	28,4	86,9	4,2
AD-953487.1	99,3	9,8	88,7	12,4	90,1	13,7	95,1	3,2	106,9	17,5	88,1	5,6	118,9	35,4	57,1	14,7
AD-953521.1	104,2	20,4	89,0	1,5	109,1	13,9	96,2	9,4	76,6	12,8	89,5	10,4	131,6	23,9	81,8	10,5
AD-953425.1	81,5	13,2	90,2	4,0	99,5	24,2	94,8	6,2	63,6	4,3	114,5	27,3	142,3	60,9	75,3	25,7
AD-953536.1	75,4	13,1	90,2	23,7	86,6	4,9	98,4	8,1	75,0	8,5	58,1	20,2	120,5	32,6	96,6	11,8
AD-953465.1	97,2	10,0	91,4	6,6	114,1	30,7	91,7	5,7	92,3	7,4	78,6	6,8	99,2	29,1	131,0	23,9
AD-953552.1	82,6	7,9	92,5	22,4	88,2	4,8	102,3	6,4	86,4	15,8	85,2	16,6	55,7	16,7	89,0	12,2
AD-953528.1	87,5	15,0	93,5	11,1	83,9	8,8	85,7	4,5	111,2	40,7	69,5	16,7	142,9	10,9	103,3	8,0
AD-953519.1	107,5	2,3	93,5	4,8	96,1	5,2	91,0	3,3	92,7	9,0	113,7	6,9	146,7	24,6	121,8	38,4
AD-953486.1	105,6	3,7	94,2	5,6	103,9	8,6	96,7	6,1	75,6	1,5	106,1	34,1	83,7	17,1	78,1	21,7
AD-953522.1	97,7	9,0	94,3	4,2	100,0	16,6	99,0	8,4	98,8	21,3	87,2	16,4	106,8	15,9	84,1	7,4
AD-953530.1	76,4	4,7	94,3	19,0	90,2	8,9	93,8	9,9	72,4	16,7	67,0	12,1	93,5	11,7	93,3	11,8
AD-953513.1	104,1	3,5	95,5	7,9	92,8	9,4	103,5	10,8	90,2	28,8	76,6	6,8	144,6	24,5	101,7	12,6
AD-953441.1	97,5	8,0	95,5	5,0	114,8	18,2	106,5	8,7	63,8	4,1	105,6	4,8	125,4	24,0	80,4	27,5
AD-953440.1	87,8	6,4	95,5	12,2	112,8	26,2	97,9	1,2	83,3	7,9	106,5	13,4	118,0	10,0	75,4	27,2
AD-953518.1	91,0	4,9	96,1	3,4	99,6	2,8	93,9	12,4	96,6	24,0	91,4	16,4	126,5	19,7	108,8	16,1
AD-953520.1	92,8	7,3	96,1	3,8	99,9	18,5	99,9	7,3	91,8	18,0	89,3	13,6	140,3	21,3	96,0	17,7
AD-953532.1	92,3	7,2	99,5	16,4	96,9	11,9	93,0	4,9	87,9	12,7	67,9	9,0	89,9	24,8	70,6	13,2
AD-953548.1	85,7	8,0	100,5	20,0	89,8	7,6	99,4	7,1	58,8	8,9	67,7	24,6	80,1	6,0	78,0	9,0
AD-953527.1	91,5	2,8	101,9	15,1	92,3	14,5	102,6	4,5	113,8	41,2	69,2	18,2	132,4	36,0	108,0	10,6
AD-953551.1	91,4	4,5	103,0	24,3	94,8	1,1	101,1	5,4	130,4	41,4	78,2	20,9	65,8	13,8	102,2	11,8
AD-953553.1	93,9	1,2	103,2	25,6	93,3	6,6	100,2	4,2	88,5	10,1	93,5	20,0	65,1	15,8	93,0	13,6
AD-953547.1	89,1	3,6	104,0	18,7	94,3	7,6	97,6	3,0	65,0	6,4	60,7	16,1	85,8	9,7	86,6	8,6
AD-953526.1	88,7	5,7	110,0	23,2	95,7	3,2	100,8	12,4	117,9	52,9	75,4	16,8	115,9	12,6	102,1	10,6

AD-953549.1	94,4	8,8	113,8	25,9	70,6	23,4	106,6	12,7	54,1	8,2	55,2	18,7	85,6	31,6	81,4	15,2
AD-953534.1	102,5	8,5	117,9	27,3	95,0	14,1	79,9	5,5	137,0	23,5	81,4	20,8	141,1	19,1	103,4	12,1
AD-953543.1	99,3	3,5	118,0	17,9	89,7	4,0	96,9	4,6	111,5	41,1	99,7	30,4	123,8	17,6	104,4	15,0
AD-953550.1	96,0	5,8	121,6	19,6	98,9	12,3	99,0	9,0	119,6	20,5	101,5	20,0	52,7	10,9	93,6	13,1

Результаты скрининга для множественных доз в клетках почки африканской зеленой мартышки (Cos-7), трансфицированных с использованием VEGF-A яванского макака, с использованием группы иллюстративных миРНК VEGF-A крысы, показаны в таблице 7A (соответствует миРНК в таблице 5A и таблице 5B). Результаты скрининга для множественных доз в клетках Cos-7, трансфицированных с использованием VEGF-A мыши, с использованием группы иллюстративных миРНК VEGF-A крысы, показаны в таблице 7B (соответствует миРНК в таблице 5A и таблице 5B). Эксперименты для множественных доз проводили при конечных концентрациях дуплекса 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ, и данные выражали как процент оставшейся мРНК относительно не нацеливающего контроля.

Таблица 7A. Скрининг для множественных доз *in vitro для* VEGF-A яванского макака с использованием одной группы иллюстративных миРНК VEGF-A крысы

Наименование дуплекса	Среднее	Ст. откл.	Доза	Единица дозы
AD-579911.1	21,79	0,50	10	нМ
AD-579912.1	20,38	3,81	10	нМ
AD-579913.1	16,71	8,39	10	нМ
AD-579914.1	45,98	4,11	10	нМ
AD-579915.1	35,03	7,59	10	нМ
AD-579916.1	12,14	1,83	10	нМ
AD-579917.1	25,40	3,24	10	нМ
AD-579918.1	26,56	2,53	10	нМ
AD-579919.1	10,58	2,15	10	нМ
AD-579921.1	12,64	2,73	10	нМ
AD-579922.1	13,78	0,77	10	нМ
AD-579923.1	17,37	1,62	10	нМ
AD-579924.1	49,49	4,24	10	нМ
AD-579925.1	10,62	1,31	10	нМ
AD-579926.1	13,23	2,83	10	нМ
AD-579927.1	25,34	3,60	10	нМ
AD-579929.1	26,33	1,74	10	нМ
AD-579930.1	81,28	12,54	10	нМ
AD-579931.1	41,52	7,38	10	нМ
AD-579932.1	12,14	3,92	10	нМ
AD-579933.1	30,75	3,29	10	нМ
AD-579934.1	186,16	29,32	10	нМ
AD-579935.1	67,60	6,57	10	нМ
AD-579936.1	81,10	20,59	10	нМ
AD-579937.1	25,95	3,27	10	нМ
AD-579938.1	60,65	8,90	10	нМ
AD-579939.1	72,01	14,89	10	нМ
AD-579940.1	96,52	8,39	10	нМ
AD-579941.1	106,40	13,04	10	нМ
AD-579942.1	61,87	12,12	10	нМ

AD-579943.1	12,46	4,75	10	нМ
AD-579944.1	28,49	4,13	10	нМ
AD-579945.1	70,53	8,74	10	нМ
AD-579946.1	24,47	6,19	10	нМ
AD-579947.1	68,58	4,38	10	нМ
AD-579948.1	77,63	5,92	10	нМ
AD-579949.1	96,51	8,80	10	нМ
AD-579950.1	230,10	21,51	10	нМ
AD-579951.1	66,36	16,79	10	нМ
AD-579953.1	18,42	5,42	10	нМ
AD-579954.1	21,24	4,31	10	нМ
AD-579955.1	69,32	6,99	10	нМ
AD-579956.1	99,49	25,18	10	нМ
AD-579957.1	49,05	14,80	10	нМ
AD-579958.1	88,74	8,73	10	нМ
AD-579959.1	100,41	9,53	10	нМ
AD-579960.1	39,31	3,68	10	нМ
AD-579961.1	96,81	13,20	10	нМ
AD-579962.1	53,43	6,50	10	нМ
AD-579963.1	21,24	3,25	10	нМ
AD-579964.1	17,83	7,13	10	нМ
AD-579965.1	92,27	14,22	10	нМ
AD-579966.1	88,97	9,79	10	нМ
AD-579967.1	47,49	7,04	10	нМ
AD-579968.1	76,96	8,70	10	нМ
AD-579969.1	90,81	8,30	10	нМ
AD-579970.1	104,42	26,45	10	нМ
AD-579971.1	14,37	6,47	10	нМ
AD-579972.1	57,43	2,61	10	нМ
AD-579973.1	103,95	3,97	10	нМ
AD-579974.1	81,04	3,86	10	нМ
AD-579975.1	33,28	7,01	10	нМ
AD-579976.1	79,49	2,88	10	нМ
AD-579977.1	80,67	6,29	10	нМ
AD-579978.1	66,72	3,59	10	нМ
AD-579979.1	92,24	3,77	10	нМ
AD-579980.1	25,30	3,08	10	нМ
AD-579981.1	48,69	11,03	10	нМ
AD-579982.1	49,50	15,70	10	нМ
AD-579983.1	10,78	4,14	10	нМ
AD-579984.1	16,79	1,90	10	нМ
AD-579985.1	11,35	0,96	10	нМ
AD-579986.1	33,51	4,42	10	нМ
AD-579987.1	26,04	3,89	10	нМ
AD-579988.1	30,67	3,01	10	нМ
AD-579989.1	33,51	6,72	10	нМ

AD-579990.1	72,51	4,50	10	нМ
AD-579992.1	61,70	6,74	10	нМ
AD-579993.1	92,69	10,40	10	нМ
AD-579995.1	30,40	4,51	10	нМ
AD-579996.1	94,02	11,86	10	нМ
AD-579997.1	34,79	5,90	10	нМ
AD-579998.1	31,10	6,52	10	нМ
AD-579999.1	137,05	8,03	10	нМ
AD-580000.1	162,84	26,73	10	нМ
AD-580001.1	125,00	7,31	10	нМ
AD-580002.1	186,90	14,34	10	нМ
AD-579911.1	34,63	4,90	1	нМ
AD-579912.1	31,99	3,89	1	нМ
AD-579913.1	36,38	2,19	1	нМ
AD-579914.1	47,66	5,91	1	нМ
AD-579915.1	33,92	0,98	1	нМ
AD-579916.1	25,64	5,85	1	нМ
AD-579917.1	38,41	8,43	1	нМ
AD-579918.1	37,12	9,78	1	нМ
AD-579919.1	13,33	2,62	1	нМ
AD-579921.1	24,01	3,06	1	нМ
AD-579922.1	21,65	1,29	1	нМ
AD-579923.1	32,00	1,21	1	нМ
AD-579924.1	74,46	5,43	1	нМ
AD-579925.1	27,19	4,59	1	нМ
AD-579926.1	23,17	2,37	1	нМ
AD-579927.1	44,62	10,37	1	нМ
AD-579929.1	32,40	3,90	1	нМ
AD-579930.1	82,85	10,31	1	нМ
AD-579931.1	53,35	11,21	1	нМ
AD-579932.1	25,97	4,61	1	нМ
AD-579933.1	64,26	11,63	1	нМ
AD-579934.1	110,08	21,79	1	нМ
AD-579935.1	75,45	3,94	1	нМ
AD-579936.1	88,42	7,56	1	нМ
AD-579937.1	25,63	2,94	1	нМ
AD-579938.1	67,82	2,00	1	нМ
AD-579939.1	69,81	7,16	1	нМ
AD-579940.1	99,17	5,18	1	нМ
AD-579941.1	108,34	7,84	1	нМ
AD-579942.1	70,36	12,47	1	нМ
AD-579943.1	26,50	3,47	1	нМ
AD-579944.1	35,87	5,32	1	нМ
AD-579945.1	82,17	15,84	1	нМ
AD-579946.1	28,27	2,22	1	нМ
AD-579947.1	77,96	16,94	1	нМ

AD-579948.1	79,99	3,99	1	нМ
AD-579949.1	108,10	12,09	1	нМ
AD-579950.1	134,00	16,20	1	нМ
AD-579951.1	66,05	9,65	1	нМ
AD-579953.1	27,50	5,68	1	нМ
AD-579954.1	20,74	3,51	1	нМ
AD-579955.1	74,44	17,09	1	нМ
AD-579956.1	113,45	9,64	1	нМ
AD-579957.1	73,78	1,80	1	нМ
AD-579958.1	94,21	11,02	1	нМ
AD-579959.1	95,73	17,31	1	нМ
AD-579960.1	37,92	6,36	1	нМ
AD-579961.1	95,86	5,08	1	нМ
AD-579962.1	79,16	6,58	1	нМ
AD-579963.1	22,85	4,33	1	нМ
AD-579964.1	23,33	2,88	1	нМ
AD-579965.1	96,34	24,13	1	нМ
AD-579966.1	85,86	12,83	1	нМ
AD-579967.1	59,03	6,42	1	нМ
AD-579968.1	72,33	7,43	1	нМ
AD-579969.1	86,79	3,22	1	нМ
AD-579970.1	100,80	8,64	1	нМ
AD-579971.1	12,62	2,38	1	нМ
AD-579972.1	52,06	7,34	1	нМ
AD-579973.1	96,38	18,09	1	нМ
AD-579974.1	90,54	6,77	1	нМ
AD-579975.1	54,49	4,18	1	нМ
AD-579976.1	83,49	18,12	1	нМ
AD-579977.1	86,21	10,51	1	нМ
AD-579978.1	73,79	28,62	1	нМ
AD-579979.1	102,91	17,40	1	нМ
AD-579980.1	22,61	1,11	1	нМ
AD-579981.1	62,79	8,71	1	нМ
AD-579982.1	57,63	7,73	1	нМ
AD-579983.1	17,63	2,73	1	нМ
AD-579984.1	25,44	1,54	1	нМ
AD-579985.1	20,01	6,16	1	нМ
AD-579986.1	45,92	2,90	1	нМ
AD-579987.1	35,60	5,94	1	нМ
AD-579988.1	41,30	3,29	1	нМ
AD-579989.1	35,25	1,19	1	нМ
AD-579990.1	75,79	12,51	1	нМ
AD-579992.1	70,19	10,59	1	нМ
AD-579993.1	81,86	8,27	1	нМ
AD-579995.1	32,90	4,47	1	нМ
AD-579996.1	91,93	9,06	1	нМ

AD-579997.1	54,91	2,41	1	нМ
AD-579998.1	35,62	5,31	1	нМ
AD-579999.1	105,80	11,56	1	нМ
AD-580000.1	151,28	8,84	1	нМ
AD-580001.1	117,48	17,60	1	нМ
AD-580002.1	148,64	32,44	1	нМ
AD-579911.1	60,59	5,99	0,1	нМ
AD-579912.1	58,68	4,12	0,1	нМ
AD-579913.1	64,23	5,02	0,1	нМ
AD-579914.1	74,48	8,13	0,1	нМ
AD-579915.1	56,70	3,72	0,1	нМ
AD-579916.1	41,93	5,43	0,1	нМ
AD-579917.1	78,90	9,40	0,1	нМ
AD-579918.1	66,57	10,31	0,1	нМ
AD-579919.1	29,08	2,79	0,1	нМ
AD-579921.1	59,28	4,60	0,1	нМ
AD-579922.1	56,67	8,89	0,1	нМ
AD-579923.1	75,33	12,81	0,1	нМ
AD-579924.1	100,79	20,47	0,1	нМ
AD-579925.1	72,05	13,30	0,1	нМ
AD-579926.1	63,98	8,75	0,1	нМ
AD-579927.1	78,12	11,58	0,1	нМ
AD-579929.1	67,27	19,11	0,1	нМ
AD-579930.1	96,27	17,88	0,1	нМ
AD-579931.1	75,81	15,09	0,1	нМ
AD-579932.1	61,06	2,54	0,1	нМ
AD-579933.1	85,95	8,05	0,1	нМ
AD-579934.1	100,61	4,77	0,1	нМ
AD-579935.1	88,00	10,57	0,1	нМ
AD-579936.1	88,13	9,64	0,1	нМ
AD-579937.1	55,87	4,99	0,1	нМ
AD-579938.1	90,35	12,54	0,1	нМ
AD-579939.1	100,22	5,50	0,1	нМ
AD-579940.1	117,60	9,00	0,1	нМ
AD-579941.1	100,53	13,72	0,1	нМ
AD-579942.1	100,72	12,00	0,1	нМ
AD-579943.1	41,23	3,38	0,1	нМ
AD-579944.1	73,67	9,65	0,1	нМ
AD-579945.1	101,57	13,70	0,1	нМ
AD-579946.1	42,00	1,99	0,1	нМ
AD-579947.1	88,52	29,57	0,1	нМ
AD-579948.1	94,78	13,34	0,1	нМ
AD-579949.1	106,50	4,63	0,1	нМ
AD-579950.1	112,38	10,41	0,1	нМ
AD-579951.1	81,88	7,61	0,1	нМ
AD-579953.1	65,43	5,35	0,1	нМ

AD-579954.1	29,05	3,98	0,1	нМ
AD-579955.1	101,64	8,13	0,1	нМ
AD-579956.1	109,12	12,60	0,1	нМ
AD-579957.1	95,19	6,14	0,1	нМ
AD-579958.1	99,02	14,55	0,1	нМ
AD-579959.1	96,08	7,16	0,1	нМ
AD-579960.1	65,43	20,16	0,1	нМ
AD-579961.1	89,02	11,37	0,1	нМ
AD-579962.1	107,63	11,06	0,1	нМ
AD-579963.1	54,55	6,58	0,1	нМ
AD-579964.1	37,19	5,60	0,1	нМ
AD-579965.1	93,32	9,87	0,1	нМ
AD-579966.1	93,21	13,54	0,1	нМ
AD-579967.1	78,97	5,07	0,1	нМ
AD-579968.1	83,13	8,48	0,1	нМ
AD-579969.1	97,62	21,40	0,1	нМ
AD-579970.1	102,49	8,36	0,1	нМ
AD-579971.1	22,84	3,85	0,1	нМ
AD-579972.1	83,71	13,31	0,1	нМ
AD-579973.1	97,02	12,16	0,1	нМ
AD-579974.1	87,05	8,86	0,1	нМ
AD-579975.1	85,49	9,25	0,1	нМ
AD-579976.1	89,61	16,73	0,1	нМ
AD-579977.1	93,52	7,83	0,1	нМ
AD-579978.1	87,68	5,19	0,1	нМ
AD-579979.1	93,22	6,02	0,1	нМ
AD-579980.1	39,04	7,41	0,1	нМ
AD-579981.1	75,66	11,68	0,1	нМ
AD-579982.1	90,44	10,96	0,1	нМ
AD-579983.1	50,03	2,51	0,1	нМ
AD-579984.1	58,06	3,26	0,1	нМ
AD-579985.1	33,30	3,60	0,1	нМ
AD-579986.1	74,91	4,29	0,1	нМ
AD-579987.1	71,15	8,39	0,1	нМ
AD-579988.1	81,86	6,80	0,1	нМ
AD-579989.1	59,63	7,75	0,1	нМ
AD-579990.1	95,13	9,94	0,1	нМ
AD-579992.1	94,26	5,07	0,1	нМ
AD-579993.1	99,78	15,90	0,1	нМ
AD-579995.1	73,91	9,98	0,1	нМ
AD-579996.1	101,07	13,27	0,1	нМ
AD-579997.1	89,33	7,03	0,1	нМ
AD-579998.1	60,03	5,93	0,1	нМ
AD-579999.1	109,04	17,76	0,1	нМ
AD-580000.1	108,28	13,14	0,1	нМ
AD-580001.1	88,49	11,96	0,1	нМ

AD-580002.1	122,07	18,09	0,1	нМ

Таблица 7В. Скрининг для множественных доз *in vitro* для VEGF-A мыши с использованием одной группы иллюстративных миРНК VEGF-A крысы

Наименование дуплекса	Среднее	Ст. откл.	Доза	Единица дозы
AD-579911.1	21,27	3,91	10	нМ
AD-579912.1	16,53	5,79	10	нМ
AD-579913.1	16,73	4,22	10	нМ
AD-579914.1	16,51	1,15	10	нМ
AD-579915.1	18,33	6,95	10	нМ
AD-579916.1	25,18	1,82	10	нМ
AD-579917.1	12,22	1,48	10	нМ
AD-579918.1	11,07	2,65	10	нМ
AD-579919.1	12,63	1,67	10	нМ
AD-579921.1	11,45	2,37	10	нМ
AD-579922.1	14,90	3,21	10	нМ
AD-579923.1	13,67	3,59	10	нМ
AD-579924.1	26,37	2,49	10	нМ
AD-579925.1	10,16	1,07	10	нМ
AD-579926.1	14,22	0,82	10	нМ
AD-579927.1	32,32	5,45	10	нМ
AD-579929.1	22,15	6,29	10	нМ
AD-579930.1	74,90	13,83	10	нМ
AD-579931.1	53,69	19,88	10	нМ
AD-579932.1	24,54	2,62	10	нМ
AD-579933.1	20,31	4,52	10	нМ
AD-579934.1	36,61	3,37	10	нМ
AD-579935.1	24,55	4,10	10	нМ
AD-579936.1	22,50	4,65	10	нМ
AD-579937.1	32,75	3,55	10	нМ
AD-579938.1	13,39	2,36	10	нМ
AD-579939.1	4,62	0,19	10	нМ
AD-579940.1	3,68	1,38	10	нМ
AD-579941.1	8,87	1,96	10	нМ
AD-579942.1	3,71	1,54	10	нМ
AD-579943.1	11,89	1,92	10	нМ
AD-579944.1	12,26	1,40	10	нМ
AD-579945.1	16,73	1,86	10	нМ
AD-579946.1	18,67	5,27	10	нМ
AD-579947.1	6,39	1,71	10	нМ
AD-579948.1	27,00	3,21	10	нМ
AD-579949.1	35,57	2,31	10	нМ
AD-579950.1	53,80	4,29	10	нМ
AD-579951.1	17,89	3,43	10	нМ
AD-579953.1	24,48	3,96	10	нМ
AD-579954.1	21,78	1,63	10	нМ

AD-579955.1	30,54	3,58	10	нМ
AD-579956.1	27,17	1,58	10	нМ
AD-579957.1	16,61	1,30	10	нМ
AD-579958.1	53,03	4,43	10	нМ
AD-579959.1	40,73	3,55	10	нМ
AD-579960.1	41,68	1,59	10	нМ
AD-579961.1	29,58	7,59	10	нМ
AD-579962.1	19,90	1,25	10	нМ
AD-579963.1	14,55	3,30	10	нМ
AD-579964.1	23,53	4,62	10	нМ
AD-579965.1	5,85	1,35	10	нМ
AD-579966.1	3,37	0,46	10	нМ
AD-579967.1	8,12	3,03	10	нМ
AD-579968.1	15,39	2,69	10	нМ
AD-579969.1	41,77	5,27	10	нМ
AD-579970.1	35,40	4,42	10	нМ
AD-579971.1	9,46	1,20	10	нМ
AD-579972.1	13,66	4,21	10	нМ
AD-579973.1	15,20	4,13	10	нМ
AD-579974.1	3,60	1,49	10	нМ
AD-579975.1	3,08	0,33	10	нМ
AD-579976.1	7,90	0,37	10	нМ
AD-579977.1	22,23	1,40	10	нМ
AD-579978.1	15,03	2,22	10	нМ
AD-579979.1	29,83	5,08	10	нМ
AD-579980.1	25,34	2,41	10	нМ
AD-579981.1	20,80	1,40	10	нМ
AD-579982.1	20,12	8,04	10	нМ
AD-579983.1	22,13	4,26	10	нМ
AD-579984.1	11,34	1,30	10	нМ
AD-579985.1	10,84	0,91	10	нМ
AD-579986.1	22,36	1,53	10	нМ
AD-579987.1	26,77	5,29	10	нМ
AD-579988.1	25,91	6,97	10	нМ
AD-579989.1	17,89	1,51	10	нМ
AD-579990.1	29,33	3,43	10	нМ
AD-579992.1	19,38	7,67	10	нМ
AD-579993.1	23,19	0,70	10	нМ
AD-579995.1	4,97	1,31	10	нМ
AD-579996.1	63,08	6,91	10	нМ
AD-579997.1	26,46	4,46	10	нМ
AD-579998.1	17,58	4,81	10	нМ
AD-579999.1	33,79	5,04	10	нМ
AD-580000.1	28,19	4,07	10	нМ
AD-580001.1	23,17	4,55	10	нМ
AD-580002.1	51,58	4,73	10	нМ

AD-579911.1	29,66	4,64	1	нМ
AD-579912.1	26,43	3,94	1	нМ
AD-579913.1	40,12	5,03	1	нМ
AD-579914.1	24,93	2,78	1	нМ
AD-579915.1	34,06	4,64	1	нМ
AD-579916.1	45,46	4,47	1	нМ
AD-579917.1	19,16	2,98	1	нМ
AD-579918.1	16,77	1,65	1	нМ
AD-579919.1	17,09	1,57	1	нМ
AD-579921.1	21,90	0,76	1	нМ
AD-579922.1	24,16	3,67	1	нМ
AD-579923.1	28,64	5,98	1	нМ
AD-579924.1	54,14	8,12	1	нМ
AD-579925.1	27,88	2,54	1	нМ
AD-579926.1	29,26	2,01	1	нМ
AD-579927.1	44,60	5,25	1	нМ
AD-579929.1	31,53	4,15	1	нМ
AD-579930.1	93,72	13,68	1	нМ
AD-579931.1	54,78	5,31	1	нМ
AD-579932.1	46,12	4,65	1	нМ
AD-579933.1	27,01	5,56	1	нМ
AD-579934.1	40,35	6,96	1	нМ
AD-579935.1	31,13	5,41	1	нМ
AD-579936.1	29,73	3,71	1	нМ
AD-579937.1	44,09	4,36	1	нМ
AD-579938.1	21,66	3,66	1	нМ
AD-579939.1	4,58	0,75	1	нМ
AD-579940.1	3,56	0,91	1	нМ
AD-579941.1	7,55	2,31	1	нМ
AD-579942.1	5,56	2,57	1	нМ
AD-579943.1	19,30	3,06	1	нМ
AD-579944.1	18,70	1,80	1	нМ
AD-579945.1	26,86	1,35	1	нМ
AD-579946.1	21,86	3,32	1	нМ
AD-579947.1	9,84	0,95	1	нМ
AD-579948.1	26,84	1,26	1	нМ
AD-579949.1	57,75	9,08	1	нМ
AD-579950.1	54,60	4,99	1	нМ
AD-579951.1	23,18	1,60	1	нМ
AD-579953.1	35,85	4,89	1	нМ
AD-579954.1	33,37	3,57	1	нМ
AD-579955.1	43,72	4,02	1	нМ
AD-579956.1	40,52	0,43	1	нМ
AD-579957.1	22,05	1,37	1	нМ
AD-579958.1	63,71	6,37	1	нМ
AD-579959.1	54,17	7,09	1	нМ

AD-579960.1	45,58	4,07	1	нМ
AD-579961.1	40,91	2,43	1	нМ
AD-579962.1	28,65	3,39	1	нМ
AD-579963.1	22,65	6,61	1	нМ
AD-579964.1	28,01	5,38	1	нМ
AD-579965.1	3,88	1,04	1	нМ
AD-579966.1	4,08	1,00	1	нМ
AD-579967.1	14,72	0,97	1	нМ
AD-579968.1	19,71	4,24	1	нМ
AD-579969.1	54,35	7,63	1	нМ
AD-579970.1	52,04	1,90	1	нМ
AD-579971.1	13,28	3,80	1	нМ
AD-579972.1	22,49	5,22	1	нМ
AD-579973.1	23,49	2,63	1	нМ
AD-579974.1	6,50	0,84	1	нМ
AD-579975.1	3,65	1,14	1	нМ
AD-579976.1	10,00	2,25	1	нМ
AD-579977.1	30,06	5,34	1	нМ
AD-579978.1	21,05	2,77	1	нМ
AD-579979.1	54,05	6,94	1	нМ
AD-579980.1	26,38	3,38	1	нМ
AD-579981.1	22,68	2,02	1	нМ
AD-579982.1	39,84	3,32	1	нМ
AD-579983.1	34,64	6,02	1	нМ
AD-579984.1	16,95	2,53	1	нМ
AD-579985.1	31,39	1,48	1	нМ
AD-579986.1	27,74	3,81	1	нМ
AD-579987.1	51,76	4,91	1	нМ
AD-579988.1	29,45	2,77	1	нМ
AD-579989.1	21,33	2,08	1	нМ
AD-579990.1	47,89	1,76	1	нМ
AD-579992.1	30,71	4,73	1	нМ
AD-579993.1	35,91	7,25	1	нМ
AD-579995.1	6,70	0,49	1	нМ
AD-579996.1	74,23	4,02	1	нМ
AD-579997.1	51,99	10,00	1	нМ
AD-579998.1	20,92	4,64	1	нМ
AD-579999.1	40,31	1,99	1	нМ
AD-580000.1	38,17	1,63	1	нМ
AD-580001.1	28,86	5,37	1	нМ
AD-580002.1	51,52	7,91	1	нМ
AD-579911.1	59,37	8,87	0,1	нМ
AD-579912.1	59,39	5,09	0,1	нМ
AD-579913.1	64,08	23,73	0,1	нМ
AD-579914.1	49,48	3,64	0,1	нМ
AD-579915.1	56,56	6,31	0,1	нМ

AD-579916.1	96,79	16,03	0,1	нМ
AD-579917.1	45,36	7,75	0,1	нМ
AD-579918.1	57,38	4,03	0,1	нМ
AD-579919.1	55,62	5,60	0,1	нМ
AD-579921.1	53,70	9,76	0,1	нМ
AD-579922.1	62,44	4,87	0,1	нМ
AD-579923.1	63,54	9,06	0,1	нМ
AD-579924.1	92,45	9,57	0,1	нМ
AD-579925.1	61,94	18,45	0,1	нМ
AD-579926.1	70,86	8,69	0,1	нМ
AD-579927.1	78,15	23,69	0,1	нМ
AD-579929.1	71,46	14,26	0,1	нМ
AD-579930.1	90,78	6,27	0,1	нМ
AD-579931.1	68,75	9,57	0,1	нМ
AD-579932.1	77,69	9,74	0,1	нМ
AD-579933.1	51,36	9,29	0,1	нМ
AD-579934.1	77,13	7,91	0,1	нМ
AD-579935.1	49,67	7,46	0,1	нМ
AD-579936.1	44,13	6,15	0,1	нМ
AD-579937.1	77,96	4,22	0,1	нМ
AD-579938.1	29,19	7,09	0,1	нМ
AD-579939.1	10,14	1,04	0,1	нМ
AD-579940.1	6,98	3,06	0,1	нМ
AD-579941.1	7,68	1,31	0,1	нМ
AD-579942.1	8,97	1,33	0,1	нМ
AD-579943.1	37,14	5,93	0,1	нМ
AD-579944.1	39,47	3,54	0,1	нМ
AD-579945.1	54,76	10,45	0,1	нМ
AD-579946.1	54,38	7,47	0,1	нМ
AD-579947.1	22,79	5,03	0,1	нМ
AD-579948.1	38,00	6,15	0,1	нМ
AD-579949.1	80,25	7,57	0,1	нМ
AD-579950.1	73,79	5,42	0,1	нМ
AD-579951.1	47,34	5,57	0,1	нМ
AD-579953.1	75,21	13,06	0,1	нМ
AD-579954.1	49,75	4,87	0,1	нМ
AD-579955.1	84,04	10,95	0,1	нМ
AD-579956.1	73,48	18,05	0,1	нМ
AD-579957.1	37,29	3,15	0,1	нМ
AD-579958.1	96,73	8,67	0,1	нМ
AD-579959.1	86,90	10,17	0,1	нМ
AD-579960.1	71,64	12,07	0,1	нМ
AD-579961.1	86,22	11,71	0,1	нМ
AD-579962.1	59,52	4,17	0,1	нМ
AD-579963.1	53,65	1,36	0,1	нМ
AD-579964.1	60,89	5,53	0,1	нМ

AD-579965.1	10,37	1,33	0,1	нМ
AD-579966.1	9,37	1,18	0,1	нМ
AD-579967.1	33,20	1,60	0,1	нМ
AD-579968.1	36,38	8,49	0,1	нМ
AD-579969.1	83,90	5,81	0,1	нМ
AD-579970.1	104,17	11,38	0,1	нМ
AD-579971.1	29,04	4,62	0,1	нМ
AD-579972.1	47,77	5,87	0,1	нМ
AD-579973.1	67,38	5,17	0,1	нМ
AD-579974.1	21,80	3,23	0,1	нМ
AD-579975.1	10,78	2,10	0,1	нМ
AD-579976.1	20,60	3,17	0,1	нМ
AD-579977.1	86,60	5,20	0,1	нМ
AD-579978.1	53,36	3,32	0,1	нМ
AD-579979.1	92,09	11,37	0,1	нМ
AD-579980.1	52,60	2,36	0,1	нМ
AD-579981.1	46,23	7,60	0,1	нМ
AD-579982.1	94,15	11,36	0,1	нМ
AD-579983.1	76,94	11,93	0,1	нМ
AD-579984.1	34,98	2,84	0,1	нМ
AD-579985.1	69,50	9,11	0,1	нМ
AD-579986.1	62,04	6,78	0,1	нМ
AD-579987.1	89,22	9,48	0,1	нМ
AD-579988.1	72,80	14,40	0,1	нМ
AD-579989.1	52,85	3,85	0,1	нМ
AD-579990.1	94,01	8,85	0,1	нМ
AD-579992.1	67,82	6,38	0,1	нМ
AD-579993.1	81,30	15,42	0,1	нМ
AD-579995.1	19,72	5,72	0,1	нМ
AD-579996.1	97,03	10,38	0,1	нМ
AD-579997.1	87,06	12,93	0,1	нМ
AD-579998.1	52,54	4,98	0,1	нМ
AD-579999.1	71,80	3,62	0,1	нМ
AD-580000.1	75,04	9,15	0,1	нМ
AD-580001.1	59,52	8,32	0,1	нМ
AD-580002.1	90,07	10,26	0,1	нМ

Результаты скрининга для множественных доз в первичных гепатоцитах человека трансфицированных с использованием одной группы иллюстративных миРНК VEGF-A человека, показаны в таблице 9A (соответствует миРНК в таблице 8A и 8B) Эксперименты для множественных доз проводили при конечных концентрациях дуплекса 50 нМ, 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ, и данные выражали как процент оставшейся мРНК относительно не нацеливающего контроля.

Из иллюстративных дуплексов миРНК, оцененных в таблице 9A, для 1 достигнут нокдаун VEGF-A $\geq$ 80%, для 119 достигнут нокдаун VEGF-A $\geq$ 60%, и для 363 достигнут нокдаун VEGF-A $\geq$ 30% при введении в концентрации 50 нМ.

Из иллюстративных дуплексов миРНК, оцененных в таблице 9А, для 2 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 80%, для 103 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 60%, и для 364 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30% при введении в концентрации 10 нМ.

Из иллюстративных дуплексов миРНК, оцененных в таблице 9А, для 13 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 70%, для 52 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 60%, и для 312 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30% при введении в концентрации 1 нМ.

Из иллюстративных дуплексов миРНК, оцененных в таблице 9А, для 8 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 50%, для 75 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 40%, и для 170 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30% при введении в концентрации 0,1 нМ.

Таблица 9А. Скрининг для множественных доз *in vitro* для эндогенного VEGF-A после трансфекции клеток с использованием одной группы иллюстративных миРНК VEGF-A человека

ID дуплекса	50 нМ	Ст. откл.	10 нМ	Ст. откл.	1 нМ	Ст. откл.	0,1 нМ	Ст. откл.
AD-1222866.1	70	22	58	9	69	9	60	6
AD-1222867.1	64	14	38	6	55	3	54	2
AD-1222868.1	60	7	42	6	56	8	55	3
AD-1222869.1	61	3	51	1	56	3	56	0
AD-1222870.1	43	7	39	6	47	7	52	4
AD-1222871.1	41	3	38	7	42	2	56	3
AD-1222872.1	54	4	46	9	50	1	56	2
AD-1222873.1	44	1	44	4	46	2	58	1
AD-1222874.1	78	22	66	18	69	4	70	2
AD-1222875.1	56	7	51	5	64	3	59	4
AD-1222876.1	56	9	64	6	71	8	67	4
AD-1222877.1	60	19	50	5	59	7	67	3
AD-1222878.1	64	7	60	2	63	3	72	4
AD-1222879.1	64	3	57	9	52	4	64	9
AD-1222880.1	54	4	53	9	49	4	57	4
AD-1222881.1	58	10	51	2	46	1	63	9
AD-1222882.1	93	12	74	14	93	12	91	12
AD-1222883.1	72	12	59	10	64	7	78	9
AD-1222884.1	63	5	58	8	61	0	79	10
AD-1222885.1	70	12	66	9	69	11	81	4
AD-1222886.1	77	7	76	7	69	3	80	6
AD-1222887.1	62	5	58	11	57	4	70	9
AD-1222888.1	69	6	68	8	64	7	65	4
AD-1222889.1	95	16	81	13	98	11	128	54
AD-1222890.1	88	4	85	11	81	10	97	15
AD-1222891.1	91	15	70	7	77	7	84	16
AD-1222892.1	77	3	75	16	82	22	84	5
AD-1222893.1	84	4	77	14	74	4	85	3
AD-1222894.1	66	6	53	0	61	8	77	10

AD-1222895.1	66	8	68	11	69	6	71	8
AD-1222896.1	99	18	82	25	88	13	124	18
AD-1222897.1	94	10	95	6	76	7	88	14
AD-1222898.1	107	13	93	3	85	10	91	15
AD-1222899.1	98	15	108	5	78	3	90	9
AD-1222900.1	83	14	83	2	82	1	91	8
AD-1222901.1	85	11	81	10	90	15	82	11
AD-1222902.1	71	11	70	6	78	7	87	11
AD-1222903.1	85	5	66	10	80	11	81	6
AD-1222904.1	99	13	87	18	87	9	109	20
AD-1222905.1	109	10	97	14	91	10	103	20
AD-1222906.1	117	6	94	14	85	8	78	3
AD-1222907.1	91	15	85	11	73	20	81	13
AD-1222908.1	82	5	77	11	81	19	90	11
AD-1222909.1	83	8	85	16	62	13	89	8
AD-1222910.1	71	7	78	9	70	2	86	9
AD-1222911.1	129	1	93	17	102	3	116	24
AD-1222912.1	117	11	115	10	98	10	114	7
AD-1222913.1	103	9	89	6	91	5	110	19
AD-1222914.1	72	3	63	3	80	16	91	11
AD-1222915.1	59	11	60	6	80	7	100	8
AD-1222916.1	49	6	42	5	43	12	94	10
AD-1222917.1	61	2	49	6	62	7	85	4
AD-1222918.1	70	12	69	4	77	4	94	4
AD-1222920.1	87	15	71	6	59	5	90	10
AD-1222921.1	104	8	105	6	89	10	103	13
AD-1222922.1	68	7	78	3	88	18	78	14
AD-1222923.1	58	4	64	8	64	5	90	2
AD-1222924.1	82	10	84	13	83	17	100	2
AD-1222925.1	71	7	83	11	84	13	91	0
AD-1222926.1	90	9	87	9	80	2	101	2
AD-1222927.1	95	14	84	3	76	4	103	21
AD-1222928.1	62	4	54	5	54	4	84	3
AD-1222929.1	79	9	61	6	69	2	87	23
AD-1222930.1	59	1	62	1	68	2	95	8
AD-1222931.1	55	4	58	2	64	3	89	16
AD-1222932.1	75	18	87	8	93	11	88	7
AD-1222933.1	40	12	47	5	45	3	87	17
AD-1222934.1	56	8	42	5	48	10	68	8
AD-1222935.1	41	0	41	2	46	4	66	8
AD-1222936.1	39	3	50	2	54	1	73	8
AD-1222937.1	50	13	52	10	63	7	89	9
AD-1222938.1	46	5	67	8	72	4	96	7
AD-1222939.1	37	2	41	7	57	13	82	4

AD-1222940.1	36	6	45	8	47	8	74	17
AD-1222941.1	89	12	76	9	85	6	85	17
AD-1222942.1	44	7	39	3	43	6	67	4
AD-1222943.1	81	17	77	6	85	5	100	5
AD-1222944.1	53	11	50	4	59	14	85	9
AD-1222945.1	74	12	73	0	84	23	92	4
AD-1222946.1	37	3	44	4	76	7	89	7
AD-1222947.1	31	4	31	3	52	3	54	4
AD-1222948.1	58	12	60	6	88	14	111	52
AD-1222949.1	52	12	52	11	63	17	109	13
AD-1222950.1	52	18	51	1	72	7	113	21
AD-1222951.1	37	12	34	5	42	1	95	19
AD-1222952.1	78	4	89	6	103	1	137	44
AD-1222953.1	27	6	30	2	57	6	119	47
AD-1222954.1	33	4	40	4	68	12	102	35
AD-1222955.1	38	9	39	3	53	5	116	54
AD-1222956.1	34	6	42	7	58	20	69	5
AD-1222957.1	23	3	30	2	55	20	62	9
AD-1222958.1	21	3	35	15	35	8	59	4
AD-1222959.1	21	2	30	8	39	7	65	1
AD-1222960.1	25	2	32	6	39	1	68	11
AD-1222961.1	32	5	25	1	41	7	54	2
AD-1222962.1	33	3	34	6	34	8	55	5
AD-1222963.1	26	3	24	0	34	13	61	3
AD-1222964.1	37	1	47	7	78	10	87	14
AD-1222965.1	49	0	58	19	81	11	88	3
AD-1222966.1	48	7	51	4	59	6	82	3
AD-1222967.1	36	2	34	2	49	6	67	8
AD-1222968.1	39	3	47	5	53	10	73	7
AD-1222969.1	30	1	28	3	41	11	55	5
AD-1222970.1	18	1	19	2	25	10	41	2
AD-1222971.1	40	5	35	2	44	4	58	4
AD-1222972.1	41	4	47	8	87	7	87	11
AD-1222973.1	28	2	31	10	52	7	71	8
AD-1222974.1	38	4	29	2	57	8	67	11
AD-1222975.1	35	3	28	2	48	15	72	6
AD-1222976.1	24	1	23	5	33	2	49	2
AD-1222977.1	22	1	20	2	28	5	47	4
AD-1222978.1	27	6	24	6	31	7	50	3
AD-1222979.1	52	11	52	0	71	13	103	26
AD-1222980.1	46	5	41	5	65	9	91	2
AD-1222981.1	49	4	41	3	59	11	76	2
AD-1222982.1	35	5	29	1	44	7	64	4
AD-1222983.1	32	4	28	2	35	10	54	1

AD-1222984.1	29	2	25	1	32	1	53	3
AD-1222985.1	37	3	34	7	43	6	57	3
AD-1222986.1	34	2	34	1	65	13	94	23
AD-1222987.1	38	5	35	7	48	10	73	9
AD-1222988.1	31	0	27	1	38	2	59	7
AD-1222989.1	35	2	29	5	42	2	59	4
AD-1222990.1	30	4	34	10	37	7	59	6
AD-1222991.1	26	1	21	2	37	9	59	9
AD-1222992.1	39	5	38	0	49	14	65	1
AD-1222993.1	39	1	36	3	43	5	80	17
AD-1222994.1	46	3	48	6	54	1	82	3
AD-1222995.1	47	5	36	5	67	16	76	7
AD-1222996.1	58	7	50	4	60	4	79	2
AD-1222997.1	40	8	37	5	50	4	53	9
AD-1222998.1	43	8	39	4	51	3	51	7
AD-1222999.1	40	1	43	12	45	2	60	5
AD-1223000.1	55	12	45	4	53	2	69	4
AD-1223001.1	56	7	62	9	77	15	103	15
AD-1223002.1	69	1	65	1	78	6	86	9
AD-1223003.1	52	10	46	10	60	9	72	5
AD-1223004.1	34	2	32	3	41	9	58	4
AD-1223005.1	47	1	51	12	51	12	67	7
AD-1223006.1	35	2	32	2	39	1	61	7
AD-1223007.1	55	7	42	3	54	10	61	6
AD-1223008.1	32	4	29	1	37	1	68	10
AD-1223009.1	40	3	47	7	54	6	97	15
AD-1223010.1	52	2	46	3	58	8	85	6
AD-1223011.1	44	2	39	5	39	7	58	7
AD-1223012.1	32	3	37	4	39	5	61	7
AD-1223013.1	78	9	65	10	60	4	79	4
AD-1223014.1	64	10	50	4	46	7	76	4
AD-1223015.1	38	5	29	3	43	8	64	4
AD-1223016.1	47	11	31	3	35	6	81	17
AD-1223017.1	55	4	52	2	53	8	89	23
AD-1223018.1	39	0	45	12	47	1	75	16
AD-1223019.1	39	5	36	4	46	14	67	2
AD-1223020.1	48	9	47	15	44	9	68	2
AD-1223021.1	50	7	42	5	41	1	68	13
AD-1223022.1	34	4	31	2	37	5	61	13
AD-1223023.1	66	7	56	2	59	9	80	13
AD-1223024.1	55	10	52	6	78	9	115	31
AD-1223025.1	49	4	47	4	60	1	109	9
AD-1223026.1	55	6	55	6	59	14	86	10
AD-1223027.1	66	3	63	10	70	19	90	1

AD-1223028.1	54	6	48	6	53	3	82	15
AD-1223029.1	52	3	50	8	62	1	81	7
AD-1223030.1	53	7	49	7	48	2	74	12
AD-1223031.1	44	8	38	3	60	5	88	14
AD-1223032.1	51	2	53	2	57	4	88	8
AD-1223033.1	46	2	49	15	63	10	77	18
AD-1223034.1	53	18	36	4	57	19	81	11
AD-1223035.1	50	2	49	15	50	9	65	4
AD-1223036.1	40	3	34	6	43	5	77	31
AD-1223037.1	42	3	33	5	37	6	55	8
AD-1223038.1	30	4	32	1	29	1	62	2
AD-1223039.1	67	3	48	8	68	12	74	14
AD-1223040.1	61	1	54	13	56	9	73	10
AD-1223041.1	57	7	44	4	65	17	91	7
AD-1223042.1	62	32	46	6	55	13	71	4
AD-1223043.1	41	5	40	3	46	8	79	6
AD-1223044.1	53	17	39	2	43	6	73	9
AD-1223045.1	54	0	40	2	44	3	67	9
AD-1223046.1	49	13	43	3	32	3	103	1
AD-1223047.1	55	4	41	4	26	7	97	8
AD-1223048.1	43	2	39	3	25	8	99	14
AD-1223049.1	31	2	35	1	36	10	107	9
AD-1223050.1	32	4	37	3	63	5	106	21
AD-1223051.1	55	4	48	3	74	30	114	16
AD-1223052.1	50	12	39	3	62	4	107	14
AD-1223053.1	37	2	44	6	41	13	90	12
AD-1223054.1	51	23	48	1	28	5	98	11
AD-1223055.1	63	41	44	1	22	2	79	8
AD-1223056.1	49	1	45	1	25	5	83	11
AD-1223057.1	41	13	42	6	39	15	79	11
AD-1223058.1	26	3	33	2	53	25	77	10
AD-1223059.1	32	2	37	0	50	11	71	10
AD-1223060.1	41	13	38	3	50	2	78	2
AD-1223061.1	40	16	43	2	52	5	80	20
AD-1223062.1	52	15	57	4	29	7	99	2
AD-1223063.1	40	8	52	7	31	1	91	10
AD-1223064.1	61	13	60	12	60	14	94	5
AD-1223065.1	51	11	42	5	69	19	72	11
AD-1223066.1	30	7	34	2	57	16	73	16
AD-1223067.1	33	0	49	3	83	21	85	14
AD-1223068.1	44	14	49	7	50	3	71	6
AD-1223069.1	48	3	69	1	49	3	111	5
AD-1223070.1	40	16	66	5	44	18	89	7
AD-1223071.1	38	6	48	12	45	13	89	11

AD-1223072.1	55	8	58	4	82	10	78	9
AD-1223073.1	39	5	47	7	96	9	69	5
AD-1223074.1	38	3	43	2	60	10	68	6
AD-1223075.1	35	2	46	2	55	14	66	8
AD-1223076.1	42	9	67	2	30	2	108	21
AD-1223077.1	43	4	75	5	58	20	99	7
AD-1223078.1	63	9	74	10	79	22	91	6
AD-1223079.1	76	13	52	2	75	10	92	23
AD-1223080.1	39	3	45	4	70	8	69	11
AD-1223081.1	53	14	57	4	76	4	74	14
AD-1223082.1	34	3	43	3	46	7	60	4
AD-1223083.1	41	11	50	0	47	12	53	4
AD-1223084.1	53	11	58	7	44	9	64	4
AD-1223085.1	46	0	60	1	58	7	91	12
AD-1223086.1	57	11	51	1	73	6	67	9
AD-1223087.1	68	3	71	1	87	5	84	17
AD-1223088.1	64	17	61	12	86	1	88	9
AD-1223089.1	35	5	37	4	50	8	71	7
AD-1223090.1	48	11	51	4	56	7	65	2
AD-1223091.1	45	13	54	5	60	15	63	4
AD-1223092.1	48	18	63	5	83	13	86	7
AD-1223093.1	52	5	48	1	79	18	73	1
AD-1223094.1	40	14	52	10	81	13	76	10
AD-1223095.1	41	11	42	1	66	14	65	7
AD-1223096.1	33	5	51	2	81	23	71	4
AD-1223097.1	31	3	48	6	52	2	77	10
AD-1223098.1	31	8	39	3	41	6	57	1
AD-1223099.1	42	15	58	5	56	8	60	1
AD-1223100.1	35	9	55	7	54	5	62	5
AD-1223101.1	52	3	57	8	111	6	62	8
AD-1223102.1	43	13	62	1	75	13	62	6
AD-1223103.1	54	13	50	8	79	7	72	6
AD-1223104.1	36	17	50	12	50	4	53	5
AD-1223105.1	29	4	46	3	50	12	56	2
AD-1223106.1	43	14	50	9	63	22	54	5
AD-1223107.1	31	3	56	2	63	33	68	3
AD-1223108.1	41	13	53	4	55	11	68	5
AD-1223109.1	58	11	69	12	71	2	73	3
AD-1223110.1	65	10	80	11	87	6	83	7
AD-1223111.1	54	14	58	10	58	15	68	4
AD-1223112.1	52	4	82	2	75	14	78	4
AD-1223113.1	55	11	73	6	81	21	84	1
AD-1223114.1	60	8	66	1	83	16	82	1
AD-1223115.1	81	10	73	6	77	1	84	10

AD-1223116.1	79	3	87	8	79	13	82	6
AD-1223117.1	58	6	92	2	74	18	74	5
AD-1223118.1	38	1	82	2	57	2	71	8
AD-1223119.1	51	9	67	5	79	47	78	8
AD-1223120.1	43	1	72	2	53	10	73	3
AD-1223121.1	46	5	68	5	69	5	67	6
AD-1223122.1	61	26	63	8	75	11	78	7
AD-1223123.1	43	12	59	3	59	8	69	4
AD-1223124.1	66	17	76	3	75	14	67	3
AD-1223125.1	54	15	77	3	68	3	64	4
AD-1223126.1	56	10	70	2	53	2	75	16
AD-1223127.1	47	13	70	4	41	7	62	6
AD-1223128.1	52	3	87	1	50	5	75	1
AD-1223129.1	39	1	65	9	55	11	70	5
AD-1223130.1	43	8	66	4	62	8	71	8
AD-1223131.1	48	14	63	5	55	2	70	3
AD-1223132.1	51	8	74	6	75	13	72	2
AD-1223133.1	37	2	61	0	60	4	70	6
AD-1223134.1	41	3	69	2	55	1	71	9
AD-1223135.1	59	20	85	10	54	8	73	4
AD-1223136.1	79	12	134	13	62	9	118	26
AD-1223137.1	65	7	99	30	69	10	127	19
AD-1223138.1	77	19	100	23	68	6	112	28
AD-1223139.1	53	1	127	15	60	15	106	20
AD-1223140.1	59	22	67	7	46	8	98	23
AD-1223141.1	50	6	69	4	52	19	73	22
AD-1223142.1	49	3	63	5	42	11	72	6
AD-1223143.1	45	10	56	11	52	13	68	14
AD-1223144.1	50	8	54	11	60	2	115	5
AD-1223145.1	49	4	74	13	62	19	90	2
AD-1223146.1	81	3	97	35	111	9	107	21
AD-1223147.1	65	15	71	18	62	9	106	13
AD-1223148.1	63	8	74	12	63	11	100	31
AD-1223149.1	49	6	59	13	51	10	100	26
AD-1223150.1	49	2	67	14	47	16	89	21
AD-1223151.1	51	1	62	11	42	5	98	6
AD-1223152.1	67	9	90	20	63	11	123	11
AD-1223153.1	77	3	88	18	109	9	126	12
AD-1223154.1	53	9	46	2	70	8	87	3
AD-1223155.1	55	15	40	4	53	15	129	41
AD-1223156.1	54	9	48	3	48	12	91	13
AD-1223157.1	49	8	53	14	52	11	92	13
AD-1223158.1	45	3	49	9	40	9	84	9
AD-1223159.1	42	7	77	29	59	13	109	7

AD-1223160.1	55	8	55	4	98	7	122	18
AD-1223161.1	49	10	57	9	66	18	118	16
AD-1223162.1	73	5	59	6	52	2	91	13
AD-1223163.1	57	16	59	7	61	13	94	20
AD-1223164.1	58	18	70	8	54	3	120	9
AD-1223165.1	49	13	65	2	50	6	98	6
AD-1223166.1	70	13	72	14	92	9	125	21
AD-1223167.1	78	8	71	9	101	34	119	26
AD-1223168.1	75	17	77	10	98	18	115	15
AD-1223169.1	87	3	57	2	76	27	133	23
AD-1223170.1	87	11	73	12	93	19	85	8
AD-1223171.1	67	20	72	31	70	4	96	12
AD-1223172.1	41	10	44	4	54	9	93	5
AD-1223173.1	62	14	81	21	58	24	116	16
AD-1223174.1	60	14	65	2	96	2	101	9
AD-1223175.1	80	29	61	6	91	19	98	15
AD-1223176.1	77	4	85	6	123	19	109	22
AD-1223177.1	72	14	51	6	70	17	92	1
AD-1223178.1	80	3	77	8	72	16	96	11
AD-1223179.1	82	14	111	9	66	9	81	15
AD-1223180.1	47	9	45	2	54	15	81	12
AD-1223181.1	82	8	76	11	74	17	131	27
AD-1223182.1	58	11	56	13	72	15	80	7
AD-1223183.1	79	20	55	4	94	11	90	9
AD-1223184.1	39	3	38	1	51	4	72	5
AD-1223185.1	63	4	52	10	48	5	76	8
AD-1223186.1	56	17	54	11	48	11	70	4
AD-1223187.1	37	2	39	3	45	14	74	9
AD-1223188.1	32	6	42	7	34	2	68	3
AD-1223189.1	43	14	41	5	56	1	65	12
AD-1223190.1	38	7	41	3	53	14	53	1
AD-1223191.1	55	13	41	7	50	2	56	12
AD-1223192.1	33	3	38	5	43	6	57	6
AD-1223193.1	34	2	30	2	33	9	44	9
AD-1223194.1	45	11	33	6	25	5	48	3
AD-1223195.1	50	19	31	4	39	13	51	4
AD-1223196.1	42	2	29	6	29	11	62	4
AD-1223197.1	42	2	29	0	26	1	59	12
AD-1223198.1	54	10	41	10	61	2	79	8
AD-1223199.1	39	4	36	6	52	16	70	4
AD-1223200.1	35	11	31	2	32	12	57	3
AD-1223201.1	46	18	36	7	32	1	55	7
AD-1223202.1	38	8	31	3	39	3	66	6
AD-1223203.1	39	6	39	6	34	9	66	1

AD-1223204.1	45	4	40	7	45	5	78	2
AD-1223205.1	60	14	54	15	58	4	72	10
AD-1223206.1	43	11	31	5	40	3	57	5
AD-1223207.1	73	2	65	10	57	10	77	12
AD-1223208.1	73	22	68	8	57	10	73	8
AD-1223209.1	48	9	44	10	45	5	73	15
AD-1223210.1	46	9	34	2	43	16	84	9
AD-1223211.1	26	4	40	12	39	7	63	3
AD-1223212.1	46	10	33	3	49	11	68	1
AD-1223213.1	58	6	36	4	46	3	57	2
AD-1223214.1	34	1	35	1	43	6	62	8
AD-1223215.1	41	9	33	6	39	8	61	9
AD-1223216.1	43	8	31	2	47	13	59	4
AD-1223217.1	41	6	39	2	38	7	66	7
AD-1223218.1	31	6	36	4	43	10	65	7
AD-1223219.1	35	7	47	7	48	4	68	1
AD-1223220.1	36	9	39	3	40	11	62	3
AD-1223221.1	43	13	31	0	39	13	58	6
AD-1223222.1	65	27	50	7	57	10	68	9
AD-1223223.1	45	2	39	5	47	2	66	11
AD-1223224.1	32	4	33	5	40	6	60	2
AD-1223225.1	35	8	37	3	31	5	70	9
AD-1223226.1	93	9	62	10	55	5	74	16
AD-1223227.1	100	15	77	12	69	6	69	5
AD-1223228.1	83	5	44	7	44	5	55	3
AD-1223229.1	101	29	59	9	56	7	62	11
AD-1223230.1	85	16	45	6	48	2	52	8
AD-1223231.1	97	18	56	2	57	3	68	12
AD-1223232.1	110	15	79	9	60	2	54	1
AD-1223233.1	95	9	62	4	60	9	58	3
AD-1223234.1	105	8	68	14	72	1	78	13
AD-1223235.1	81	5	64	14	69	12	67	3
AD-1223236.1	83	12	53	6	63	5	90	15
AD-1223237.1	146	33	95	26	82	15	92	16
AD-1223238.1	72	5	68	17	60	5	69	7
AD-1223239.1	75	17	49	3	51	5	67	5
AD-1223240.1	63	2	59	10	53	2	55	9
AD-1223241.1	78	18	55	10	49	5	53	7
AD-1223242.1	77	10	57	6	64	8	70	6
AD-1223243.1	108	1	60	10	70	2	66	11
AD-1223244.1	50	9	62	9	56	9	75	15
AD-1223245.1	59	0	63	12	72	1	79	5
AD-1223246.1	52	4	51	9	44	4	71	9
AD-1223247.1	68	9	58	4	49	3	61	9

AD-1223248.1	80	9	58	8	50	5	54	7
AD-1223249.1	81	16	69	4	96	25	63	13
AD-1223250.1	77	16	72	11	123	20	65	14
AD-1223251.1	58	15	65	7	88	7	60	9
AD-1223252.1	69	12	60	8	80	12	80	21
AD-1223253.1	68	31	48	5	67	13	53	1
AD-1223254.1	49	7	56	12	84	0	54	7
AD-1223255.1	46	5	50	8	59	6	46	8
AD-1223256.1	63	21	53	5	75	16	73	2
AD-1223257.1	74	34	70	3	88	14	71	11
AD-1223258.1	68	19	73	14	91	17	104	7
AD-1223259.1	92	37	106	2	114	20	101	3
AD-1223260.1	59	12	79	8	79	16	99	13
AD-1223261.1	47	13	66	15	86	8	77	15
AD-1223262.1	39	6	45	4	68	12	58	4
AD-1223263.1	39	3	44	2	64	1	44	9
AD-1223264.1	42	10	43	3	79	20	59	8
AD-1223265.1	58	11	56	10	101	7	88	8
AD-1223266.1	49	5	48	7	68	5	72	6
AD-1223267.1	79	30	70	14	95	11	102	19
AD-1223268.1	54	7	64	7	83	9	96	6
AD-1223269.1	45	13	49	8	78	16	80	9
AD-1223270.1	53	14	70	16	76	4	70	6
AD-1223271.1	55	17	61	5	88	14	83	13
AD-1223272.1	57	28	60	6	75	9	77	6
AD-1223273.1	33	3	56	7	77	17	94	6
AD-1223274.1	49	5	67	14	81	9	110	17
AD-1223275.1	53	4	63	11	67	6	115	15
AD-1223276.1	53	3	80	15	89	6	98	9
AD-1223277.1	41	7	67	14	75	6	82	19
AD-1223278.1	47	2	60	7	69	6	58	7
AD-1223279.1	57	9	64	8	93	12	102	24
AD-1223280.1	59	8	72	2	86	11	100	9
AD-1223281.1	52	5	66	8	86	17	95	13
AD-1223282.1	35	4	56	9	67	4	103	18
AD-1223283.1	36	5	43	3	46	2	97	3
AD-1223284.1	32	1	51	9	60	15	65	7
AD-1223285.1	37	4	64	19	57	7	76	6
AD-1223286.1	37	7	38	6	51	7	56	8
AD-1223287.1	36	8	40	5	60	8	73	23
AD-1223288.1	46	6	64	10	87	5	77	6
AD-1223289.1	41	7	61	7	78	1	119	2
AD-1223290.1	46	6	56	5	76	12	98	9
AD-1223291.1	41	4	68	9	81	9	94	15

AD-1223292.1	39	10	84	36	71	4	73	9
AD-1223293.1	47	7	53	1	65	11	59	7
AD-1223294.1	38	1	53	4	59	1	61	20
AD-1223295.1	58	3	67	7	81	8	106	8
AD-1223296.1	72	1	87	10	87	14	113	19
AD-1223297.1	54	9	73	11	78	9	99	2
AD-1223298.1	55	17	65	10	75	9	94	11
AD-1223299.1	58	9	78	8	85	12	73	12
AD-1223300.1	54	6	67	7	79	20	70	9
AD-1223301.1	44	6	61	4	66	4	58	8
AD-1223302.1	44	6	67	10	77	3	75	9
AD-1223303.1	37	2	70	9	79	8	74	14
AD-1223304.1	49	3	71	8	75	9	111	13
AD-1223305.1	42	4	53	6	71	11	79	9
AD-1223306.1	39	1	60	12	64	4	71	9
AD-1223307.1	37	2	62	5	70	17	76	4
AD-1223308.1	33	1	51	12	57	15	58	6
AD-1223309.1	45	10	62	14	61	3	63	14
AD-1223310.1	41	6	54	14	62	2	62	20
AD-1223311.1	54	5	66	11	72	16	66	12
AD-1223312.1	38	7	39	2	54	8	67	19
AD-1223313.1	29	2	40	2	57	6	51	3
AD-1223314.1	33	9	43	1	47	7	58	8
AD-1223315.1	28	1	40	4	48	11	61	15

Результаты скрининга для множественных доз в первичных гепатоцитах человека, которым обеспечивали возможность свободного поглощения одной группы иллюстративных миРНК VEGF-A человека, показаны в таблице 9B (соответствует миРНК в таблице 8A и 8B) Эксперименты для множественных доз проводили при конечных концентрациях дуплекса 500 нМ, 100 нМ, 10 нМ и 1 нМ, и данные выражали как процент оставшейся мРНК относительно не нацеливающего контроля.

Из иллюстративных дуплексов миРНК, оцененных в таблице 9B, для 2 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 80%, для 53 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 60%, и для 239 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30% при введении в концентрации 500 нМ.

Из иллюстративных дуплексов миРНК, оцененных в таблице 9B, для 4 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 70%, для 33 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 60%, и для 235 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30% при введении в концентрации 100 нМ.

Из иллюстративных дуплексов миРНК, оцененных в таблице 9B, для 3 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 60%, для 52 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 40%, и для 113 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30% при введении в концентрации 10 нМ.

Из иллюстративных дуплексов миРНК, оцененных в таблице 9B, для 13 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 50%, для 88 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30%, и для 146 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 20% при введении в концентрации 1 нМ.

Таблица 9B. Скрининг для множественных доз *in vitro* для эндогенного VEGF-A после свободного поглощения одной группы иллюстративных миРНК VEGF-A человека

ID дуплекса	500 нМ	Ст. откл.	100 нМ	Ст. откл.	10 нМ	Ст. откл.	1 нМ	Ст. откл.
AD-1222866.1	114	23	103	40	117	14	117	9
AD-1222867.1	114	11	176	58	104	9	134	24
AD-1222868.1	140	19	168	85	123	18	134	6
AD-1222869.1	110	12	149	62	149	23	131	25
AD-1222870.1	107	20	191	9	138	24	124	15
AD-1222871.1	102	11	140	48	130	13	138	18
AD-1222872.1	95	20	112	27	112	15	120	9
AD-1222873.1	73	17	94	10	107	1	110	6
AD-1222874.1	148	27	109	6	137	5	113	9
AD-1222875.1	132	7	93	4	161	25	139	11
AD-1222876.1	142	12	141	1	131	11	145	8
AD-1222877.1	119	2	111	3	176	15	132	4
AD-1222878.1	160	43	128	10	139	8	128	16
AD-1222879.1	150	21	119	13	139	22	116	16
AD-1222880.1	107	22	113	9	145	21	120	7
AD-1222881.1	90	28	91	4	106	2	113	7
AD-1222882.1	151	4	118	7	136	4	114	4
AD-1222883.1	143	13	120	11	147	12	129	8
AD-1222884.1	137	22	135	23	174	18	120	12
AD-1222885.1	162	16	130	13	169	15	120	4
AD-1222886.1	128	26	114	1	155	16	107	14
AD-1222887.1	143	32	128	24	124	10	116	13
AD-1222888.1	77	7	113	2	123	1	116	10
AD-1222889.1	142	11	92	18	143	31	113	13
AD-1222890.1	160	11	129	12	166	27	133	2
AD-1222891.1	138	12	126	6	173	27	136	17
AD-1222892.1	136	7	127	9	153	27	106	7
AD-1222893.1	111	11	118	6	141	10	130	16
AD-1222894.1	111	12	118	10	119	24	123	2
AD-1222895.1	96	8	103	0	121	27	122	18
AD-1222896.1	142	23	97	18	134	6	113	3
AD-1222897.1	155	13	126	6	157	21	129	12
AD-1222898.1	152	53	124	18	141	19	111	10
AD-1222899.1	138	21	110	9	147	28	120	1
AD-1222900.1	123	15	115	20	166	13	108	8
AD-1222901.1	106	6	116	6	161	17	105	15
AD-1222902.1	86	7	106	12	126	28	91	3
AD-1222903.1	84	5	95	2	138	6	112	23
AD-1222904.1	115	19	92	3	127	2	103	7
AD-1222905.1	137	10	129	11	132	22	107	3
AD-1222906.1	122	23	142	8	131	19	119	15
AD-1222907.1	126	35	120	11	143	22	103	3
AD-1222908.1	113	12	108	7	155	32	91	10
AD-1222909.1	104	2	106	13	134	23	106	2
AD-1222910.1	79	1	102	4	104	14	82	9

AD-1222911.1	114	8	106	22	98	11	102	6
AD-1222912.1	107	4	120	14	119	4	114	13
AD-1222913.1	126	31	115	5	109	13	103	11
AD-1222914.1	109	17	118	20	116	5	108	18
AD-1222915.1	88	3	95	11	120	21	88	14
AD-1222916.1	91	12	98	13	114	27	99	18
AD-1222917.1	70	1	93	6	88	16	86	2
AD-1222918.1	93	6	104	6	85	3	101	5
AD-1222920.1	88	12	90	10	95	6	100	8
AD-1222921.1	109	19	108	5	111	27	105	18
AD-1222922.1	91	20	87	5	124	12	104	10
AD-1222923.1	70	19	91	6	109	11	82	2
AD-1222924.1	85	14	103	13	107	14	83	17
AD-1222925.1	82	22	97	14	88	12	78	4
AD-1222926.1	103	9	86	14	92	18	93	13
AD-1222927.1	73	8	59	11	78	16	80	2
AD-1222928.1	80	1	71	11	85	9	94	7
AD-1222929.1	80	8	85	3	80	5	94	17
AD-1222930.1	76	6	85	6	97	11	74	3
AD-1222931.1	79	18	89	9	90	15	74	10
AD-1222932.1	85	1	81	16	76	3	57	7
AD-1222933.1	62	2	64	4	77	5	67	10
AD-1222934.1	43	3	45	9	63	6	62	1
AD-1222935.1	43	3	53	12	73	2	78	2
AD-1222936.1	66	11	56	11	65	10	75	6
AD-1222937.1	72	13	75	5	90	16	72	5
AD-1222938.1	65	6	71	14	78	11	81	8
AD-1222939.1	55	6	70	4	77	10	85	7
AD-1222940.1	61	16	44	1	71	6	74	2
AD-1222941.1	44	7	42	10	51	5	43	4
AD-1222942.1	31	0	37	3	64	8	59	6
AD-1222943.1	58	7	54	11	65	2	58	11
AD-1222944.1	46	6	49	6	69	7	63	12
AD-1222945.1	57	6	62	14	69	11	55	11
AD-1222946.1	50	5	60	16	55	2	57	3
AD-1222947.1	37	4	43	9	59	5	62	9
AD-1222948.1	60	1	63	16	61	13	57	1
AD-1222949.1	40	7	41	12	61	7	46	1
AD-1222950.1	36	4	36	7	55	1	44	4
AD-1222951.1	34	5	32	6	52	4	41	5
AD-1222952.1	61	6	48	14	65	7	44	8
AD-1222953.1	34	6	30	5	51	6	43	1
AD-1222954.1	15	2	25	5	47	4	36	1
AD-1222955.1	19	3	26	5	52	8	40	1
AD-1222956.1	64	8	72	5	110	6	123	6
AD-1222957.1	132	19	98	5	109	14	122	3
AD-1222958.1	72	10	96	7	120	26	133	3
AD-1222959.1	76	13	88	2	119	29	125	4
AD-1222960.1	71	3	123	14	136	39	141	8
AD-1222961.1	112	10	119	10	128	41	115	1

AD-1222962.1	88	4	97	16	120	31	142	12
AD-1222963.1	81	13	83	7	129	23	123	2
AD-1222964.1	90	6	89	2	130	39	134	10
AD-1222965.1	141	16	118	6	118	10	145	19
AD-1222966.1	105	8	119	9	113	11	145	20
AD-1222967.1	127	12	126	3	116	6	143	6
AD-1222968.1	128	7	144	9	120	19	138	11
AD-1222969.1	114	12	121	17	110	6	126	7
AD-1222970.1	58	6	92	7	104	10	120	5
AD-1222971.1	81	6	109	9	106	7	127	8
AD-1222972.1	95	21	76	5	100	11	119	12
AD-1222973.1	97	12	87	2	101	34	143	1
AD-1222974.1	119	8	122	8	105	11	116	5
AD-1222975.1	115	11	113	8	102	9	130	10
AD-1222976.1	97	22	100	13	91	8	106	11
AD-1222977.1	90	13	86	12	98	5	109	4
AD-1222978.1	66	7	77	2	104	12	136	1
AD-1222979.1	92	5	93	4	98	1	125	4
AD-1222980.1	98	1	117	12	103	3	133	9
AD-1222981.1	147	17	147	19	110	10	119	10
AD-1222982.1	95	10	99	16	92	10	114	6
AD-1222983.1	77	9	86	14	86	3	108	10
AD-1222984.1	73	15	93	5	78	3	108	10
AD-1222985.1	89	12	103	20	101	22	119	10
AD-1222986.1	65	1	75	1	97	8	120	10
AD-1222987.1	105	10	92	6	106	9	122	6
AD-1222988.1	74	0	79	1	90	11	128	7
AD-1222989.1	116	1	99	7	112	29	114	11
AD-1222990.1	87	1	95	8	97	15	116	7
AD-1222991.1	81	11	95	14	100	10	109	6
AD-1222992.1	78	10	100	5	89	7	109	6
AD-1222993.1	78	3	111	9	105	10	124	7
AD-1222994.1	78	12	76	0	99	13	116	16
AD-1222995.1	103	18	93	0	97	6	120	3
AD-1222996.1	108	4	122	17	104	5	114	11
AD-1222997.1	108	12	96	3	94	8	113	15
AD-1222998.1	101	11	77	3	87	7	106	2
AD-1222999.1	94	8	99	8	116	8	105	5
AD-1223000.1	80	14	97	25	80	10	97	8
AD-1223001.1	79	10	84	8	108	17	111	5
AD-1223002.1	95	15	93	12	109	11	120	16
AD-1223003.1	97	9	105	9	105	10	115	8
AD-1223004.1	64	9	80	9	93	16	101	10
AD-1223005.1	85	11	104	1	89	16	93	11
AD-1223006.1	70	1	83	9	82	5	96	1
AD-1223007.1	76	2	86	15	88	20	100	8
AD-1223008.1	37	3	66	9	88	2	110	2
AD-1223009.1	57	9	73	10	83	9	102	4
AD-1223010.1	73	7	82	6	108	19	109	9
AD-1223011.1	71	2	86	16	89	15	107	7

AD-1223012.1	71	10	92	14	96	11	99	6
AD-1223013.1	99	9	114	19	79	23	100	5
AD-1223014.1	77	4	95	10	87	4	101	5
AD-1223015.1	69	13	86	8	82	14	97	12
AD-1223016.1	52	1	76	7	95	18	101	11
AD-1223017.1	45	6	55	1	67	7	84	8
AD-1223018.1	39	9	60	2	80	9	90	4
AD-1223019.1	62	6	59	11	87	6	86	4
AD-1223020.1	60	13	65	2	68	28	82	13
AD-1223021.1	76	6	73	19	70	10	85	8
AD-1223022.1	60	10	64	3	70	3	77	5
AD-1223023.1	56	4	62	3	90	24	73	7
AD-1223024.1	52	3	60	3	63	5	71	21
AD-1223025.1	53	10	64	3	76	3	86	10
AD-1223026.1	63	5	53	7	62	15	85	10
AD-1223027.1	72	14	79	14	80	10	83	4
AD-1223028.1	64	7	68	7	74	3	81	11
AD-1223029.1	78	4	75	17	68	11	82	6
AD-1223030.1	41	8	49	6	68	4	69	7
AD-1223031.1	26	1	34	1	37	6	48	4
AD-1223032.1	35	1	49	5	56	8	73	1
AD-1223033.1	34	6	43	3	59	13	71	3
AD-1223034.1	49	5	50	1	68	2	82	6
AD-1223035.1	36	3	42	8	55	1	74	8
AD-1223036.1	32	5	39	11	49	2	75	5
AD-1223037.1	28	8	29	4	47	11	68	6
AD-1223038.1	23	4	38	6	49	5	69	5
AD-1223039.1	26	9	40	1	41	4	61	11
AD-1223040.1	29	5	37	6	37	4	54	3
AD-1223041.1	31	1	35	2	41	1	53	6
AD-1223042.1	29	4	32	5	42	12	64	10
AD-1223043.1	27	3	40	7	47	6	58	4
AD-1223044.1	29	2	40	3	39	1	55	1
AD-1223045.1	31	2	44	3	42	8	62	5
AD-1223046.1	39	2	42	3	69	4	92	15
AD-1223047.1	35	8	38	5	69	5	80	7
AD-1223048.1	30	2	40	4	71	4	92	21
AD-1223049.1	38	1	45	11	65	2	86	16
AD-1223050.1	36	5	51	6	67	3	82	17
AD-1223051.1	47	7	56	7	68	3	66	10
AD-1223052.1	39	12	47	2	68	1	66	7
AD-1223053.1	42	4	58	15	63	1	56	6
AD-1223054.1	43	9	53	5	87	2	88	1
AD-1223055.1	38	10	52	10	84	6	93	2
AD-1223056.1	49	17	51	9	80	6	125	26
AD-1223057.1	50	3	45	11	81	3	95	12
AD-1223058.1	29	6	38	8	77	4	92	27
AD-1223059.1	28	2	37	6	77	7	67	15
AD-1223060.1	33	1	51	10	68	3	58	1
AD-1223061.1	31	1	44	4	67	3	68	13

AD-1223062.1	57	10	59	4	103	8	80	13
AD-1223063.1	66	5	57	5	102	6	98	24
AD-1223064.1	65	16	75	11	109	14	91	1
AD-1223065.1	50	2	67	22	103	2	91	19
AD-1223066.1	30	5	37	4	84	6	76	1
AD-1223067.1	40	3	54	12	81	9	71	11
AD-1223068.1	36	1	37	5	70	6	61	6
AD-1223069.1	67	27	73	11	99	17	103	21
AD-1223070.1	65	19	58	3	105	3	116	24
AD-1223071.1	40	5	58	14	96	8	90	2
AD-1223072.1	65	14	85	24	115	15	74	15
AD-1223073.1	39	1	59	9	110	14	79	17
AD-1223074.1	42	6	54	5	87	4	63	5
AD-1223075.1	47	10	38	2	78	3	54	2
AD-1223076.1	78	20	70	16	68	14	99	22
AD-1223077.1	70	14	76	11	103	19	90	5
AD-1223078.1	105	6	113	26	106	9	122	9
AD-1223079.1	64	11	76	4	107	7	98	16
AD-1223080.1	79	10	67	19	87	4	89	19
AD-1223081.1	67	21	80	17	99	5	82	16
AD-1223082.1	37	4	45	16	85	13	68	15
AD-1223083.1	44	16	50	7	78	6	64	12
AD-1223084.1	59	12	57	1	96	17	95	3
AD-1223085.1	86	28	79	8	100	3	101	15
AD-1223086.1	67	8	58	6	93	9	123	3
AD-1223087.1	82	21	101	5	95	13	97	8
AD-1223088.1	76	25	92	2	127	20	100	21
AD-1223089.1	78	17	68	17	93	2	83	17
AD-1223090.1	38	3	55	13	84	10	63	16
AD-1223091.1	78	15	60	9	97	23	113	3
AD-1223092.1	66	3	69	16	112	13	79	18
AD-1223093.1	65	1	60	5	119	23	95	15
AD-1223094.1	57	10	61	11	92	7	87	11
AD-1223095.1	67	2	60	9	88	11	97	4
AD-1223096.1	52	20	57	5	100	23	66	13
AD-1223097.1	40	2	64	8	80	7	57	4
AD-1223098.1	41	13	47	6	72	2	50	6
AD-1223099.1	60	18	66	5	76	17	103	20
AD-1223100.1	46	15	54	10	77	6	81	4
AD-1223101.1	76	8	67	16	110	15	91	17
AD-1223102.1	45	6	69	13	96	15	90	6
AD-1223103.1	70	17	71	2	107	18	65	1
AD-1223104.1	57	22	52	8	73	9	55	4
AD-1223105.1	48	15	69	16	84	25	64	16
AD-1223106.1	61	8	59	13	95	6	53	4
AD-1223107.1	71	2	60	20	77	9	89	11
AD-1223108.1	78	3	62	5	85	13	78	5
AD-1223109.1	74	18	63	18	85	0	84	19
AD-1223110.1	64	4	78	9	104	29	73	10
AD-1223111.1	90	8	74	19	83	21	72	15

AD-1223112.1	71	10	87	14	78	14	66	8
AD-1223113.1	62	12	80	1	83	20	60	5
AD-1223114.1	71	18	62	9	68	1	62	10
AD-1223115.1	111	5	80	15	82	7	82	3
AD-1223116.1	80	22	80	10	73	7	92	2
AD-1223117.1	84	23	98	2	92	23	73	17
AD-1223118.1	71	25	67	17	82	26	63	5
AD-1223119.1	66	15	91	33	82	31	87	21
AD-1223120.1	61	6	64	13	88	7	59	4
AD-1223121.1	66	9	49	11	66	5	59	6
AD-1223122.1	90	11	68	20	62	10	74	15
AD-1223123.1	61	22	52	20	53	0	63	4
AD-1223124.1	89	12	72	16	65	5	83	11
AD-1223125.1	77	22	72	18	65	7	73	8
AD-1223126.1	96	18	80	20	77	32	74	13
AD-1223127.1	54	11	60	9	53	9	64	12
AD-1223128.1	58	16	45	1	67	1	65	8
AD-1223129.1	45	7	39	6	56	5	60	1
AD-1223130.1	37	2	50	3	51	5	74	7
AD-1223131.1	57	17	45	13	66	5	70	2
AD-1223132.1	72	16	53	5	71	18	92	7
AD-1223133.1	42	3	57	7	54	2	61	9
AD-1223134.1	49	11	46	1	59	1	84	22
AD-1223135.1	46	3	50	11	57	5	69	1
AD-1223136.1	101	19	100	15	88	26	159	78
AD-1223137.1	88	14	92	13	98	19	91	23
AD-1223138.1	75	9	67	4	71	17	86	26
AD-1223139.1	89	19	63	6	97	31	82	10
AD-1223140.1	90	28	71	8	59	10	76	12
AD-1223141.1	83	3	64	9	62	6	75	14
AD-1223142.1	102	5	61	1	74	19	73	2
AD-1223143.1	96	31	54	1	57	15	88	15
AD-1223144.1	91	16	82	10	112	9	129	35
AD-1223145.1	86	15	74	10	86	5	125	21
AD-1223146.1	81	10	85	3	94	1	143	21
AD-1223147.1	99	15	80	17	86	10	109	24
AD-1223148.1	93	22	82	12	91	17	115	18
AD-1223149.1	88	6	74	4	88	15	110	11
AD-1223150.1	79	6	66	1	71	5	103	17
AD-1223151.1	98	20	64	9	61	17	108	20
AD-1223152.1	121	28	92	14	78	5	102	17
AD-1223153.1	80	15	93	9	105	7	122	23
AD-1223154.1	73	14	85	5	87	13	109	10
AD-1223155.1	87	2	68	3	92	12	108	17
AD-1223156.1	74	19	72	2	73	8	102	12
AD-1223157.1	83	21	76	5	78	12	101	20
AD-1223158.1	78	22	64	12	75	2	97	24
AD-1223159.1	102	36	75	9	115	22	104	16
AD-1223160.1	116	20	122	15	105	13	154	18
AD-1223161.1	80	14	96	7	114	14	99	6

AD-1223162.1	60	5	76	7	97	18	111	24
AD-1223163.1	85	18	79	10	83	15	118	22
AD-1223164.1	75	1	95	21	78	8	113	7
AD-1223165.1	73	7	68	8	66	2	111	28
AD-1223166.1	106	19	92	4	98	37	100	11
AD-1223167.1	111	12	116	21	121	5	124	11
AD-1223168.1	102	20	93	2	124	25	145	4
AD-1223169.1	93	23	89	18	132	17	133	5
AD-1223170.1	85	14	79	25	111	11	119	26
AD-1223171.1	82	19	77	9	89	12	121	30
AD-1223172.1	90	3	76	5	92	7	89	6
AD-1223173.1	74	14	79	15	85	18	119	36
AD-1223174.1	135	52	80	8	90	3	95	15
AD-1223175.1	86	20	96	8	87	4	116	5
AD-1223176.1	88	17	104	12	99	15	123	3
AD-1223177.1	81	14	78	6	90	8	109	23
AD-1223178.1	106	7	80	14	88	2	118	15
AD-1223179.1	83	14	71	10	93	8	95	18
AD-1223180.1	61	19	67	9	79	9	127	4
AD-1223181.1	105	31	80	5	99	12	106	12
AD-1223182.1	69	2	81	12	88	5	105	20
AD-1223183.1	108	38	85	6	106	9	123	17
AD-1223184.1	45	6	61	4	75	8	82	12
AD-1223185.1	59	4	76	15	75	3	107	20
AD-1223186.1	66	12	62	10	88	11	89	7
AD-1223187.1	63	10	58	10	72	7	99	20
AD-1223188.1	51	12	47	8	71	9	90	19
AD-1223189.1	73	15	56	3	75	11	85	2
AD-1223190.1	57	13	61	5	80	13	89	18
AD-1223191.1	55	14	68	9	71	1	100	8
AD-1223192.1	39	3	61	9	73	4	92	16
AD-1223193.1	41	9	51	2	72	9	69	4
AD-1223194.1	34	2	44	5	61	9	79	18
AD-1223195.1	52	17	38	5	65	11	89	12
AD-1223196.1	36	4	39	4	89	22	85	20
AD-1223197.1	66	13	40	6	62	16	70	10
AD-1223198.1	56	8	66	5	78	23	95	14
AD-1223199.1	56	17	61	6	75	5	113	30
AD-1223200.1	51	14	51	9	68	14	102	17
AD-1223201.1	60	15	53	3	59	6	81	3
AD-1223202.1	36	10	46	3	57	9	95	1
AD-1223203.1	43	13	34	1	66	13	82	19
AD-1223204.1	63	16	49	3	60	5	57	3
AD-1223205.1	51	14	57	5	75	3	75	12
AD-1223206.1	30	4	49	10	69	14	67	6
AD-1223207.1	67	11	67	6	67	7	77	11
AD-1223208.1	64	11	61	8	68	4	84	24
AD-1223209.1	56	12	62	7	73	11	86	16
AD-1223210.1	58	33	40	2	69	8	93	2
AD-1223211.1	39	0	48	4	52	15	57	5

AD-1223212.1	65	5	57	2	53	2	95	20
AD-1223213.1	55	11	57	3	69	5	78	10
AD-1223214.1	28	2	46	1	53	8	70	5
AD-1223215.1	37	2	52	1	61	12	80	11
AD-1223216.1	42	14	47	3	67	31	72	6
AD-1223217.1	43	7	52	3	66	5	86	2
AD-1223218.1	64	26	45	6	59	13	86	11
AD-1223219.1	70	10	55	7	56	8	58	3
AD-1223220.1	54	15	64	3	42	4	57	2
AD-1223221.1	51	15	55	6	45	8	62	8
AD-1223222.1	70	5	66	5	58	6	86	20
AD-1223223.1	37	5	54	4	59	14	61	15
AD-1223224.1	55	4	40	1	51	4	61	3
AD-1223225.1	49	17	41	6	61	11	68	1
AD-1223226.1	57	3	46	12	71	4	83	19
AD-1223227.1	73	7	55	1	80	7	92	14
AD-1223228.1	51	5	41	3	72	4	89	6
AD-1223229.1	63	7	54	11	86	5	99	13
AD-1223230.1	52	7	46	8	81	8	81	12
AD-1223231.1	61	4	52	1	78	9	88	11
AD-1223232.1	76	6	64	7	75	8	80	13
AD-1223233.1	70	8	53	6	77	5	66	12
AD-1223234.1	68	11	56	14	81	5	94	14
AD-1223235.1	58	4	41	2	94	2	96	7
AD-1223236.1	72	4	62	19	101	10	99	6
AD-1223237.1	78	10	63	3	109	5	103	20
AD-1223238.1	67	16	65	22	102	14	100	15
AD-1223239.1	58	2	57	3	90	8	89	21
AD-1223240.1	57	1	53	8	87	7	79	12
AD-1223241.1	62	9	50	10	73	11	70	18
AD-1223242.1	54	9	55	11	70	8	87	4
AD-1223243.1	62	11	48	4	77	6	114	6
AD-1223244.1	57	5	54	9	94	9	105	18
AD-1223245.1	75	8	78	2	111	28	116	9
AD-1223246.1	51	4	49	3	85	8	92	6
AD-1223247.1	61	7	53	11	87	10	81	6
AD-1223248.1	60	2	54	11	75	1	72	11
AD-1223249.1	65	7	71	5	85	12	111	8
AD-1223250.1	85	15	89	3	118	14	131	1
AD-1223251.1	74	6	88	5	108	8	102	2
AD-1223252.1	55	3	78	19	107	19	95	11
AD-1223253.1	48	7	69	6	94	9	90	13
AD-1223254.1	58	11	59	21	96	15	83	5
AD-1223255.1	48	5	58	11	79	5	68	2
AD-1223256.1	51	9	53	7	75	4	99	11
AD-1223257.1	44	2	43	6	98	10	120	15
AD-1223258.1	68	8	67	6	107	12	111	6
AD-1223259.1	96	7	103	8	111	15	106	1
AD-1223260.1	82	2	80	7	114	15	112	11
AD-1223261.1	62	1	64	3	99	20	95	1

AD-1223262.1	48	10	48	9	86	8	90	6
AD-1223263.1	51	5	49	6	71	3	71	5
AD-1223264.1	51	2	56	13	75	7	79	3
AD-1223265.1	48	3	47	1	82	1	94	12
AD-1223266.1	42	6	49	5	84	1	105	9
AD-1223267.1	76	2	101	20	105	7	108	11
AD-1223268.1	63	12	83	28	96	13	86	17
AD-1223269.1	43	4	51	17	93	0	84	10
AD-1223270.1	63	3	56	7	96	6	95	1
AD-1223271.1	58	1	63	18	71	2	93	11
AD-1223272.1	55	7	56	11	82	1	106	7
AD-1223273.1	66	10	63	18	106	9	120	15
AD-1223274.1	67	6	64	13	97	13	98	12
AD-1223275.1	67	8	88	17	103	9	79	8
AD-1223276.1	75	10	64	13	94	13	84	3
AD-1223277.1	73	5	62	6	88	15	82	1
AD-1223278.1	60	3	61	7	83	10	81	5
AD-1223279.1	65	3	64	12	88	12	93	13
AD-1223280.1	67	2	67	9	89	4	119	9
AD-1223281.1	68	8	62	16	95	10	96	2
AD-1223282.1	57	7	73	2	87	8	95	3
AD-1223283.1	50	3	75	3	75	2	80	1
AD-1223284.1	51	7	61	26	84	9	80	2
AD-1223285.1	70	13	70	10	89	15	87	8
AD-1223286.1	43	1	48	8	73	18	77	8
AD-1223287.1	50	4	46	16	65	4	76	0
AD-1223288.1	56	9	55	20	75	10	78	3
AD-1223289.1	72	19	57	10	87	3	91	10
AD-1223290.1	67	2	73	5	88	13	89	6
AD-1223291.1	74	11	69	15	81	1	70	8
AD-1223292.1	61	2	58	5	81	2	78	1
AD-1223293.1	63	9	60	6	82	4	74	6
AD-1223294.1	54	2	56	10	53	2	68	1
AD-1223295.1	80	14	90	3	75	10	76	13
AD-1223296.1	92	20	109	8	87	10	95	11
AD-1223297.1	75	9	89	2	80	5	96	4
AD-1223298.1	75	6	79	10	86	11	94	2
AD-1223299.1	77	8	79	6	89	6	82	1
AD-1223300.1	78	15	72	5	76	5	71	8
AD-1223301.1	64	4	67	9	57	2	60	8
AD-1223302.1	66	5	79	17	66	4	71	9
AD-1223303.1	78	9	86	14	68	1	74	9
AD-1223304.1	64	2	76	10	72	7	72	5
AD-1223305.1	59	4	72	11	66	3	78	13
AD-1223306.1	58	1	51	33	77	23	81	13
AD-1223307.1	61	9	78	15	63	4	70	5
AD-1223308.1	52	7	52	10	63	5	58	6
AD-1223309.1	60	1	39	4	59	4	60	5
AD-1223310.1	52	5	40	7	60	2	55	4
AD-1223311.1	62	7	59	13	62	2	54	5

AD-1223312.1	49	8	44	8	50	5	56	8
AD-1223313.1	43	5	44	9	51	3	50	0
AD-1223314.1	45	8	39	4	53	5	49	6
AD-1223315.1	53	4	46	7	56	5	50	6

Результаты скрининга для множественных доз в первичных гепатоцитах человека, трансфицированных с использованием дополнительной группы иллюстративных миРНК VEGF-A человека показаны в таблице 11 (соответствует модифицированным миРНК в таблице 10A). Эксперименты для множественных доз проводили при конечных концентрациях дуплекса 50 нМ, 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ, и данные выражали как процент оставшейся мРНК относительно не нацеливающего контроля.

Из иллюстративных дуплексов миРНК, оцененных в таблице 11, для 6 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 70%, для 34 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 60%, для 49 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 50%, для 62 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30%, и для 75 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 20% при введении в концентрации 50 нМ.

Из иллюстративных дуплексов миРНК, оцененных в таблице 11, для 2 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 70%, для 18 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 60%, для 35 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 50%, для 66 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30%, и для 77 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 20% при введении в концентрации 10 нМ.

Из иллюстративных дуплексов миРНК, оцененных в таблице 11, для 13 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 50%, для 33 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 40%, для 49 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30%, для 62 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 20%, и для 74 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 10% при введении в концентрации 1 нМ.

Из иллюстративных дуплексов миРНК, оцененных в таблице 11, для 2 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 40%, для 7 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30%, для 25 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 20%, для 46 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 10%, и для 55 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 5% при введении в концентрации 0,1 нМ.

Таблица 11. Скрининг для множественных доз *in vitro* для эндогенного VEGF-A после трансфекции клеток с использованием дополнительной группы иллюстративных миРНК VEGF-A человека

Дуплекс	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
	Средн.	SD	Средн.	SD	Средн.	SD	Средн.	SD
AD-1353514.1	73,2	14,7	47,83	6,33	89,52	8,82	108,56	17,50
AD-1353484.1	60,9	2,1	30,99	3,11	46,98	8,32	74,34	10,43
AD-1353454.1	32,1	2,1	31,33	5,04	48,05	7,92	52,74	3,79
AD-1353468.1	36,5	10,1	37,70	11,20	54,44	8,95	76,93	5,45
AD-1353498.1	71,4	8,9	70,68	17,79	91,31	15,16	119,43	2,90
AD-1353438.1	30,4	5,0	36,17	11,97	49,92	9,56	68,61	10,47
AD-1353515.1	85,4	4,7	59,45	15,56	86,89	15,76	119,70	10,55
AD-1353485.1	61,2	3,6	67,37	28,56	73,00	19,46	101,36	12,30
AD-1353455.1	37,7	5,8	39,73	4,39	57,46	11,43	75,26	9,60
AD-1353513.1	72,4	19,2	70,36	7,66	65,81	2,00	99,31	4,26
AD-1353483.1	45,4	7,9	59,48	13,52	63,00	1,14	88,59	7,06

AD-1353453.1	49,4	3,1	52,47	11,81	73,02	14,48	87,42	1,86
AD-1353502.1	111,8	3,9	122,89	9,45	108,63	2,65	101,24	12,32
AD-1353472.1	77,7	1,1	77,95	21,21	82,89	10,59	110,13	1,33
AD-1353442.1	43,1	5,9	58,75	26,58	53,92	6,62	86,50	13,94
AD-1353499.1	52,6	8,5	50,86	1,41	60,86	4,25	68,29	32,87
AD-1353469.1	34,2	4,9	26,91	8,25	52,31	12,97	68,94	3,00
AD-1353439.1	40,5	7,0	33,92	5,01	47,72	5,18	59,98	0,64
AD-1353516.1	73,4	2,3	91,54	6,70	96,22	13,84	109,69	16,01
AD-1353486.1	55,2	10,8	69,54	22,45	66,89	15,26	85,60	12,44
AD-1353456.1	36,7	2,3	40,99	2,33	47,06	0,75	77,80	12,27
AD-1353509.1	78,2	15,5	65,05	19,24	79,91	15,99	92,15	6,76
AD-1353479.1	34,1	1,7	59,07	11,65	61,37	12,56	81,86	11,12
AD-1353449.1	37,2	3,1	43,76	2,00	64,46	14,54	94,21	15,51
AD-1353503.1	107,2	12,2	124,19	25,48	129,99	12,55	103,32	5,51
AD-1353473.1	69,5	12,8	81,70	4,74	73,09	4,34	96,57	7,16
AD-1353443.1	56,0	5,3	47,76	1,37	60,14	2,14	78,45	2,90
AD-1353506.1	125,4	15,1	72,10	10,55	98,53	31,92	139,95	25,71
AD-1353476.1	31,1	0,9	52,33	18,02	53,46	8,06	81,81	20,46
AD-1353446.1	33,5	3,9	49,43	19,14	48,57	12,81	89,09	18,37
AD-1353497.1	73,7	15,2	76,17	18,94	110,55	19,54	108,38	14,24
AD-1353467.1	24,1	1,6	68,83	36,91	60,52	9,05	88,11	6,79
AD-1353437.1	26,6	1,3	36,54	18,99	58,73	11,11	78,39	13,30
AD-1353494.1	78,9	18,5	64,78	5,56	80,76	28,61	105,16	8,40
AD-1353464.1	39,2	11,1	43,51	10,28	46,64	1,22	86,15	13,43
AD-1353434.1	25,8	2,3	35,87	7,53	46,49	2,58	88,48	12,93
AD-1353505.1	79,3	14,0	90,37	26,82	88,87	9,99	118,05	27,89
AD-1353475.1	45,8	4,4	81,74	24,42	61,65	9,73	113,65	24,35
AD-1353445.1	33,1	4,6	34,12	2,32	58,71	12,42	76,70	5,84
AD-1353518.1	106,7	9,5	66,77	10,60	101,34	19,91	116,14	13,23
AD-1353490.1	57,6	2,9	65,55	2,51	59,72	1,89	82,32	10,94
AD-1353460.1	43,3	2,2	57,20	17,51	57,83	6,41	81,60	3,42
AD-1353512.1	49,3	2,8	56,05	16,30	73,12	5,01	80,00	12,61
AD-1353482.1	31,8	7,0	41,02	4,08	49,87	13,58	75,30	11,76
AD-1353452.1	22,0	0,8	27,69	6,99	49,18	8,36	64,25	8,77
AD-1353501.1	93,4	14,4	73,05	23,54	91,52	22,64	118,07	3,73
AD-1353471.1	35,3	16,6	55,66	10,36	62,03	8,43	74,30	10,30
AD-1353441.1	42,8	12,1	37,07	2,05	55,05	11,83	87,87	11,35
AD-1353495.1	64,9	6,6	57,36	3,08	76,11	7,59	91,83	2,54
AD-1353465.1	46,1	9,0	52,06	2,82	71,33	9,34	96,77	3,94
AD-1353435.1	26,6	0,6	34,92	2,32	52,83	10,26	75,24	2,38
AD-1353510.1	119,8	18,1	101,24	29,18	93,46	10,24	113,16	12,92
AD-1353480.1	31,4	6,3	39,32	0,42	41,34	14,17	67,02	5,59
AD-1353450.1	34,6	7,4	66,32	23,95	50,20	0,35	73,85	1,29
AD-1353492.1	77,7	10,8	71,56	11,36	77,86	8,02	121,84	4,81
AD-1353462.1	77,9	8,7	61,05	3,21	84,55	11,04	95,78	4,27
AD-1353432.1	53,3	2,4	54,18	15,15	77,02	10,61	91,59	3,58

AD-1353504.1	112,3	16,9	103,54	22,58	96,95	21,25	104,68	1,67
AD-1353474.1	37,3	0,8	45,61	7,93	64,86	13,55	90,57	9,24
AD-1353444.1	34,6	2,7	46,49	12,28	64,50	3,69	90,43	15,39
AD-1353493.1	115,2	3,5	109,69	24,35	115,11	15,22	148,20	6,03
AD-1353463.1	37,4	10,6	39,98	1,58	67,51	13,18	101,55	10,32
AD-1353433.1	41,6	2,6	49,27	11,07	57,69	7,11	85,23	1,77
AD-1353508.1	99,1	18,5	108,35	7,54	119,28	22,06	127,04	26,81
AD-1353478.1	61,3	7,9	80,29	6,74	84,40	5,07	106,24	18,11
AD-1353448.1	46,8	10,5	45,28	0,83	70,79	13,97	93,49	2,61
AD-1353496.1	71,4	11,4	72,67	26,10	75,08	10,38	78,24	0,83
AD-1353466.1	27,1	2,2	41,23	4,27	46,93	8,96	74,57	10,13
AD-1353436.1	34,3	12,7	44,21	16,99	76,15	17,23	100,46	13,86
AD-1353500.1	93,3	10,4	71,79	21,42	90,97	13,97	121,98	8,36
AD-1353470.1	56,5	18,5	68,60	21,85	66,08	16,35	98,20	16,07
AD-1353440.1	42,7	13,9	32,74	2,42	47,72	4,01	87,22	13,60
AD-1334067.3	62,0	5,0	66,03	15,65	104,31	6,24	118,77	15,26
AD-1353488.1	45,4	9,5	54,95	18,87	66,30	5,64	93,92	6,82
AD-1353458.1	49,9	2,7	42,68	4,29	52,79	7,82	86,26	5,91
AD-1334065.3	71,1	12,6	78,09	22,23	84,66	18,18	114,25	13,96
AD-1353487.1	34,9	4,5	66,90	18,73	56,96	8,69	78,72	9,61
AD-1353457.1	38,2	9,3	58,10	28,97	54,23	13,92	72,52	6,80
AD-1353511.1	83,9	11,7	62,66	20,11	82,39	4,29	108,94	17,57
AD-1353481.1	37,4	5,3	33,15	14,70	53,45	6,54	89,49	20,18
AD-1353451.1	36,5	3,0	50,19	3,34	70,69	2,05	89,11	5,24
AD-1353507.1	88,8	24,1	103,80	3,43	118,16	22,78	109,81	8,53
AD-1353477.1	58,1	13,7	71,67	24,75	89,22	12,01	97,98	5,38
AD-1353447.1	35,9	5,8	35,44	0,37	69,83	7,21	93,70	5,60
AD-1353517.1	81,4	27,8	65,25	15,18	87,98	15,64	87,33	5,55
AD-1353489.1	39,1	8,5	48,80	14,60	53,72	2,50	78,25	4,63
AD-1353459.1	36,3	3,0	42,48	5,66	55,07	0,79	88,61	15,57
AD-1353519.1	99,4	27,7	81,48	9,81	93,30	21,44	129,30	24,38
AD-1353491.1	49,6	22,3	68,94	16,28	84,63	0,34	82,41	4,90
AD-1353461.1	36,0	7,6	42,22	11,83	52,71	11,40	75,56	6,49

Пример 3. Скрининг VEGF-A миРНК *in vivo*

В этом примере исследуют эффекты иллюстративных нацеливающих на VEGF-A миРНК для эффективности *in vivo* нокдауна VEGF-A человека у мышей AAV. Первая группа исследуемых иллюстративных нацеливающих на VEGF-A миРНК включает AD-64228, AD-953374, AD-953504, AD-953336, AD-953337, AD-901376, AD-953364, AD-953340, AD-953351, AD-953342, AD-953308, AD-953344, AD-953339 и AD-953363 (обобщены в таблице 12 и на **ФИГ. 1A-1B**). Вторая группа исследуемых иллюстративных нацеливающих на VEGF-A миРНК включала AD-901349, AD-953481, AD-901356, AD-901355, AD-953365, AD-953410, AD-953411, AD-953338, AD-953350, AD-953375, AD-953341, AD-953370, AD-953386, AD-64958 (обобщены в таблице 13 и на **ФИГ. 3A-3B**). Конечная группа исследуемых иллюстративных нацеливающих на VEGF-A миРНК включала AD-1397050, AD-1397051, AD-1397052, AD-1397053, AD-1397054, AD-1397055,

AD-1397056, AD-1397058, AD-1397059, AD-1397060, AD-1397061, AD-1397062, AD-1397064, AD-1397065, AD-1397066, AD-1397067, AD-1397068, AD-1397069 и AD-64958 (обобщены в таблице 14 и на **ФИГ. 5A-5C**).

Таблица 12. Скрининг VEGF-A *in vivo* для однократной дозы с использованием одной группы иллюстративных дуплексов миРНК VEGF-A. В этой таблице в столбце «Наименование дуплекса» представлена числовая часть наименования дуплекса. Наименование дуплекса может содержать суффикс (число после десятичной точки в наименовании дуплекса), который просто обозначает номер партии продукции. Суффикс можно опускать из наименования дуплекса без изменения химической структуры. Например, дуплекс AD-953504.1 в таблице 4A обозначает такой же дуплекс, как AD-953504 в таблице 12.

Наименование дуплекса	**Цепь**	**Мишень**	**Модифицированная последовательность (5'-3')**	**SEQ ID NO**
AD-64228	смысловая	Нет	asascaguGfuUfCfUfugcucuauaaL96	4162
	антисмысловая	mTTR	usUfsauaGfaGfCfaagaAfcAfcuguususu	4163
AD-953504	смысловая	VEGF-A	asasaau(Ahd)gadCadTugcuauucuaL96	1037
	антисмысловая	VEGF-A	VPusdAsgadAudAgcaadTgdTcdTauuuusasu	1167
AD-953308	смысловая	VEGF-A	csascca(Uhd)GfcAfGfAfuuaugcggaaL96	579
	антисмысловая	VEGF-A	VPusUfsccgCfaUfAfaucuGfcAfuggugsasu	709
AD-953336	смысловая	VEGF-A	asasaga(Chd)UfgAfUfAfcagaacgauaL96	518
	антисмысловая	VEGF-A	VPusAfsucgUfuCfUfguauCfaGfucuuuscsc	648
AD-953337	смысловая	VEGF-A	asasgac(Uhd)GfaUfAfCfagaacgaucaL96	522
	антисмысловая	VEGF-A	VPusGfsaucGfuUfCfuguaUfcAfgucuususc	652
AD-953339	смысловая	VEGF-A	gsascug(Ahd)UfaCfAfGfaacgaucgaaL96	528
	антисмысловая	VEGF-A	VPusUfscgaUfcGfUfucugUfaUfcagucsusu	658
AD-953340	смысловая	VEGF-A	ascsuga(Uhd)AfcAfGfAfacgaucgauaL96	517
	антисмысловая	VEGF-A	VPusAfsucgAfuCfGfuucuGfuAfucaguscsu	647
AD-953342	смысловая	VEGF-A	asusaca(Ghd)AfaCfGfAfucgauacagaL96	523
	антисмысловая	VEGF-A	VPusCfsuguAfuCfGfaucgUfuCfuguauscsa	653
AD-953344	смысловая	VEGF-A	csasgaa(Chd)AfgUfCfCfuuaauccagaL96	527
	антисмысловая	VEGF-A	VPusCfsuggAfuUfAfaggaCfuGfuucugsusc	657
AD-953351	смысловая	VEGF-A	asgsugc(Uhd)AfaUfGfUfuauugguguaL96	540
	антисмысловая	VEGF-A	VPusAfscacCfaAfUfaacaUfuAfgcacusgsu	670
AD-953363	смысловая	VEGF-A	gsasgaa(Ahd)GfuGfUfUfuuauauacgaL96	519
	антисмысловая	VEGF-A	VPusCfsguaUfaUfAfaaacAfcUfuucucsusu	649
AD-953364	смысловая	VEGF-A	ascsggu(Ahd)CfuUfAfUfuuaauauccaL96	567
	антисмысловая	VEGF-A	VPusGfsgauAfuUfAfaauaAfgUfaccgusasu	697
AD-901376	смысловая	VEGF-A	ascsggu(Ahd)CfuUfAfUfuuaauauccaL96	4157
	антисмысловая	VEGF-A	VPusGfsgaua(Tgn)uaaauaAfgUfaccgusasu	131
AD-953374	смысловая	VEGF-A	asasaau(Ahd)GfaCfAfUfugcuauucuaL96	553
	антисмысловая	VEGF-A	VPusAfsgaaUfaGfCfaaugUfcUfauuuusasu	683

Таблица 13. Скрининг VEGF-A *in vivo* для однократной дозы с использованием одной группы иллюстративных дуплексов миРНК VEGF-A. В этой таблице в столбце «Наименование дуплекса» представлена числовая часть наименования дуплекса.

Наименование дуплекса может содержать суффикс (число после десятичной точки в наименовании дуплекса), который просто обозначает номер партии продукции. Суффикс можно опускать из наименования дуплекса без изменения химической структуры. Например, дуплекс AD-953481.1 в таблице 4A обозначает такой же дуплекс, как AD-953481 в таблице 13.

Наименование дуплекса	**Цепь**	**Мишень**	**Модифицированная последовательность (5'-3')**	**SEQ ID NO**
AD-64958	смысловая	Нет	asascaguGfuUfCfUfugcucuauaaL96	5003
	антисмысловая	Нет	usUfsauaGfagcaagaAfcAfcuguususu	5004
AD-953481	смысловая	VEGF-A	asgsugc(Uhd)aadTgdTuauugguguaL96	1038
	антисмысловая	VEGF-A	VPusdAscadCcdAauaadCadTudAgcacusgsu	1168
AD-901349	смысловая	VEGF-A	asasgac(Uhd)GfaUfAfCfagaacgaucaL96	4156
	антисмысловая	VEGF-A	VPusGfsaucg(Tgn)ucuguaUfcAfgucuususc	130
AD-953338	смысловая	VEGF-A	asgsacu(Ghd)AfuAfCfAfgaacgaucgaL96	520
	антисмысловая	VEGF-A	VPusCfsgauCfgUfUfcuguAfuCfagucususu	650
AD-953341	смысловая	VEGF-A	csusgau(Ahd)CfaGfAfAfcgaucgauaaL96	532
	антисмысловая	VEGF-A	VPusUfsaucGfaUfCfguucUfgUfaucagsusc	662
AD-901355	смысловая	VEGF-A	csgsaca(Ghd)AfaCfAfGfuccuuaaucaL96	4
	антисмысловая	VEGF-A	VPusGfsauua(Agn)ggacugUfuCfugucgsasu	133
AD-901356	смысловая	VEGF-A	csasgaa(Chd)AfgUfCfCfuuaauccagaL96	3
	антисмысловая	VEGF-A	VPusCfsugga(Tgn)uaaggaCfuGfuucugsusc	132
AD-953350	смысловая	VEGF-A	asascag(Uhd)GfcUfAfAfuguuauuggaL96	524
	антисмысловая	VEGF-A	VPusCfscaaUfaAfCfauuaGfcAfcuguusasa	654
AD-953365	смысловая	VEGF-A	csgsgua(Chd)UfuAfUfUfuaauaucccaL96	552
	антисмысловая	VEGF-A	VPusGfsggaUfaUfUfaaauAfaGfuaccgsusa	682
AD-953370	смысловая	VEGF-A	gscsucu(Chd)UfuAfUfUfuguaccgguaL96	533
	антисмысловая	VEGF-A	VPusAfsccgGfuAfCfaaauAfaGfagagcsasa	663
AD-953375	смысловая	VEGF-A	asasaua(Ghd)AfcAfUfUfgcuauucugaL96	530
	антисмысловая	VEGF-A	VPusCfsagaAfuAfGfcaauGfuCfuauuususa	660
AD-953386	смысловая	VEGF-A	csgsaag(Uhd)GfgUfGfAfaguucauggaL96	541
	антисмысловая	VEGF-A	VPusCfscauGfaAfCfuucaCfcAfcuucgsusg	671
AD-953410	смысловая	VEGF-A	gsasaag(Uhd)GfuUfUfUfauauacgguaL96	585
	антисмысловая	VEGF-A	VPusAfsccgUfaUfAfuaaaAfcAfcuuucsusc	715
AD-953411	смысловая	VEGF-A	gsusuuu(Ahd)UfaUfAfCfgguacuuauaL96	584
	антисмысловая	VEGF-A	VPusAfsuaaGfuAfCfcguaUfaUfaaaacsasc	714

Таблица 14. Скрининг VEGF-A *in vivo* для однократной дозы с использованием одной группы иллюстративных дуплексов миРНК VEGF-A. В этой таблице в столбцах «Наименование дуплекса» и «Наименование цепи» представлена числовая часть наименования дуплекса или цепи. Наименование дуплекса или цепи может содержать суффикс (число после десятичной точки в наименовании дуплекса), который просто обозначает номер партии продукции. Суффикс можно опускать из наименования дуплекса без изменения химической структуры. Например, наименование антисмысловой цепи A-2521293.1 в таблице 10A обозначает такую же антисмысловую цепь, как A-2521293 в

таблице 14.

Наименование дуплекса	Наименование цепи	Цепь	Мишень	SEQ ID NO (модифицированная)	Модифицированная последовательность (5'-3')	Немодифицированная последовательность (5'-3')	SEQ ID NO (немодифицированная)
AD-64958	A-128009	смысловая	Нет	5003	asascaguGfuUfCfUfugcucuauaaL96	AACAGUGUUCUUGCUCUAUAA	5021
	A-126312	антисмысловая	Нет	5004	usUfsauaGfagcaagaAfcAfcuguususu	UUAUAGAGCAAGAACACUGUUUU	5022
AD-1397068	A-1700995	смысловая	VEGF-A	1044	asasgac(Uhd)gadTadCagaacgaucaL96	AAGACUGATACAGAACGAUCA	1304
	A-2521293	антисмысловая	VEGF-A	3901	VPusdGsaudCg(U2p)ucugdTadTcdAgucuususc	UGAUCGUUCUGTATCAGUCUUUC	4081
AD-1397052	A-1701263	смысловая	VEGF-A	10	csusgau(Ahd)CfaGfAfAfcgaucgauaaL96	CUGAUACAGAACGAUCGAUAA	268
	A-2521192	антисмысловая	VEGF-A	3957	VPusUfsaudCg(A2p)ucguucUfgUfaucagsusc	UUAUCGAUCGUUCUGUAUCAGUC	4137
AD-1397050	A-2600337	смысловая	VEGF-A	5005	asusgcagAfuUfAfUfgcgg(Ahd)ucaaaL96	AUGCAGAUUAUGCGGAUCAAA	5023
	A-2521186	антисмысловая	VEGF-A	3936	VPusUfsugdAu(C2p)cgcauaAfuCfugcausgsg	UUUGAUCCGCAUAAUCUGCAUGG	4116
AD-1397051	A-2600338	смысловая	VEGF-A	5006	ascscaggAfaAfGfAfcuga(Uhd)acagaL96	ACCAGGAAAGACUGAUACAGA	5024
	A-2521190	антисмысловая	VEGF-A	3918	VPusCfsuguAfucagucuUfuCfcuggusgsc	UCUGUAUCAGUCUUUCCUGGUGC	4098
AD-1397053	A-2600339	смысловая	VEGF-A	5007	asgsaac(Ahd)GfuCfCfUfuaauccagaaL96	AGAACAGUCCUUAAUCCAGAA	5025
	A-2521200	Антисмысловая	VEGF-A	3924	VPusUfscudGg(A2p)uuaaggAfcUfguucusgsu	UUCUGGAUUAAGGACUGUUCUGU	4104
AD-1397054	A-2600340	смысловая	VEGF-A	5008	asgsauu(Ahd)GfaGfAfGfuuuuauuucaL96	AGAUUAGAGAGUUUUAUUUCA	5026
	A-2282496	антисмысловая	VEGF-A	2640	VPusGfsaaaUfaaaacucUfcUfaaucususc	UGAAAUAAAACUCUCUAAUCUUC	4110
AD-1397055	A-2600341	смысловая	VEGF-A	5009	asasaag(Ahd)GfaAfAfGfuguuuuauaaL96	AAAAGAGAAAGUGUUUUAUAA	5027

	A-2282766	антисмысловая	VEGF-A	2775	VPusUfsauaAfaacacuuUfcUfcuuuuscsu	UUAUAAAACACUUUCUCUUUCU	3673
AD-1397056	A-2600342	смысловая	VEGF-A	5010	asasagagAfaAfGfUfguuu(Uhd)auauaL96	AAAGAGAAAGUGUUUUAUAUA	5028
	A-2282768	антисмысловая	VEGF-A	2776	VPusAfsuauAfaaacacuUfuCfucuuususc	UAUAUAAAACACUUUCUCUUUUC	3674
AD-1397058	A-2600344	смысловая	VEGF-A	5011	csusacagcaCfAfAfcaaa(Uhd)gugaaL96	CUACAGCACAACAAAUGUGAA	5029
	A-2521229	антисмысловая	VEGF-A	3953	VPusdTscadCadTuugudTgUfgcuguagsgsg	UTCACATUUGUTGUGCUGUAGGG	4133
AD-1397059	A-2600345	смысловая	VEGF-A	5012	asasaga(Chd)ugAfUfAfcagaacgauaL96	AAAGACUGAUACAGAACGAUA	5030
	A-2521233	антисмысловая	VEGF-A	3889	VPusdAsucdGudTcugudAuCfagucuuuscsc	UAUCGUTCUGUAUCAGUCUUUCC	4069
AD-1397060	A-2600346	смысловая	VEGF-A	5013	asasgac(Uhd)gaUfAfCfagaacgaucaL96	AAGACUGAUACAGAACGAUCA	5031
	A-2521235	антисмысловая	VEGF-A	3902	VPusdGsaudCg(U2p)ucugdTaUfcagucuususc	UGAUCGUUCUGTAUCAGUCUUUC	5039
AD-1397061	A-2600347	смысловая	VEGF-A	5014	asusacagaaCfGfAfucga(Uhd)acagaL96	AUACAGAACGAUCGAUACAGA	5032
	A-2521239	антисмысловая	VEGF-A	3932	VPusdCsugdTa(U2p)cgaudCgUfucuguauscsg	UCUGTAUCGAUCGUUCUGUAUCG	4112
AD-1397062	A-2600348	смысловая	VEGF-A	5015	csasgaa(Chd)agUfCfCfuuaauccagaL96	CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA	5033
	A-2521245	антисмысловая	VEGF-A	3944	VPusdCsugdGa(U2p)uaagdGaCfuguucugsusc	UCUGGAUUAAGGACUGUUCUGUC	4124
AD-1397064	A-2600350	смысловая	VEGF-A	5016	asusugg(Ahd)uuCfGfCfcauuuuauuaL96	AUUGGAUUCGCCAUUUUAUUA	5034
	A-2521257	антисмысловая	VEGF-A	3938	VPusdAsaudAadAauggdCgAfauccaaususc	UAAUAAAAUGGCGAAUCCAAUUC	4118
AD-1397065	A-2600351	смысловая	VEGF-A	5017	gsasuucgccAfUfUfuuau(Uhd)uucaL96	GAUUCGCCAUUUUAUUUUUCA	5035
	A-2521259	антисмысловая	VEGF-A	3965	VPusdGsaadAadAuaaadAuGfgcgaaucscsg	UGAAAAAUAAAAUGGCGAAUCCG	4145

AD-1397066	A-2600352	смысловая	VEGF-A	5018	gsasgaa(Ahd)guGfUfUfuuauauacgaL96	GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA	5036
	A-2521271	антисмысловая	VEGF-A	3962	VPusdCsgudAudAuaaadAcAfcuuucucsusu	UCGUAUAUAAAACACUUUCUCUU	4142
AD-1397067	A-2600353	смысловая	VEGF-A	5019	gsusguu(Uhd)uaUfAfUfacgguacuuaL96	GUGUUUUAUAUACGGUACUUA	5037
	A-2521275	антисмысловая	VEGF-A	3971	VPusdAsagdTadCcguadTaUfaaaacacsusu	UAAGTACCGUATAUAAAACACUU	4151
AD-1397069	A-2600354	смысловая	VEGF-A	5020	asgsauu(Ahd)gadGadGuuuuauucaL96	AGAUUAGAGAGUUUUAUUUCA	5038
	A-2521319	антисмысловая	VEGF-A	3928	VPusdGsaadAudAaaacdTcdTcdTaaucususc	UGAAAUAAAACTCTCTAAUCUUC	4108

Экспериментальные способы

AAV вектор, несущий VEGF-A *Homo sapiens*, инъецировали самкам мышей C57BL/6 в возрасте 6-8 недель (2×10^{11} вирусных частиц/мышь), и через 14 суток после введения AAV, выбранную миРНК или контрольное средство подкожно инъецировали при 3 мг/кг мышам (n=3 на группу). Мышей умерщвляли, и их печень оценивали по уровню мРНК VEGF-A через 14 суток после инъекции миРНК или контроля.

Результаты

В таблице 15 и на **ФИГ. 2** показаны результаты скрининга *in vivo* с использованием дуплексов миРНК, соответствующих последовательностей миРНК в таблице 12. Из дуплексов миРНК, оцененных *in vivo* в таблице 15, для 2 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 60%, для 4 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 50%, для 9 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 40%, для 11 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30%, и для 13 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 15%.

Таблица 15. Эффективность иллюстративных миРНК VEGF-A у мышей. В этой таблице в столбце «Наименование дуплекса» представлена числовая часть наименования дуплекса, с суффиксом (числом после десятичной точки в наименовании дуплекса), который просто обозначает номер партии продукции. Суффикс можно опускать из наименования дуплекса без изменения химической структуры. Например, дуплекс AD-953504 в таблице 12 обозначает такой же дуплекс, как AD-953504.2 в таблице 15.

Дуплекс (введенный при 3 мг/кг)	**Сутки 14 после обработки**	
	% оставшейся мРНК VEGF-A	**Ст. откл.**
PBS	101,85	21,59
Наивные	106,47	14,34
AD-64228.39	62,99	16,53
AD-901376.2	72,86	10,62
AD-953308.2	81,89	34,49
AD-953336.2	51,31	16,11
AD-953337.2	44,93	5,57

AD-953339.2	58,33	25,29
AD-953340.2	33,05	18,66
AD-953342.2	35,97	8,19
AD-953344.2	56,71	14,45
AD-953351.2	43,75	29,11
AD-953363.2	52,28	10,56
AD-953364.2	69,25	10,87
AD-953374.2	59,51	18,65
AD-953504.2	63,66	10,61

В таблице 16 и на **ФИГ. 4** показаны результаты скрининга *in vivo*, где дуплексы миРНК соответствуют последовательностям миРНК в таблице 13. Из дуплексов миРНК, оцененных *in vivo* в таблице 16, для 3 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 70%, для 6 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 60%, для 9 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 50%, для 12 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 40%, и для 13 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30%.

Таблица 16. Эффективность иллюстративных миРНК VEGF-A у мышей. В этой таблице в столбце «Наименование дуплекса» представлена числовая часть наименования дуплекса с суффиксом (числом после десятичной точки в наименовании дуплекса), который просто обозначает номер партии продукции. Суффикс можно опускать из наименования дуплекса без изменения химической структуры. Например, дуплекс AD-901349 в таблице 13 обозначает такой же дуплекс, как AD-901349.1 в таблице 16.

Дуплекс (введенный при 3 мг/кг)	**Сутки 14 после обработки**	
	% оставшейся мРНК VEGF-A	**Ст. откл.**
PBS	102,2	24,0
Наивные	56,8	8,9
AD-901349.1	26,4	14,1
AD-953481.1	22,6	26,2
AD-901356.1	34,5	6,4
AD-901355.1	43,0	4,4
AD-953365.1	60,5	3,3
AD-953410.1	38,8	16,4
AD-953411.1	56,2	10,5
AD-953338.1	58,1	5,6
AD-953350.1	42,0	2,5
AD-953375.1	45,6	6,1
AD-953341.1	30,1	12,4
AD-953370.1	28,3	8,5
AD-953386.1	52,9	13,3
AD-64958 (ELF8 TTR контроль)	57,1	6,1

В таблице 17 и на **ФИГ. 6** показаны результаты скрининга *in vivo*, где дуплексы миРНК соответствуют последовательностям миРНК в таблице 14. Из дуплексов миРНК, оцененных *in vivo* в таблице 17, для 5 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 40%, для 10 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 30%, для 15 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 20%, и для 17 достигнут нокдаун VEGF-A ≥ 10%.

Таблица 17. Эффективность иллюстративных миРНК VEGF-A у мышей. В этой

таблице в столбце «Наименование дуплекса» представлена числовая часть наименования дуплекса с суффиксом (числом после десятичной точки в наименовании дуплекса), который просто обозначает номер партии продукции. Суффикс можно опускать из наименования дуплекса без изменения химической структуры. Например, дуплекс AD-1397050 в таблице 14 обозначает такой же дуплекс, как AD-1397050.2 в таблице 17.

Дуплекс (введенный при 3 мг/кг)	**Сутки 14 после обработки**	
	% оставшейся мРНК VEGF-A	**Ст. откл.**
PBS	89,7	45,3
Наивные	100,0	17,4
AD-1397050.2	50,1	15,3
AD-1397051.2	76,7	28,9
AD-1397052.2	63,6	19,6
AD-1397053.2	50,9	15,6
AD-1397054.2	53,0	12,1
AD-1397055.2	84,4	32,4
AD-1397056.2	59,2	23,8
AD-1397058.2	77,5	20,7
AD-1397059.2	77,1	13,4
AD-1397060.2	68,9	6,8
AD-1397061.2	58,2	12,9
AD-1397062.2	68,7	12,0
AD-1397064.2	62,9	6,7
AD-1397065.2	85,2	29,9
AD-1397066.2	77,7	8,7
AD-1397067.2	93,5	37,3
AD-1397068.2	62,0	15,7
AD-1397069.2	76,9	26,1
AD-64958.100	66,0	2,6

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии фактора роста эндотелия сосудов A (VEGF-A), где средство на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, формирующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A и 18B, и где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 несовпадениями, из смысловой последовательности, перечисленной в любой из таблиц 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 8A, 8B, 10A, 10B, 12, 13, 14, 18A, и 18B, которая соответствует антисмысловой последовательности.

2. Средство на основе дцРНК по п.1, где часть смысловой цепи представляет собой часть в пределах нуклеотидов 1855-1875, 1858-1878, 2178-2198, 2181-2201, 2944-2964, 2946-2966, 2952-2972, 3361-3381, или 3362-3382 из SEQ ID NO: 1.

3. Средство на основе дцРНК по п.1 или 2, где часть смысловой цепи представляет собой часть в пределах смысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1020574 (CGACAGAACAGUCCUUAAUCA (SEQ ID NO: 4200)), AD-901094 (CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA (SEQ ID NO: 4201)), AD-1020575 (CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA (SEQ ID NO: 4202)), AD-901100 (AACAGUGCUAAUGUUAUUGGA (SEQ ID NO: 4203)), AD-901101 (AGUGCUAAUGUUAUUGGUGUA (SEQ ID NO: 4204)), AD-901113 (GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA (SEQ ID NO: 4205)), AD-901123 (AAAAUAGACAUUGCUAUUCUA (SEQ ID NO: 4206)), AD-901124 (AAAUAGACAUUGCUAUUCUGA (SEQ ID NO: 4207)), AD-901158 (GAAAGUGUUUUAUAUACGGUA (SEQ ID NO: 4208)), AD-901159 (GUUUUAUAUACGGUACUUAUA (SEQ ID NO: 4209)), AD-1020573 (AGUGCUAATGTUAUUGGUGUA (SEQ ID NO: 4210)) или AD-1023143 (AAAAUAGACATUGCUAUUCUA (SEQ ID NO: 4211)).

4. Средство на основе дцРНК по любому из пп. 1-3, где часть смысловой цепи представляет собой смысловую цепь, выбранную из смысловых цепей из AD-1020574 (CGACAGAACAGUCCUUAAUCA (SEQ ID NO: 4200)), AD-901094 (CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA (SEQ ID NO: 4201)), AD-1020575 (CAGAACAGUCCUUAAUCCAGA (SEQ ID NO: 4202)), AD-901100 (AACAGUGCUAAUGUUAUUGGA (SEQ ID NO: 4203)), AD-901101 (AGUGCUAAUGUUAUUGGUGUA (SEQ ID NO: 4204)), AD-901113 (GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA (SEQ ID NO: 4205)), AD-901123 (AAAAUAGACAUUGCUAUUCUA (SEQ ID NO: 4206)), AD-901124 (AAAUAGACAUUGCUAUUCUGA (SEQ ID NO: 4207)), AD-901158

(GAAAGUGUUUUAUAUACGGUA (SEQ ID NO: 4208)), AD-901159 (GUUUUAUAUACGGUACUUAUA (SEQ ID NO: 4209)), AD-1020573 (AGUGCUAATGTUAUUGGUGUA (SEQ ID NO: 4210)) или AD-1023143 (AAAAUAGACATUGCUAUUCUA (SEQ ID NO: 4211)).

5. дцРНК по любому из пп. 1-4, где часть антисмысловой цепи представляет собой часть в пределах антисмысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1020574 (UGAUUAAGGACUGUUCUGUCGAU (SEQ ID NO: 4212)), AD-901094 (UCUGGAUUAAGGACUGUUCUGUC (SEQ ID NO: 4213)), AD-1020575 (UCUGGATUAAGGACUGUUCUGUC (SEQ ID NO: 4214)), AD-901100 (UCCAAUAACAUUAGCACUGUUAA (SEQ ID NO: 4215)), AD-901101 (UACACCAAUAACAUUAGCACUGU (SEQ ID NO: 4216)), AD-901113 (UCGUAUAUAAAACACUUUCUCUU (SEQ ID NO: 4217)), AD-901123 (UAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUAU (SEQ ID NO: 4218)), AD-901124 (UCAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUA (SEQ ID NO: 4219)), AD-901158 (UACCGUAUAUAAAACACUUUCUC (SEQ ID NO: 4220)), AD-901159 (UAUAAGUACCGUAUAUAAAACAC (SEQ ID NO: 4221)), AD-1020573 (UACACCAAUAACATUAGCACUGU (SEQ ID NO: 4222)) или AD-1023143 (UAGAAUAGCAATGTCTAUUUUAU (SEQ ID NO: 4223)).

6. дцРНК по любому из пп. 1-5, где часть антисмысловой цепи представляет собой антисмысловую цепь, выбранную из антисмысловых цепей из AD-1020574 (UGAUUAAGGACUGUUCUGUCGAU (SEQ ID NO: 4212)), AD-901094 (UCUGGAUUAAGGACUGUUCUGUC (SEQ ID NO: 4213)), AD-1020575 (UCUGGATUAAGGACUGUUCUGUC (SEQ ID NO: 4214)), AD-901100 (UCCAAUAACAUUAGCACUGUUAA (SEQ ID NO: 4215)), AD-901101 (UACACCAAUAACAUUAGCACUGU (SEQ ID NO: 4216)), AD-901113 (UCGUAUAUAAAACACUUUCUCUU (SEQ ID NO: 4217)), AD-901123 (UAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUAU (SEQ ID NO: 4218)), AD-901124 (UCAGAAUAGCAAUGUCUAUUUUA (SEQ ID NO: 4219)), AD-901158 (UACCGUAUAUAAAACACUUUCUC (SEQ ID NO: 4220)), AD-901159 (UAUAAGUACCGUAUAUAAAACAC (SEQ ID NO: 4221)), AD-1020573 (UACACCAAUAACATUAGCACUGU (SEQ ID NO: 4222)) или AD-1023143 (UAGAAUAGCAATGTCTAUUUUAU (SEQ ID NO: 4223)).

7. дцРНК по любому из пп. 1-6, где смысловая цепь и антисмысловая цепь содержат нуклеотидные последовательности из спаренных смысловой цепи и антисмысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1020574 (SEQ ID NO: 4200 и 4212), AD-901094 (SEQ ID NO: 4201 и 4213), AD-1020575 (SEQ ID NO: 4202 и 4214), AD-901100 (SEQ ID NO: 4203 и 4215), AD-901101 (SEQ ID NO: 4204 и 4216), AD-901113 (SEQ ID NO: 4205 и 4217), AD-901123 (SEQ ID NO: 4206 и 4218), AD-901124 (SEQ ID NO: 4207 и 4219), AD-901158 (SEQ ID NO: 4208 и 4220), AD-901159 (SEQ ID NO: 4209 и 4221), AD-1020573 (SEQ ID NO: 4210 и 4222) или AD-1023143 (SEQ ID NO: 4211 и 4223).

8. Средство на основе дцРНК по любому из пп. 1-7, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность из антисмысловой последовательности, перечисленной в таблице 18A, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность из смысловой последовательности, перечисленной в таблице 18A, которая соответствует антисмысловой последовательности.

9. Средство на основе дцРНК по любому из пп. 1-8, где средство на основе дцРНК представляет собой AD-1020574, AD-901094, AD-1020575, AD-901100, AD-901101, AD-901113, AD-901123, AD-901124, AD-901158, AD-901159, AD-1020573 или AD-1023143.

10. Средство на основе дцРНК по любому из пп. 1-9, где по меньшей мере одна из смысловой цепи и антисмысловой цепи является конъюгированной с одной или несколькими липофильными группами.

11. Средство на основе дцРНК по п.10, где липофильная группа является конъюгированной посредством линкера или носителя.

12. Средство на основе дцРНК по п.10 или 11, где одна или несколько липофильных групп являются конъюгированными с одним или несколькими внутренними положениями по меньшей мере на одной цепи.

13. Средство на основе дцРНК по п.12, где одна или несколько липофильных групп являются конъюгированными с одним или несколькими внутренними положениями по меньшей мере на одной цепи, посредством линкера или носителя.

14. Средство на основе дцРНК по любому из пп. 10-13, где липофильная группа представляет собой алифатическое, алициклическое или полиалициклическое соединение.

15. Средство на основе дцРНК по п.14, где липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную C16 углеводородную цепь.

16. Средство на основе дцРНК по любому из пп. 10-15, где липофильная группа является конъюгированной посредством носителя, который заменяет один или несколько нуклеотид(ов) во внутреннем положении(ях) или двухцепочечной области.

17. Средство на основе дцРНК по любому из пп. 10-15, где липофильная группа является конъюгированной со смысловой цепью или антисмысловой цепью посредством линкера, содержащего эфир, тиоэфир, мочевину, карбонат, амин, амид, малеинимид-тиоэфир, дисульфид, фосфодиэфир, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции или карбамат.

18. Средство на основе дцРНК по любому из пп. 10-16, где липофильная группа является конъюгированной с нуклеиновым основанием, группой сахара или межнуклеозидной связью.

19. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих пп., где средство на основе дцРНК содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

20. Средство на основе дцРНК по п.19, где не более пяти из нуклеотидов смысловой цепи и не более пяти из нуклеотидов антисмысловой цепи представляют собой немодифицированные нуклеотиды.

21. Средство на основе дцРНК по п.19, где все из нуклеотидов смысловой цепи и все

из нуклеотидов антисмысловой цепи содержат модификацию.

22. Средство на основе дцРНК по любому из пп. 19-21, где по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезокси-нуклеотида, 3'-концевого дезокси-тиминового (dT) нуклеотида, 2'-О-метил модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, запертого нуклеотида, незапертого нуклеотида, конформационно ограниченного нуклеотида, конформационно ограниченного этилом нуклеотида, лишенного азотистого основания нуклеотида, 2'-амино-модифицированного нуклеотида, 2'-О-аллил-модифицированного нуклеотида, 2'-С-алкил-модифицированного нуклеотида, 2'-метоксиэтил-модифицированного нуклеотида, 2'-О-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолино-нуклеотида, фосфорамидата, содержащего неприродное основание нуклеотида, тетрагидропиран-модифицированного нуклеотида, 1,5-ангидрогексит-модифицированного нуклеотида, циклогексенил-модифицированного нуклеотида, нуклеотида, содержащего фосфоротиоатную группу, нуклеотида, содержащего метилфосфонатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-фосфат, нуклеотида, содержащего миметик 5'-фосфата, гликоль-модифицированного нуклеотида и 2-О-(N-метилацетамид)-модифицированного нуклеотида; и их комбинаций.

23. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих пп., где по меньшей мере одна цепь содержит выступающий 3'-конец по меньшей мере из 2 нуклеотидов.

24. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих пп., где двухцепочечная область имеет длину 15-30 пар нуклеотидов.

25. Средство на основе дцРНК по п.24, где двухцепочечная область имеет длину 17-23 пар нуклеотидов.

26. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих пп., где каждая цепь имеет 19-30 нуклеотидов.

27. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих пп., где средство содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь.

28. Средство на основе дцРНК по любому из пп. 10-27, дополнительно содержащее нацеливающий лиганд, например, лиганд, нацеливающий на ткань глаза.

29. Средство на основе дцРНК по п.28, где ткань глаза представляет собой пигментный эпителий сетчатки (RPE) или хориоидную ткань, например, сосуд хориоида.

30. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих пп., дополнительно содержащее фосфат или миметик фосфата на 5'-конце антисмысловой цепи.

31. Средство на основе дцРНК по п.30, где миметик фосфата представляет собой 5'-винилфосфонат (VP).

32. Средство на основе дцРНК по любому из предшествующих пп., содержащее:

(i) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4164, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4176;

(ii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1465, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4177;

(iii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1466, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4178;

(iv) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1467, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4179;

(v) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1468, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4180;

(vi) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1469, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4181;

(vii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1470, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4182;

(viii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1471, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4183;

(ix) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1472, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4184;

(x) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1473, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4185;

(xi) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1474, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4186; или

(xii) смысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 1475, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность и все модификации из SEQ ID NO: 4187.

33. Клетка, содержащая средство на основе дцРНК по любому из пп. 1-32.

34. Фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии VEGF-A, содержащая средство на основе дцРНК по любому из пп. 1-32.

35. Способ ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке, включающий:

(a) приведение клетки в контакт с средством на основе дцРНК по любому из пп. 1-32 или фармацевтической композицией по п.34; и

(b) поддержание клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного

для уменьшения уровней мРНК VEGF-A, белка VEGF-A или как мРНК, так и белка VEGF-A, таким образом, ингибирования экспрессии VEGF-A в клетке.

36. Способ по п.35, где клетка находится в организме субъекта.

37. Способ по п.36, где субъект представляет собой человека.

38. Способ по п.37, где у субъекта было диагностировано ассоциированное с VEGF-A нарушение, например, влажная связанная с возрастом дегенерация желтого пятна (влажная AMD), диабетическая ретинопатия (DR), диабетический отек желтого пятна (DME), окклюзия вены сетчатки (RVO), отек желтого пятна после окклюзии вены сетчатки (MEfRVO), ретинопатия недоношенных (ROP) или миопическая хориоидальная неоваскуляризация (mCNV).

39. Способ лечения субъекта, у которого диагностировано ассоциированное с VEGF-A нарушение, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества средства на основе дцРНК по любому из пп. 1-23 или фармацевтической композиции по п.25, таким образом, лечение нарушения.

40. Способ по п.39, где ассоциированное с VEGF-A нарушение представляет собой ангиогенное офтальмологическое нарушение.

41. Способ по п.40, где ангиогенное офтальмологическое нарушение выбрано из группы, состоящей из AMD, DR, DME, RVO, MEfRVO, ROP и mCNV.

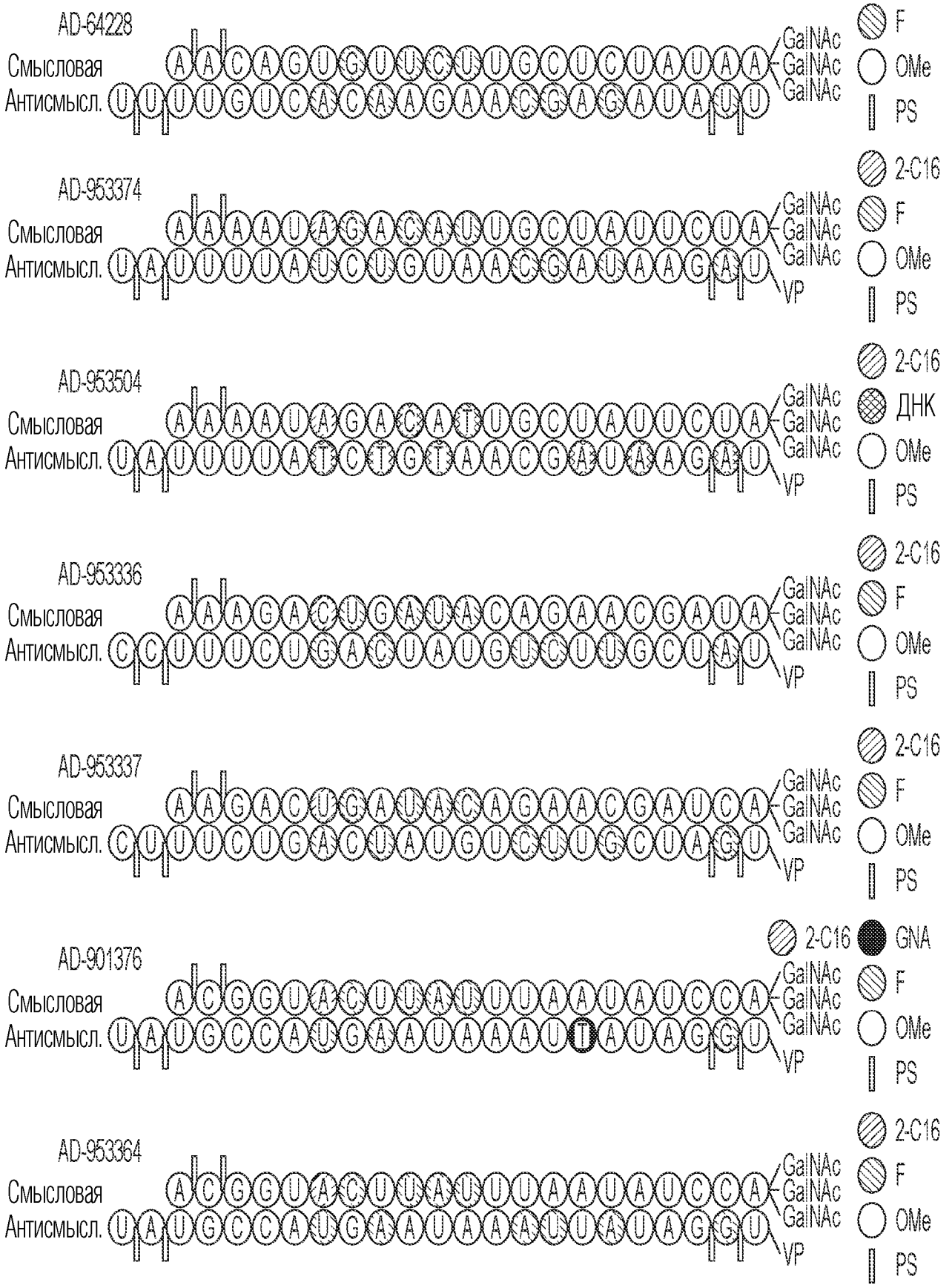
42. Способ по любому из пп. 39-41, где лечение включает облегчение по меньшей мере одного признака или симптома нарушения.

43. Способ по любому из пп. 39-42, где лечение включает (a) ингибирование ангиогенез; (b) ингибирование или уменьшение экспрессии или активности VEGF-A; (c) ингибирование хориоидальной неоваскуляризации; (d) ингибирования роста новых кровеносных сосудов в хориокапилляре; (e) уменьшение толщины сетчатки; (f) увеличение остроты зрения; или (g) уменьшение внутриглазного воспаления.

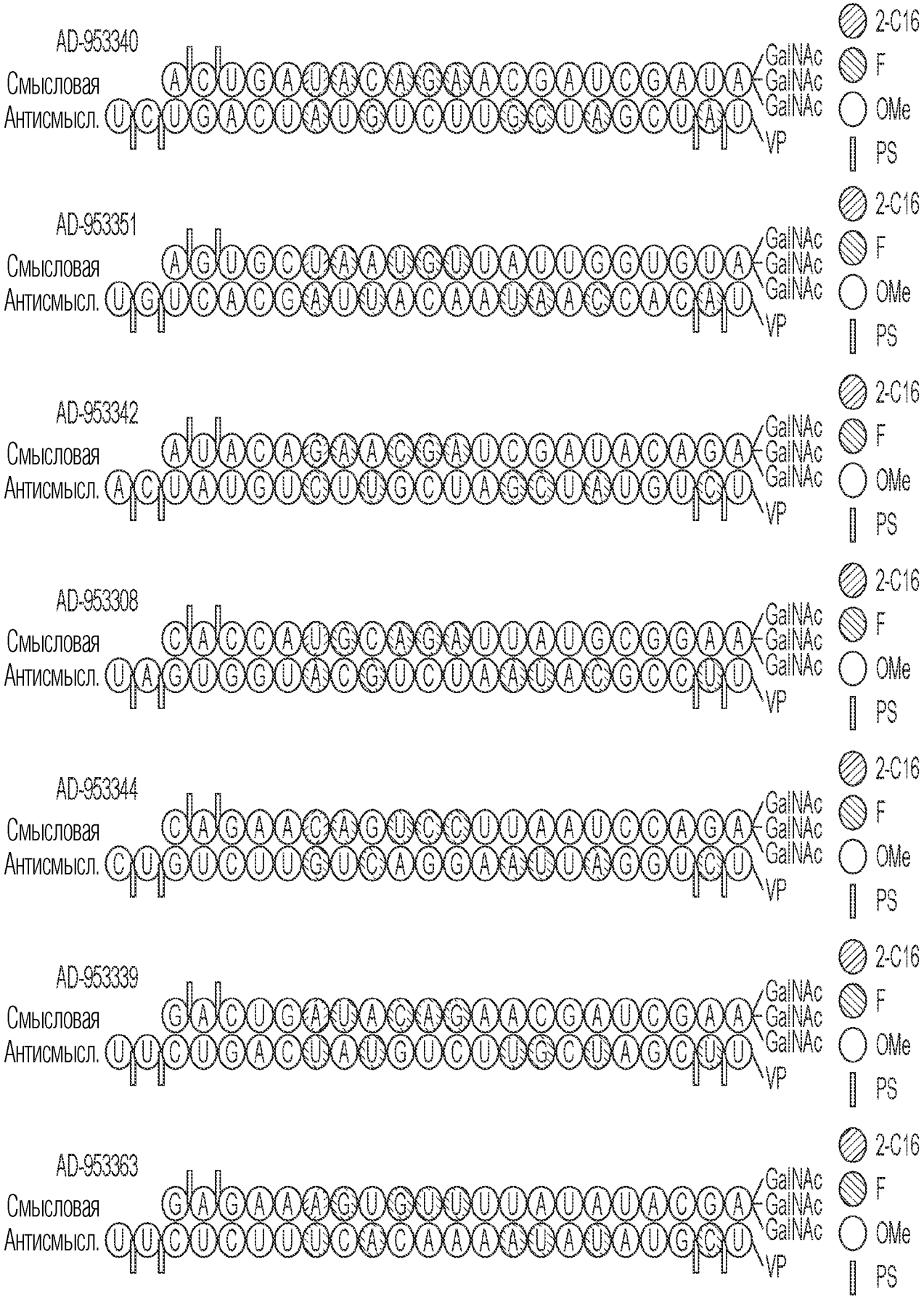
44. Способ по любому из пп. 36-43, где средство на основе дцРНК вводят субъекту внутриглазным способом, внутривенно или местно.

45. Способ по п.44, где внутриглазное введение включает введение в стекловидное тело (например, инъекцию в стекловидное тело), транссклеральное введение (например, транссклеральную инъекцию), субконъюнктивальное введение (например, субконъюнктивальную инъекцию), ретробульбарное введение (например, ретробульбарную инъекцию), внутрикамерное введение (например, внутрикамерную инъекцию) или субретинальное введение (например, субретинальную инъекцию).

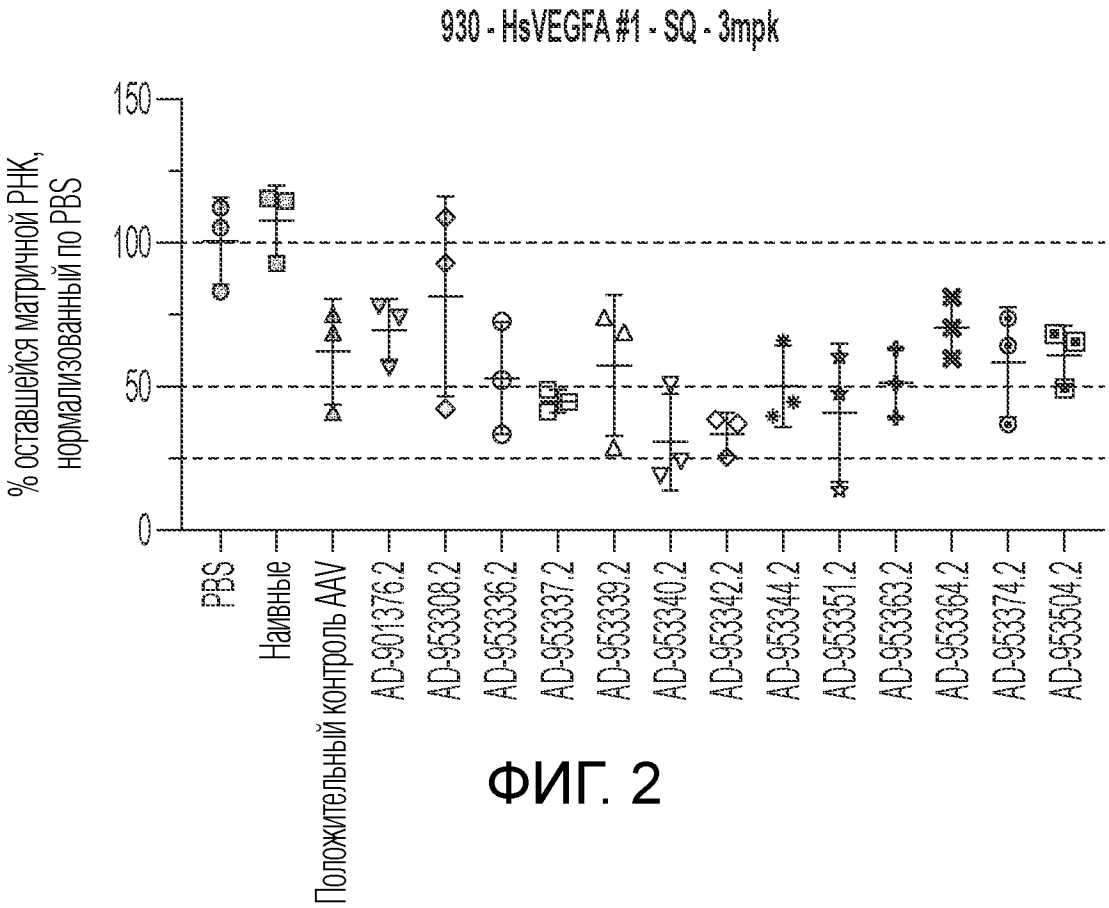
46. Способ по любому из пп. 36-45, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного средства или подвергание терапии, подходящей для лечения или предотвращения ассоциированного с VEGF-A нарушения (например, одно или несколько из фотодинамической терапии, фотокоагуляционной терапии, стероидного, нестероидного противовоспалительного средства, средства против VEGF-A или витрэктомии).


AD-64228
Смысловая
Антисмысл.
AAGCAGUGUUCUUGCUCUAUAA
UUUUGUCACAAGAACGAGAUAUU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
F
OMe
PS
AD-953374
Смысловая
Антисмысл.
AAAAUAGACAUUGCUAUUCUA
UAUUUUAUCUGUAACGAUAAGAU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
OMe
PS
AD-953504
Смысловая
Антисмысл.
AAAAUAGACATUGCUAUUCUA
UAUUUUATCTGTAACGAUAAGAU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
ДНК
OMe
PS
AD-953336
Смысловая
Антисмысл.
AAAGACUGAUACAGAACGAUA
CCUUUCUGACUAUGUCUUGCUAU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
OMe
PS
AD-953337
Смысловая
Антисмысл.
AAGACUGAUACAGAACGAUCA
CUUUCUGACUAUGUCUUGCUAGU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
OMe
PS
AD-901376
Смысловая
Антисмысл.
ACGGUACUUAUUUAAUAUCCA
UAUGCCAUGAAUAAAUIAUAGGU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
GNA
F
OMe
PS
AD-953364
Смысловая
Антисмысл.
ACGGUACUUAUUUAAUAUCCA
UAUGCCAUGAAUAAAUUAUAGGU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
OMe
PS

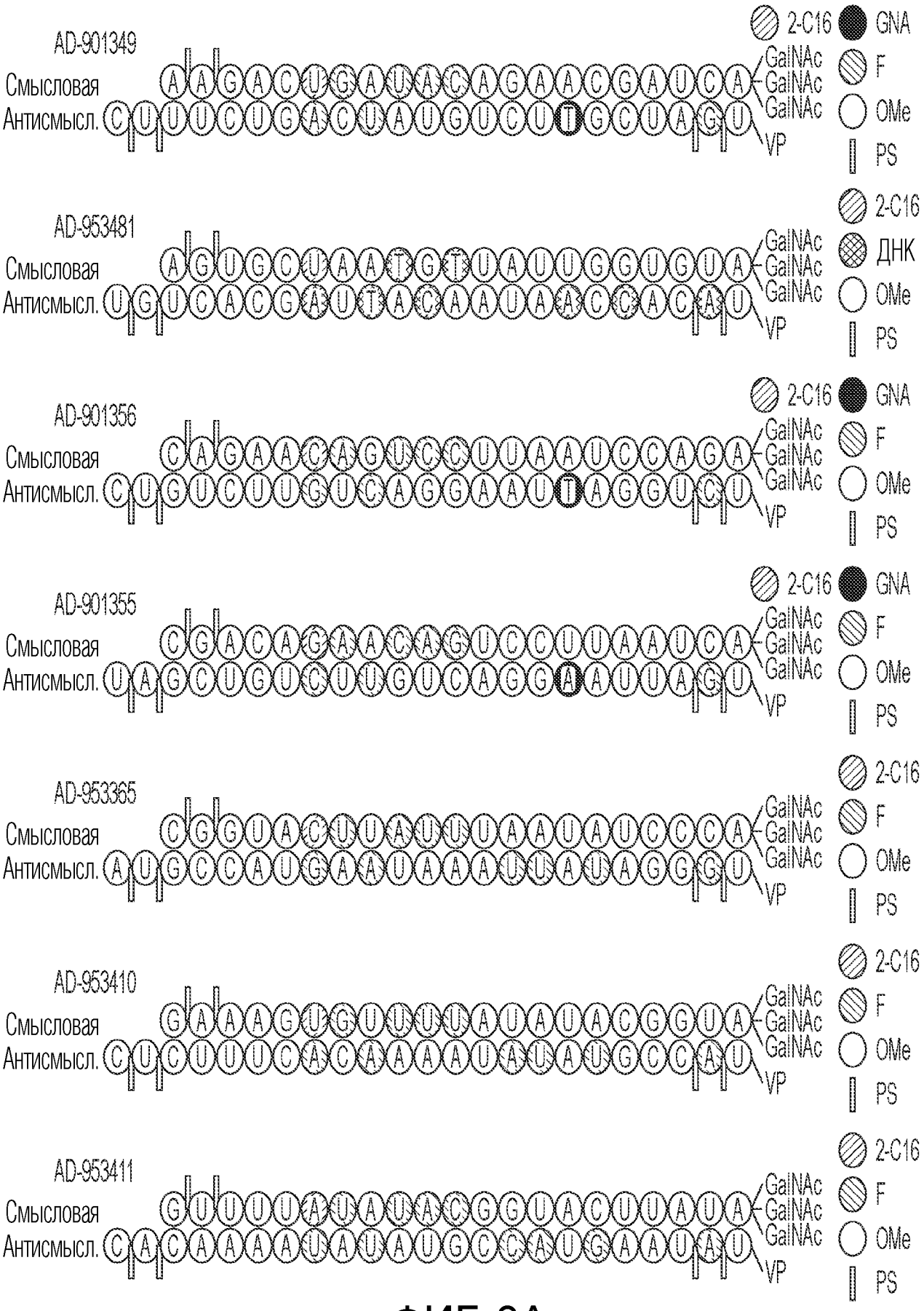
ФИГ. 1A


AD-953340
Смысловая
Антисмысл.
ACUGAUACAGAACGAUCGAUA
UCUGACUAUGUCUUGCUAGCUAU
AD-953351
Смысловая
Антисмысл.
AGUGCUAAUGUUAUUGGUGUA
UGUCACGAUUACAAUAACCACAU
AD-953342
Смысловая
Антисмысл.
AUACAGAACGAUCGAUACAGA
ACUAUGUCUUGCUAGCUAUGUCU
AD-953308
Смысловая
Антисмысл.
CACCAUGCAGAUUAUGCGGAA
UAGUGGUACGUCUAAUACGCCUU
AD-953344
Смысловая
Антисмысл.
CAGAACAAGUCCUUAAUCCAGA
CUGUCUUGUCAGGAAUUAGGUCU
AD-953339
Смысловая
Антисмысл.
GACUGAUACAGAACGAUCGAA
UUCUGACUAUGUCUUGCUAGCUU
AD-953363
Смысловая
Антисмысл.
GAGAAAGUGUUUAUAUACGA
UUCUCUUUCACAAAAAUAUAUGCU
GalNAc
VP
2-C16
F
OMe
PS

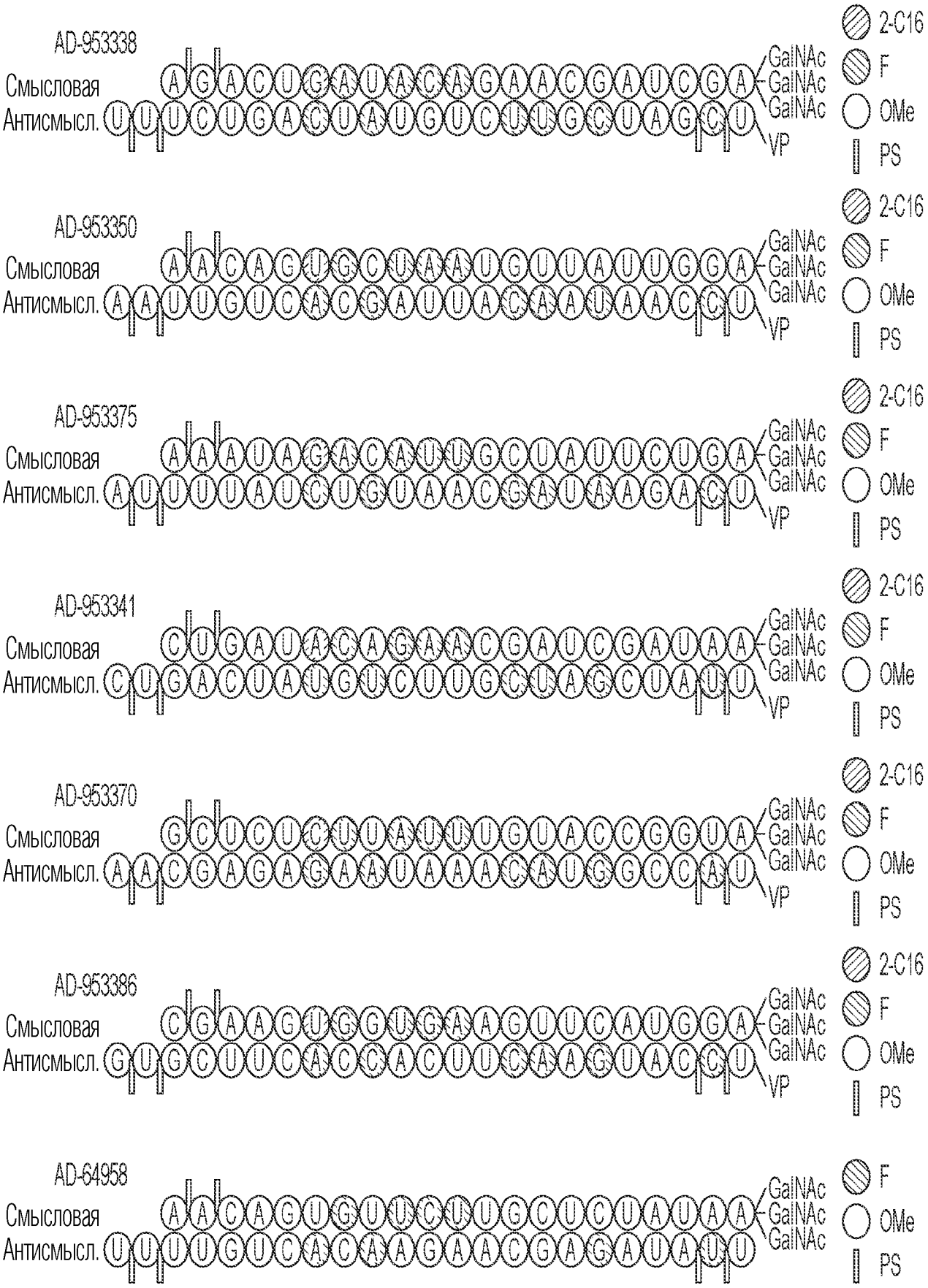
ФИГ. 1B


930 - HsVEGFA #1 - SQ - 3mpk
% оставшейся матричной РНК, нормализованный по PBS
150
100
50
0
PBS
Наивные
Положительный контроль AAV
AD-901376.2
AD-953308.2
AD-953336.2
AD-953337.2
AD-953339.2
AD-953340.2
AD-953342.2
AD-953344.2
AD-953351.2
AD-953363.2
AD-953364.2
AD-953374.2
AD-953504.2

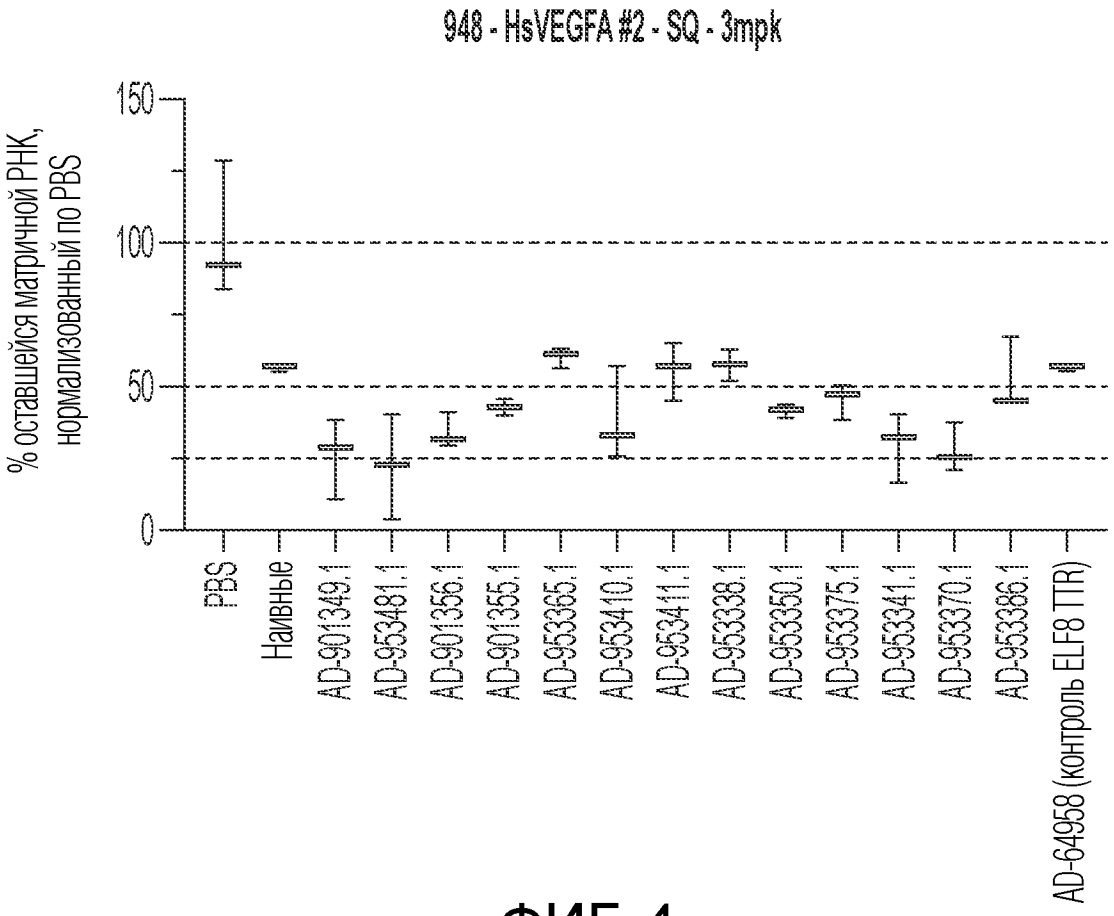
ФИГ. 2


AD-901349
Смысловая
Антисмысл.
AD-953481
Смысловая
Антисмысл.
AD-901356
Смысловая
Антисмысл.
AD-901355
Смысловая
Антисмысл.
AD-953365
Смысловая
Антисмысл.
AD-953410
Смысловая
Антисмысл.
AD-953411
Смысловая
Антисмысл.
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
GNA
F
OMe
PS
ДНК

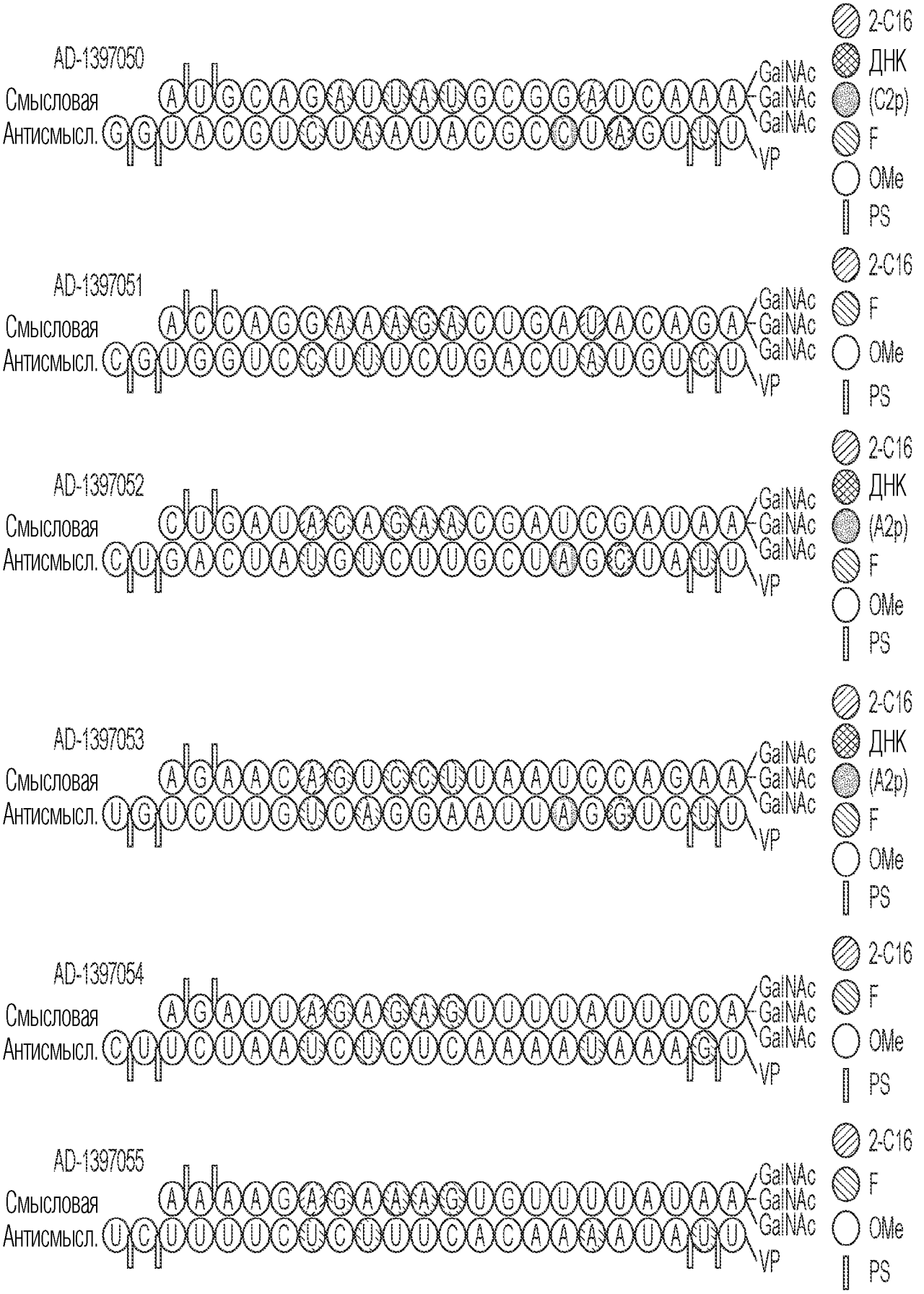
ФИГ. 3А


AD-953338
Смысловая
Антисмысл.
AD-953350
Смысловая
Антисмысл.
AD-953375
Смысловая
Антисмысл.
AD-953341
Смысловая
Антисмысл.
AD-953370
Смысловая
Антисмысл.
AD-953386
Смысловая
Антисмысл.
AD-64958
Смысловая
Антисмысл.
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
OMe
PS

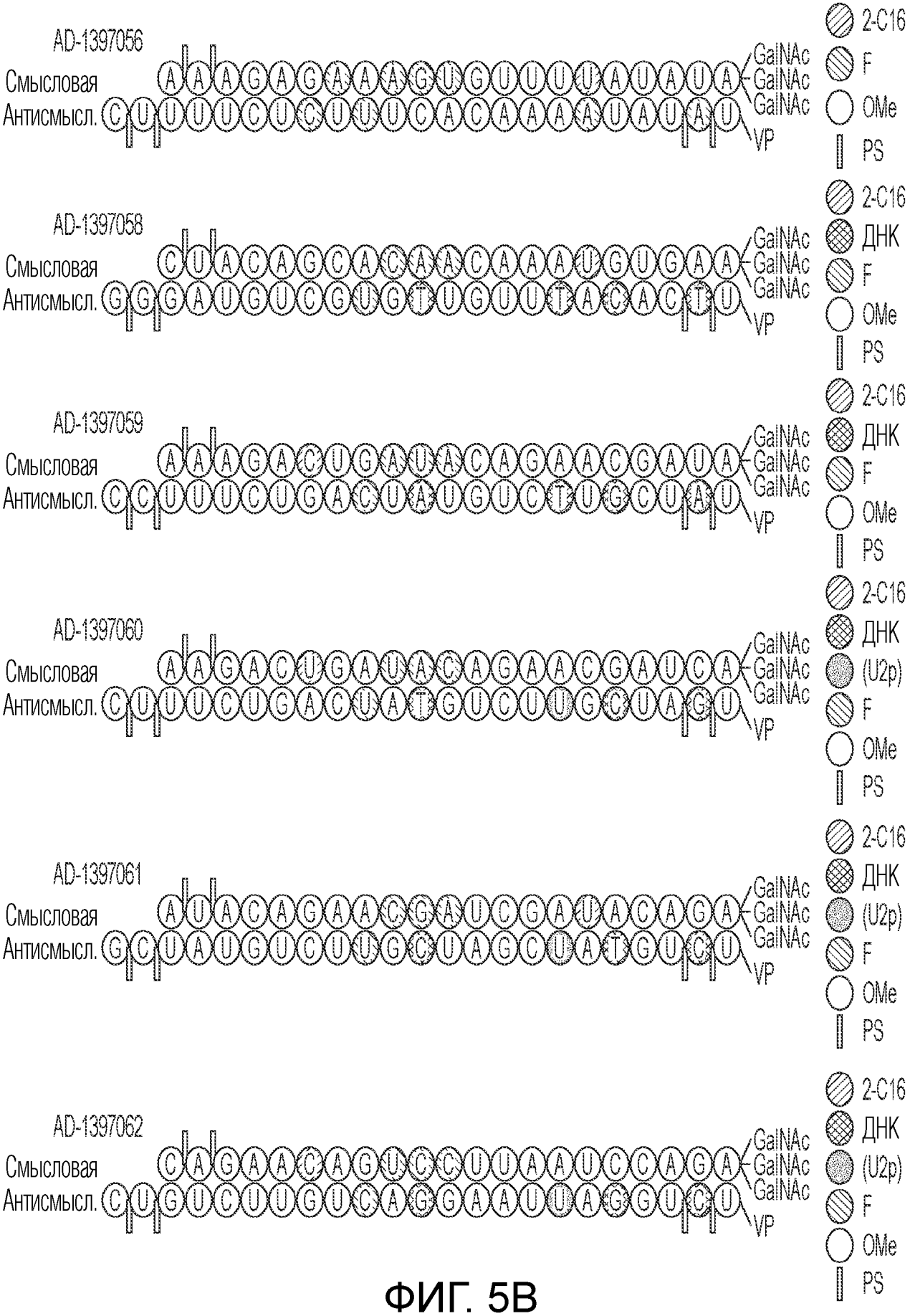
ФИГ. 3B


948 - HsVEGFA #2 - SQ - 3mpk
% оставшейся матричной РНК, нормализованный по PBS
150
100
50
0
PBS
Наивные
AD-901349.1
AD-953481.1
AD-901356.1
AD-901355.1
AD-953365.1
AD-953410.1
AD-953411.1
AD-953338.1
AD-953350.1
AD-953375.1
AD-953341.1
AD-953370.1
AD-953386.1
AD-64958 (контроль ELF8 TTR)

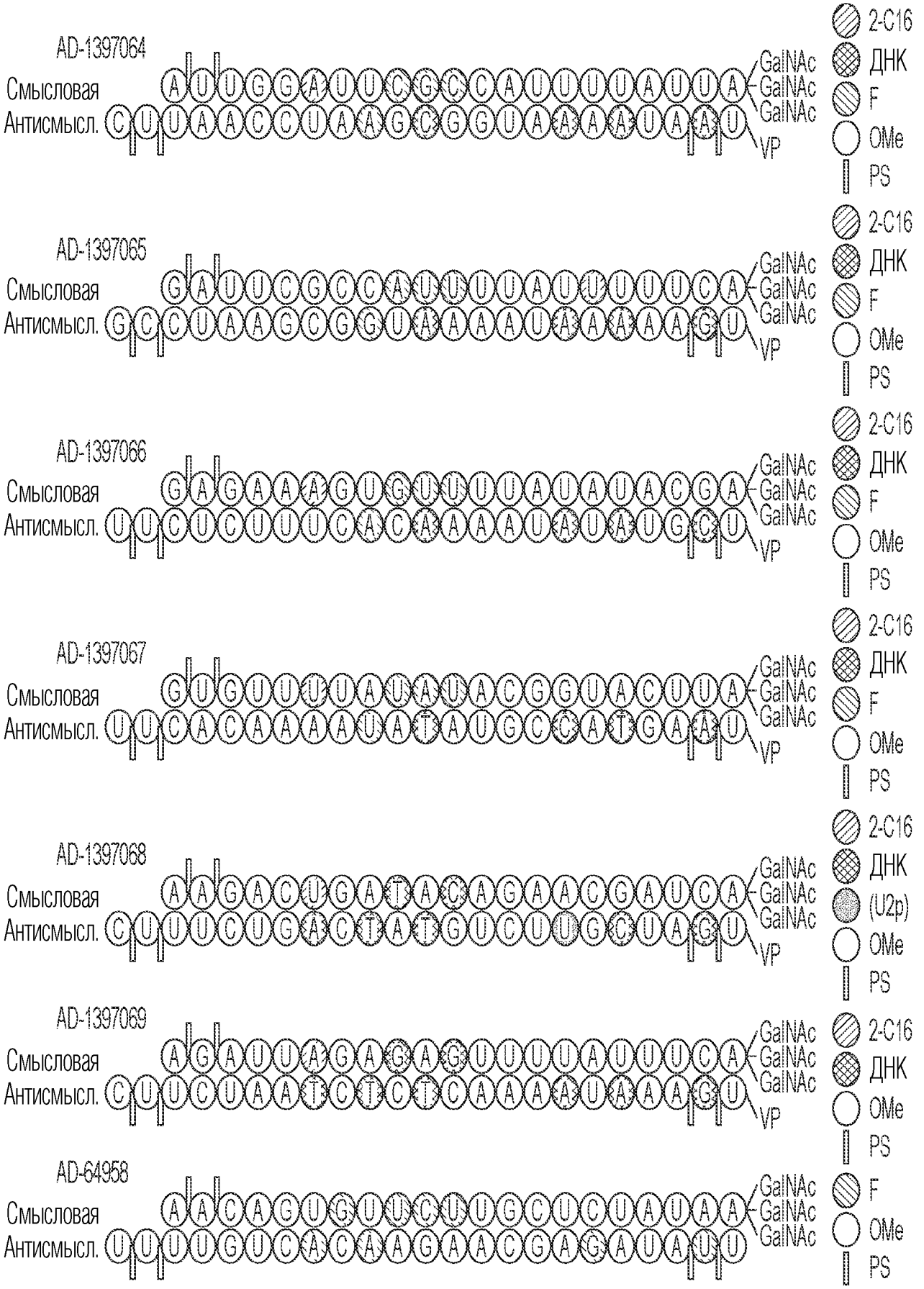
ФИГ. 4


AD-1397050
Смысловая
Антисмысл.
AD-1397051
Смысловая
Антисмысл.
AD-1397052
Смысловая
Антисмысл.
AD-1397053
Смысловая
Антисмысл.
AD-1397054
Смысловая
Антисмысл.
AD-1397055
Смысловая
Антисмысл.
GalNAc
VP
2-C16
ДНК
(C2p)
(A2p)
F
OMe
PS

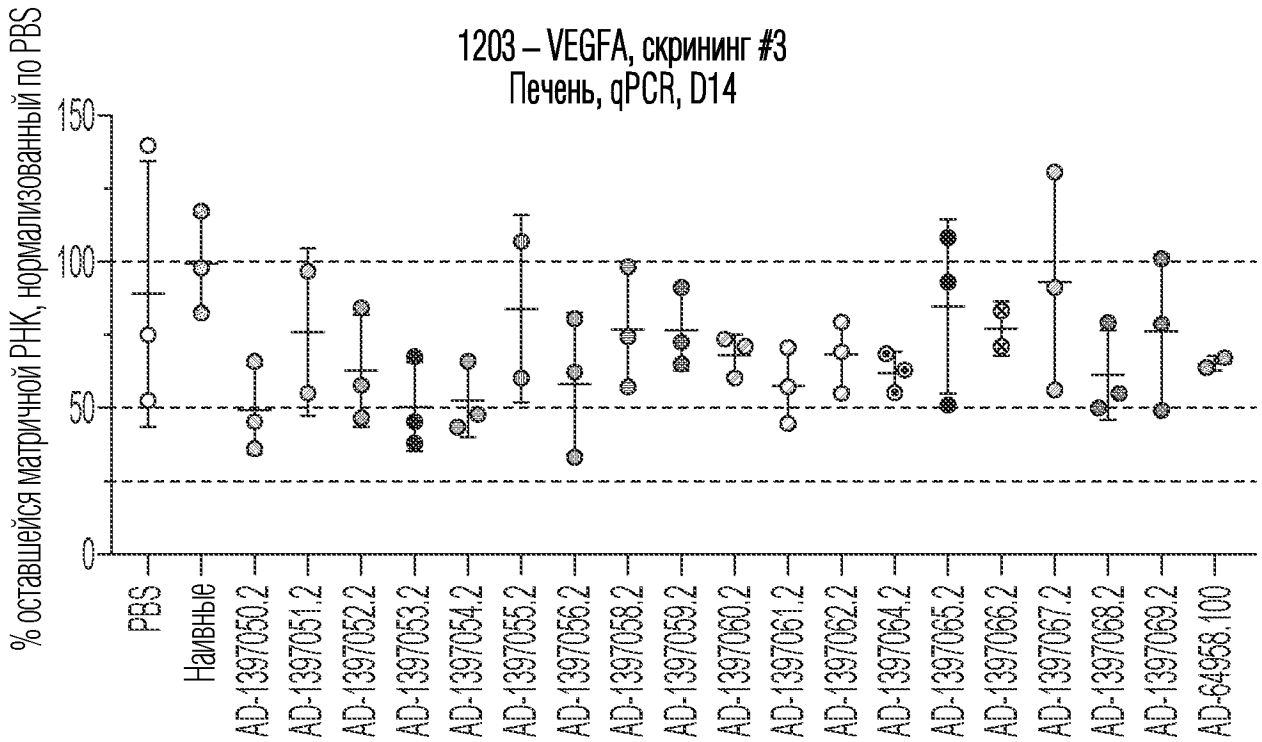
ФИГ. 5А


AD-1397056
Смысловая
Антисмысл.
AD-1397058
Смысловая
Антисмысл.
AD-1397059
Смысловая
Антисмысл.
AD-1397060
Смысловая
Антисмысл.
AD-1397061
Смысловая
Антисмысл.
AD-1397062
Смысловая
Антисмысл.
GalNAc
VP
2-C16
ДНК
(U2p)
F
OMe
PS

ФИГ. 5B


AD-1397064
Смысловая
Антисмысл.
AUUGGAUUCGCCAUUUUAUUA
CUUAACCUAAGCGGUAAAAUAAU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
AD-1397065
Смысловая
Антисмысл.
GAUUCGCCAUUUUAUUUUCA
GCCUAAGCGGUAAAAUAAAAGU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
AD-1397066
Смысловая
Антисмысл.
GAGAAAGUGUUUUAUAUACGA
UUCUCUUUCACAAAAUAUAUGCU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
AD-1397067
Смысловая
Антисмысл.
GUGUUUUAUAUACGGUACUUA
UUCACAAAAUATAUGCCATGAAU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
AD-1397068
Смысловая
Антисмысл.
AAGACUGATACAGAACGAUCA
CUUCUGACTATGUCUUGCUAGU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
AD-1397069
Смысловая
Антисмысл.
AGAUUAGAGAGUUUUAUUUCA
CUUCUAATCTCTCAAAAUAAAGU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
AD-64958
Смысловая
Антисмысл.
AACAGUGUUCUUGCUCUAUAA
UUUGUCACAAGAACGAGAUAUU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
2-C16
ДНК
F
OMe
PS
(U2p)

ФИГ. 5C


1203 – VEGFA, скрининг #3
Печень, qPCR, D14
% оставшейся матричной РНК, нормализованный по PBS
150
100
50
0
PBS
Наивные
AD-1397050.2
AD-1397051.2
AD-1397052.2
AD-1397053.2
AD-1397054.2
AD-1397055.2
AD-1397056.2
AD-1397058.2
AD-1397059.2
AD-1397060.2
AD-1397061.2
AD-1397062.2
AD-1397064.2
AD-1397065.2
AD-1397066.2
AD-1397067.2
AD-1397068.2
AD-1397069.2
AD-64958.100

ФИГ. 6