(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292785 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.26

(22) Дата подачи заявки
2021.03.30

(51) Int. Cl. ***A61P 25/28*** (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ СРЕДСТВА ДЛЯ РНКи ТАУ-БЕЛКА (MAPT) И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

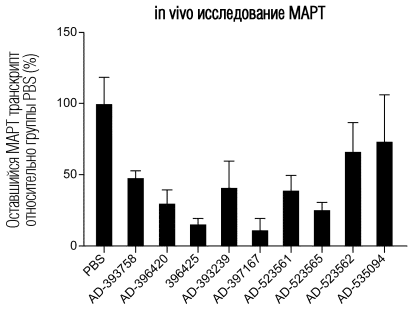
(31) **63/002,030; 63/164,467**
(32) **2020.03.30; 2021.03.22**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/024858**
(87) **WO 2021/202511 2021.10.07**
(88) **2021.11.25**

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

(72) Изобретатель:
Соундарапандиан Мангала Минакши, Макайнинч Джеймс Д., Фишилевич Элейн, Касторено Адам, Каиттанис Чараламбос, Шлегель Марк К., Фарли Джонатан Эдвард, Зубер Джеффри (US)

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

(57) Изобретение относится к средствам и композициям для интерференции двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНКи), таргетирующим ген Тау-белка, ассоциированного с микротрубочками (MAPT), а также к способам ингибирования экспрессии гена MAPT и способам лечения субъектов, страдающих заболеванием или нарушением, связанным с MAPT, например болезнью Альцгеймера, лобно-височной деменцией, прогрессирующим надъядерным параличом или другими таупатиями с использованием таких агентов и композиций дцРНКи.



202292785 A1

202292785 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575968EA/072

КОМПОЗИЦИИ СРЕДСТВА ДЛЯ РНКи ТАУ-БЕЛКА (MAPT) И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По этой заявке испрашивается приоритет временной заявки США № 63/002,030, поданной 30 марта 2020 г., и испрашивается приоритет временной заявки США № 63/164,467, поданной 22 марта 2021 г. Полное содержание вышеуказанных заявок включено в настоящее описание посредством ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит Перечень последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и настоящим полностью включен посредством ссылки. Копия ASCII, созданная 24 марта 2021 года, называется A108868_1030WO_SL.txt и имеет размер 1018753 байта.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ген Тау-белка (MAPT) кодирующий белок Тау-белка (Mapt), член семейства белков, ассоциированных с микротрубочками, расположен в хромосомной области 17q21.31 (пары оснований от 45894382 до 46028334 на хромосоме 17). Ген MAPT состоит из 16 экзонов. Альтернативный сплайсинг мРНК дает шесть изоформ MAPT, содержащих, в общей сложности, 352-441 аминокислоту. В трех из шести изоформ MAPT, связывающий микротрубочки домен MAPT содержит три повторяющихся сегмента, тогда как соответствующий домен содержит четыре повторяющихся сегмента в других трех изоформах MAPT.

Транскрипты MAPT по разному экспрессируются по всему телу, преимущественно в центральной и периферической нервной системе. Тау дикого типа участвует в стабилизации микротрубочек в аксонах нейронов, сохранении дендритных шипов и регуляции аксонального транспорта, динамики микротрубочек и клеточного деления. Патогенные варианты MAPT обнаруживаются приблизительно у 10% пациентов с первичной таупатией. Варианты в основном являются бессмысленными и локализованы в экзонах 9-13 (доменах связывания микротрубочек), где многие из них затрагивают альтернативный сплайсинг экзона 10.

Таупатии представляют собой гетерогенный класс прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, патологически характеризующихся наличием агрегатов Тау в головном мозге. Фенотипически, таупатии демонстрируют вариабельную прогрессию моторных, когнитивных и поведенческих нарушений. Таупатии включают, но не ограничены ими, болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию (FTD) и прогрессирующий надъядерный паралич (PSP). Тау является основным компонентом нейрофибриллярных клубков в цитоплазме нейронов, что является отличительной чертой болезни Альцгеймера. Агрегация и отложение Тау также наблюдались приблизительно в 50% головного мозга пациентов с болезнью Паркинсона.

FTD включает, но не ограничена ими, поведенческий вариант лобно-височной деменции (bvFTD), не беглый вариант первичной прогрессирующей афазии (nfvPPA) и кортико-базальный синдром (CBS).

В настоящее время не существует радикального лечения таупатии, и лечение направлено только на облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациента. Соответственно, существует потребность в агентах, которые могут избирательно и эффективно ингибировать или регулировать экспрессию гена MAPT, чтобы можно было эффективно лечить субъектов, страдающих нарушением, связанным с MAPT, например, болезнью Альцгеймера, FTD, PSP или другой таупатией.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее раскрытие относится к композициям РНКи, которые влияют на опосредованное индуцированным РНК комплексом сайленсинга (RISK) расщепление РНК транскриптов гена MAPT. Ген MAPT может находиться внутри клетки, например клетки субъекта, такого как человек. Использование этих РНКи делает возможным таргетную деградацию мРНК соответствующего гена (гена MAPT) у млекопитающих.

РНКи по изобретению были сконструированы для таргетирования гена MAPT, например, гена MAPT, имеющего миссенс-мутации и/или делеционные мутации в экзонах гена, и имеющего комбинацию модификаций нуклеотидов. РНКи по изобретению ингибируют экспрессию гена MAPT, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90% или, по меньшей мере приблизительно на 95% относительно контрольных уровней, и снижают уровень смысловых и антисмысловых очагов. Не желая ограничиваться теорией, считается, что комбинация или субкомбинация вышеуказанных свойств и конкретных сайтов-мишеней, или специфические модификации в этих РНКи придают РНКи по изобретению повышенную эффективность, стабильность, активность, жизнестойкость и безопасность. В одном аспекте, настоящее изобретение предлагает агент двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии MAPT, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 3, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 4.

В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает агент дцРНК для ингибирования экспрессии MAPT, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности мРНК, кодирующей Tau, и где область комплементарности содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов,

отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:4.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предлагает агент дцРНК для ингибирования экспрессии MAPT, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности мРНК, кодирующей Тау, и где область комплементарности содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от любой из антисмысловых нуклеотидных последовательностей в любой из Таблиц 3-8 и 16-28.

В одном варианте осуществления, смысловая цепь содержит по меньшей мере15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей 512-532, 513-533, 514-534, 515-535, 516-536, 517-537, 518-538, 519-539, 520-540, 1063-1083, 1067-1087, 1072-1092, 1074-1094, 1075-1095, 1125-1145, 1126-1146, 1127-1147, 1129-1149, 1170-1190, 1395-1415, 1905-1925, 1906-1926, 1909-1929, 1911-1931, 1912-1932, 1913-1933, 1914-1934, 1915-1935, 1916-1936, 1919-1939, 1951-1971, 1954-1974, 1958-1978, 2387-2407, 2409-2429, 2410-2430, 2469-2489, 2471-2491, 2472-2492, 2476-2496, 2477-2497, 2478-2498, 2480-2500, 2481-2501, 2482-2502, 2484-2504, 2762-2782, 2764-2784, 2766-2786, 2767-2787, 2768-2788, 2769-2789, 2819-2839, 2821-2841, 2828-2848, 2943-2963, 2944-2964, 2946-2966, 2947-2967, 3252-3272, 3277-3297, 3280-3300, 3281-3301, 3282-3302, 3284-3304, 3285-3305, 3286-3306, 3331-3351, 3332-3352, 3333-3353, 3334-3354, 3335-3355, 3336-3356, 3338-3358, 3340-3360, 3342-3362, 3343-3363, 3344-3364, 3345-3365, 3346-3366, 3347-3367, 3349-3369, 3350-3370, 3353-3373, 3364-3384, 3366-3386, 3367-3387, 3368-3388, 3369-3389, 3370-3390, 3412-3432, 3414-3434, 3415-3435, 3416-3436, 3417-3437, 3419-3439, 3420-3440, 3424-3444, 3425-3445, 3426-3446, 3427-3447, 3428-3448, 3429-3449, 3430-3450, 3431-3451, 3434-3454, 4132-4152, 4134-4154, 4179-4199, 4182-4202, 4184-4204, 4395-4415, 4425-4445, 4426-4446, 4429-4449, 4469-4489, 4470-4490, 4471-4491, 4472-4492, 4473-4493, 4474-4494, 4569-4589, 4571-4591, 4572-4592, 4596-4616, 4623-4643, 4721-4741, 4722-4742, 4725-4745, 4726-4746, 4766-4786, 4767-4787, 4768-4788, 4769-4789, 4770-4790, 4779-4799, 4805-4825, 4806-4826, 4807-4827, 4808-4828, 4809-4829, 4812-4832, 4813-4833, 4814-4834, 4936-4956, 5072-5092, 5073-5093, 5345-5365, 5346-5366, 5349-5369, 5350-5370, 5351-5371, 5460-5480, 5461-5481, 5463-5483, 5465-5485, 5467-5487, 5468-5488, 5469-5489, 5470-5490, 5471-5491, 5505-5525, 5506-5526, 5507-5527, 5508-5528, 5509-5529, 5511-5531, 5513-5533, 5514-5534, 5541-5561, 5544-5564, 5546-5566, 5547-5567, 5548-5568, 5550-5570, 5551-5571, 5574-5594, 5576-5596, 5614-5634, 521-541, 522-542, 523-543, 524-544, 525-545, 526-546, 527-547, 528-548, 529-549, 530-550, 531-551, 532-552, 533-553, 534-554, 535-555, 536-556, 1034-1054, 1035-1055, 1036-1056, 1037-1057, 1038-1058, 1039-1059, 1040-1060, 1041-1061, 1042-1062, 1043-1063, 1044-1064, 1045-1065, 1046-1066, 1047-1067, 1048-1068, 1049-1069, 1050-1070, 1051-1071, 1052-1072, 1053-1073, 1054-1074, 1062-1082, 1064-1084, 1065-1085, 1066-1086, 1068-1088, 1069-1089, 1070-1090, 1071-1091, 1073-1093, 1076-1096, 1077-1097, 1078-1098, 1079-1099, 1080-1100, 1081-1101, 1082-1102, 1128-1148,

1129-1149, 1130-1150, 1131-1151, 1132-1152, 1133-1153, 1134-1154, 1135-1155, 1136-1156, 1137-1157, 1138-1158, 1139-1159, 1140-1160, 1141-1161, 1142-1162, 1143-1163, 1144-1164, 1145-1165, 1146-1166, 1147-1167, 1148-1168, 975-995, 976-996, 977-997, 978-998, 979-999, 980-1000, 981-1001, 982-1002, 983-1003, 984-1004, 985-1005, 986-1006, 987-1007, 988-1008, 989-1009, 990-1010, 991-1011, 992-1012, 993-1013, 994-1014, 995-1015, 996-1016, 997-1017, 998-1018, 999-1019, 1000-1020, 1001-1021, 1002-1022, 1003-1023, 1004-1024, 1005-1025, 1006-1026, 1007-1027, 1008-1028, 1009-1029, 1010-1030, 1011-1031, 1012-1032, 1013-1033, 1014-1034, 1015-1035, 1016-1036, 1017-1037, 1018-1038, 1019-1039, 1020-1040, 1021-1041, 1022-1042, 1023-1043, 1024-1044, 1025-1045, 1026-1046, 1027-1047, 1028-1048, 1029-1049, 1030-1050, 1031-1051, 1032-1052, 1033-1053, 1034-1054, 1035-1055, 1036-1056, 1037-1057, 1038-1058, 1039-1059, 1040-1060, 1041-1061, 1042-1062, 1043-1063 и 1045-1065 из SEQ ID NO:3, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем изобретении, по существу комплементарны фрагменту последовательности MAPT-мишени и содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, комплементарную по всей своей длине фрагменту SEQ ID NO: 4, выбранному из группы нуклеотидов, где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей 520-541, 520-556, 510-534, 512-536, 516-541, 516-540, 520-544, 524-547, 526-551, 529-556, 532-556, 1065-1089, 1068-1095, 1068-1094, 1075-1100, 1076-1100, 1079-1103, 1123-1147, 1127-1151, 1130-1155, 1903-1934, 1903-1930, 1914-1940, 1949-1975, 2470-2497, 2941-2965, 3275-3302, 3278-3302, 3329-3353, 3333-3357, 3338-3367, 3338-3366, 3348-3390, 3348-3388, 3351-3385, 5507-5562 и 5549-5597 SEQ ID NO: 3, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4.

В одном варианте осуществления, смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей 977-997, 980-1000, 973-993, 988-1008, 987-1007, 972-992, 979-999, 1001-1021, 976-996, 994-1014, 1002-1022, 978-998, 974-994, 520-540, 521-541, 5464-5484, 1813-1833, 2378-2398, 3242-3262, 5442-5462, 1665-1685, 524-544, 5207-5227, 4670-4690, 3420-3440, 3328-3348, 5409-5429, 5439-5459, 4527-4547, 5441-5461, 5410-5430 и 5446-5466 SEQ ID NO: 1, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2.

В одном варианте осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-523799.1, AD-523802.1, AD-523795.1, AD-523810.1, AD-523809.1, AD-1019331.1, AD-523801.1, AD-523823.1, AD-523798.1, AD-523816.1, AD-

523824.1, AD-523800.1, AD-523796.1, AD-535094.1, AD-535094.1, AD-535095.1, AD-538647.1, AD-535922.1, AD-536317.1, AD-536911.1, AD-538626.1, AD-535864.1, AD-523561.1, AD-523565.1, AD-523562.1, AD-526914.1, AD-526394.1, AD-395452.1, AD-525343.1, AD-524274.1, AD-526956.1, AD-526986.1, AD-526296.1, AD-526988.1, AD-526957.1, AD-526993.1, AD-1397070.1, AD-1397070.2, AD-1397071.1, AD-1397071.2, AD-1397072.1, AD-1397072.2, AD-1397073.1, AD-1397073.2, AD-1397074.1, AD-1397074.2, AD-1397075.1, AD-1397075.2, AD-1397076.1, AD-1397076.2, AD-1397077.1, AD-1397077.2, AD-1397078.1, AD-1397078.2, AD-1397250.1, AD-1397251.1, AD-1397252.1, AD-1397253.1, AD-1397254.1, AD-1397255.1, AD-1397256.1, AD-1397257.1, AD-1397258.1, AD-1397259.1, AD-1397260.1, AD-1397261.1, AD-1397262.1, AD-1397263.1, AD-1397264.1, AD-1397265.1, AD-1423242.1, AD-1423243.1, AD-1423244.1, AD-1423245.1, AD-1423246.1, AD-1423247.1, AD-1423248.1, AD-1423249.1, AD-1423250.1, AD-1423251.1, AD-1423252.1, AD-1423253.1, AD-1423254.1, AD-1423255.1, AD-1423256.1, AD-1423257.1, AD-1423258.1, AD-1423259.1, AD-1423260.1, AD-1423261.1, AD-1423262.1, AD-1423263.1, AD-1423264.1, AD-1423265.1, AD-1423266.1, AD-1423267.1, AD-1423268.1, AD-1423269.1, AD-1423270.1, AD-1423271.1, AD-1423272.1, AD-1423273.1, AD-1423274.1, AD-1423275.1, AD-1423276.1, AD-1423277.1, AD-1423278.1, AD-1423279.1, AD-1423280.1, AD-1423281.1, AD-1423282.1, AD-1423283.1, AD-1423284.1, AD-1423285.1, AD-1423286.1, AD-1423287.1, AD-1423288.1, AD-1423289.1, AD-1423290.1, AD-1423291.1, AD-1423292.1, AD-1423293.1, AD-1423294.1, AD-1423295.1, AD-1423296.1, AD-1423297.1, AD-1423298.1, AD-1423299.1, AD-1423300.1, AD-1397266.1, AD-1397266.2, AD-1397267.1, AD-1423301.1, AD-1397268.1, AD-1397268.2, AD-1397269.1, AD-1423302.1, AD-1397270.1, AD-1397270.2, AD-1397271.1, AD-1397271.2, AD-1397272.1, AD-1423303.1, AD-1397273.1, AD-1423304.1, AD-1397274.1, AD-1423305.1, AD-1397275.1, AD-1423306.1, AD-1397276.1, AD-1397277.1, AD-1397277.2, AD-1397278.1, AD-1397279.1, AD-1397280.1, AD-1397281.1, AD-1397282.1, AD-1397283.1, AD-1397284.1, AD-1397285.1, AD-1397286.1, AD-1397287.1, AD-1397079.1, AD-1397079.2, AD-1397288.1, AD-1397289.1, AD-1397290.1, AD-1397080.1, AD-1397080.2, AD-1397291.1, AD-1397292.1, AD-1397293.1, AD-1397294.1, AD-1397081.1, AD-1397081.2, AD-1397295.1, AD-1397082.1, AD-1397082.2, AD-1397083.1, AD-1397083.2, AD-1397296.1, AD-1397297.1, AD-1397298.1, AD-1397299.1, AD-1397300.1, AD-1397301.1, AD-1397302.1, AD-1397084.1, AD-1397085.1, AD-1397086.1, AD-1397303.1, AD-1397087.1, AD-1397087.2, AD-1397304.1, AD-1397305.1, AD-1397306.1, AD-1397307.1, AD-1397308.1, AD-1397309.1, AD-1397310.1, AD-1397311.1, AD-1397312.1, AD-1397313.1, AD-1397314.1, AD-1397315.1, AD-1397316.1, AD-1397317.1, AD-1397318.1, AD-1397319.1, AD-1397320.1, AD-1397321.1, AD-1397322.1, AD-1397088.1, AD-1397089.1, AD-1397090.1, AD-1397091.1, AD-1397092.1, AD-1397093.1, AD-1397094.1, AD-1397095.1, AD-1397096.1, AD-1397097.1, AD-1397098.1, AD-1397099.1, AD-1397101.1, AD-1397102.1, AD-1397103.1, AD-1397104.1, AD-1397105.1, AD-1397106.1, AD-1397107.1, AD-1397108.1, AD-1397109.1, AD-1397110.1, AD-1397111.1, AD-1397112.1, AD-1397113.1, AD-1397114.1, AD-1397115.1, AD-1397116.1, AD-1397117.1, AD-1397118.1, AD-1397119.1, AD-1397120.1, AD-1397121.1, AD-1397122.1, AD-1397123.1, AD-1397124.1, AD-1397125.1, AD-1397126.1,

AD-1397127.1, AD-1397128.1, AD-1397129.1, AD-1397130.1, AD-1397131.1, AD-1397132.1, AD-1397133.1, AD-1397134.1, AD-1397135.1, AD-1397136.1, AD-1397137.1, AD-1397138.1, AD-1397139.1, AD-1397140.1, AD-1397141.1, AD-1397142.1, AD-1397143.1, AD-1397144.1, AD-1397145.1, AD-1397146.1, AD-1397147.1, AD-1397148.1, AD-1397149.1, AD-1397150.1, AD-1397151.1, AD-1397152.1, AD-1397153.1, AD-1397154.1, AD-1397155.1, AD-1397156.1, AD-1397157.1, AD-1397158.1, AD-1397159.1, AD-1397160.1, AD-1397161.1, AD-1397162.1, AD-1397163.1, AD-1397164.1, AD-1397165.1, AD-1397166.1, AD-1397167.1, AD-1397168.1, AD-1397169.1, AD-1397170.1, AD-1397171.1, AD-1397172.1, AD-1397173.1, AD-1397174.1, AD-1397175.1, AD-1397176.1, AD-1397177.1, AD-1397178.1, AD-1397179.1, AD-1397180.1, AD-1397181.1, AD-1397182.1, AD-1397183.1,AD-1397184.1, AD-1397185.1, AD-1397186.1, AD-1397187.1, AD-1397188.1, AD-1397189.1, AD-1397190.1, AD-1397191.1, AD-1397192.1, AD-1397193.1, AD-1397194.1, AD-1397195.1, AD-1397196.1, AD-1397197.1, AD-1397198.1, AD-1397199.1, AD-1397200.1, AD-1397201.1, AD-1397202.1, AD-1397203.1, AD-1397204.1, AD-1397205.1, AD-1397206.1, AD-1397207.1, AD-1397208.1, AD-1397209.1, AD-1397210.1, AD-1397211.1, AD-1397212.1, AD-1397213.1, AD-1397214.1, AD-1397215.1, AD-1397216.1, AD-1397217.1, AD-1397218.1, AD-1397219.1, AD-1397220.1, AD-1397221.1, AD-1397222.1, AD-1397223.1, AD-1397224.1, AD-1397225.1, AD-1397226.1, AD-1397227.1, AD-1397228.1, AD-1397229.1, AD-1397230.1, AD-1397231.1, AD-1397232.1, AD-1397233.1, AD-1397234.1, AD-1397235.1, AD-1397236.1, AD-1397237.1, AD-1397238.1, AD-1397239.1, AD-1397240.1, AD-1397241.1, AD-1397242.1, AD-1397243.1, AD-1397244.1, AD-1397245.1, AD-1397246.1, AD-1397247.1, AD-1397248.1, AD-1397249.1, AD-523565.1, AD-1397072.3, AD-1397073.3, AD-1397076.3, AD-1397077.3, AD-1397078.3, AD-1397252.2, AD-1397257.2, AD-1397258.2, AD-1397259.2, AD-1397263.2, AD-1397264.2, AD-1397309.2, AD-64958.114, AD-393758.4, AD-1397080.3, AD-1397293.2, AD-1397294.2, AD-1397081.3, AD-1397083.3, AD-1397298.2, AD-1397299.2, AD-1397084.2, AD-1397085.2, AD-1397087.3, AD-1397306.2, AD-1397307.2, AD-1397308.2, AD-1397088.2, AD-1566238, AD-1566239, AD-1566240, AD-1566241, AD-1566242, AD-1566243, AD-1566244, AD-1566245, AD-1566246, AD-1091965, AD-1566248, AD-1566249, AD-1566250, AD-1091966, AD-1566251, AD-1566252, AD-1566253, AD-1566254, AD-1566255, AD-1566256, AD-1566257, AD-1566258, AD-1566259, AD-692906, AD-1566575, AD-1566576, AD-1566577, AD-1566580, AD-1566581, AD-1566582, AD-1566583, AD-1566584, AD-1566586, AD-1566587, AD-1566588, AD-1566590, AD-1566591, AD-1566634, AD-1566635, AD-1566638, AD-1566639, AD-1566641, AD-1566642, AD-1566643, AD-1566679, AD-1566861, AD-1567153, AD-1567154, AD-1567157, AD-1567159, AD-1567160, AD-1567161, AD-1567164, AD-1567167, AD-1567199, AD-1567202, AD-1567550, AD-1567554, AD-1567784, AD-1567896, AD-1567897, AD-1568105, AD-1568108, AD-1568109, AD-1568139, AD-1568140, AD-1568143, AD-1568144, AD-1568148, AD-1568150, AD-1568151, AD-1568152, AD-1568153, AD-1568154, AD-1568158, AD-1568161, AD-1568172, AD-1568174, AD-1568175, AD-692908, AD-1568176, AD-1569830, AD-1569832, AD-1569834, AD-1569835, AD-1569862, AD-1569872, AD-1569890 и AD-1569892.

В конкретном варианте осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей

мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-523799.1, AD-523802.1, AD-523795.1, AD-523810.1, AD-523809.1, AD-1019331.1, AD-523801.1, AD-523823.1, AD-523798.1, AD-523816.1, AD-523824.1, AD-523800.1, AD-523796.1, AD-535094.1, AD-535094.1, AD-535095.1, AD-538647.1, AD-535922.1, AD-536317.1, AD-536911.1, AD-538626.1, AD-535864.1, AD-523561.1, AD-523565.1, AD-523562.1, AD-526914.1, AD-526394.1, AD-395452.1, AD-525343.1, AD-524274.1, AD-526956.1, AD-526986.1, AD-526296.1, AD-526988.1, AD-526957.1 и AD-526993.1. В одном варианте осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-523799.1, AD-523802.1, AD-523795.1, AD-523810.1, AD-523809.1, AD-1019331.1, AD-523801.1, AD-523823.1, AD-523798.1, AD-523816.1, AD-523824.1, AD-523800.1 и AD-523796.1.

В некоторых вариантах осуществления, нуклеотидная последовательность смысловой и антисмысловой цепи содержит любую из нуклеотидных последовательностей смысловой и антисмысловой цепи в любой из Таблиц 3-8 и 16-28.

В одном варианте осуществления, нуклеотидная последовательность смысловой цепи содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, соответствующих последовательности смысловой цепи экзона 10 гена MAPT, представленной в SEQ ID NO: 1533, и антисмысловой цепи, содержащей комплементарную ей последовательность.

В одном аспекте, настоящее изобретение предлагает агент дцРНК для ингибирования экспрессии MAPT, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 5, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 6.

В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает агент дцРНК для ингибирования экспрессии MAPT, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности мРНК, кодирующей Tau, и где область комплементарности содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:6.

В еще одном аспекте, настоящее изобретение предлагает агент дцРНК для ингибирования экспрессии MAPT, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности мРНК, кодирующей Tau, и где область комплементарности содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов,

отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от любой из антисмысловых нуклеотидных последовательностей в любой из Таблиц 12-13.

В одном варианте осуществления, смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей 1065-1085, 1195-1215, 1066-1086, 1068-1088, 705-725, 1067-1087, 4520-4540, 3341-3361, 4515-4535, 5284-5304, 5285-5305, 344-364, 5283-5303, 5354-5374, 2459-2479, 1061-1081, 706-726, 972-992, 4564-4584, 995-1015, 4546-4566, 968-988, 1127-1147, 4534-4554, 158-178, 4494-4514, 1691-1711, 3544-3564, 198-218, 979-999, 4548-4568, 4551-4571, 543-563, 715-735, 542-562, 352-372, 362-382, 4556-4576, 4547-4567, 4542-4562, 4558-4578, 4549-4569, 5074-5094, 4552-4572, 5073-5093, 5076-5096, 4550-4570 и 2753-2773 SEQ ID NO: 5, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 6.

В одном варианте осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-393758.1, AD-393888.1, AD-393759.1, AD-393761.1, AD-393495.1, AD-393760.1, AD-396425.1, AD-395441.1, AD-396420.1, AD-397103.1, AD-397104.1, AD-393239.1, AD-397102.1, AD-397167.1, AD-394791.1, AD-393754.1, AD-393496.1, AD-393667.1, AD-396467.1, AD-393690.1, AD-396449.1, AD-393663.1, AD-393820.1, AD-396437.1, AD-393084.1, AD-396401.1, AD-394296.1, AD-395574.1, AD-393124.1, AD-393674.1, AD-396451.1, AD-396454.1, AD-393376.1, AD-393505.1, AD-393375.1, AD-393247.1, AD-393257.1, AD-396459.1, AD-396450.1, AD-396445.1, AD-396461.1, AD-396452.1, AD-396913.1, AD-396455.1, AD-396912.1, AD-396915.1, AD-396453.1 и AD-394991.1.

В одном варианте осуществления, смысловая цепь, антисмысловая цепь или и смысловая цепь, и антисмысловая цепь, описанные в настоящем изобретении, конъюгированы с одной или более липофильными группами.

В одном варианте осуществления, липофильная группа конъюгирована с одним или более внутренними положениями в двухцепочечной области агента дцРНК.

В одном варианте осуществления, липофильная группа конъюгирована через линкер или носитель.

В одном варианте осуществления, липофильность липофильной группы, измеренная по logKow, превышает 0.

В одном варианте осуществления, гидрофобность двухцепочечного агента РНК, измеренная по несвязанной фракции в анализе связывания с белками плазмы двухцепочечного Агента РНК, превышает 0,2.

В одном варианте осуществления, анализ связывания с белками плазмы представляет собой анализ сдвига электрофоретической подвижности с использованием белка сывороточного альбумина человека.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

В одном варианте осуществления, не более пяти нуклеотидов смысловой цепи и не более пяти нуклеотидов антисмысловой цепи в агенте дцРНК по настоящему изобретению представляют собой немодифицированные нуклеотиды.

В одном варианте осуществления, все нуклеотиды смысловой цепи и все нуклеотиды антисмысловой цепи в агенте дцРНК представляют собой модифицированные нуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов агента дцРНК выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 3'-концевого дезокситимидинового (dT) нуклеотида, 2'-О-метил модифицированного нуклеотида, 2'-фтор модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси модифицированного нуклеотида, заблокированного нуклеотида, разблокированного нуклеотида, конформационно ограниченного нуклеотида, затрудненного этилового нуклеотида, нуклеотида с удаленным азотистым основанием, 2'-амино модифицированного нуклеотида, 2'-О-аллил модифицированного нуклеотида, 2'-С-алкил модифицированного нуклеотида, 2'-гидрокси модифицированного нуклеотида, 2'-метоксиэтил модифицированного нуклеотида, 2'-О-алкил модифицированного нуклеотида, морфолинонуклеотида, фосфорамидата, нуклеотида, содержащего основание, не природного происхождения, тетрагидропиран модифицированного нуклеотида, 1,5-ангидрогексит модифицированного нуклеотида, циклогексенил модифицированного нуклеотида, нуклеотида, содержащего 5'-фосфоротиоатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-метилфосфонатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-фосфат или миметик 5'-фосфата, нуклеотида, содержащего винилфосфонат, нуклеотида, содержащего аденозингликолевую нуклеиновую кислоту (GNA), нуклеотида, содержащего S-изомер тимидингликолевой нуклеиновой кислоты (GNA), нуклеотида, содержащего 2-гидроксиметилтетрагидрофуран-5-фосфат, нуклеотида, содержащего 2'-дезокситимидин-3' фосфат, нуклеотида, содержащего 2'-дезоксигуанозин-3'-фосфат, и концевого нуклеотида, связанного с производным холестерина и бисдециламидной группой додекановой кислоты; и их комбинаций.

В одном варианте осуществления, модифицированный нуклеотид агента дцРНК выбран из группы, состоящей из 2'-дезокси-2'-фтор модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси модифицированного нуклеотида, 3'-концевых дезокситимидиновых нуклеотидов (dT), заблокированного нуклеотида, нуклеотида с удаленным азотистым основанием, 2'-амино модифицированного нуклеотида, 2'-алкил модифицированного нуклеотида, морфолинонуклеотида, фосфорамидата и нуклеотида, содержащего основание не природного происхождения.

В одном варианте осуществления, модифицированный нуклеотид дцРНК содержит короткую последовательность 3'-концевых дезокситимидиновых нуклеотидов (dT).

В одном варианте осуществления, модификации нуклеотидов агента дцРНК

представляют собой модификации 2'-О-метил, GNA и 2'фтор.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную межнуклеотидную связь.

В одном варианте осуществления, агент дцРНК содержит 6-8 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей.

В одном варианте осуществления, каждая цепь дцРНК имеет длину не более 30 нуклеотидов.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере одна цепь агента дцРНК содержит 3' липкий конец, по меньшей мере, из 1 нуклеотида. В другом варианте осуществления, по меньшей мере одна цепь агента дцРНК содержит 3' липкий конец, по меньшей мере, из 2 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечная область агента дцРНК может иметь 15-30 пар нуклеотидов в длину; 17-23 пары нуклеотидов в длину; 17-25 пар нуклеотидов в длину; 23-27 пар нуклеотидов в длину; 19-21 пару нуклеотидов в длину; или 21-23 пары нуклеотидов в длину.

В некоторых вариантах осуществления, каждая цепь дцРНК может иметь 19-30 нуклеотидов; 19-23 нуклеотида; или 21-23 нуклеотида.

В одном варианте осуществления, одна или более липофильных групп конъюгированы с одним или более внутренними положениями, по меньшей мере на одной цепи, например, через линкер или носитель.

В одном варианте осуществления, внутренние положения включают все положения, за исключением двух концевых положений с каждого конца, по меньшей мере одной цепи.

В другом варианте осуществления, внутренние положения включают все положения, кроме трех крайних положений с каждого конца, по меньшей мере одной цепи.

В одном варианте осуществления, внутренние положения исключают область сайта расщепления смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, внутренние положения включают все положения, кроме положений 9-12, считая от 5'-конца смысловой цепи.

В другом варианте осуществления, внутренние положения включают все положения, кроме положений 11-13, считая от 3'-конца смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, внутренние положения исключают область сайта расщепления антисмысловой цепи.

В одном варианте осуществления, внутренние положения включают все положения, кроме положений 12-14, считая от 5'-конца антисмысловой цепи.

В одном варианте осуществления, внутренние положения включают все положения, кроме положений 11-13 на смысловой цепи, считая от 3'-конца, и положений 12-14 на антисмысловой цепи, считая от 5'-конца.

В одном варианте осуществления, одна или более липофильных групп

конъюгированы с одним или более внутренними положениями, выбранными 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 другом варианте осуществления, одна или более липофильных групп конъюгированы с одним или более внутренними положениями, выбранными 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 одном варианте осуществления, внутренние положения в двухцепочечной области исключают область сайта расщепления смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, смысловая цепь имеет 21 нуклеотид в длину, антисмысловая цепь имеет 23 нуклеотида в длину, и липофильная группа конъюгирована с положением 21, положением 20, положением 15, положением 1, положением 7, положением 6 или положением 2 смысловой цепи или положением 16 антисмысловой цепи.

В одном варианте осуществления, липофильная группа конъюгирована с положением 21, положением 20, положением 15, положением 1 или положением 7 смысловой цепи.

В другом варианте осуществления, липофильная группа конъюгирована с положением 21, положением 20 или положением 15 смысловой цепи.

В еще одном варианте осуществления, липофильная группа конъюгирована с положением 20 или положением 15 смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, липофильная группа конъюгирована с положением 16 антисмысловой цепи.

В одном варианте осуществления, липофильная группа представляет собой алифатическое, алициклическое или полиалициклическое соединение.

В одном варианте осуществления, липофильная группа выбрана из группы, состоящей из липидов, холестерина, ретиноевой кислоты, холевой кислоты, адамантануксусной кислоты, 1-пиренмасляной кислоты, дигидротестостерона, 1,3-бис-O(гексадецил)глицерина, геранилоксигексанола, гексадецилглицерина, борнеола, ментола, 1,3-пропандиола, гептадецильной группы, пальмитиновой кислоты, миристиновой кислоты, O3-(олеоил)литохолевой кислоты, O3-(олеоил)холеновой кислоты, диметокситритила или феноксазина.

В одном варианте осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь C4-C30 и необязательную функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксила, амина, карбоновой кислоты, сульфоната, фосфата, тиола, азида и алкина.

В одном варианте осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь C6-C18.

В одном варианте осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь C16.

В одном варианте осуществления, насыщенная или ненасыщенная С16-углеводородная цепь конъюгирована в положении 6, считая от 5'-конца цепи.

В одном варианте осуществления, липофильная группа конъюгирована через носитель, который заменяет один или более нуклеотидов во внутреннем(их) положении(ях) или двухцепочечной области.

В одном варианте осуществления, носитель представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, состоящей из пирролидинила, пиразолидинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксоланила, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофуранила и декалинила; или представляет собой ациклическую группу, основанную на остове серина или остове диэтаноламина.

В одном варианте осуществления, липофильная группа конъюгирована с двухцепочечным средством для РНКи через линкер, содержащий эфирную, тиоэфирную, мочевинную, карбонатную, аминовую, амидную, малеимид-тиоэфирную, дисульфидную, фосфодиэфирную, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции или карбамат.

В одном варианте осуществления, липофильная группа конъюгирована с нуклеооснованием, сахарной группой или межнуклеозидной связью.

В одном варианте осуществления, липофильная группа или таргетный лиганд конъюгирован через биолинкер, выбранный из группы, состоящей из ДНК, РНК, дисульфида, амида, функционализированных моносахаридов или олигосахаридов галактозамина, глюкозамина, глюкозы, галактозы, маннозы и их комбинаций.

В одном варианте осуществления, 3'-конец смысловой цепи защищен концевым кэпом, который представляет собой циклическую группу, содержащую 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 одном варианте осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит таргетный лиганд, который таргетирует нервную клетку.

В одном варианте осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит таргетный лиганд, который таргетирует клетку печени.

В одном варианте осуществления, таргетный лиганд представляет собой конъюгат GalNAc.

В одном варианте осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющую связывающий атом фосфора в конфигурации Sp, концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Rp,

и концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

В другом варианте осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Sp, концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Rp, и концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

В еще одном варианте осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, происходящую на первой, второй и третьей межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Sp, концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Rp, и концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

В другом варианте осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Sp, концевую хиральную модификацию, происходящую на третьей межнуклеотидной связи на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связующий атом фосфора в конфигурации Rp, концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей связующий атом фосфора в конфигурации Rp, и концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

В другом варианте осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Sp, концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющих связывающий атом фосфора в конфигурации Rp, и концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей связь атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

В одном варианте осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит фосфат или миметик фосфата на 5'-конце антисмысловой цепи.

В одном варианте осуществления, аналог фосфата представляет собой 5'-

винилфосфонат (VP).

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

В одном варианте осуществления, смысловая цепь содержит всего 21 нуклеотид, и антисмысловая цепь содержит всего 23 нуклеотида.

Настоящее изобретение также предлагает клетки и фармацевтические композиции, содержащие агент дцРНК по изобретению и липидный состав.

Настоящее изобретение также предлагает фармацевтические композиции для ингибирования экспрессии гена, кодирующего MAPT, содержащие агент дцРНК по изобретению.

Настоящее изобретение также предлагает фармацевтические композиции для селективного ингибирования транскриптов MAPT, содержащих экзон 10, содержащие агент дцРНК по изобретению.

В одном варианте осуществления, агент дцРНК находится в не забуференном растворе, таком как солевой раствор или вода.

В другом варианте осуществления, агент дцРНК находится в буферном растворе, таком как буферный раствор, содержащий ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат или любую их комбинацию; или фосфатно-солевой буфер (PBS).

В одном аспекте, настоящее изобретение предлагает способ ингибирования экспрессии гена MAPT в клетке, где способ включает контакт клетки с агентом дцРНК по изобретению или фармацевтической композицией по изобретению, тем самым ингибируя экспрессию гена MAPT в клетке.

В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ, включающий селективное ингибирование транскриптов MAPT, содержащих экзон 10, в клетке, где способ включает контакт клетки с агентом дцРНК по изобретению или фармацевтической композицией по изобретению, тем самым селективно разрушая транскрипты MAPT, содержащие экзон 10, в клетке.

В одном варианте осуществления, клетка находится внутри субъекта.

В одном варианте осуществления, субъектом является человек.

В одном варианте осуществления, у субъекта имеется нарушение, связанное с MAPT.

В одном варианте осуществления, у субъекта имеется нарушение, связанное с MAPT, которое представляет собой нейродегенеративное нарушение.

В одном варианте осуществления, нейродегенеративное нарушение субъекта связано с аномалией Tau-белка, кодируемого геном MAPT.

В одном варианте осуществления, аномалия Tau-белка, кодируемого геном MAPT, приводит к агрегации Tau-белка в головном мозге субъекта.

В одном варианте осуществления, нейродегенеративное нарушение представляет собой наследственное нарушение.

В одном варианте осуществления, нейродегенеративное заболевание представляет

собой спорадическое нарушение.

В одном варианте осуществления, нарушение, связанное с MAPT выбрано из группы, состоящей из таупатии, болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции (FTD), поведенческого варианта лобно-височной деменции (bvFTD), не беглого варианта первично-прогрессирующей афазии (nfvPPA), первично-прогрессирующей афазии - семантической (PPA-C), первично-прогрессирующей афазии - логопенической (PPA-L), лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Пика (PiD), болезни, характеризующейся появление аргирофильных зерен (AGD), множественной системной таупатии с пресенильной деменцией (MSTD), таупатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями (FTLD с GGI), FTLD с мутациями MAPT, деменции нейрофибриллярных клубков (NFT), FTD с заболеванием моторных нейронов, бокового амиотрофического склероза (ALS), кортико-базального синдрома (CBS), кортико-базальной дегенерации (CBD), прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), болезни Паркинсона, постэнцефалитического паркинсонизма, болезни Нимана-Пика, болезни Хантингтона, миотонической дистрофии 1 типа и синдрома Дауна (DS).

В некоторых вариантах осуществления, контакт клетки с агентом дцРНК ингибирует экспрессию MAPT, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 90% или, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 95% относительно контрольных уровней. В одном варианте осуществления, агент дцРНК ингибирует экспрессию MAPT, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 25%.

В некоторых вариантах осуществления, ингибирование экспрессии MAPT снижает уровень Тау-белка в сыворотке субъекта, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 90% или, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 95% относительно контрольных уровней. В одном варианте осуществления, агент дцРНК снижает уровень Тау-белка в сыворотке субъекта, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 25%.

В одном аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения субъекта, страдающего нарушением, при котором было бы полезно снижение экспрессии MAPT, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества агента дцРНК по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению, тем самым

вылечивая субъекта, страдающего нарушением, для которого было бы полезно снижение экспрессии MAPT.

В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ профилактики, по меньшей мере одного симптома у субъекта, страдающего заболеванием, при котором может помочь снижение экспрессии MAPT, включающий введение субъекту профилактически эффективного количества агента дцРНК по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению, тем самым предотвращая, по меньшей мерепо меньшей мере один симптом у субъекта, страдающего заболеванием, при котором было бы полезно снижение экспрессии MAPT.

В одном варианте осуществления, нарушение представляет собой нарушение, связанное с MAPT.

В одном варианте осуществления, нарушение связано с аномалией Tau-белка, кодируемого геном MAPT.

В одном варианте осуществления, аномалия Tau-белка, кодируемого геном MAPT, приводит к агрегации Tau-белка в головном мозге субъекта.

В одном варианте осуществления, нарушение, связанное с MAPT, выбрано из группы, состоящей из таупатии, болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции (FTD), поведенческого варианта лобно-височной деменции (bvFTD), не беглого варианта первично-прогрессирующей афазии (nfvPPA), первично-прогрессирующей афазии - семантической (PPA-C), первично-прогрессирующей афазии - логопенической (PPA-L), лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Пика (PiD), болезни, характеризующейся появление аргирофильных зерен (AGD), множественной системной таупатии с пресенильной деменцией (MSTD), таупатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями (FTLD с GGI), FTLD с мутациями MAPT, деменции нейрофибриллярных клубков (NFT), FTD с заболеванием моторных нейронов, бокового амиотрофического склероза (ALS), кортико-базального синдрома (CBS), кортико-базальной дегенерации (CBD), прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), болезни Паркинсона, постэнцефалитического паркинсонизма, болезни Нимана-Пика, болезни Хантингтона, миотонической дистрофии 1 типа и синдрома Дауна (DS).

В одном варианте осуществления, субъектом является человек.

В одном варианте осуществления, введение агента дцРНК по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению вызывает снижение агрегации Tau-белка в головном мозге субъекта.

В одном варианте осуществления, введение агента субъекту вызывает уменьшение накопления Tau.

В одном варианте осуществления, агент дцРНК вводят субъекту в дозе от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг.

В другом варианте осуществления, агент дцРНК вводят субъекту интратекально.

В еще одном варианте осуществления, агент дцРНК вводят субъекту интрацистернально. Неограничивающее типовое интрацистернальное введение включает

инъекцию в cisterna magna (мозжечково-мозговую цистерну) путем подзатылочной пункции.

В одном варианте осуществления, способы по изобретению дополнительно включают определение уровня MAPT в образце(ах) субъекта.

В одном варианте осуществления, уровень MAPT в образце(ах) субъекта представляет собой уровень Тау-белка в образце(ах) крови, сыворотки или спинномозговой жидкости.

В одном варианте осуществления, способы по изобретению дополнительно включают введение субъекту дополнительного терапевтического агента.

В одном аспекте, настоящее изобретение предлагает набор, содержащий агент дцРНК по изобретению или фармацевтическую композицию по изобретению.

В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает флакон, содержащий агент дцРНК по изобретению или фармацевтическую композицию по изобретению.

В еще одном аспекте, настоящее изобретение предлагает шприц, содержащий агент дцРНК по изобретению или фармацевтическую композицию по изобретению.

В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает интратекальный насос, содержащий агент дцРНК по изобретению или фармацевтическую композицию по изобретению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На ФИГ. 1 показан AAV скрининг в печени для определения влияния композиций РНКи на экспрессию MAPT. Вертикальная ось указывает экспрессию MAPT человека у мышей, которым вводят композиции РНКи, относительно уровней экспрессии MAPT у мышей, которым вводят PBS.

На ФИГ. 2 показан AAV скрининг в печени для определения действия выбранных агентов дцРНК в таблицах 25-26 на уровне как смысловых, так и антисмысловых очагов у мышей, экспрессирующих РНК MAPT человека. Вертикальная ось указывает экспрессию MAPT человека у мышей, которым вводят композиции РНКи, относительно уровней экспрессии MAPT у мышей, которым вводят PBS.

На ФИГ. 3 показан AAV скрининг в печени для определения действия выбранных агентов дцРНК в таблицах 25-26 на уровне как смысловых, так и антисмысловых очагов у мышей, экспрессирующих РНК MAPT человека. Вертикальная ось указывает экспрессию MAPT человека у мышей, которым вводят композиции РНКи, относительно уровней экспрессии MAPT у мышей, которым вводят PBS.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее раскрытие относится к композициям РНКи, которые влияют на опосредованное индуцированным РНК комплексом сайленсинга (RISK) расщепление РНК транскриптов гена MAPT. Ген MAPT может находиться внутри клетки, *например* клетки субъекта, такого как человек. Использование этих РНКи делает возможным таргетную деградацию мРНК соответствующего гена (гена MAPT) у млекопитающих.

РНКи по изобретению были сконструированы для таргетирования гена MAPT,

например, гена MAPT с или без нуклеотидных модификаций. РНКи по изобретению ингибируют экспрессию гена MAPT, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 25%, и снижают уровень смысловых и антисмысловых очагов. Не желая ограничиваться теорией, считается, что комбинация или субкомбинация вышеуказанных свойств и конкретных сайтов-мишеней или специфические модификации в этих РНКи придают РНКи по изобретению повышенную эффективность, стабильность, активность, жизнестойкость и безопасность.

Соответственно, в настоящем изобретении также предложены способы применения композиций РНКи по настоящему изобретению для ингибирования экспрессии гена MAPT или для лечения субъекта, имеющего нарушение, при котором было бы полезно ингибировать или снижать экспрессию гена MAPT, например, заболевание, связанное с MAPT, например, болезнь Альцгеймера, FTD, PSP или другую таупатию.

Агенты РНКи по описанию включают цепь РНК (антисмысловую цепь), имеющую область длиной приблизительно 30 нуклеотидов или меньше, например, 15-30, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 нуклеотидов в длину, где эта область по существу комплементарна, по меньшей мере части транскрипта мРНК гена MAPT, например, экзону MAPT. В некоторых вариантах осуществления, агенты РНКи по описанию включают цепь РНК (антисмысловую цепь), имеющую область длиной приблизительно 21-23 нуклеотида, которая по существу комплементарна, по меньшей мере части транскрипта мРНК гена MAPT.

В некоторых вариантах осуществления, агенты РНКи по описанию включают цепь РНК (антисмысловую цепь), которая может включать более длинные цепи, например, до 66 нуклеотидов, например, 36-66, 26-36, 25-36, 31-60, 22-43, 27-53 нуклеотида в длину с областью из, по меньшей мере 19 непрерывных нуклеотидов, которая по существу комплементарна, по меньшей мере части транскрипта мРНК гена MAPT. Эти агенты РНКи с более длинными антисмысловыми цепями предпочтительно включают вторую цепь РНК (смысловую цепь) длиной 20-60 нуклеотидов, где смысловая и антисмысловая цепи образуют дуплекс из 18-30 непрерывных нуклеотидов.

Использование этих агентов РНКи делает возможным таргетную деградацию и/или ингибирование мРНК гена MAPT у млекопитающих. Таким образом, способы и композиции, включающие эти агенты РНКи, применимы для лечения субъекта, у которого было бы полезно снижение уровней или активности Tau, такого как субъект, страдающий связанным с MAPT заболеванием, таким как болезнь Альцгеймера, FTD, PSP или другая таупатия.

Следующее подробное описание описывает способы получения и применения композиций, содержащих агенты РНКи, для ингибирования экспрессии гена MAPT, а также композиции и способы лечения субъектов, страдающих заболеваниями и

нарушениями, при которых было бы полезно ингибировать или снижать экспрессию генов.

I. Определения

Для того чтобы настоящее описание можно было легче понять, сначала даны определения некоторых терминов. Кроме того, следует отметить, что всякий раз, когда указывается значение или диапазон значений параметра, предполагается, что значения и диапазоны, промежуточные по отношению к указанным значениям, также должны быть частью этого описания.

Артикли «a» и «an» используются в настоящем изобретении для обозначения одного или более чем одного (*m. e.,* по меньшей мере одного) грамматического объекта артикля. например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента, например, множество элементов.

Термин «включая» используется в настоящем изобретении для обозначения, и используется взаимозаменяемо с фразой «включая, но не ограничиваясь ими». Термин «или» используется в настоящем изобретении для обозначения, и используется взаимозаменяемо с термином «и/или», если контекст явно не указывает иное.

Термин «приблизительно» используется в настоящем изобретении для обозначения в пределах типовых диапазонов допусков в данной области техники. например, «приблизительно» можно понимать как приблизительно 2 стандартных отклонения от среднего. В некоторых вариантах осуществления, приблизительно означает ±10%. В некоторых вариантах осуществления, приблизительно означает ±5%. Когда «приблизительно» присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «приблизительно» может модифицировать каждое из чисел в ряду или диапазоне.

Термин «по меньшей мере» перед числом или рядом чисел понимается 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 быть целым числом. например, «по меньшей мере 18 нуклеотидов из молекулы нуклеиновой кислоты длиной 21 нуклеотид» означает, что 18, 19, 20 или 21 нуклеотид обладают указанным свойством. Когда «по меньшей мере» присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «по меньшей мере» может модифицировать каждое из чисел в ряду или диапазоне.

Используемые в настоящем изобретении термины «не более чем» или «менее чем» понимаются как значение, соседнее к фразе, и логические меньшие значения или целые числа, как логически следует из контекста, до нуля. например, дуплекс с липким концом из «не более 2 нуклеотидов» имеет липкий конец из 2, 1 или 0 нуклеотидов. Когда «не более чем» присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «не более чем» может модифицировать каждое из чисел в ряду или диапазоне.

Используемый в настоящем изобретении термин «по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно» применительно к измеримому значению, такому как параметр,

количество и т.п., означает, что он включает вариации ±20%, предпочтительно, ±10%, более предпочтительно, ±5%, и еще более предпочтительно ±1% от указанного значения, если такие изменения подходят для выполнения в описанном изобретении. например, ингибирование экспрессии гена MAPT «по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 25%» означает, что ингибирование экспрессии гена MAPT может быть измерено как любое значение ±20% от указанных 25%, т.е. 20%, 30% или любое промежуточное значение между 20-30%.

Используемый в настоящем изобретении термин «контрольный уровень» относится к уровням экспрессии гена, или уровню экспрессии молекулы РНК, или уровню экспрессии одного или нескольких белков или белковых субъединиц в не модулированной клетке, ткани или системе, идентичных клетке, ткани или системе, в которых экспрессируются описанные в настоящем изобретении агенты РНКи. Клетка, ткань или система, в которых экспрессируются агенты РНКи, имеют, по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 2-кратную, 3-кратную, 4-кратную, 5-кратную или более экспрессию гена, РНК и/или белка, описанных выше, по сравнению с наблюдаемой в отсутствие агента РНКи. Разница в % и/или кратности может быть рассчитана относительно контрольных уровней, например

$$\%\ \text{разницы} = \frac{[\text{экспрессия с агентом РНКи} - \text{экспрессия без агента РНКи}]}{\text{экспрессия без агента РНКи}} \times 100$$

Используемые в настоящем изобретении способы обнаружения могут включать определение того, что количество присутствующего анализируемого вещества ниже уровня обнаружения способа.

В случае конфликта между указанным сайтом-мишенью и нуклеотидной последовательностью смысловой или антисмысловой цепи, указанная последовательность имеет приоритет.

В случае противоречия между химической структурой и химическим названием, химическая структура имеет приоритет.

Термин «ген MAPT», также известный как «DDPAC», «FTDP-17», «MAPTL», «MSTD», «MTBT1», «MTBT2», «PPND», «PPP1R103», «TAU» и «Тау-белок, ассоциированный с микротрубочками», относится к гену, кодирующему белок, называемый Тау-белком (MAPT).

мРНК MAPT экспрессируется по всему телу, преимущественно в центральной нервной системе (т.е. в головном и спинном мозге) и в периферической нервной системе. Тау дикого типа участвует в стабилизации микротрубочек в аксонах нейронов, регулировании аксонального транспорта и динамики микротрубочек, сохранении дендритных шипов и содействии целостности геномной ДНК.

таупатии представляют собой гетерогенный класс прогрессирующих нейродегенеративных нарушений, патологически характеризующихся наличием агрегатов Тау в головном мозге. Внутри- и внеклеточные нейрональные агрегаты Тау вызывают дезинтеграцию микротрубочек и дегенерацию аксонов, нарушение высвобождения

синаптических везикул и прионоподобное межнейрональное распространение агрегатов Tau, называемое «оседанием».

Фенотипически, таупатии демонстрируют вариабельную прогрессию моторных, когнитивных и поведенческих нарушений. таупатии включают, но не ограничены ими, болезнь Альцгеймера, наиболее распространенную форму пресенильной деменции, которая в первую очередь начинается с избирательного нарушения памяти и связана с дегенерацией лобных долей, височных долей (включая гиппокамп) и теменных долей головного мозга; лобно-височную деменцию (FTD), вторую по распространенности форму пресенильной деменции, связанную с атрофией нейронов лобных и височных долей, проявляющую спектр поведенческих, речевых и моторных нарушений; и прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), дегенерацию ствола головного мозга и базальных ганглиев, проявляющуюся дисфункцией взгляда, экстрапирамидными симптомами (симптомами паркинсонизма, включая апраксию конечностей, акинезию/брадикинезию, ригидность и дистонию) и когнитивной дисфункцией, от которых страдают приблизительно 20000 человек в США.

Кроме того, FTD включает, но не ограничена ими, поведенческий вариант лобно-височной деменции (bvFTD), патологически связанный с прогрессирующей атрофией в префронтальной и передней височной долях, и клинически с изменениями сложного мышления, личности и поведения, от которых страдают приблизительно 30000 человек в США; первично-прогрессирующую афазию - семантическую (PPA-S), дегенерацию лобных и височных долей, связанную с трудностями понимания слов и трудностью называния; вариант первично-прогрессирующей афазии с непроизвольной речью (nfvPPA), включающий дегенерацию левой залобной доли и островковой доли, и проявляющийся плохой грамматикой и неспособностью понимать сложные предложения, от которого страдают приблизительно 1000 человек в США; первично-прогрессирующую афазию - логопеническую (PPA-L), дегенерацию левой заднешпорной височной доли и медиальной теменной доли, связанную с трудностями при воспроизведении слов и частыми паузами; лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), патологически ассоциированную с дегенерацией лобных и височных долей, и клинически, с нарушением речи и движений; болезнь Пика (PiD), дегенерацию лобных и височных долей, связанную с трудностями речи и мышления и изменениями поведения; FTD с болезнью моторных нейронов, сопровождающуюся дегенерацией коры и моторных нейронов; и кортико-базальный синдром (CBS), дегенерацию задних лобных и височных долей и базальных ганглиев [то есть, кортико-базальную дегенерацию (CBD)], проявляющуюся экстрапирамидными симптомами (аналогичными симптомам болезни Паркинсона и PSP) и когнитивной дисфункцией, от которых страдают приблизительно 2000 человек в США. О мутациях MAPT сообщается приблизительно у 10% пациентов с bvFTD, nfvPPA, CBS и PSP, соответственно. MAPT является основным компонентом нейрофибриллярных клубков в цитоплазме нейронов, что является отличительной чертой болезни Альцгеймера. Агрегация и отложение MAPT

также наблюдались приблизительно в 50% головного мозга пациентов с болезнью Паркинсона. Участие Tau показано в патогенезе других заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь, характеризующуюся появлением аргирофильных зерен (AGD), множественную системную таупатию с пресенильной деменцией (MSTD), таупатию белого вещества с глобулярными глиальными включениями (FTLD с GGI), FTLD с мутациями MAPT, деменцию нейрофибриллярного клубка (NFT), FTD с болезнью моторных нейронов, боковой амиотрофический склероз (ALS), постэнцефалитический паркинсонизм, болезнь Нимана-Пика, болезнь Хантингтона, миотоническую дистрофию 1 типа и синдром Дауна (DS).

Ген MAPT состоит из 16 экзонов (E1-E16). Альтернативный сплайсинг мРНК E2, E3 и E10 дает шесть изоформ Tau (352-441 аминокислота). E1, E4, E5, E7, E9, E11, E12, E13 представляют собой конститутивно сплайсированные экзоны. E6 и E8 не транскрибируются в мозге человека. E4a экспрессируется только в периферической нервной системе. E0 (часть промотора) и E14 представляют собой некодирующие экзоны.

Патогенные варианты MAPT обнаруживаются приблизительно у 10% пациентов с первичной таупатией. Варианты в первую очередь являются бессмысленными и локализованы в экзонах 9-13 (домены связывания микротрубочек), где многие из них влияют на альтернативный сплайсинг экзона 10. Примеры мутаций кодирующей области включают R5H и R5L в E1; K257T, I260V, L266V, G272V и G273R в E9; N279K, L284L, ΔN296, N296N, N296H, ΔN298, P301L, P301S, P301T, G303V, G304S, S305I, S305N и S305S в E10; L315R, K317M, S320F, P332S в E11; G335S, G335V, Q336R, V337M, E342V, S352L, S356T, V363I, P364S, G366R и K369I в E12; G389R, R406W и T427M в E13 гена MAPT. Люди с нулевым MAPT (Tau) (-/-), вероятно, нежизнеспособны. Люди с гетерозиготным (+/-) MAPT имеют неясные или неизвестные фенотипы. Сверхэкспрессия MAPT (+/+/+) у людей связана с ранним началом деменции, FTD, PSP и CBD.

Каждая из шести изоформ белка MAPT (Tau) содержит три или четыре повторяющихся сегмента (R1, R2, R3 и R4) в своем домене связывания микротрубочек. Каждый повтор имеет длину 31 или 32 аминокислоты. Сплайсинг E9, E10, E11 и E12 дает R1, R2, R3 и R4, соответственно, повторяющиеся сегменты в домене связывания микротрубочек MAPT. Три изоформы MAPT (Tau), в которых встраивается E10, содержат четыре повторяющихся сегмента (4R), тогда как другие три изоформы MAPT, в которых встраивается E10, содержат три повторяющихся сегмента (3R).

Трансляция E2 и E3 дает начало сегментам N1 и N2, соответственно. Альтернативный сплайсинг E2 и E3 дает Tau-изоформы 0N (E2 и E3 сплайсированы из, что приводит к отсутствию N-сегмента), 1N (E2 сплайсирован в и E3 сплайсирован из, в результате чего образуется один N-сегмент) и 2N (E2 и E3 сплайсированы в, в результате чего получается два N сегмента). Соответственно, шесть изоформ MAPT (Tau), полученных в результате альтернативного сплайсинга, представляют собой 2N4R, 1N4R, 0N4R, 2N3R, 1N3R и 0N3R.

У здоровых индивидуумов, изоформы транскриптов 3R и 4R MAPT существуют в

соотношении 1:1. Соотношение изоформ 3R/4R искажено при болезненных состояниях, и соотношение предсказывает тип агрегата Tau. Сборка Tau с четырьмя повторами в филаменты характерна для PSP, CBD, болезни, характеризующейся появлением аргирофильных зерен (AGD), множественной системной таупатии с пресенильной деменцией (MSTD) и таупатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями (FTD с GGI), которые относятся к спектру FTD (4R таупатия). Напротив, при болезни Пика, в нейрональных включениях преобладает Tau с тремя повторами (3R-Тауопатия). При болезни Альцгеймера или других нейродегенеративных заболеваниях с нейрофибриллярными клубками (NFT деменции) изоформы Tau как с тремя-, так и с четырьмя повторами составляют нейрофибриллярные поражения (3/4R таупатия). FTLD с мутациями MAPT может быть таупатией 3R, 4R или 3/4R.

FTD с болезнью моторных нейронов связана с патологией FTLD-TDP43 и FTLD-FUS. Это связано с мутациями генов C9ORF72, FUS, TARDBP и VCP.

bvFTD связана с патологией FTLD-Tau (3R) и FTLD-TDP43. Десять процентов случаев связаны с мутацией MAPT. Это связано с мутациями генов C9ORF72, GRN и VCP.

PPA-S может быть спорадической. Это связано с патологией FTLD-TDP43.

nfvPPA связана с FTLD-Tau (4R), болезнью Альцгеймера и патологией FTLD-TDP43, в порядке значимости. Десять процентов случаев связаны с мутацией MAPT. nfvPPA также связана с мутациями GRN.

PPA-L может быть спорадической. Это связано с болезнью Альцгеймера и патологией FTLD-Tau, в порядке значимости.

CBS связана с FTLD-Tau (4R) и патологией болезни Альцгеймера, в порядке значимости. Десять процентов случаев связаны с мутацией MAPT. Остальные случаи могут быть спорадическими.

PSP включает патологию FTLD-Tau (4R). Десять процентов случаев связаны с мутацией MAPT. Остальные случаи могут быть спорадическими.

таупатия обычно начинается в возрасте 60-80 лет и влияет на оставшуюся продолжительность жизни 6-10 лет. таупатии фенотипически гетерогенны, с различными моторными, когнитивными и поведенческими нарушениями. В частности, прогрессирование моторных симптомов является вариабельным.

В настоящее время не существует одобренных модифицирующих заболевание терапий для таупатий. Доступные методы лечения направлены только на облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациента по мере прогрессирования заболевания. Препараты в доклинической или клинической разработке включают активную и пассивную иммунотерапию; ингибиторы О-дегликозилирования, агрегации, киназ, ацетилирования, экспрессии каспаз или Tau; активаторы фосфатазы; стабилизаторы микротрубочек; и модуляторы аутофагии или протеосомной деградации. Биомаркеры и тестирование, используемые в клинических испытаниях для оценки таупатии, включают Tau-белок, фосфорилированный по треонину 181 (pTau), общий Tau-белок (tTau), легкую

цепь нейрофиламента (NfL) и объемную МРТ (vMRI).

Типовые нуклеотидные и аминокислотные последовательности MAPT можно найти, например, в GenBank под № доступа NM_016841.4 (MAPT Homo sapiens вариант 4, SEQ ID NO: 1, обратный комплемент SEQ ID NO: 2); № доступа GenBank NM_005910 (вариант 2 MAPT Homo sapiens, SEQ ID NO: 3, обратный комплемент SEQ ID NO: 4); № доступа GenBank NM_001038609.2 (MAPT Mus musculus, SEQ ID NO: 5; обратный комплемент, SEQ ID NO: 6); № доступа GenBank: XM_005584540.1 (вариант X13 MAPT Macaca fascicularis, SEQ ID NO: 7, обратный комплемент SEQ ID NO: 8); № доступа GenBank: XM_008768277.2 (MAPT Rattus norvegicus, вариант X7, SEQ ID NO: 9, обратный комплемент SEQ ID NO: 10) и № доступа GenBank: XM_005624183.3 (MAPT Canis lupus, вариант X23, SEQ ID NO: 11, обратный комплемент SEQ ID NO: 12).

Нуклеотидная последовательность геномной области хромосомы человека, содержащей ген MAPT, может быть найдена, например, в базе данных Genome Reference Consortium Human Build 38 (также называемой Human Genome build 38 или GRCh38), доступной в GenBank. Нуклеотидная последовательность геномной области хромосомы 17 человека, несущей ген MAPT, также может быть найдена, например, в GenBank под № доступа NC_000017.11, что соответствует нуклеотидам 45894382-46028334 хромосомы 17 человека. Нуклеотидная последовательность гена MAPT человека можно найти, например, в базе данных GenBank под № доступа NG_007398.2.

Дополнительные примеры последовательностей MAPT можно найти в общедоступных базах данных, например, GenBank, OMIM и UniProt.

Дополнительную информацию о MAPT можно найти, например, на веб-сайте NCBI, который относится к гену 100128977. Используемый в настоящем изобретении термин MAPT также относится к вариациям гена MAPT, включая варианты, предоставленные в базе данных клинических вариантов, например, на веб-сайте клинических вариантов NCBI, который ссылается на термин mapt.

Полное содержание каждого из вышеуказанных № доступа GenBank и номеров базы данных Gene включено в настоящее описание посредством ссылки на дату подачи настоящей заявки.

Используемый в настоящем изобретении термин «последовательность-мишень» относится к непрерывной части нуклеотидной последовательности молекулы мРНК, образованной во время транскрипции гена MAPT, включая мРНК, которая является продуктом РНК-процессинга продукта первичной транскрипции (например, мРНК MAPT, полученная в результате альтернативного сплайсинга). В одном варианте осуществления, часть-мишень последовательности будет, по меньшей мере достаточно длинной, чтобы служить субстратом для РНКи-направленного расщепления на или рядом с той частью нуклеотидной последовательности молекулы мРНК, которая образуется во время транскрипции ген MAPT.

Последовательность-мишень имеет длину приблизительно 15-30 нуклеотидов. например, последовательность-мишень может состоять приблизительно из 15-30

нуклеотидов, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 нуклеотидов в длину. В некоторых вариантах осуществления, последовательность-мишень имеет 19-23 нуклеотида, необязательно, 21-23 нуклеотида в длину. Диапазоны и длины, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам и длинам, также рассматриваются как часть описания.

Используемый в настоящем изобретении термин «цепь, содержащая последовательность» относится к олигонуклеотиду, содержащему цепь нуклеотидов, которая описывается последовательностью, на которую ссылаются, с использованием стандартной номенклатуры нуклеотидов. «G», «C», «A», «T» и «U» обычно обозначают нуклеотид, содержащий в качестве основания гуанин, цитозин, аденин, тимидин и урацил, соответственно, в контексте модифицированного или не модифицированного нуклеотида. Однако следует понимать, что термин «рибонуклеотид» или «нуклеотид» может также относиться к модифицированному нуклеотиду, как более подробно описано ниже, или к суррогатной замещающей группе (см., например, Таблицу 1). Специалисту в данной области техники хорошо известно, что гуанин, цитозин, аденин, тимидин и урацил могут быть заменены другими группами без существенного изменения свойств спаривания оснований олигонуклеотида, содержащего нуклеотид, несущий такой заменяющую группу. например, без ограничения, нуклеотид, содержащий в качестве основания инозин, может образовывать пару оснований с нуклеотидами, содержащими аденин, цитозин или урацил. Следовательно, нуклеотиды, содержащие урацил, гуанин или аденин, могут быть заменены в нуклеотидных последовательностях дцРНК, представленных в описании, нуклеотидом, содержащим, например, инозин. В другом примере, аденин и цитозин в любом месте олигонуклеотида могут быть заменены гуанином и урацилом, соответственно, с образованием пары оснований G-U Wobble с мРНК-мишенью. Последовательности, содержащие такие заменяющие группы, подходят для композиций и способов, описанных в описании.

Термины «РНКи», «агент РНКи», «агент РНКи», «агент РНК-интерференции», используемые в настоящем изобретении взаимозаменяемо, относятся к агенту, который содержит РНК, как этот термин определен в настоящем изобретении, и который опосредует таргетное расщепление транскрипта РНК *через* РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC). РНК-интерференция (РНКи) представляет собой процесс, который направляет сиквенс-специфичную деградацию мРНК. РНКи модулирует, например, ингибирует экспрессию MAPT в клетке, например, в клетке субъекта, такого как субъект-млекопитающее.

В одном варианте осуществления, агент РНКи по описанию включает одноцепочечную РНКи, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени, например, последовательностью мРНК-мишени MAPT, чтобы направлять расщепление

РНК-мишени. Не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что длинная двухцепочечная РНК, введенная в клетки, расщепляется на двухцепочечные короткие интерферирующие РНК (кРНКи), включающие смысловую цепь и антисмысловую цепь, с помощью эндонуклеазы типа III, известной как Dicer (Sharp et al. (2001) Genes Dev. 15:485). Dicer, фермент, подобный рибонуклеазе-III, процессирует эту дцРНК в короткие интерферирующие РНК из 19-23 пар оснований с характерными липкими 3'-концами из двух оснований (Bernstein, et al., (2001) Nature 409:363). Эти кРНКи затем включают в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), где одна или более геликаз раскручивают дуплекс кРНКи, позволяя комплементарной антисмысловой цепи направлять распознавание мишени (Nykanen, et al., (2001) Cell 107:309). При связывании с соответствующей мРНК-мишенью, одна или более эндонуклеаз в RISC расщепляют мишень, вызывая сайленсинг (Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188). Таким образом, в одном аспекте, изобретение относится к одноцепочечной РНК (оцРНК) (антисмысловая цепь дуплекса мРНКи), создаваемой в клетке и способствующей образованию комплекса RISC для осуществления сайленсинга гена-мишени, *m.e.* гена MAPT. Соответственно, термин «мРНКи» также используется в настоящем изобретении для обозначения РНКи, как описано выше.

В другом варианте осуществления, агент РНКи может представлять собой одноцепочечную РНК, которую вводят в клетку или организм для ингибирования мРНК-мишени. Одноцепочечные агенты РНКи связываются с эндонуклеазой RISC, Argonaute 2, которая затем расщепляет мРНК-мишень. Одноцепочечные кРНКи обычно состоят из 15-30 нуклеотидов и химически модифицированы. Дизайн и тестирование одноцепочечных РНК описаны в патенте США № 8,101,348 и в Lima et al., (2012) Cell 150:883-894, полное содержание каждой из которых настоящим включено в настоящее описание посредством ссылки. Любая из антисмысловых нуклеотидных последовательностей, описанных в настоящем изобретении, может быть использована в виде одноцепочечной кРНКи, как описано в настоящем изобретении, или химически модифицирована способами, описанными в Lima et al., (2012) Cell 150:883-894.

В другом варианте осуществления, «агент РНКи» для применения в композициях и способах по описанию представляет собой двухцепочечную РНК и называется в настоящем изобретении как «двухцепочечный агент РНКи», «молекула двухцепочечной РНК (дцРНК)», «агент дцРНК», или «дцРНК». Термин «дцРНК» относится к комплексу молекул рибонуклеиновой кислоты, имеющих дуплексную структуру, состоящую из двух антипараллельных и по существу комплементарных цепей нуклеиновой кислоты, имеющих «смысловую» и «антисмысловую» ориентацию по отношению к РНК-мишени, *m.e.,* гену MAPT. В некоторых вариантах осуществления описания, двухцепочечная РНК (дцРНК) запускает деградацию РНК-мишени, например, мРНК, посредством механизма пост-транскрипционного сайленсинга генов, называемого в настоящем изобретении РНК-интерференцией или РНКи.

В общем, молекула дцРНК может включать рибонуклеотиды, но, как подробно

описано в настоящем изобретении, каждая или обе цепи могут также включать один или более не рибонуклеотидов, например, дезоксирибонуклеотид, модифицированный нуклеотид. Кроме того, как используется в данном описании, «агент РНКи» может включать рибонуклеотиды с химическими модификациями; агент РНКи может включать существенные модификации нескольких нуклеотидов. Используемый в настоящем изобретении термин «модифицированный нуклеотид» относится к нуклеотиду, имеющему, независимо, модифицированную сахарную группу, модифицированную межнуклеотидную связь или модифицированное нуклеооснование. Таким образом, термин «модифицированный нуклеотид» включает замены, добавления или удаления, например, функциональной группы или атома, в межнуклеозидных связях, сахарных группах или нуклеооснованиях. Модификации, подходящие для использования в агентах по описанию, включают все типы модификаций, описанных в настоящем изобретении или известных в данной области техники. Любые такие модификации, используемые в молекуле типа кРНКи, охватываются термином «агент РНКи» для целей настоящего описания и формулы изобретения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания, включение дезоксинуклеотида, если он присутствует в агенте РНКи, может рассматриваться как составляющее модифицированный нуклеотид.

Область дуплекса может иметь любую длину, которая обеспечивает специфическую деградацию желаемой РНК-мишени посредством пути RISC, и может иметь длину приблизительно 15-36 пар оснований, например, приблизительно 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 пар оснований в длину, например, приблизительно 15-30, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 пары оснований в длину. В некоторых вариантах осуществления, длина дуплексной области составляет 19-21 пару оснований, например, 21 пару оснований. Диапазоны и длины, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам и длинам, также рассматриваются как часть описания.

Две цепи, образующие дуплексную структуру, могут быть разными частями одной большей молекулы РНК или отдельными молекулами РНК. Если две цепи являются частью одной большей молекулы и, следовательно, связаны непрерывной цепью нуклеотидов между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи, образуя дуплексную структуру, соединительная цепь РНК называется «петля шпильки». Петля шпильки может содержать, по меньшей мерепо меньшей мере один неспаренный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления, петля шпильки может содержать, 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 или нуклеотидов, не направленных к сайту-мишени

дцРНК. В некоторых вариантах осуществления, петля шпильки может состоять из 10 или менее нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, петля шпильки может состоять из 8 или менее неспаренных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, петля шпильки может состоять из 4-10 неспаренных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, петля шпильки может состоять из 4-8 нуклеотидов.

Когда две по существу комплементарные цепи дцРНК состоят из отдельных молекул РНК, эти молекулы не обязательно должны быть ковалентно связаны, но могут быть связаны. В некоторых вариантах осуществления, где две цепи соединены ковалентно с помощью средств, отличных от непрерывной цепи нуклеотидов между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи, образующей дуплексную структуру, соединительная структура называется «линкер» (хотя следует отметить, что некоторые другие структуры, определенные в других местах настоящего документа, также могут называться «линкером»). Цепи РНК могут иметь одинаковое или разное количество нуклеотидов. Максимальное количество пар оснований равно количеству нуклеотидов в самой короткой цепи дцРНК за вычетом любых липких концов, присутствующих в дуплексе. В дополнение к дуплексной структуре, РНКи может содержать липкие концы из одного или нескольких нуклеотидов. В одном варианте осуществления агента РНКи, по меньшей мерепо меньшей мере одна цепь содержит 3'-липкий конец, по меньшей мере из 1 нуклеотида. В другом варианте осуществления, по меньшей мерепо меньшей мере одна цепь содержит 3'-липкий конец, по меньшей мере из 2 нуклеотидов, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 нуклеотидов. В других вариантах осуществления, по меньшей мерепо меньшей мере одна цепь агента РНКи содержит 5'-липкий конец, по меньшей мере из 1 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мерепо меньшей мере одна цепь содержит 5'-липкий конец, по меньшей мере из 2 нуклеотидов, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 нуклеотидов. В еще других вариантах осуществления, как 3'-, так и 5'-концы одной цепи агента РНКи содержат липкий конец, по меньшей мере из 1 нуклеотида.

В одном варианте осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению представляет собой дцРНК, каждая цепь которой независимо содержит 19-23 нуклеотида, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени, *например* последовательностью мРНК-мишени MAPT, направляя расщепление РНК-мишени.

В некоторых вариантах осуществления, РНКи по изобретению представляет собой дцРНК из 24-30 нуклеотидов, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени, например, последовательностью мРНК-мишени MAPT, направляя расщепление РНК-мишени.

Используемый в настоящем изобретении термин «нуклеотидный липкий конец» относится, по меньшей мере к одному неспаренному нуклеотиду, который выступает из дуплексной структуры агента РНКи, *например* дцРНК. например, когда 3'-конец одной цепи дцРНК выходит за пределы 5'-конца другой цепи, или наоборот, возникает нуклеотидный липкий конец. дцРНК может содержать липкий конец, по меньшей мере из

одного нуклеотида; альтернативно, липкий конец может содержать, по меньшей мере два нуклеотида, по меньшей мере три нуклеотида, по меньшей мере четыре нуклеотида, по меньшей мере пять нуклеотидов или более. Нуклеотидный липкий конец может содержать или состоять из аналога нуклеотида/нуклеозида, включая дезоксинуклеотид/нуклеозид. Липкий(ие) конец(ы) может(гут) быть на смысловой цепи, антисмысловой цепи или любой их комбинации. Кроме того, нуклеотид(ы) липкого конца могут находиться на 5'-конце, 3'-конце или на обоих концах либо антисмысловой, либо смысловой цепи дцРНК.

В одном варианте осуществления, антисмысловая цепь дцРНК имеет 1-10 нуклеотидов, *например* липкий конец из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов на 3'-конце или 5'-конце. В одном варианте осуществления, смысловая цепь дцРНК имеет 1-10 нуклеотидов, *например* липкий конец из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов на 3'-конце или 5'-конце. В другом варианте осуществления, один или более нуклеотидов в липком конце заменены нуклеозидтиофосфатом.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь дцРНК имеет 1-10 нуклеотидов, например, 0-3, 1-3, 2-4, 2-5, 4-10, 5-10, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидных липких концов на 3'-конце или 5'-конце. В одном варианте осуществления, смысловая цепь дцРНК имеет 1-10 нуклеотидов, *например* липкий конец из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов на 3'-конце или 5'-конце. В другом варианте осуществления, один или более нуклеотидов в липком конце заменены нуклеозидтиофосфатом.

В некоторых вариантах осуществления, липкий конец смысловой цепи или антисмысловой цепи может включать удлиненные участки длиной более 10 нуклеотидов, например, длиной 1-30 нуклеотидов, 2-30 нуклеотидов, 10-30 нуклеотидов или 10-15 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, удлиненный липкий конец находится на смысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, удлиненный липкий конец находится на 3'-конце смысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, удлиненный липкий конец находится на 5'-конце смысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, удлиненный липкий конец находится на антисмысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, удлиненный липкий конец находится на 3'-конце антисмысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, удлиненный липкий конец находится на 5'-конце антисмысловой цепи дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, один или более нуклеотидов в липком конце заменены нуклеозидтиофосфатом. В некоторых вариантах осуществления, липкий конец включает самокомплементаную часть, так что липкий конец способен образовывать шпилечную структуру, стабильную в физиологических условиях.

Термины «тупой» или «тупой конец», используемые в настоящем изобретении в отношении дцРНК, означают, что на данном конце дцРНК отсутствуют неспаренные нуклеотиды или нуклеотидные аналоги, *т. е.* отсутствует нуклеотидный липкий конец. Один или оба конца дцРНК могут быть тупыми. Когда оба конца дцРНК являются

тупыми, говорят, что дцРНК имеет тупые концы. Для ясности, дцРНК с «тупыми концами» представляет собой дцРНК, которая является тупой на обоих концах, *т. е.* не имеет нуклеотидных липких концов на обоих концах молекулы. Чаще всего такая молекула будет двухцепочечной по всей своей длине.

Термин «антисмысловая цепь» или «направляющая цепь» относится к цепи агента РНКи, например, дцРНК, которая включает область, по существу комплементарную последовательности-мишени, например, мРНК МАРТ.

Используемый в настоящем изобретении термин «область комплементарности» относится к области антисмысловой цепи, которая по существу комплементарна последовательности, например последовательности-мишени, например, нуклеотидной последовательности МАРТ, как определено в настоящем изобретении. Если область комплементарности не полностью комплементарна последовательности-мишени, ошибочное спаривание может быть во внутренних или концевых областях молекулы. Как правило, наиболее допустимое ошибочное спаривание находится в концевых областях, например, в пределах 5, 4, 3 или 2 нуклеотидов от 5'- или 3'-конца агента РНКи. В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечный агент РНК по изобретению включает ошибочное спаривание нуклеотидов в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь двухцепочечного агента РНК по изобретению включает не более 4 ошибочных спариваний с мРНК-мишенью, например, антисмысловая цепь включает 4, 3, 2, 1 или 0 ошибочных спариваний с мРНК-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловой двухцепочечный РНК агент по изобретению включает не более 4 ошибочных спариваний со смысловой цепью, например, антисмысловая цепь включает 4, 3, 2, 1 или 0 ошибочных спариваний со смысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечный РНК агент по изобретению включает ошибочное спаривание нуклеотидов в смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь двухцепочечного агента РНК по изобретению включает не более 4 ошибочных спариваний с антисмысловой цепью, например, смысловая цепь включает 4, 3, 2, 1 или 0 ошибочных спариваний с антисмысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления, ошибочное спаривание нуклеотидов находится, например, в пределах 5, 4, 3 нуклеотидов от 3'-конца РНКи. В другом варианте осуществления, ошибочное спаривание нуклеотидов находится, например, в 3'-концевом нуклеотиде средства для РНКи. В некоторых вариантах осуществления, ошибочное(ые) спаривание(я) находится(ятся) не в области узнавания мишени.

Таким образом, агент РНКи, описанный в настоящем изобретении, может содержать одно или несколько ошибочных спариваний с последовательностью-мишенью. В одном варианте осуществления, агент РНКи, описанный в настоящем изобретении, содержит не более 3 ошибочных спариваний (*т.е.* 3, 2, 1 или 0 ошибочных спариваний). В одном варианте осуществления, агент РНКи, описанный в настоящем изобретении, содержит не более 2 ошибочных спариваний. В одном варианте осуществления, агент

РНКи, описанный в настоящем изобретении, содержит не более 1 ошибочного спаривания. В одном варианте осуществления, агент РНКи, описанный в настоящем изобретении, содержит 0 ошибочных спариваний. В некоторых вариантах осуществления, если антисмысловая цепь агента РНКи содержит ошибочные спаривания с последовательностью-мишенью, это ошибочное спаривание может быть необязательно ограничено последними 5 нуклеотидами либо с 5'-, либо с 3'-конца области комплементарности. например, в таких вариантах осуществления, для агента РНКи из 23 нуклеотидов, цепь, которая комплементарна области гена MAPT, как правило, не содержит каких-либо ошибочных спариваний в пределах центральных 13 нуклеотидов. Способы, описанные в настоящем изобретении, или способы, известные в данной области техники, могут быть использованы для определения того, эффективен ли агент РНКи, содержащий ошибочное спаривание с последовательностью-мишенью, для ингибирования экспрессии гена MAPT. например, Jackson et al. (Nat. Biotechnol. 2003;21: 635-637) описали исследование профиля экспрессии, в котором экспрессия малого набора генов с идентичностью последовательности с кРНКи MAPK14 только на 12-18 нуклеотидах смысловой цепи подавлялась с кинетикой, сходной с MAPK14. Точно так же Lin et al. (Nucleic Acids Res. 2005; 33(14): 4527-4535) с использованием кПЦР и репортерных анализов показали, что комплементарность 7 нуклеотидов между кРНКи и мишенью достаточна для того, чтобы вызвать деградацию мРНК мишени. Рассмотрение эффективности агентов РНКи с ошибочными спариваниями в ингибировании экспрессии гена MAPT является важным, особенно если известно, что конкретная область комплементарности в гене MAPT имеет полиморфную изменчивость последовательности в пределах популяции.

Используемый в настоящем изобретении термин «по существу все нуклеотиды модифицированы» означает, в основном, но не полностью модифицированные, и может включать не более 5, 4, 3, 2 или 1 не модифицированный нуклеотид.

Термин «смысловая цепь» или «пассажирская цепь», используемый в настоящем изобретении, относится к цепи агента РНКи, которая включает область, по существу комплементарную области антисмысловой цепи, как этот термин определен в настоящем изобретении.

Используемый в настоящем изобретении термин «область расщепления» относится к области, расположенной непосредственно рядом с сайтом расщепления. Сайт расщепления представляет собой сайт на мишени, на котором происходит расщепление. В некоторых вариантах осуществления, область расщепления содержит три основания на каждом конце сайта расщепления и непосредственно рядом с ним. В некоторых вариантах осуществления, область расщепления содержит два основания на каждом конце сайта расщепления и непосредственно рядом с ним. В некоторых вариантах осуществления, сайт расщепления конкретно находится в сайте, связанном нуклеотидами 10 и 11 антисмысловой цепи, и область расщепления содержит нуклеотиды 11, 12 и 13.

Используемый в настоящем изобретении, и если не указано иное, термин

«комплементарная», когда он используется для описания первой нуклеотидной последовательности по отношению ко второй нуклеотидной последовательности, относится к способности олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего первую нуклеотидную последовательность, гибридизоваться и образовывать дуплексную структуру при определенных условиях с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную последовательность, как будет понятно специалисту в данной области техники. Такими условиями могут быть, например, «жесткие условия», включающие, но не ограниченные ими, 400 мМ NaCl, 40 мМ PIPES pH 6,4, 1 мМ EDTA, 50°C или 70°C в течение 12-16 часов с последующей промывкой (см. например, “Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, et al. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press). Используемые в настоящем изобретении термины «жесткие условия» или «жесткие условия гибридизации» относятся к условиям, при которых антисмысловое соединение будет гибридизоваться со своей последовательностью-мишенью, но с минимальным количеством других последовательностей. Жесткие условия зависят от последовательности и будут разными в разных обстоятельствах, и «жесткие условия», при которых антисмысловые соединения гибридизуются с последовательностью-мишенью, определяются природой и композицией антисмысловых соединений и анализами, в которых они исследуются. Могут применяться и другие условия, такие как физиологически значимые условия, с которыми можно столкнуться внутри организма. Специалист в данной области техники сможет определить набор условий, наиболее подходящих для проверки комплементарности двух последовательностей в соответствии с конечным применением гибридизованных нуклеотидов.

Комплементарные последовательности в агенте РНКи, например, в дцРНК, как описано в настоящем изобретении, включают спаривание оснований олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего первую нуклеотидную последовательность, с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную последовательность, по всей длине одной или обеих нуклеотидных последовательностей. Такие последовательности могут называться в настоящем изобретении «полностью комплементарными» по отношению друг к другу. Однако если первая последовательность названа в настоящем изобретении «по существу комплементарная» по отношению ко второй последовательности, две последовательности могут быть полностью комплементарными, или они могут образовывать одну или несколько, но обычно не более 5, 4, 3 или 2 ошибочно спаренные пары оснований при гибридизации для дуплекса до 30 пар оснований. В некоторых вариантах осуществления, «по существу комплементарные» последовательности, описанные в настоящем изобретении, содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая комплементарна, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 80% по всей своей длине эквивалентной области последовательности-мишени MAPT, например, приблизительно на 85%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%,

приблизительно на 97%, приблизительно на 98% или приблизительно на 99% комплементарны. Однако, если два олигонуклеотида предназначены для образования, при гибридизации, одного или нескольких одноцепочечных липких концов, такие липкие концы не должны рассматриваться как ошибочные спаривания в отношении определения комплементарности. например, дцРНК, содержащая один олигонуклеотид длиной 21 нуклеотид и другой олигонуклеотид длиной 23 нуклеотида, где более длинный олигонуклеотид содержит последовательность из 21 нуклеотида, которая полностью комплементарна более короткому олигонуклеотиду, все же может называться «полностью комплементарной» для целей, описанных в настоящем изобретении.

«Комплементарные» последовательности, используемые в настоящем изобретении, могут также включать или полностью образовываться из пар оснований не Watson-Crick, или пар оснований, образованных из не существующих в природе и модифицированных нуклеотидов, в той мере, в какой вышеприведенные требования в отношении их способности гибридизации выполняются. Такие пары оснований не Watson-Crick включают, но не ограничены ими, пары оснований G:U Wobble или Hoogstein.

Термины «комплементарная», «полностью комплементарная» и «по существу комплементарная» в настоящем изобретении могут использоваться в отношении совпадения оснований между смысловой цепью и антисмысловой цепью дцРНК или между антисмысловой цепью агента РНКи и последовательностью-мишенью, как будет понятно из контекста их использования.

Используемый в настоящем изобретении полинуклеотид, который «по существу комплементарен, по меньшей мере части» матричной РНК (мРНК), относится к полинуклеотиду, который в значительной степени комплементарен непрерывной части представляющей интерес мРНК (например, мРНК, кодирующей Tau). например, полинуклеотид комплементарен, по меньшей мере части мРНК MAPT, если последовательность по существу комплементарна непрерывной части мРНК, кодирующей Tau.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем изобретении, полностью комплементарны последовательности-мишени MAPT. В других вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем изобретении, по существу комплементарны последовательности-мишени MAPT и содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая, по меньшей мере на 80% комплементарна по всей своей длине эквивалентной области нуклеотидной последовательности любой из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9 и 11, или фрагменту любой из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9 и 11, например, на приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% комплементарна.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем изобретении, по существу комплементарны фрагменту

последовательности-мишени MAPT и содержат непрерывную последовательность нуклеотидов, которая, по меньшей мере на 80% комплементарна по всей своей длине фрагменту SEQ ID NO: 1, выбранному из группы нуклеотидов 977-997, 980-1000, 973-993, 988-1008, 987-1007, 972-992, 979-999, 1001-1021, 976-996, 994-1014, 1002-1022, 978-998, 974-994, 981-1001, 995-1015, 1003-1023, 989-1009, 1031-1051, 975-995, 983-1003, 992-1012, 982-1002, 1236-1256, 1023-1043, 986-1006, 1014-1034, 1237-1257, 1030-1050, 997-1017, 1009-1029, 1013-1033, 1027-1047, 998-1018, 1026-1046, 1022-1042, 1065-1085, 1025-1045, 1017-1037, 1006-1026, 1000-1020, 984-1004, 1010-1030, 1064-1084, 1016-1036, 993-1013, 1033-1053, 971-991, 1008-1028, 1032-1052, 1015-1035, 1063-1083, 1020-1040, 985-1005, 999-1019, 1004-1024, 1024-1044, 1104-1124, 990-1010, 1005-1025, 1021-1041, 1028-1048, 996-1016, 1011-1031, 991-1011, 1018-1038, 1228-1248, 1230-1250, 1029-1049, 1019-1039, 1012-1032, 1062-1082, 1231-1251, 1229-1249, 1226-1246, 1227-1247, 975-997, 978-1000, 971-993, 986-1008, 985-1007, 977-999, 999-1021, 974-996, 992-1014, 1000-1022, 976-998, 972-994, 979-1001, 993-1015, 1001-1023, 987-1009, 1029-1051, 973-995, 981-1003, 990-1012, 980-1002, 1234-1256, 1021-1043, 984-1006, 1012-1034, 1235-1257, 1028-1050, 995-1017, 1007-1029, 1011-1033, 1025-1047, 996-1018, 1024-1046, 1020-1042, 1063-1085, 1023-1045, 1015-1037, 1004-1026, 998-1020, 982-1004, 1008-1030, 1062-1084, 1014-1036, 991-1013, 1031-1053, , 1006-1028, 1030-1052, 1013-1035, 1018-1040, 983-1005, 997-1019, 1002-1024, 1022-1044, 988-1010, 1003-1025, 1019-1041, 1026-1048, 994-1016, 1009-1031, 989-1011, 1016-1038, 1226-1248, 1228-1250, 1027-1049, 1017-1039, 1010-1032, 1229-1251, 1227-1249, 1224-1246 и 1225-1247 SEQ ID NO: 1, например, на приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% комплементарна. Диапазоны, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам, также рассматриваются как часть описания.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем изобретении, по существу комплементарны фрагменту последовательности-мишени MAPT и содержат непрерывную последовательность нуклеотидов, которая, по меньшей мере на 80% комплементарна по всей своей длине фрагменту SEQ ID NO: 1, выбранному из группы нуклеотидов 520-540, 521-541, 5464-5484, 1813-1833, 2378-2398, 3242-3262, 5442-5462, 1665-1685, 1816-1836, 4667-4687, 3183-3203, 3422-3442, 3326-3346, 2379-2399, 3338-3358, 5446-5466, 5440-5460, 5410-5430, 3246-3266, 3181-3201, 2297-2317, 2380-2400, 3328-3348, 5460-5480, 3184-3204, 3420-3440, 3321-3341, 4529-4549, 5473-5493, 5466-5486, 5439-5459, 5369-5389, 4528-4548, 3338-3358, 4670-4690, 3421-3441, 2298-2318, 5444-5464, 5448-5468, 3337-3357, 5415-5435, 3340-3360, 3318-3338, 5207-5227, 1812-1832, 5409-5429, 4629-4649, 4628-4648, 3344-3364, 1809-1829, 5443-5463, 3244-3264, 3180-3200, 3327-3347, 4522-4542, 2667-2687, 4668-4688, 4083-4103, 5445-5465, 2294-2314, 4842-4862, 5438-5458, 4084-4104, 2668-2688, 4526-4546, 4521-4541, 5459-5479, 3188-3208, 5467-5487, 5441-5461, 4519-4539, 4669-4689, 5450-5470, 3341-3361, 5458-5478, 4520-4540, 4329-4349, 4525-4545, 4524-4544, 5208-5228, 5305-5325, 4475-4495, 2666-

2686, 4086-4106, 4523-4543, 4527-4547, 4085-4105, 5259-5279, 518-540, 519-541, 5462-5484, 1811-1833, 2376-2398, 3240-3262, 5440-5462, 1663-1685, 1814-1836, 4665-4687, 3181-3203, 3420-3442, 3324-3346, 2377-2399, 3336-3358, 5444-5466, 5438-5460, 5408-5430, 3244-3266, 3179-3201, 2295-2317, 2378-2400, 3326-3348, 5458-5480, 3182-3204, 3418-3440, 3319-3341, 4527-4549, 5471-5493, 5464-5486, 5437-5459, 5367-5389, 4526-4548, 4668-4690, 3419-3441, 2296-2318, 5442-5464, 5446-5468, 3335-3357, 5413-5435, 3338-3360, 3316-3338, 1810-1832, 5407-5429, 4627-4649, 4626-4648, 3342-3364, 1807-1829, 5441-5463, 3242-3264, 3178-3200, 3325-3347, 4520-4542, 2665-2687, 4666-4688, 4081-4103, 5443-5465, 2292-2314, 4840-4862, 5436-5458, 4082-4104, 2666-2688, 4524-4546, 4519-4541, 5457-5479, 3186-3208, 5465-5487, 5439-5461, 4517-4539, 4667-4689, 5448-5470, 3339-3361, 5456-5478, 4518-4540, 4327-4349, 4523-4545, 4522-4544, 5206-5228, 5303-5325, 4473-4495, 2664-2686, 4084-4106, 4521-4543, 4525-4547, 4083-4105 и 5257-5279 SEQ ID NO: 1, например, на приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% комплементарна. Диапазоны, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам, также рассматриваются как часть описания.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем изобретении, по существу комплементарны фрагменту последовательности-мишени MAPT и содержат непрерывную последовательность нуклеотидов, которая, по меньшей мере на 80% комплементарна по всей своей длине фрагменту SEQ ID NO: 1, выбранному из группы нуклеотидов 520-540, 524-544, 521-541, 5207-5227, 4670-4690, 3420-3440, 3328-3348, 1665-1685, 5409-5429, 5439-5459, 4527-4547, 5441-5461, 5410-5430, 5446-5466, 5467-5487, 5369-5389, 3421-3441, 5442-5462, 2379-2399, 4715-4735, 5464-5484, 3244-3264, 5440-5460, 1812-1832, 3181-3201, 3327-3347, 5448-5468, 4529-4549, 2378-2398, 4668-4688, 5438-5458, 5465-5485, 3326-3346, 3180-3200, 5458-5478, 3321-3341, 3338-3358, 3188-3208, 2294-2314, 4628-4648, 5415-5435, 5459-5479, 3184-3204, 2375-2395, 3422-3442, 3246-3266, 3337-3357, 2297-2317, 4528-4548, 3183-3203, 5450-5470, 5444-5464, 5466-5486, 2380-2400, 3242-3262, 4520-4540, 5445-5465, 3318-3338, 1816-1836, 5443-5463, 5460-5480, 4842-4862, 3338-3358, 1809-1829, 3423-3443, 4720-4740, 5259-5279, 4084-4104, 1813-1833, 4522-4542, 4822-4842, 4523-4543, 2298-2318, 4521-4541, 4086-4106, 4524-4544, 2668-2688, 4667-4687, 4083-4103, 4085-4105, 4629-4649, 4329-4349, 2667-2687, 4475-4495, 3344-3364, 4669-4689, 3340-3360, 4519-4539, 2666-2686, 5208-5228, 4526-4546, 4525-4545, 3341-3361, 518-540, 522-544, 519-541, 4668-4690, 3418-3440, 3326-3348, 1663-1685, 5407-5429, 5437-5459, 4525-4547, 5439-5461, 5408-5430, 5444-5466, 5465-5487, 5367-5389, 3419-3441, 5440-5462, 2377-2399, 4713-4735, 5462-5484, 3242-3264, 5438-5460, 1810-1832, 3179-3201, 3325-3347, 5446-5468, 4527-4549, 2376-2398, 4666-4688, 5436-5458, 5463-5485, 3324-3346, 3178-3200, 5456-5478, 3319-3341, 3336-3358, 3186-3208, 2292-2314, 4626-4648, 5413-5435, 5457-5479, 3182-3204, 2373-2395, 3420-3442, 3244-3266, 3335-3357, 2295-2317, 4526-4548, 3181-3203, 5448-5470, 5442-5464, 5464-5486, 2378-2400, 3240-3262, 4518-

4540, 5443-5465, 3316-3338, 1814-1836, 5441-5463, 5458-5480, 4840-4862, 1807-1829, 3421-3443, 4718-4740, 5257-5279, 4082-4104, 1811-1833, 4520-4542, 4820-4842, 4521-4543, 2296-2318, 4519-4541, 4084-4106, 4522-4544, 2666-2688, 4665-4687, 4081-4103, 4083-4105, 4627-4649, 4327-4349, 2665-2687, 4473-4495, 3342-3364, 4667-4689, 3338-3360, 4517-4539, 2664-2686, 5206-5228, 4524-4546, 4523-4545 и 3339-3361 SEQ ID NO: 1, например, на приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% комплементарна. Диапазоны, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам, также рассматриваются как часть описания.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем изобретении, по существу комплементарны фрагменту последовательности-мишени MAPT и содержат непрерывную последовательность нуклеотидов, которая, по меньшей мере на 80% комплементарна по всей своей длине фрагменту SEQ ID NO: 1, выбранному из группы нуклеотидов 977-997, 980-1000, 973-993, 988-1008, 987-1007, 972-992, 979-999, 1001-1021, 976-996, 994-1014, 1002-1022, 978-998, 974-994, 520-540, 521-541, 5464-5484, 1813-1833, 2378-2398, 3242-3262, 5442-5462, 1665-1685, 524-544, 5207-5227, 4670-4690, 3420-3440, 3328-3348, 5409-5429, 5439-5459, 4527-4547, 5441-5461, 5410-5430 и 5446-5466 SEQ ID NO: 1, например, на приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% комплементарна. Диапазоны, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам, также рассматриваются как часть описания.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем изобретении, по существу комплементарны фрагменту последовательности-мишени MAPT и содержат непрерывную последовательность нуклеотидов, которая, по меньшей мере на 80% комплементарна по всей своей длине фрагменту SEQ ID NO: 3, выбранному из группы нуклеотидов 512-532, 513-533, 514-534, 515-535, 516-536, 517-537, 518-538, 519-539, 520-540, 1063-1083, 1067-1087, 1072-1092, 1074-1094, 1075-1095, 1125-1145, 1126-1146, 1127-1147, 1129-1149, 1170-1190, 1395-1415, 1905-1925, 1906-1926, 1909-1929, 1911-1931, 1912-1932, 1913-1933, 1914-1934, 1915-1935, 1916-1936, 1919-1939, 1951-1971, 1954-1974, 1958-1978, 2387-2407, 2409-2429, 2410-2430, 2469-2489, 2471-2491, 2472-2492, 2476-2496, 2477-2497, 2478-2498, 2480-2500, 2481-2501, 2482-2502, 2484-2504, 2762-2782, 2764-2784, 2766-2786, 2767-2787, 2768-2788, 2769-2789, 2819-2839, 2821-2841, 2828-2848, 2943-2963, 2944-2964, 2946-2966, 2947-2967, 3252-3272, 3277-3297, 3280-3300, 3281-3301, 3282-3302, 3284-3304, 3285-3305, 3286-3306, 3331-3351, 3332-3352, 3333-3353, 3334-3354, 3335-3355, 3336-3356, 3338-3358, 3340-3360, 3342-3362, 3343-3363, 3344-3364, 3345-3365, 3346-3366, 3347-3367, 3349-3369, 3350-3370, 3353-3373, 3364-3384, 3366-3386, 3367-3387, 3368-3388, 3369-3389, 3370-3390, 3412-3432, 3414-3434,

3415-3435, 3416-3436, 3417-3437, 3419-3439, 3420-3440, 3424-3444, 3425-3445, 3426-3446, 3427-3447, 3428-3448, 3429-3449, 3430-3450, 3431-3451, 3434-3454, 4132-4152, 4134-4154, 4179-4199, 4182-4202, 4184-4204, 4395-4415, 4425-4445, 4426-4446, 4429-4449, 4469-4489, 4470-4490, 4471-4491, 4472-4492, 4473-4493, 4474-4494, 4569-4589, 4571-4591, 4572-4592, 4596-4616, 4623-4643, 4721-4741, 4722-4742, 4725-4745, 4726-4746, 4766-4786, 4767-4787, 4768-4788, 4769-4789, 4770-4790, 4779-4799, 4805-4825, 4806-4826, 4807-4827, 4808-4828, 4809-4829, 4812-4832, 4813-4833, 4814-4834, 4936-4956, 5072-5092, 5073-5093, 5345-5365, 5346-5366, 5349-5369, 5350-5370, 5351-5371, 5460-5480, 5461-5481, 5463-5483, 5465-5485, 5467-5487, 5468-5488, 5469-5489, 5470-5490, 5471-5491, 5505-5525, 5506-5526, 5507-5527, 5508-5528, 5509-5529, 5511-5531, 5513-5533, 5514-5534, 5541-5561, 5544-5564, 5546-5566, 5547-5567, 5548-5568, 5550-5570, 5551-5571, 5574-5594, 5576-5596, 5614-5634, 521-541, 522-542, 523-543, 524-544, 525-545, 526-546, 527-547, 528-548, 529-549, 530-550, 531-551, 532-552, 533-553, 534-554, 535-555, 536-556, 1034-1054, 1035-1055, 1036-1056, 1037-1057, 1038-1058, 1039-1059, 1040-1060, 1041-1061, 1042-1062, 1043-1063, 1044-1064, 1045-1065, 1046-1066, 1047-1067, 1048-1068, 1049-1069, 1050-1070, 1051-1071, 1052-1072, 1053-1073, 1054-1074, 1062-1082, 1064-1084, 1065-1085, 1066-1086, 1068-1088, 1069-1089, 1070-1090, 1071-1091, 1073-1093, 1076-1096, 1077-1097, 1078-1098, 1079-1099, 1080-1100, 1081-1101, 1082-1102, 1128-1148, 1129-1149, 1130-1150, 1131-1151, 1132-1152, 1133-1153, 1134-1154, 1135-1155, 1136-1156, 1137-1157, 1138-1158, 1139-1159, 1140-1160, 1141-1161, 1142-1162, 1143-1163, 1144-1164, 1145-1165, 1146-1166, 1147-1167, 1148-1168, 975-995, 976-996, 977-997, 978-998, 979-999, 980-1000, 981-1001, 982-1002, 983-1003, 984-1004, 985-1005, 986-1006, 987-1007, 988-1008, 989-1009, 990-1010, 991-1011, 992-1012, 993-1013, 994-1014, 995-1015, 996-1016, 997-1017, 998-1018, 999-1019, 1000-1020, 1001-1021, 1002-1022, 1003-1023, 1004-1024, 1005-1025, 1006-1026, 1007-1027, 1008-1028, 1009-1029, 1010-1030, 1011-1031, 1012-1032, 1013-1033, 1014-1034, 1015-1035, 1016-1036, 1017-1037, 1018-1038, 1019-1039, 1020-1040, 1021-1041, 1022-1042, 1023-1043, 1024-1044, 1025-1045, 1026-1046, 1027-1047, 1028-1048, 1029-1049, 1030-1050, 1031-1051, 1032-1052, 1033-1053, 1034-1054, 1035-1055, 1036-1056, 1037-1057, 1038-1058, 1039-1059, 1040-1060, 1041-1061, 1042-1062, 1043-1063 и 1045-1065 SEQ ID NO: 3, например, на приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% комплементарна. Диапазоны, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам, также рассматриваются как часть описания.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем изобретении, по существу комплементарны фрагменту последовательности-мишени MAPT и содержат непрерывную последовательность нуклеотидов, которая, по меньшей мере на 80% комплементарна по всей своей длине фрагменту SEQ ID NO: 5, выбранному из группы нуклеотидов 1065-1085, 1195-1215, 1066-1086, 1068-1088, 705-725, 1067-1087, 4520-4540, 3341-3361, 4515-4535, 5284-5304, 5285-5305, 344-364, 5283-5303, 5354-5374, 2459-2479, 1061-1081, 706-726, 972-992, 4564-

4584, 995-1015, 4546-4566, 968-988, 1127-1147, 4534-4554, 158-178, 4494-4514, 1691-1711, 3544-3564, 198-218, 979-999, 4548-4568, 4551-4571, 543-563, 715-735, 542-562, 352-372, 362-382, 4556-4576, 4547-4567, 4542-4562, 4558-4578, 4549-4569, 5074-5094, 4552-4572, 5073-5093, 5076-5096, 4550-4570 и 2753-2773 SEQ ID NO: 5, например, на приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% комплементарна. Диапазоны, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам, также рассматриваются как часть описания.

В других вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем изобретении, по существу комплементарны последовательности-мишени MAPT и содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 80% комплементарна по всей своей длине любой из нуклеотидных последовательностей смысловой цепи в любой из любой из Таблиц 3-8, 12-13 и 16-28, или фрагменту любой из нуклеотидных последовательностей смысловой цепи в любой из таблиц 3-8, 12-13 и 16-28, например, на приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или 100% комплементарна.

В одном варианте осуществления, агент РНКи по описанию включает смысловую цепь, которая по существу комплементарна антисмысловому полинуклеотиду, который, в свою очередь, является таким же, как последовательность-мишень MAPT, и где полинуклеотид смысловой цепи содержит непрерывную нуклеотидную последовательность, которая, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 80% комплементарна по всей своей длине эквивалентной области нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9 и 11, или фрагменту любой из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9 и 11, например, на приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или 100% комплементарна. В некоторых вариантах осуществления, РНКи по изобретению включает смысловую цепь, которая по существу комплементарна антисмысловому полинуклеотиду, который, в свою очередь, комплементарен Последовательности-мишени MAPT, и где полинуклеотид смысловой цепи содержит непрерывную нуклеотидную последовательность, которая, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 80% комплементарна по всей своей длине любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи в любой из Таблиц 3-8, 12-13 и 16-28, или фрагменту любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи в любой из Таблиц 3-8 и 16-28, например, на приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%,

приблизительно 99% или 100% комплементарна.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи выбраны из любого из дуплексов AD-523799.1, AD-523802.1, AD-523795.1, AD-523810.1, AD-523809.1, AD-1019331.1, AD-523801.1, AD-523823.1, AD-523798.1, AD-523816.1, AD-523824.1, AD-523800.1, AD-523796.1, AD-523803.1, AD-523817.1, AD-523825.1, AD-523811.1, AD-523854.1, AD-523797.1, AD-523805.1, AD-523814.1, AD-523804.1, AD-1019356.1, AD-523846.1, AD-523808.1, AD-523835.1, AD-1019357.1, AD-523853.1, AD-523819.1, AD-523830.1, AD-523834.1, AD-523850.1, AD-523820.1, AD-523849.1, AD-523845.1, AD-393758.3, AD-523848.1, AD-523840.1, AD-523828.1, AD-523822.1, AD-523806.1, AD-523831.1, AD-393757.1, AD-523839.1, AD-523815.1, AD-523856.1, AD-1019330.1, AD-523829.1, AD-523855.1, AD-523836.1, AD-1019329.1, AD-523843.1, AD-523807.1, AD-523821.1, AD-523826.1, AD-523847.1, AD-523786.1, AD-523812.1, AD-523827.1, AD-523844.1, AD-523851.1, AD-523818.1, AD-523832.1, AD-523813.1, AD-523841.1, AD-1019352.1, AD-1019354.1, AD-523852.1, AD-523842.1, AD-523833.1, AD-1019328.1, AD-1019355.1, AD-1019353.1, AD-1019350.1 и AD-1019351.1. В конкретных вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи выбраны из любого из дуплексов AD-523799.1, AD-523802.1, AD-523795.1, AD-523810.1, AD-523809.1, AD-1019331.1, AD-523801.1, AD-523823.1, AD-523798.1, AD-523816.1, AD-523824.1, AD-523800.1 и AD-523796.1.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи выбраны из любого из дуплексов. AD-535094.1, AD-535094.1, AD-535095.1, AD-538647.1, AD-535922.1, AD-536317.1, AD-536911.1, AD-538626.1, AD-535864.1, AD-535925.1, AD-538012.1, AD-536872.1, AD-536954.1, AD-536964.1, AD-536318.1, AD-536976.1, AD-538630.1, AD-538624.1, AD-538594.1, AD-536915.1, AD-536870.1, AD-536236.1, AD-536319.1, AD-536966.1, AD-538643.1, AD-536873.1, AD-536952.1, AD-536959.1, AD-537921.1, AD-538652.1, AD-538649.1, AD-538623.1, AD-538573.1, AD-537920.1, AD-536939.1, AD-538015.1, AD-536953.1, AD-536237.1, AD-538628.1, AD-538632.1, AD-536975.1, AD-538599.1, AD-536978.1, AD-536956.1, AD-538571.1, AD-535921.1, AD-538593.1, AD-537974.1, AD-537973.1, AD-536982.1, AD-535918.1, AD-538627.1, AD-536913.1, AD-536869.1, AD-536965.1, AD-537914.1, AD-536504.1, AD-538013.1, AD-537579.1, AD-538629.1, AD-536233.1, AD-538141.1, AD-538622.1, AD-537580.1, AD-536505.1, AD-537918.1, AD-537913.1, AD-538642.1, AD-536877.1, AD-538650.1, AD-538625.1, AD-537911.1, AD-538014.1, AD-538634.1, AD-536979.1, AD-538641.1, AD-537912.1, AD-537761.1, AD-537917.1, AD-537916.1, AD-538432.1, AD-538529.1, AD-537867.1, AD-536503.1, AD-537582.1, AD-537915.1, AD-537919.1, AD-537581.1 и AD-538483.1. В конкретных вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи выбраны из любого из дуплексов AD-535094.1, AD-535094.1, AD-535095.1, AD-538647.1, AD-535922.1, AD-536317.1, AD-536911.1, AD-538626.1 и AD-535864.1.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи выбраны из любого из дуплексов AD-523561.1, AD-523565.1, AD-523562.1, AD-526914.1, AD-

526394.1, AD-395452.1, AD-525343.1, AD-524274.1, AD-526956.1, AD-526986.1, AD-526296.1, AD-526988.1, AD-526957.1, AD-526993.1, AD-527013.1, AD-526936.1, AD-395453.1, AD-526989.1, AD-524719.1, AD-526423.1, AD-527010.1, AD-525305.1, AD-526987.1, AD-524331.1, AD-525266.1, AD-525342.1, AD-526995.1, AD-526298.1, AD-524718.1, AD-526392.1, AD-526985.1, AD-527011.1, AD-525341.1, AD-525265.1, AD-527004.1, AD-525336.1, AD-525353.1, AD-525273.1, AD-524638.1, AD-526350.1, AD-526962.1, AD-527005.1, AD-525269.1, AD-524715.1, AD-395454.1, AD-525307.1, AD-525352.1, AD-524641.1, AD-526297.1, AD-525268.1, AD-526997.1, AD-526991.1, AD-527012.1, AD-524720.1, AD-525303.1, AD-526289.1, AD-526992.1, AD-525333.1, AD-524335.1, AD-526990.1, AD-527006.1, AD-526505.1, AD-525309.1, AD-524328.1, AD-395455.1, AD-526428.1, AD-526847.1, AD-525957.1, AD-524332.1, AD-526291.1, AD-526485.1, AD-526292.1, AD-524642.1, AD-526290.1, AD-525959.1, AD-526293.1, AD-524899.1, AD-526391.1, AD-525956.1, AD-525958.1, AD-526351.1, AD-526138.1, AD-524898.1, AD-526244.1, AD-525359.1, AD-526393.1, AD-525355.1, AD-526288.1, AD-524897.1, AD-526796.1, AD-526295.1, AD-526294.1 и AD-525356.1. В конкретных вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи выбраны из любого из дуплексов AD-523561.1, AD-523565.1, AD-523562.1, AD-526914.1, AD-526394.1, AD-395452.1, AD-525343.1, AD-524274.1, AD-526956.1, AD-526986.1, AD-526296.1, AD-526988.1, AD-526957.1 и AD-526993.1.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи выбраны из любого из дуплексов AD-393758.1, AD-393888.1, AD-393759.1, AD-393761.1, AD-393495.1, AD-393760.1, AD-396425.1, AD-395441.1, AD-396420.1, AD-397103.1, AD-397104.1, AD-393239.1, AD-397102.1, AD-397167.1, AD-394791.1, AD-393754.1, AD-393496.1, AD-393667.1, AD-396467.1, AD-393690.1, AD-396449.1, AD-393663.1, AD-393820.1, AD-396437.1, AD-393084.1, AD-396401.1, AD-394296.1, AD-395574.1, AD-393124.1, AD-393674.1, AD-396451.1, AD-396454.1, AD-393376.1, AD-393505.1, AD-393375.1, AD-393247.1, AD-393257.1, AD-396459.1, AD-396450.1, AD-396445.1, AD-396461.1, AD-396452.1, AD-396913.1, AD-396455.1, AD-396912.1, AD-396915.1, AD-396453.1 и AD-394991.1.

В одном варианте осуществления, смысловая и антисмысловая цепи выбраны из любого из дуплексов AD-1397070.1, AD-1397070.2, AD-1397071.1, AD-1397071.2, AD-1397072.1, AD-1397072.2, AD-1397073.1, AD-1397073.2, AD-1397074.1, AD-1397074.2, AD-1397075.1, AD-1397075.2, AD-1397076.1, AD-1397076.2, AD-1397077.1, AD-1397077.2, AD-1397078.1, AD-1397078.2, AD-1397250.1, AD-1397251.1, AD-1397252.1, AD-1397253.1, AD-1397254.1, AD-1397255.1, AD-1397256.1, AD-1397257.1, AD-1397258.1, AD-1397259.1, AD-1397260.1, AD-1397261.1, AD-1397262.1, AD-1397263.1, AD-1397264.1, AD-1397265.1, AD-1423242.1, AD-1423243.1, AD-1423244.1, AD-1423245.1, AD-1423246.1, AD-1423247.1, AD-1423248.1, AD-1423249.1, AD-1423250.1, AD-1423251.1, AD-1423252.1, AD-1423253.1, AD-1423254.1, AD-1423255.1, AD-1423256.1, AD-1423257.1, AD-1423258.1, AD-1423259.1, AD-1423260.1, AD-1423261.1, AD-1423262.1, AD-1423263.1, AD-1423264.1, AD-1423265.1,

AD-1423266.1, AD-1423267.1, AD-1423268.1, AD-1423269.1, AD-1423270.1, AD-1423271.1, AD-1423272.1, AD-1423273.1, AD-1423274.1, AD-1423275.1, AD-1423276.1, AD-1423277.1, AD-1423278.1, AD-1423279.1, AD-1423280.1, AD-1423281.1, AD-1423282.1, AD-1423283.1, AD-1423284.1, AD-1423285.1, AD-1423286.1, AD-1423287.1, AD-1423288.1, AD-1423289.1, AD-1423290.1, AD-1423291.1, AD-1423292.1, AD-1423293.1, AD-1423294.1, AD-1423295.1, AD-1423296.1, AD-1423297.1, AD-1423298.1, AD-1423299.1, AD-1423300.1, AD-1397266.1, AD-1397266.2, AD-1397267.1, AD-1423301.1, AD-1397268.1, AD-1397268.2, AD-1397269.1, AD-1423302.1, AD-1397270.1, AD-1397270.2, AD-1397271.1, AD-1397271.2, AD-1397272.1, AD-1423303.1, AD-1397273.1, AD-1423304.1, AD-1397274.1, AD-1423305.1, AD-1397275.1, AD-1423306.1, AD-1397276.1, AD-1397277.1, AD-1397277.2, AD-1397278.1, AD-1397279.1, AD-1397280.1, AD-1397281.1, AD-1397282.1, AD-1397283.1, AD-1397284.1, AD-1397285.1, AD-1397286.1, AD-1397287.1, AD-1397079.1, AD-1397079.2, AD-1397288.1, AD-1397289.1, AD-1397290.1, AD-1397080.1, AD-1397080.2, AD-1397291.1, AD-1397292.1, AD-1397293.1, AD-1397294.1, AD-1397081.1, AD-1397081.2, AD-1397295.1, AD-1397082.1, AD-1397082.2, AD-1397083.1, AD-1397083.2, AD-1397296.1, AD-1397297.1, AD-1397298.1, AD-1397299.1, AD-1397300.1, AD-1397301.1, AD-1397302.1, AD-1397084.1, AD-1397085.1, AD-1397086.1, AD-1397303.1, AD-1397087.1, AD-1397087.2, AD-1397304.1, AD-1397305.1, AD-1397306.1, AD-1397307.1, AD-1397308.1, AD-1397309.1, AD-1397310.1, AD-1397311.1, AD-1397312.1, AD-1397313.1, AD-1397314.1, AD-1397315.1, AD-1397316.1, AD-1397317.1, AD-1397318.1, AD-1397319.1, AD-1397320.1, AD-1397321.1, AD-1397322.1, AD-1397088.1, AD-1397089.1, AD-1397090.1, AD-1397091.1, AD-1397092.1, AD-1397093.1, AD-1397094.1, AD-1397095.1, AD-1397096.1, AD-1397097.1, AD-1397098.1, AD-1397099.1, AD-1397101.1, AD-1397102.1, AD-1397103.1, AD-1397104.1, AD-1397105.1, AD-1397106.1, AD-1397107.1, AD-1397108.1, AD-1397109.1, AD-1397110.1, AD-1397111.1, AD-1397112.1, AD-1397113.1, AD-1397114.1, AD-1397115.1, AD-1397116.1, AD-1397117.1, AD-1397118.1, AD-1397119.1, AD-1397120.1, AD-1397121.1, AD-1397122.1, AD-1397123.1, AD-1397124.1, AD-1397125.1, AD-1397126.1, AD-1397127.1, AD-1397128.1, AD-1397129.1, AD-1397130.1, AD-1397131.1, AD-1397132.1, AD-1397133.1, AD-1397134.1, AD-1397135.1, AD-1397136.1, AD-1397137.1, AD-1397138.1, AD-1397139.1, AD-1397140.1, AD-1397141.1, AD-1397142.1, AD-1397143.1, AD-1397144.1, AD-1397145.1, AD-1397146.1, AD-1397147.1, AD-1397148.1, AD-1397149.1, AD-1397150.1, AD-1397151.1, AD-1397152.1, AD-1397153.1, AD-1397154.1, AD-1397155.1, AD-1397156.1, AD-1397157.1, AD-1397158.1, AD-1397159.1, AD-1397160.1, AD-1397161.1, AD-1397162.1, AD-1397163.1, AD-1397164.1, AD-1397165.1, AD-1397166.1, AD-1397167.1, AD-1397168.1, AD-1397169.1, AD-1397170.1, AD-1397171.1, AD-1397172.1, AD-1397173.1, AD-1397174.1, AD-1397175.1, AD-1397176.1, AD-1397177.1, AD-1397178.1, AD-1397179.1, AD-1397180.1, AD-1397181.1, AD-1397182.1, AD-1397183.1,AD-1397184.1, AD-1397185.1, AD-1397186.1, AD-1397187.1, AD-1397188.1, AD-1397189.1, AD-1397190.1, AD-1397191.1, AD-1397192.1, AD-1397193.1, AD-1397194.1, AD-1397195.1, AD-1397196.1, AD-1397197.1, AD-1397198.1, AD-1397199.1, AD-1397200.1, AD-1397201.1, AD-1397202.1, AD-1397203.1, AD-1397204.1, AD-1397205.1, AD-1397206.1, AD-1397207.1, AD-1397208.1, AD-1397209.1, AD-1397210.1,

AD-1397211.1, AD-1397212.1, AD-1397213.1, AD-1397214.1, AD-1397215.1, AD-1397216.1, AD-1397217.1, AD-1397218.1, AD-1397219.1, AD-1397220.1, AD-1397221.1, AD-1397222.1, AD-1397223.1, AD-1397224.1, AD-1397225.1, AD-1397226.1, AD-1397227.1, AD-1397228.1, AD-1397229.1, AD-1397230.1, AD-1397231.1, AD-1397232.1, AD-1397233.1, AD-1397234.1, AD-1397235.1, AD-1397236.1, AD-1397237.1, AD-1397238.1, AD-1397239.1, AD-1397240.1, AD-1397241.1, AD-1397242.1, AD-1397243.1, AD-1397244.1, AD-1397245.1, AD-1397246.1, AD-1397247.1, AD-1397248.1, AD-1397249.1, AD-523565.1, AD-1397072.3, AD-1397073.3, AD-1397076.3, AD-1397077.3, AD-1397078.3, AD-1397252.2, AD-1397257.2, AD-1397258.2, AD-1397259.2, AD-1397263.2, AD-1397264.2, AD-1397309.2, AD-64958.114, AD-393758.4, AD-1397080.3, AD-1397293.2, AD-1397294.2, AD-1397081.3, AD-1397083.3, AD-1397298.2, AD-1397299.2, AD-1397084.2, AD-1397085.2, AD-1397087.3, AD-1397306.2, AD-1397307.2, AD-1397308.2 и AD-1397088.2.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере частичное подавление экспрессии гена MAPT оценивается по уменьшению количества мРНК MAPT, например, смысловой мРНК, антисмысловой мРНК, общей мРНК MAPT, которая может быть выделена или обнаружена в первой клетке или группе клеток, в которых ген MAPT транскрибируется, и который обработан или был обработан таким образом, что экспрессия гена MAPT ингибируется по сравнению со второй клеткой или группой клеток, по существу идентичных первой клетке или группе клеток, но которые не обработаны или не были обработаны подобным образом (контрольными клетками). Степень ингибирования может быть выражена как:

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

Фраза «контакт клетки с агентом РНКи», таким как дцРНК, используемая в настоящем изобретении, включает контакт клетки любым возможным способом. Контакт клетки с агентом РНКи включает контакт клетки in vitro с агентом РНКи или контакт клетки in vivo с агентом РНКи. Контакт может осуществляться прямо или косвенно. Так, например, агент РНКи может быть приведен в физический контакт с клеткой индивидуумом, выполняющим способ, или, альтернативно, агент РНКи может быть помещен в ситуацию, которая позволит или вызовет его последующий контакт с клеткой.

Контакт с клеткой in vitro может быть осуществлен, например, путем инкубации клетки с агентом РНКи. Контакт с клеткой in vivo можно осуществить, например, путем инъекции агента РНКи в или рядом с тканью, где расположена клетка, или путем инъекции агента РНКи в другую область, например, в центральную нервную систему (ЦНС), необязательно *через* интратекальную, интравитреальную, интрацистернальную или другую инъекцию, либо в кровоток, либо в подкожное пространство, так что агент впоследствии достигнет ткани, где расположена клетка, с которой необходимо контактировать. например, агент РНКи может содержать или быть связан с лигандом, например, липофильной группой или группами, как описано ниже, и дополнительно подробно описано, например, в PCT/US2019/031170, который включен в настоящее

описание посредством ссылки, которая направляет или иным образом стабилизирует агент РНКи в представляющем интерес участке, например, в ЦНС. Также возможны комбинации способов контакта in vitro и in vivo. например, клетка также может контактировать in vitro с агентом РНКи и затем быть трансплантирована субъекту.

В одном варианте осуществления, контакт клетки с агентом РНКи включает «введение» или «доставку агента РНКи в клетку» путем облегчения или осуществления поглощения или абсорбции в клетку. Абсорбция или поглощение агента РНКи может происходить посредством диффузионных или активных клеточных процессов без посторонней помощи, или с помощью вспомогательных агентов или устройств. Введение агента РНКи в клетку может осуществляться in vitro или in vivo. например, для введения in vivo, агент РНКи можно инъецировать в участок ткани или вводить системно. Введение in vitro в клетку включает способы, известные в данной области техники, такие как электропорация и липофекция. Дополнительные подходы описаны ниже или известны в данной области техники.

Термин «липофильный» или «липофильная группа» в широком смысле относится к любому соединению или химической группе, обладающей аффинностью к липидам. Одним из способов характеристики липофильности липофильной группы является коэффициент распределения октанол-вода, $\log K_{ow}$, где K_{ow} представляет собой отношение концентрации химического вещества в октанольной фазе к его концентрации в водной фазе двухфазной системы в состоянии равновесия. Коэффициент распределения октанол-вода представляет собой лабораторно измеряемое свойство вещества. Однако его также можно спрогнозировать, используя коэффициенты, относящиеся к структурным компонентам химического вещества, которые рассчитываются с использованием первопричинных или эмпирических способов (см., например, Tetko et al., J. Chem. Inf. Comput. Sci. 41:1407-21 (2001), которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки). Он обеспечивает термодинамическую меру тенденции вещества предпочитать не водную или масляную среду, а не воду (*m.e.* его гидрофильный/липофильный баланс). В принципе, химическое вещество является липофильным по своему характеру, если 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, $\log K_{ow}$ 6-аминогексанола прогнозируется равным приблизительно 0,7. Используя тот же способ, $\log K_{ow}$ холестерина N-(гексан-6-ол)карбамата прогнозируется равным 10,7.

Липофильность молекулы может меняться в зависимости от функциональной группы, которую она несет. например, добавление гидроксильной группы или аминогруппы к концу липофильной группы может увеличить или уменьшить значение коэффициента распределения (например, $\log K_{ow}$) липофильной группы.

Альтернативно, гидрофобность агента двухцепочечной РНКи, конъюгированного с одной или более липофильными группами, можно измерить по его характеристикам связывания с белком. например, в некоторых вариантах осуществления, можно

определить, что несвязанная фракция в анализе связывания с белками плазмы агента двухцепочечной РНКи положительно коррелирует с относительной гидрофобностью двухцепочечного агента РНКи, которая затем может положительно коррелировать с активностью сайленсинга двухцепочечного агента РНКи.

В одном варианте осуществления, определенный анализ связывания с белками плазмы представляет собой анализ сдвига электрофоретической подвижности (EMSA) с использованием белка сывороточного альбумина человека. Типовой протокол этого анализа связывания подробно проиллюстрирован, например, в PCT/US2019/031170. Коротко, дуплексы инкубируют с сывороточным альбумином человека и определяют несвязанную фракцию. Типовой протокол анализа включает дуплексы в исходной концентрации 10 мкМ, разведенные до конечной концентрации 0,5 мкМ (общий объем 20 мкл), содержащие 0, 20 или 90% сыворотки в 1x PBS. Образцы можно смешать, центрифугировать в течение 30 секунд и затем инкубировать при комнатной температуре в течение 10 минут. После завершения стадии инкубации к каждому образцу можно добавить 4 мкл 6x EMSA Gel-загрузочного раствора, центрифугировать в течение 30 секунд, и 12 мкл каждого образца можно загрузить в 26-луночный BioRad 10% PAGE (электрофорез в полиакриламидном геле). Гель может работать в течение 1 часа при 100 вольт. После завершения цикла, гель извлекают из корпуса и промывают в 50 мл 10% TBE (основание Tris, борная кислота и EDTA). После завершения промывки, к гелю добавляют 5 мкл SYBR Gold, затем инкубируют при комнатной температуре в течение 10 минут и снова промывают гелем в 50 мл 10% TBE. В этом типовом анализе, система документирования геля Gel Doc XR+ может использоваться для считывания геля с использованием следующих параметров: приложение для визуализации настроено на SYBR Gold, размер установлен на критерий геля Bio-Rad, экспозиция установлена на автоматическую для интенсивных полос, насыщенные пиксели подсветки могут быть установлены на единицу, и цвет установлен на серый. Обнаружение, анализ молекулярной массы и выходные данные можно отключить. После получения чистой фотографии геля Image Lab 5.2 используют для обработки изображения. Дорожки и полосы настраивают вручную для измерения интенсивности полосы. Интенсивность полос каждого образца нормализуют к PBS, чтобы получить долю несвязанной кРНКи. Из этого измерения можно определить относительную гидрофобность. Гидрофобность агента двухцепочечной РНКи, измеренная по доле несвязанной кРНКи 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 усиленной in vivo доставки мРНКи.

Соответственно, конъюгирование липофильных групп с внутренним(и) положением(ями) агента двухцепочечной РНКи обеспечивает оптимальную гидрофобность для усиленной доставки кРНКи in vivo.

Термин «липидная наночастица» или «LNP» представляет собой везикулу, содержащую липидный слой, инкапсулирующий фармацевтически активную молекулу, такую как молекула нуклеиновой кислоты, например, агент РНКи или плазмида, с

которой транскрибируется агент РНКи. LNP описаны, например, в патентах США №№ 6,858,225, 6,815,432, 8,158,601 и 8,058,069, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Используемый в настоящем изобретении термин «субъект» представляет собой животное, такое как млекопитающее, включая примата (например, человека, примата, отличного от человека, например, обезьяну и шимпанзе), или не примата (например, крысу или мышь). В предпочтительном варианте осуществления, субъект представляет собой человека, например, человека, которого лечат или оценивают по поводу заболевания, нарушения или состояния, при котором было бы полезно снижение экспрессии MAPT; человека, подверженного риску заболевания, нарушения или состояния, при котором было бы полезно снижение экспрессии MAPT; человека, страдающего заболеванием, нарушением или состоянием, при котором может помочь снижение экспрессии MAPT; или человека, которого лечили от заболевания, нарушения или состояния, при котором было бы полезно снижение экспрессии MAPT, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является женщина. В других вариантах осуществления, субъектом является мужчина. В одном варианте осуществления, субъектом является взрослый субъект. В одном варианте осуществления, субъектом является педиатрический субъект. В другом варианте осуществления, субъект представляет собой несовершеннолетнего, *т.е.* субъекта моложе 20 лет.

Используемые в настоящем изобретении, термины «лечить» или «лечение» относятся к полезному или желаемому результату, включающему, но не ограниченному ими, облегчение или улучшение одного или нескольких признаков или симптомов, связанных с экспрессией гена MAPT или продуцированием Tau при заболеваниях, связанных с MAPT, таких как болезнь Альцгеймера, FTD, PSP или другие таупатии. «Лечение» также может означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения.

Термин «ниже» в контексте уровня MAPT у субъекта или маркера заболевания или симптома относится к статистически значимому снижению такого уровня. Снижение может составлять, например, по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, %, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более. В некоторых вариантах осуществления, снижение составляет, по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления, снижение составляет, по меньшей мере 50%, для маркера заболевания например, снижение уровня смысловых или антисмысловых очагов и/или уровня белка с аберрантными дипептидными повторами, например, на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более. В некоторых вариантах осуществления, снижение составляет, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 25%, для маркера заболевания например, снижение уровня экспрессии Tau-белка и/или гена, например, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 40%,

по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 90% или по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 95% «Ниже», в контексте уровня MAPT у субъекта, предпочтительно снижается до уровня, принятого в пределах диапазона нормы для индивидуума без такого нарушения. В некоторых вариантах осуществления, «ниже» представляет собой уменьшение разницы между уровнем маркера или симптома у субъекта, страдающего заболеванием, и уровнем, приемлемым в диапазоне нормы для индивидуума, например, уровнем снижения массы тела между тучным индивидуумом и индивидуумом, вес которого находится в пределах нормы.

Используемый в настоящем изобретении термин «профилактика» или «предотвращать», когда он используется в отношении заболевания, нарушения или состояния, при котором было бы полезно снижение экспрессии гена MAPT или продуцирования Tau, относится к снижению вероятности того, что у субъекта разовьется симптом, связанный с таким заболеванием, нарушением или состоянием, например, симптом заболевания, связанного с MAPT. Отсутствие развития заболевания, нарушения или состояния или уменьшение развития симптома, связанного с таким заболеванием, нарушением или состоянием (например, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 10% по клинически принятой шкале для этого заболевания или нарушения), или проявление отсроченных симптомов (например, на дни, недели, месяцы или годы) считается эффективной профилактикой.

Используемый в настоящем изобретении термин «заболевание, связанное с MAPT» или «нарушение, связанное с MAPT» или «Тауопатия» включает любое заболевание или нарушение, для которого полезно снижение экспрессии и/или активности MAPT. Типовые заболевания, связанные с MAPT, включают болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию (FTD), поведенческий вариант лобно-височной деменции (bvFTD), не беглый вариант первично-прогрессирующей афазии (nfvPPA), первично-прогрессирующую афазию - семантическую (PPA-S), первично-прогрессирующую афазию - логопеническую (PPA-L), лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с хромосомой 17 (FTDP-17), болезнь Пика (PiD), болезнь, характеризующуюся появлением аргирофильных зерен (AGD), множественную системную таупатию с пресенильной деменцией (MSTD), таупатию белого вещества с глобулярными глиальными включениями (FTLD с GGI), FTLD с мутациями MAPT, деменцию нейрофибриллярного клубка (NFT), FTD с заболеванием моторных нейронов, боковой амиотрофический склероз (ALS), кортико-базальный синдром (CBS), кортико-базальную дегенерацию (CBD), прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), болезнь Паркинсона, постэнцефалитический паркинсонизм, болезнь Нимана-Пика, болезнь Гентингтона, миотоническую дистрофию 1 типа и синдром Дауна (DS).

«Терапевтически эффективное количество», используемое в настоящем

изобретении, включает количество агента РНКи, которое при введении субъекту, страдающему заболеванием, связанным с МАРТ, является достаточным для эффективного лечения заболевания (например, за счет уменьшения, улучшения, или сохранения существующего заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания). «Терапевтически эффективное количество» может варьироваться в зависимости от агента РНКи, способа введения агента, заболевания и его тяжести, а также анамнеза, возраста, веса, семейного анамнеза, генетической характеристики, типов предшествующего или сопутствующего лечения, если таковые имеются, и других индивидуальных характеристик субъекта, подлежащего лечению.

«Профилактически эффективное количество », используемое в настоящем изобретении, включает количество агента РНКи, которое при введении субъекту, страдающему нарушением, связанным с МАРТ, является достаточным для профилактики или облегчения заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания. Облегчение заболевания включает замедление течения заболевания или уменьшение тяжести развивающегося позднее заболевания. «Профилактически эффективное количество» может варьироваться в зависимости от агента РНКи, способа введения агента, степени риска заболевания и анамнеза, возраста, веса, семейного анамнеза, генетической характеристики, типов предшествующего или сопутствующего лечения, если имеется, и других индивидуальных особенностей пациента, подлежащего лечению.

«Терапевтически эффективное количество» или «профилактически эффективное количество» также включает количество агента РНКи, которое оказывает некоторый желаемый местный или системный эффект при разумном соотношении польза/риск, применимом к любому лечению. Агент РНКи, используемый в способах по настоящему изобретению, можно вводить в количестве, достаточном для получения разумного соотношения польза/риск, применимого к такому лечению.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем изобретении для обозначения тех соединений, материалов, композиций или дозированных форм, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соответствующих разумному соотношению польза/риск.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель», используемая в настоящем изобретении, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, технологическую добавку (например, смазку, тальк, стеарат магния, кальция или цинка, или стеариновую кислоту) или инкапсулирующий растворитель материал, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого соединения из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата и не вреден для субъекта, которого лечат. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве

фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воск для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH-буферные растворы; (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты или полиангидриды; (22) наполнители, такие как полипептиды и аминокислоты; (23) компонент сыворотки, такой как сывороточный альбумин, HDL и LDL; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Используемый в настоящем изобретении термин «образец» включает набор подобных жидкостей, клеток или тканей, выделенных у субъекта, а также жидкостей, клеток или тканей, присутствующих у субъекта. Примеры биологических жидкостей включают кровь, сыворотку и серозные жидкости, плазму, спинномозговую жидкость, глазные жидкости, лимфу, мочу, слюну и подобные. Образцы тканей могут включать образцы тканей, органов или локализованных областей. например, образцы могут быть получены из определенных органов, частей органов или жидкостей или клеток внутри этих органов. В некоторых вариантах осуществления, образцы могут быть получены из головного мозга (например, всего головного мозга или определенных сегментов головного мозга, *например* полосатого тела, или некоторых типов клеток головного мозга, таких как, например, нейроны и глиальные клетки (астроциты, олигодендроциты, микроглиальные клетки)). В некоторых вариантах осуществления, «образец, полученный от субъекта», относится к крови, взятой у субъекта, или плазме или сыворотке, полученной из него. В дополнительных вариантах осуществления, «образец, полученный от субъекта» относится к ткани головного мозга (или ее субкомпонентам) или ткани сетчатки (или ее субкомпонентам), полученной от субъекта.

Термин «замещенный» относится к замещению одного или нескольких водородных радикалов в данной структуре радикалом определенного заместителя, включая, но не ограничиваясь ими: алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероциклил, галоген, тиол, алкилтио, арилтио, алкилтиоалкил, арилтиоалкил, алкилсульфонил, алкилсульфонилалкил, арилсульфонилалкил, алкокси, арилокси, аралкокси, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галоалкил, амино, трифторметил, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, аминоалкиламино, гидрокси,

алкоксиалкил, карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, аминокарбонилалкил, ацил, аралкоксикарбонил, карбоновую кислоту, сульфоновую кислоту, сульфонил, фосфоновую кислоту, арил, гетероарил, гетероциклический и алифатический. Понятно, что заместитель может быть дополнительно замещен.

Термин «алкил» относится к насыщенным и ненасыщенным неароматическим углеводородным цепям, которые могут быть линейными или разветвленными, содержащими указанное количество атомов углерода (включая, без ограничений, пропил, аллил или пропаргил), которые могут быть необязательно вставлены с N, O или S. например, «(C1-C6) алкил» означает радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода в линейной или разветвленной структуре. «(C1-C6)алкил» включает, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, пентил и гексил. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа настоящего описания может включать C6-C18 алкильную углеводородную цепь.

Термин «алкилен» относится к необязательно замещенному насыщенному алифатическому двухвалентному углеводородному радикалу с разветвленной или прямой цепью, имеющему определенное число атомов углерода. например, «(C1-C6) алкилен» означает двухвалентный насыщенный алифатический радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода в линейном расположении, например, $[(CH_2)_n]$, где n представляет собой целое число от 1 до 6. «(C1-C6)алкилен» включает метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен и гексилен. Альтернативно, «(C1-C6) алкилен» означает двухвалентный насыщенный радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода в разветвленном расположении, например: $[(CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)]$, $[(CH_2CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2]$, $[(CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3))]$ и подобные. Термин «алкилендиоксо» относится к двухвалентным частицам структуры -O-R-O-, в которой R представляет собой алкилен.

Термин «меркапто» относится к радикалу -SH. Термин «тиоалкокси» относится к -S-алкильному радикалу.

Термин «галоген» относится к любому радикалу фтора, хлора, брома или йода. «Галоген» и «гало» используются в настоящем изобретении взаимозаменяемо.

Используемый в настоящем изобретении термин «циклоалкил» означает насыщенную или ненасыщенную неароматическую углеводородную кольцевую группу, содержащую от 3 до 14 атомов углерода, если не указано иное. например, «(C3-C10)циклоалкил» означает углеводородный радикал (3-10)-членного насыщенного алифатического циклического углеводородного кольца. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничены ими, циклопропил, метилциклопропил, 2,2-диметилциклобутил, 2-этилциклопентил, циклогексил и т. д. Циклоалкилы могут включать несколько спиро- или конденсированных колец. Циклоалкильные группы необязательно являются моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенными в любом положении, как это разрешено нормальной валентностью.

Используемый в настоящем изобретении термин «алкенил» относится к неароматическому углеводородному радикалу, прямому или разветвленному,

содержащему, по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, и имеющему от 2 до 10 атомов углерода, если не указано иное. В таких группах может присутствовать до пяти двойных связей углерод-углерод. например, «C2-C6» алкенил определяется как алкенильный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничены ими, этенил, пропенил, бутенил и циклогексенил. Прямая, разветвленная или циклическая часть алкенильной группы может содержать двойные связи и необязательно моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещена в любом положении, как это разрешено нормальной валентностью. Термин «циклоалкенил» означает моноциклическую углеводородную группу, имеющую указанное число атомов углерода и, по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод.

Используемый в настоящем изобретении термин «алкинил» относится к углеводородному радикалу, прямому или разветвленному, содержащему от 2 до 10 атомов углерода, если не указано иное, и содержащему, по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Может присутствовать до 5 тройных связей углерод-углерод. Таким образом, «C2-C6 алкинил» означает алкинильный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничены ими, этинил, 2-пропинил и 2-бутинил. Прямая или разветвленная часть алкинильной группы может содержать тройные связи, что разрешено нормальной валентностью, и может быть необязательно моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенной в любом положении, как это разрешено нормальной валентностью.

Используемый в настоящем изобретении термин «алкоксил» или «алкокси» относится к алкильной группе, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. например, «(C1-C3)алкокси» включает метокси, этокси и пропокси. например, предполагается, что «(C1-C6)алкокси» включает C1, C2, C3, C4, C5 и C6 алкоксигруппы. например, предполагается, что «(C1-C8)алкокси» включает C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 и C8 алкоксигруппы. Примеры алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, втор-пентокси, н-гептокси и н-октокси. «Алкилтио» означает алкильный радикал, присоединенный через связывающий атом серы. Термины «алкиламино» или «аминоалкил» означают алкильный радикал, присоединенный через связь NH. «Диалкиламино» означает два алкильных радикала, присоединенных через связывающий атом азота. Аминогруппы могут быть незамещенными, монозамещенными или двузамещенными. В некоторых вариантах осуществления, два алкильных радикала являются одинаковыми (например, N, N-диметиламино). В некоторых вариантах осуществления, два алкильных радикала различаются (например, N-этил-N-метиламино).

Используемый в настоящем изобретении термин «арил» или «ароматический» означает любое стабильное моноциклическое или полициклическое углеродное кольцо, содержащее до 7 атомов углерода в каждом кольце, где, по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Примеры арильных групп включают, но не ограничены ими,

фенил, нафтил, антраценил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил. В случаях, когда арильный заместитель является бициклическим, и одно кольцо является неароматическим, понятно, что присоединение происходит через ароматическое кольцо. Арильные группы необязательно являются моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенными в любом положении, как это разрешено нормальной валентностью. Термин «арилалкил» или термин «аралкил» относится к алкилу, замещенному арилом. Термин «арилалкокси» относится к алкокси, замещенному арилом.

«Гетеро» относится к замещению, по меньшей мере одного атома углерода в кольцевой системе, по меньшей мере одним гетероатомом, выбранным из N, S и O. «Гетеро» также относится к замещению, по меньшей мере одного атома углерода в ациклической системе. Гетерокольцевая система или гетероациклическая система могут иметь, например, 1, 2 или 3 атома углерода, замещенных гетероатомом.

Используемый в настоящем изобретении термин «гетероарил» означает стабильное моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее до 7 атомов в каждом кольце, где, по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничены ими, акридинил, карбазолил, циннолинил, хиноксалинил, пиразолил, индолил, бензотриазолил, фуранил, тиенил, бензотиенил, бензофуранил, бензимидазолонил, бензоксазолонил, хинолинил, изохинолинил, дигидроизоиндолонил, имидазопиридинил, изоиндолонил, индазолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, индолил, пиразинил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, тетрагидрохинолин. Также понимается, что «гетероарил» включает N-оксидное производное любого азотсодержащего гетероарила. В случаях, когда гетероарильный заместитель является бициклическим, и одно кольцо неароматическим или не содержит гетероатомы, подразумевается, что присоединение происходит через ароматическое кольцо или через кольцо, содержащее гетероатом. Гетероарильные группы необязательно являются моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенными в любом положении, как это допускается нормальной валентностью.

Используемый в настоящем изобретении термин «гетероцикл», «гетероциклический» или «гетероциклил» означает 3-14-членный ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, включая полициклические группы. Используемый в настоящем изобретении термин «гетероциклический» также считается синонимом терминов «гетероцикл» и «гетероциклил» и также понимается как имеющий те же определения, которые даны в настоящем изобретении. «Гетероциклил» включает указанные выше гетероарилы, а также их дигидро и тетрагидро аналоги. Примеры гетероциклильных групп включают, но не ограничены ими, азетидинил, бензоимидазолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензотиофенил, бензоксазолил, карбазолил, карболинил, циннолинил, фуранил, имидазолил, индолинил, индолил, индолазинил, индазолил, изобензофуранил, изоиндолил, изохинолил, изотиазолил,

изоксазолил, нафтпиридинил, оксадизолил, оксооксазолидинил, оксазолил, оксазолин, оксопиперазинил, оксопирролидинил, оксоморфолинил, изоксазолин, оксетанил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридопиридинил, пиридазинил, пиридил, пиридинонил, пиримидил, пиримидинонил, пирролил, хиназолинил, хинолил, хиноксалинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиопиранил, тетрагидроизохинолинил, тетразолил, тетразолопиридил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, триазолил, 1,4-диоксанил, гексагидроазепинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридин-2-онил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидробензоимидазолил, дигидробензофуранил, дигидробензотиофенил, дигидробензоксазолил, дигидрофуранил, дигидроимидазолил, дигидроиндолил, дигидроизооксазолил, дигидроизотиазолил, дигидрооксадиазолил, дигидропиразинил, дигидропиразолил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, дигидрохинолинил, дигидротетразолил, дигидротиадиазолил, дигидротиазолил, дигидротиенил, дигидротриазолил, дигидроазетидинил, диоксидотиоморфолинил, метилендиоксибензоил, тетрагидрофурани и тетрагидротиенил, и их N-оксиды. Присоединение гетероциклильного заместителя может происходить через атом углерода или через гетероатом. Гетероциклильные группы необязательно являются моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещенными в любом положении, как это разрешено нормальной валентностью.

«Гетероциклоалкил» относится к циклоалкильному остатку, в котором от одного до четырех атомов углерода заменены гетероатомом, таким как кислород, азот или сера. Примеры гетероциклов, радикалы которых представляют собой гетероциклильные группы, включают тетрагидропиран, морфолин, пирролидин, пиперидин, тиазолидин, оксазол, оксазолин, изоксазол, диоксан, тетрагидрофуран и подобные.

Термин "гетероарил" относится к ароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе, имеющей 1-3 гетероатома, если она моноциклическая, 1-6 гетероатомов, если бициклическая, или 1-9 гетероатомов, если трициклическая, где указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов N, O или S, если она моноциклическая, бициклическая или трициклическая, соответственно), где 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, фурил или фуранил, имидазолил, бензимидазолил, пиримидинил, тиофенил или тиенил, хинолинил, индолил, тиазолил и подобные. Термин «гетероарилалкил» или термин «гетероаралкил» относится к алкилу, замещенному гетероарилом. Термин «гетероарилалкокси» относится к алкокси, замещенному гетероарилом.

Используемый в настоящем изобретении термин «циклоалкил» включает насыщенные и частично ненасыщенные циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 12 атомов углерода, например, от 3 до 8 атомов углерода, и, например, от 3 до 6 атомов углерода, где циклоалкильная группа может быть дополнительно необязательно замещена. Циклоалкильные группы включают, без

ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

Термин «ацил» относится к алкилкарбонильному, циклоалкилкарбонильному, арилкарбонильному, гетероциклилкарбонильному или гетероарилкарбонильному заместителю, любой из которых может быть дополнительно замещен заместителями.

Используемый в настоящем изобретении термин «кето» относится к любой алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, гетероциклильной, гетероарильной или арильной группе, как определено в настоящем изобретении, присоединенной через карбонильный мостик.

Примеры кетогрупп включают, но не ограничены ими, алканоил (например, ацетил, пропионил, бутаноил, пентаноил, гексаноил), алкеноил (например, акрилоил), алкиноил (например, этиноил, пропиноил, бутиноил, пентиноил, гексиноил), арилоил (например, бензоил), гетероарилоил (например, пирролоил, имидазолил, хинолиноил, пиридиноил).

Используемый в настоящем изобретении термин «алкоксикарбонил» относится к любой алкоксигруппе, определенной выше, присоединенной через карбонильный мостик (т.е. -C(O)O-алкил). Примеры алкоксикарбонильных групп включают, но не ограничены ими, метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил, н-пропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил или н-пентоксикарбонил.

Используемый в настоящем изобретении термин «арилоксикарбонил» относится к любой арильной группе, как определено в настоящем изобретении, присоединенной через оксикарбонильный мостик (т.е. -C(O)O-арил). Примеры арилоксикарбонильных групп включают, но не ограничены ими, феноксикарбонил и нафтилоксикарбонил.

Используемый в настоящем изобретении термин «гетероарилоксикарбонил» относится к любой гетероарильной группе, как определено в настоящем изобретении, присоединенной через оксикарбонильный мостик (т.е. -C(O)O-гетероарил). Примеры гетероарилоксикарбонильных групп включают, но не ограничены ими, 2-пиридилоксикарбонил, 2-оксазолилоксикарбонил, 4-тиазолилоксикарбонил или пиримидинилоксикарбонил.

Термин «оксо» относится к атому кислорода, который образует карбонил при присоединении к углероду, N-оксид при присоединении к азоту и сульфоксид или сульфон при присоединении к сере.

Специалист в данной области легко поймет и оценит, что соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, могут иметь определенные атомы (например, атомы N, O или S) в протонированном или депротонированном состоянии, в зависимости от среды, в которой соединение или композиция размещена. Соответственно, используемые в настоящем изобретении структуры, описанные в настоящем изобретении, предусматривают, что определенные функциональные группы, такие как, например, OH, SH или NH, могут быть протонированы или депротонированы. Настоящее описание предназначено для охвата описанных соединений и композиций независимо от их

состояния протонирования на основе pH окружающей среды, что будет легко понятно специалисту в данной области техники.

II. Агенты РНКи по описанию

В настоящем изобретении описаны агенты РНКи, которые ингибируют экспрессию гена MAPT. В одном варианте осуществления, агент РНКи включает молекулы двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии гена MAPT в клетке, такой как клетка субъекта, например, млекопитающего, такого как человек, имеющего Заболевание, связанное с MAPT, *например* болезнь Альцгеймера, FTD, PSP или другую таупатию. ДцРНК включает антисмысловую цепь, имеющую область комплементарности, которая комплементарна, по меньшей мере части мРНК, образованной при экспрессии гена MAPT. Область комплементарности имеет длину приблизительно 15-30 нуклеотидов или менее. При контакте с клеткой, экспрессирующей ген MAPT, агент РНКи ингибирует экспрессию гена MAPT (например, гена человека, гена примата, гена, не принадлежащего примату) по меньшей мере на 25% или выше, как описано в настоящем изобретении, по сравнению с аналогичной клеткой, не контактировавшей с агентом РНКи, или агентом РНКи, не комплементарным гену MAPT. Экспрессию гена MAPT можно анализировать, например, с помощью ПЦР или способа на основе разветвленной ДНК (рДНК) или с помощью способа на основе белков, такого как анализ иммунофлуоресценции, с использованием, например, методов вестерн-блоттинга или проточной цитометрии. В одном варианте осуществления, уровень нокдауна оценивают в клетках BE (2)-C с использованием способа анализа, представленного в примере 1 ниже. В некоторых вариантах осуществления, уровень нокдауна оценивают в первичных гепатоцитах мыши. В некоторых вариантах осуществления, уровень нокдауна оценивают в клетках Neuro-2a.

ДцРНК включает две цепи РНК, которые комплементарны и гибридизуются с образованием дуплексной структуры в условиях, в которых будет использоваться дцРНК. Одна цепь дцРНК (антисмысловая цепь) включает область комплементарности, которая в значительной степени комплементарна, и обычно полностью комплементарна последовательности-мишени. Последовательность-мишень может быть получена из последовательности мРНК, образованной во время экспрессии гена MAPT. Другая цепь (смысловая цепь) включает область, комплементарную антисмысловой цепи, так что две цепи гибридизуются и образуют дуплексную структуру при объединении в подходящих условиях. Как описано в другом месте настоящего документа, и как известно в данной области техники, комплементарные последовательности дцРНК также могут содержаться в виде самокомплементарных областей одной молекулы нуклеиновой кислоты, а не в виде отдельных олигонуклеотидов.

Обычно дуплексная структура имеет длину от 15 до 30 пар оснований, например, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-

25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 пары оснований в длину. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, дуплексная структура имеет длину от 18 до 25 пар оснований, например, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-25, 21-24, 21-23, 21-22, 22-25, 22-24, 22-23, 23-25, 23-24 или 24-25 пар оснований в длину, например, 19-21 пар оснований в длину. Диапазоны и длины, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам и длинам, также рассматриваются как часть описания.

Точно так же область комплементарности последовательности-мишени имеет длину от 15 до 30 нуклеотидов, например, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 нуклеотида в длину, например, 19-23 нуклеотида в длину или 21-23 нуклеотида в длину. Диапазоны и длины, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам и длинам, также рассматриваются как часть описания.

В некоторых вариантах осуществления, дуплексная структура имеет длину от 19 до 30 пар оснований. Точно так же область комплементарности последовательности-мишени имеет длину от 19 до 30 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК имеет длину от 15 до 23 нуклеотидов, от 19 до 23 нуклеотидов или от 25 до 30 нуклеотидов. В общем, дцРНК достаточно длинная, чтобы служить субстратом для фермента Dicer. например, в данной области техники хорошо известно, что дцРНК длиной более 21-23 нуклеотидов могут служить субстратами для Dicer. Как также понятно специалисту в данной области техники, область РНК, предназначенная для расщепления, чаще всего является частью более крупной молекулы РНК, часто молекулы мРНК. В соответствующих случаях «часть» мРНК-мишени представляет собой непрерывную последовательность мРНК-мишени достаточной длины, чтобы позволить ей быть субстратом для РНКи-направленного расщепления (*т.е.* расщепления через путь RISC).

Специалист в данной области техники также поймет, что дуплексная область является основной функциональной частью дцРНК, например, дуплексной областью приблизительно от 15 до 36 пар оснований, например, 15-36, 15-35, 15-34, 15-33, 15-32, 15-31, 15-30, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 пар оснований, например, 19-21 пары оснований. Таким образом, в одном варианте осуществления, в той мере, в какой она превращается в функциональный дуплекс, например, из 15-30 пар оснований, который таргетирует желаемую РНК для

расщепления, молекула РНК или комплекс молекул РНК, имеющий дуплексную область более 30 пар оснований, представляет собой дцРНК. Таким образом, специалисту в данной области техники будет понятно, что в одном варианте осуществления, мРНКи представляет собой дцРНК. В другом варианте осуществления, дцРНК не является встречающейся в природе мРНКи. В другом варианте осуществления, агент РНКи, пригодный для таргетирования экспрессии MAPT, не генерируется в клетке-мишени путем расщепления более крупной дцРНК.

ДцРНК, как описано в настоящем изобретении, может дополнительно включать один или более одноцепочечных нуклеотидных липких концов, например, 1, 2, 3 или 4 нуклеотида. Нуклеотидный липкий конец может содержать или состоять из аналога нуклеотида/нуклеозида, включая дезоксинуклеотид/нуклеозид. Липкий(ие) конец(ы) может(гут) быть на смысловой цепи, антисмысловой цепи или любой их комбинации. Кроме того, нуклеотид(ы) липкого конца может(гут) находиться на 5'-конце, 3'-конце или на обоих концах либо антисмысловой, либо смысловой цепи дцРНК.

ДцРНК можно синтезировать стандартными способами, известными в данной области техники. Соединения двухцепочечной РНКи по изобретению могут быть получены с использованием двухстадийной процедуры. Во-первых, отдельные цепи двухцепочечной молекулы РНК получают отдельно. Затем составляющие цепи отжигают. Отдельные цепи соединения кРНКи могут быть получены с использованием гомогенного или твердофазного органического синтеза или того и другого. Преимущество органического синтеза заключается в том, что олигонуклеотидные цепи, содержащие несуществующие в природе или модифицированные нуклеотиды, могут быть легко получены. Аналогичным образом, одноцепочечные олигонуклеотиды по изобретению могут быть получены с использованием гомогенного или твердофазного органического синтеза или того и другого.

В одном аспекте, дцРНК по настоящему изобретению включает, по меньшей мере две нуклеотидные последовательности, смысловую последовательность и антисмысловую последовательность. Последовательность смысловой цепи для MAPT может быть выбрана из группы последовательностей, представленных в любой из Таблиц 3-8, 12-13 и 16-28, и соответствующая нуклеотидная последовательность антисмысловой цепи смысловой цепи может быть выбрана из группы последовательностей из любой из таблиц 3-8, 12-13 и 16-28. В этом аспекте, одна из двух последовательностей комплементарна другой из двух последовательностей, где одна из последовательностей в значительной степени комплементарна последовательности мРНК, создаваемой при экспрессии гена MAPT. Таким образом, в этом аспекте, дцРНК будет включать два олигонуклеотида, где один олигонуклеотид описывается как смысловая цепь (пассажирская цепь) в любой из Таблиц 3-8, 12-13 и 16-28, и второй олигонуклеотид описан как соответствующая антисмысловая цепь (направляющая цепь) смысловой цепи в любой из Таблиц 3-8, 12-13 и 16-28.

В одном варианте осуществления, смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из

нуклеотидных последовательностей 512-532, 513-533, 514-534, 515-535, 516-536, 517-537, 518-538, 519-539, 520-540, 1063-1083, 1067-1087, 1072-1092, 1074-1094, 1075-1095, 1125-1145, 1126-1146, 1127-1147, 1129-1149, 1170-1190, 1395-1415, 1905-1925, 1906-1926, 1909-1929, 1911-1931, 1912-1932, 1913-1933, 1914-1934, 1915-1935, 1916-1936, 1919-1939, 1951-1971, 1954-1974, 1958-1978, 2387-2407, 2409-2429, 2410-2430, 2469-2489, 2471-2491, 2472-2492, 2476-2496, 2477-2497, 2478-2498, 2480-2500, 2481-2501, 2482-2502, 2484-2504, 2762-2782, 2764-2784, 2766-2786, 2767-2787, 2768-2788, 2769-2789, 2819-2839, 2821-2841, 2828-2848, 2943-2963, 2944-2964, 2946-2966, 2947-2967, 3252-3272, 3277-3297, 3280-3300, 3281-3301, 3282-3302, 3284-3304, 3285-3305, 3286-3306, 3331-3351, 3332-3352, 3333-3353, 3334-3354, 3335-3355, 3336-3356, 3338-3358, 3340-3360, 3342-3362, 3343-3363, 3344-3364, 3345-3365, 3346-3366, 3347-3367, 3349-3369, 3350-3370, 3353-3373, 3364-3384, 3366-3386, 3367-3387, 3368-3388, 3369-3389, 3370-3390, 3412-3432, 3414-3434, 3415-3435, 3416-3436, 3417-3437, 3419-3439, 3420-3440, 3424-3444, 3425-3445, 3426-3446, 3427-3447, 3428-3448, 3429-3449, 3430-3450, 3431-3451, 3434-3454, 4132-4152, 4134-4154, 4179-4199, 4182-4202, 4184-4204, 4395-4415, 4425-4445, 4426-4446, 4429-4449, 4469-4489, 4470-4490, 4471-4491, 4472-4492, 4473-4493, 4474-4494, 4569-4589, 4571-4591, 4572-4592, 4596-4616, 4623-4643, 4721-4741, 4722-4742, 4725-4745, 4726-4746, 4766-4786, 4767-4787, 4768-4788, 4769-4789, 4770-4790, 4779-4799, 4805-4825, 4806-4826, 4807-4827, 4808-4828, 4809-4829, 4812-4832, 4813-4833, 4814-4834, 4936-4956, 5072-5092, 5073-5093, 5345-5365, 5346-5366, 5349-5369, 5350-5370, 5351-5371, 5460-5480, 5461-5481, 5463-5483, 5465-5485, 5467-5487, 5468-5488, 5469-5489, 5470-5490, 5471-5491, 5505-5525, 5506-5526, 5507-5527, 5508-5528, 5509-5529, 5511-5531, 5513-5533, 5514-5534, 5541-5561, 5544-5564, 5546-5566, 5547-5567, 5548-5568, 5550-5570, 5551-5571, 5574-5594, 5576-5596, 5614-5634, 521-541, 522-542, 523-543, 524-544, 525-545, 526-546, 527-547, 528-548, 529-549, 530-550, 531-551, 532-552, 533-553, 534-554, 535-555, 536-556, 1034-1054, 1035-1055, 1036-1056, 1037-1057, 1038-1058, 1039-1059, 1040-1060, 1041-1061, 1042-1062, 1043-1063, 1044-1064, 1045-1065, 1046-1066, 1047-1067, 1048-1068, 1049-1069, 1050-1070, 1051-1071, 1052-1072, 1053-1073, 1054-1074, 1062-1082, 1064-1084, 1065-1085, 1066-1086, 1068-1088, 1069-1089, 1070-1090, 1071-1091, 1073-1093, 1076-1096, 1077-1097, 1078-1098, 1079-1099, 1080-1100, 1081-1101, 1082-1102, 1128-1148, 1129-1149, 1130-1150, 1131-1151, 1132-1152, 1133-1153, 1134-1154, 1135-1155, 1136-1156, 1137-1157, 1138-1158, 1139-1159, 1140-1160, 1141-1161, 1142-1162, 1143-1163, 1144-1164, 1145-1165, 1146-1166, 1147-1167, 1148-1168, 975-995, 976-996, 977-997, 978-998, 979-999, 980-1000, 981-1001, 982-1002, 983-1003, 984-1004, 985-1005, 986-1006, 987-1007, 988-1008, 989-1009, 990-1010, 991-1011, 992-1012, 993-1013, 994-1014, 995-1015, 996-1016, 997-1017, 998-1018, 999-1019, 1000-1020, 1001-1021, 1002-1022, 1003-1023, 1004-1024, 1005-1025, 1006-1026, 1007-1027, 1008-1028, 1009-1029, 1010-1030, 1011-1031, 1012-1032, 1013-1033, 1014-1034, 1015-1035, 1016-1036, 1017-1037, 1018-1038, 1019-1039, 1020-1040, 1021-1041, 1022-1042, 1023-1043, 1024-1044, 1025-1045, 1026-1046, 1027-1047, 1028-1048, 1029-1049, 1030-1050, 1031-1051, 1032-1052, 1033-1053, 1034-1054, 1035-1055, 1036-1056, 1037-1057, 1038-1058, 1039-1059, 1040-1060, 1041-1061, 1042-1062, 1043-1063 и 1045-1065 SEQ ID

NO:3, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем изобретении, по существу комплементарны фрагменту последовательности-мишени MAPT и содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая, по меньшей мере на 80% комплементарна по всей своей длине фрагменту SEQ ID NO: 4, выбранному из группы нуклеотидов, где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей 520-541, 520-556, 510-534, 512-536, 516-541, 516-540, 520-544, 524-547, 526-551, 529-556, 532-556, 1065-1089, 1068-1095, 1068-1094, 1075-1100, 1076-1100, 1079-1103, 1123-1147, 1127-1151, 1130-1155, 1903-1934, 1903-1930, 1914-1940, 1949-1975, 2470-2497, 2941-2965, 3275-3302, 3278-3302, 3329-3353, 3333-3357, 3338-3367, 3338-3366, 3348-3390, 3348-3388, 3351-3385, 5507-5562 и 5549-5597 SEQ ID NO: 3, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотиды, описанные в настоящем изобретении, по существу комплементарны фрагменту последовательности-мишени MAPT и содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, комплементарную по всей своей длине фрагменту SEQ ID NO: 4, выбранному из группы нуклеотидов, в которой смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей 520-541, 520-556, 510-534, 512-536, 516-541, 516-540, 520-544, 524-547, 526-551, 529-556, 532-556, 1065-1089, 1068-1095, 1068-1094, 1075-1100, 1076-1100, 1079-1103, 1123-1147, 1127-1151, 1130-1155, 1903-1934, 1903-1930, 1914-1940, 1949-1975, 2470-2497, 2941-2965, 3275-3302, 3278-3302, 3329-3353, 3333-3357, 3338-3367, 3338-3366, 3348-3390, 3348-3388, 3351-3385, 5507-5562 и 5549-5597 SEQ ID NO: 3, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности. SEQ ID NO: 4.

В одном варианте осуществления, смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей 977-997, 980-1000, 973-993, 988-1008, 987-1007, 972-992, 979-999, 1001-1021, 976-996, 994-1014, 1002-1022, 978-998, 974-994, 520-540, 521-541, 5464-5484, 1813-1833, 2378-2398, 3242-3262, 5442-5462, 1665-1685, 524-544, 5207-5227, 4670-4690, 3420-3440, 3328-3348, 5409-5429, 5439-5459, 4527-4547, 5441-5461, 5410-5430 и 5446-5466 SEQ ID NO: 1, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2.

В одном варианте осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из

группы, состоящей из AD-523799.1, AD-523802.1, AD-523795.1, AD-523810.1, AD-523809.1, AD-1019331.1, AD-523801.1, AD-523823.1, AD-523798.1, AD-523816.1, AD-523824.1, AD-523800.1, AD-523796.1, AD-535094.1, AD-535094.1, AD-535095.1, AD-538647.1, AD-535922.1, AD-536317.1, AD-536911.1, AD-538626.1, AD-535864.1, AD-523561.1, AD-523565.1, AD-523562.1, AD-526914.1, AD-526394.1, AD-395452.1, AD-525343.1, AD-524274.1, AD-526956.1, AD-526986.1, AD-526296.1, AD-526988.1, AD-526957.1, AD-526993.1, AD-1397070.1, AD-1397070.2, AD-1397071.1, AD-1397071.2, AD-1397072.1, AD-1397072.2, AD-1397073.1, AD-1397073.2, AD-1397074.1, AD-1397074.2, AD-1397075.1, AD-1397075.2, AD-1397076.1, AD-1397076.2, AD-1397077.1, AD-1397077.2, AD-1397078.1, AD-1397078.2, AD-1397250.1, AD-1397251.1, AD-1397252.1, AD-1397253.1, AD-1397254.1, AD-1397255.1, AD-1397256.1, AD-1397257.1, AD-1397258.1, AD-1397259.1, AD-1397260.1, AD-1397261.1, AD-1397262.1, AD-1397263.1, AD-1397264.1, AD-1397265.1, AD-1423242.1, AD-1423243.1, AD-1423244.1, AD-1423245.1, AD-1423246.1, AD-1423247.1, AD-1423248.1, AD-1423249.1, AD-1423250.1, AD-1423251.1, AD-1423252.1, AD-1423253.1, AD-1423254.1, AD-1423255.1, AD-1423256.1, AD-1423257.1, AD-1423258.1, AD-1423259.1, AD-1423260.1, AD-1423261.1, AD-1423262.1, AD-1423263.1, AD-1423264.1, AD-1423265.1, AD-1423266.1, AD-1423267.1, AD-1423268.1, AD-1423269.1, AD-1423270.1, AD-1423271.1, AD-1423272.1, AD-1423273.1, AD-1423274.1, AD-1423275.1, AD-1423276.1, AD-1423277.1, AD-1423278.1, AD-1423279.1, AD-1423280.1, AD-1423281.1, AD-1423282.1, AD-1423283.1, AD-1423284.1, AD-1423285.1, AD-1423286.1, AD-1423287.1, AD-1423288.1, AD-1423289.1, AD-1423290.1, AD-1423291.1, AD-1423292.1, AD-1423293.1, AD-1423294.1, AD-1423295.1, AD-1423296.1, AD-1423297.1, AD-1423298.1, AD-1423299.1, AD-1423300.1, AD-1397266.1, AD-1397266.2, AD-1397267.1, AD-1423301.1, AD-1397268.1, AD-1397268.2, AD-1397269.1, AD-1423302.1, AD-1397270.1, AD-1397270.2, AD-1397271.1, AD-1397271.2, AD-1397272.1, AD-1423303.1, AD-1397273.1, AD-1423304.1, AD-1397274.1, AD-1423305.1, AD-1397275.1, AD-1423306.1, AD-1397276.1, AD-1397277.1, AD-1397277.2, AD-1397278.1, AD-1397279.1, AD-1397280.1, AD-1397281.1, AD-1397282.1, AD-1397283.1, AD-1397284.1, AD-1397285.1, AD-1397286.1, AD-1397287.1, AD-1397079.1, AD-1397079.2, AD-1397288.1, AD-1397289.1, AD-1397290.1, AD-1397080.1, AD-1397080.2, AD-1397291.1, AD-1397292.1, AD-1397293.1, AD-1397294.1, AD-1397081.1, AD-1397081.2, AD-1397295.1, AD-1397082.1, AD-1397082.2, AD-1397083.1, AD-1397083.2, AD-1397296.1, AD-1397297.1, AD-1397298.1, AD-1397299.1, AD-1397300.1, AD-1397301.1, AD-1397302.1, AD-1397084.1, AD-1397085.1, AD-1397086.1, AD-1397303.1, AD-1397087.1, AD-1397087.2, AD-1397304.1, AD-1397305.1, AD-1397306.1, AD-1397307.1, AD-1397308.1, AD-1397309.1, AD-1397310.1, AD-1397311.1, AD-1397312.1, AD-1397313.1, AD-1397314.1, AD-1397315.1, AD-1397316.1, AD-1397317.1, AD-1397318.1, AD-1397319.1, AD-1397320.1, AD-1397321.1, AD-1397322.1, AD-1397088.1, AD-1397089.1, AD-1397090.1, AD-1397091.1, AD-1397092.1, AD-1397093.1, AD-1397094.1, AD-1397095.1, AD-1397096.1, AD-1397097.1, AD-1397098.1, AD-1397099.1, AD-1397101.1, AD-1397102.1, AD-1397103.1, AD-1397104.1, AD-1397105.1, AD-1397106.1, AD-1397107.1, AD-1397108.1, AD-1397109.1, AD-1397110.1, AD-1397111.1, AD-1397112.1, AD-1397113.1, AD-1397114.1,

AD-1397115.1, AD-1397116.1, AD-1397117.1, AD-1397118.1, AD-1397119.1, AD-1397120.1, AD-1397121.1, AD-1397122.1, AD-1397123.1, AD-1397124.1, AD-1397125.1, AD-1397126.1, AD-1397127.1, AD-1397128.1, AD-1397129.1, AD-1397130.1, AD-1397131.1, AD-1397132.1, AD-1397133.1, AD-1397134.1, AD-1397135.1, AD-1397136.1, AD-1397137.1, AD-1397138.1, AD-1397139.1, AD-1397140.1, AD-1397141.1, AD-1397142.1, AD-1397143.1, AD-1397144.1, AD-1397145.1, AD-1397146.1, AD-1397147.1, AD-1397148.1, AD-1397149.1, AD-1397150.1, AD-1397151.1, AD-1397152.1, AD-1397153.1, AD-1397154.1, AD-1397155.1, AD-1397156.1, AD-1397157.1, AD-1397158.1, AD-1397159.1, AD-1397160.1, AD-1397161.1, AD-1397162.1, AD-1397163.1, AD-1397164.1, AD-1397165.1, AD-1397166.1, AD-1397167.1, AD-1397168.1, AD-1397169.1, AD-1397170.1, AD-1397171.1, AD-1397172.1, AD-1397173.1, AD-1397174.1, AD-1397175.1, AD-1397176.1, AD-1397177.1, AD-1397178.1, AD-1397179.1, AD-1397180.1, AD-1397181.1, AD-1397182.1, AD-1397183.1,AD-1397184.1, AD-1397185.1, AD-1397186.1, AD-1397187.1, AD-1397188.1, AD-1397189.1, AD-1397190.1, AD-1397191.1, AD-1397192.1, AD-1397193.1, AD-1397194.1, AD-1397195.1, AD-1397196.1, AD-1397197.1, AD-1397198.1, AD-1397199.1, AD-1397200.1, AD-1397201.1, AD-1397202.1, AD-1397203.1, AD-1397204.1, AD-1397205.1, AD-1397206.1, AD-1397207.1, AD-1397208.1, AD-1397209.1, AD-1397210.1, AD-1397211.1, AD-1397212.1, AD-1397213.1, AD-1397214.1, AD-1397215.1, AD-1397216.1, AD-1397217.1, AD-1397218.1, AD-1397219.1, AD-1397220.1, AD-1397221.1, AD-1397222.1, AD-1397223.1, AD-1397224.1, AD-1397225.1, AD-1397226.1, AD-1397227.1, AD-1397228.1, AD-1397229.1, AD-1397230.1, AD-1397231.1, AD-1397232.1, AD-1397233.1, AD-1397234.1, AD-1397235.1, AD-1397236.1, AD-1397237.1, AD-1397238.1, AD-1397239.1, AD-1397240.1, AD-1397241.1, AD-1397242.1, AD-1397243.1, AD-1397244.1, AD-1397245.1, AD-1397246.1, AD-1397247.1, AD-1397248.1, AD-1397249.1, AD-523565.1, AD-1397072.3, AD-1397073.3, AD-1397076.3, AD-1397077.3, AD-1397078.3, AD-1397252.2, AD-1397257.2, AD-1397258.2, AD-1397259.2, AD-1397263.2, AD-1397264.2, AD-1397309.2, AD-64958.114, AD-393758.4, AD-1397080.3, AD-1397293.2, AD-1397294.2, AD-1397081.3, AD-1397083.3, AD-1397298.2, AD-1397299.2, AD-1397084.2, AD-1397085.2, AD-1397087.3, AD-1397306.2, AD-1397307.2, AD-1397308.2, AD-1397088.2, AD-1566238, AD-1566239, AD-1566240, AD-1566241, AD-1566242, AD-1566243, AD-1566244, AD-1566245, AD-1566246, AD-1091965, AD-1566248, AD-1566249, AD-1566250, AD-1091966, AD-1566251, AD-1566252, AD-1566253, AD-1566254, AD-1566255, AD-1566256, AD-1566257, AD-1566258, AD-1566259, AD-692906, AD-1566575, AD-1566576, AD-1566577, AD-1566580, AD-1566581, AD-1566582, AD-1566583, AD-1566584, AD-1566586, AD-1566587, AD-1566588, AD-1566590, AD-1566591, AD-1566634, AD-1566635, AD-1566638, AD-1566639, AD-1566641, AD-1566642, AD-1566643, AD-1566679, AD-1566861, AD-1567153, AD-1567154, AD-1567157, AD-1567159, AD-1567160, AD-1567161, AD-1567164, AD-1567167, AD-1567199, AD-1567202, AD-1567550, AD-1567554, AD-1567784, AD-1567896, AD-1567897, AD-1568105, AD-1568108, AD-1568109, AD-1568139, AD-1568140, AD-1568143, AD-1568144, AD-1568148, AD-1568150, AD-1568151, AD-1568152, AD-1568153, AD-1568154, AD-1568158, AD-1568161, AD-1568172, AD-1568174, AD-1568175, AD-692908, AD-1568176, AD-1569830, AD-

1569832, AD-1569834, AD-1569835, AD-1569862, AD-1569872, AD-1569890 и AD-1569892.

В конкретном варианте осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-523799.1, AD-523802.1, AD-523795.1, AD-523810.1, AD-523809.1, AD-1019331.1, AD-523801.1, AD-523823.1, AD-523798.1, AD-523816.1, AD-523824.1, AD-523800.1, AD-523796.1, AD-535094.1, AD-535094.1, AD-535095.1, AD-538647.1, AD-535922.1, AD-536317.1, AD-536911.1, AD-538626.1, AD-535864.1, AD-523561.1, AD-523565.1, AD-523562.1, AD-526914.1, AD-526394.1, AD-395452.1, AD-525343.1, AD-524274.1, AD-526956.1, AD-526986.1, AD-526296.1, AD-526988.1, AD-526957.1 и AD-526993.1. В одном варианте осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-523799.1, AD-523802.1, AD-523795.1, AD-523810.1, AD-523809.1, AD-1019331.1, AD-523801.1, AD-523823.1, AD-523798.1, AD-523816.1, AD-523824.1, AD-523800.1 и AD-523796.1.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает агент дцРНК для ингибирования экспрессии MAPT, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности мРНК, кодирующей Тау, и где область комплементарности содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от любой из последовательностей антисмысловых нуклеотидов в любой из Таблиц 12-13.

В одном варианте осуществления, смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей 1065-1085, 1195-1215, 1066-1086, 1068-1088, 705-725, 1067-1087, 4520-4540, 3341-3361, 4515-4535, 5284-5304, 5285-5305, 344-364, 5283-5303, 5354-5374, 2459-2479, 1061-1081, 706-726, 972-992, 4564-4584, 995-1015, 4546-4566, 968-988, 1127-1147, 4534-4554, 158-178, 4494-4514, 1691-1711, 3544-3564, 198-218, 979-999, 4548-4568, 4551-4571, 543-563, 715-735, 542-562, 352-372, 362-382, 4556-4576, 4547-4567, 4542-4562, 4558-4578, 4549-4569, 5074-5094, 4552-4572, 5073-5093, 5076-5096, 4550-4570 и 2753-2773 SEQ ID NO: 5, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 6.

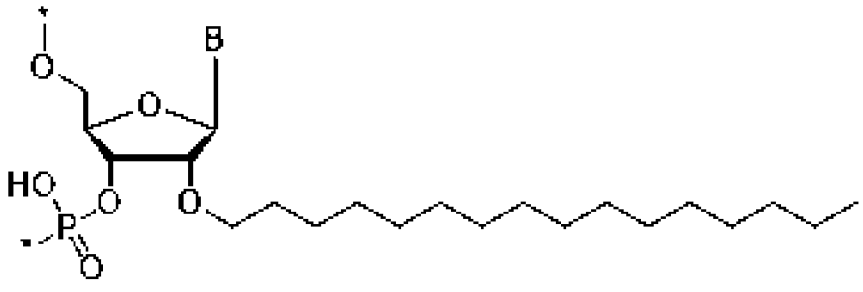
В одном варианте осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-393758.1, AD-393888.1, AD-393759.1, AD-393761.1, AD-393495.1, AD-393760.1, AD-396425.1, AD-395441.1, AD-396420.1, AD-397103.1, AD-397104.1, AD-393239.1, AD-397102.1, AD-397167.1, AD-394791.1, AD-393754.1, AD-

393496.1, AD-393667.1, AD-396467.1, AD-393690.1, AD-396449.1, AD-393663.1, AD-393820.1, AD-396437.1, AD-393084.1, AD-396401.1, AD-394296.1, AD-395574.1, AD-393124.1, AD-393674.1, AD-396451.1, AD-396454.1, AD-393376.1, AD-393505.1, AD-393375.1, AD-393247.1, AD-393257.1, AD-396459.1, AD-396450.1, AD-396445.1, AD-396461.1, AD-396452.1, AD-396913.1, AD-396455.1, AD-396912.1, AD-396915.1, AD-396453.1 и AD-394991.1.

В одном варианте осуществления, нуклеотидная последовательность смысловой цепи содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, соответствующих последовательности смысловой цепи экзона 10 гена MAPT, представленной в SEQ ID NO.: 1533, и антисмысловой цепи, содержащей комплементарную ей последовательность.

В одном варианте осуществления, по существу комплементарные последовательности дцРНК содержатся в отдельных олигонуклеотидах. В другом варианте осуществления, по существу комплементарные последовательности дцРНК содержатся в одном олигонуклеотиде.

Следует понимать, что хотя последовательности в таблицах 6-8, 13, 17, 19, 21, 23, 26 и 28 описаны как модифицированные или конъюгированные последовательности, РНК агента РНКи по настоящему изобретению, например, дцРНК по описанию, может содержать любую из последовательностей, указанных в любой из Таблиц 3-8, 12-13 и 16-28, которая является немодифицированной, неконъюгированной или модифицированной или конъюгированной иначе, чем описано в них. например, хотя смысловые цепи агентов по изобретению могут быть конъюгированы с лигандом GalNAc, эти агенты могут быть конъюгированы с группой, которая направляет доставку в ЦНС, например, с лигандом C16, как описано в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную C16-углеводородную цепь (например, линейный C16-алкил или алкенил). Липофильный лиганд может быть включен в любое из положений, предложенных в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа конъюгирована с нуклеооснованием, сахарной группой или межнуклеозидной связью двухцепочечного агента РНКи. например, лиганд C16 может быть конъюгирован через 2'-кислород рибонуклеотида, как показано в следующей структуре:



,

где * обозначает связь с соседним нуклеотидом, и B представляет собой нуклеооснование или аналог нуклеооснования, необязательно, где B представляет собой аденин, гуанин, цитозин, тимин или урацил. Дизайн и синтез лигандов и мономеров,

представленных в настоящем изобретении, описаны, например, в публикациях PCT №№ WO 2019/217459, WO 2020/132227 и WO 2020/257194, содержание которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечный агент РНКи дополнительно содержит фосфат или миметик фосфата на 5'-конце антисмысловой цепи. В одном варианте осуществления, аналог фосфата представляет собой 5'-винилфосфонат (VP). В некоторых вариантах осуществления, 5'-конец антисмысловой цепи двухцепочечного средства РНКи не содержит 5'-винилфосфонат (VP).

Специалисту в данной области техники хорошо известно, что дцРНК, имеющие дуплексную структуру приблизительно из 20-23 пар оснований, например, 21 пары оснований, считаются особенно эффективными в индукции РНК интерференции (Elbashir et al., (2001) EMBO J., 20:6877-6888). Однако другие исследователи обнаружили, что более короткие или более длинные дуплексные структуры РНК также могут быть эффективными (Chu and Rana (2007) RNA 14:1714-1719; Kim et al. (2005) Nat Biotech 23:222-226). В вариантах осуществления, описанных выше, в силу природы олигонуклеотидных последовательностей, представленных в настоящем изобретении, дцРНК, описанные в настоящем изобретении, могут содержать, по меньшей мере одну цепь длиной, по меньшей мере 21 нуклеотид. Можно разумно ожидать, что более короткие дуплексы, за исключением нескольких нуклеотидов на одном или обоих концах, могут быть столь же эффективны по сравнению с описанными выше дцРНК. Следовательно, дцРНК, имеющие последовательность из, по меньшей мере 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более непрерывных нуклеотидов, полученных из одной из последовательностей, представленных в настоящем изобретении, и различающиеся по своей способности ингибировать экспрессию гена MAPT, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 90%, или по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 95% ингибирования по отношению к контрольному уровню, от дцРНК, содержащей полную последовательность, с использованием анализа in vitro, например, с клетками A549 и концентрацией агента РНК 10 нМ, и анализа ПЦР, как предложено в примерах в настоящем изобретении, считаются входящими в объем настоящего описания. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование дцРНК, содержащей полную последовательность, измеряют с использованием анализа in vitro с первичными гепатоцитами мыши.

Кроме того, РНК, описанные в настоящем изобретении, идентифицируют сайт(ы) в транскрипте MAPT, который чувствителен к RISC-опосредованному расщеплению. Таким образом, в настоящем изобретении дополнительно предложены агенты РНКи, которые таргетируют этот(и) сайт(ы). Как используется в настоящем изобретении, говорят, что

агент РНКи таргетирует конкретный сайт транскрипта РНК, если агент РНКи способствует расщеплению транскрипта в любом месте этого конкретного сайта. Такой агент РНКи обычно включает, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 15 непрерывных нуклеотидов, предпочтительно, по меньшей мере 19 нуклеотидов из одной из представленных в настоящем изобретении последовательностей, соединенных с дополнительными нуклеотидными последовательностями, взятыми из области, примыкающей к выбранной последовательности в гене MAPT.

III. Модифицированные агенты РНКи по описанию

В одном варианте осуществления, РНК агента РНКи по настоящему изобретению, например, дцРНК, является немодифицированной, и не содержит, например, химические модификации или конъюгации, известные в данной области техники и описанные в настоящем изобретении. В предпочтительных вариантах осуществления, РНК агента РНКи по настоящему изобретению, например, дцРНК, химически модифицируют для повышения стабильности или других полезных характеристик. В некоторых вариантах осуществления описания, по существу все нуклеотиды агента РНКи по описанию модифицированы. В других вариантах осуществления описания, все нуклеотиды агента РНКи по описанию модифицированы. Агенты РНКи по описанию, в которых «по существу все нуклеотиды модифицированы», в значительной степени, но не полностью модифицированы, и могут включать не более 5, 4, 3, 2 или немодифицированного нуклеотида. В других вариантах осуществления описания, агенты РНКи по описанию могут включать не более 5, 4, 3, 2 или 1 модифицированного нуклеотида.

Нуклеиновые кислоты, представленные в описании, могут быть синтезированы или модифицированы способами, хорошо зарекомендовавшими себя в данной области техники, такими как описаны в “Current protocols in nucleic acid chemistry,” Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, которая настоящим включена в настоящее описание в качестве ссылки. Модификации включают, например, модификации концов, например, модификации 5'-конца (фосфорилирование, конъюгацию, инвертированные связи) или модификации 3'-конца (конъюгацию, нуклеотиды ДНК, инвертированные связи и *т.д.*); модификации оснований, *например* замену стабилизирующими основаниями, дестабилизирующими основаниями или основаниями, которые образуют пары с расширенным репертуаром партнеров, удаление оснований (нуклеотиды с удаленным азотистым основанием) или конъюгированных оснований; модификации сахара (например, в 2'-положении или 4'-положении) или замену сахара; или модификации остова, включая модификацию или замену фосфодиэфирных связей. Конкретные примеры агентов РНКи, применимых в вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, включают, но не ограничены ими, РНК, содержащие модифицированные остовы или не содержащие природные межнуклеозидные связи. РНК с модифицированным остовом включают, среди прочего, те, которые не имеют атом фосфора в остове. Для целей настоящего описания, и как иногда упоминается в данной области техники, модифицированные РНК, которые не имеют атом фосфора в их

межнуклеозидном остове, также могут считаться олигонуклеозидами. В некоторых вариантах осуществления, модифицированный агент РНКи будет иметь атом фосфора в своем межнуклеозидном остове.

Модифицированные остовы РНК включают, например, фосфоротиоаты, хиральные фосфоротиоаты, фосфородитиоаты, фосфотриэфиры, аминоалкилфосфотриэфиры, метил- и другие алкилфосфонаты, 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, а также соединения с обратной полярностью, в которых соседние пары нуклеозидных единиц связаны от 3'-5' к 5'-3' или от 2'-5' к 5'-2'. Также включены различные соли, смешанные соли и формы свободных кислот. В некоторых вариантах осуществления изобретения, агенты дцРНК по изобретению находятся в форме свободной кислоты. В других вариантах осуществления изобретения, агенты дцРНК по изобретению находятся в форме соли. В одном варианте осуществления, агенты дцРНК по изобретению находятся в форме натриевой соли. В некоторых вариантах осуществления, когда агенты дцРНК по изобретению находятся в форме натриевой соли, ионы натрия присутствуют в агенте в качестве противоионов по существу для всех фосфодиэфирных и/или фосфоротиоатных групп, присутствующих в агенте. Агенты, в которых по существу все фосфодиэфирные и/или фосфоротиоатные связи имеют противоион натрия, включают не более 5, 4, 3, 2 или 1 фосфодиэфирной и/или фосфоротиоатной связи без противоиона натрия. В некоторых вариантах осуществления, когда агенты дцРНК по изобретению находятся в форме натриевой соли, ионы натрия присутствуют в агенте в качестве противоионов для всех фосфодиэфирных и/или фосфоротиоатных групп, присутствующих в агенте.

Типовые патенты США, в которых описывается получение вышеуказанных фосфорсодержащих соединений, включают, но не ограничены ими, патенты США №№ 3,687,808; 4,469,863; 4,476,301; 5,023,243; 5,177,195; 5,188,897; 5,264,423; 5,276,019; 5,278,302; 5,286,717; 5,321,131; 5,399,676; 5,405,939; 5,453,496; 5,455,233; 5,466,677; 5,476,925; 5,519,126; 5,536,821; 5,541,316; 5,550,111; 5,563,253; 5,571,799; 5,587,361; 5,625,050; 6,028,188; 6,124,445; 6,160,109; 6,169,170; 6,172,209; 6, 239,265; 6,277,603; 6,326,199; 6,346,614; 6,444,423; 6,531,590; 6,534,639; 6,608,035; 6,683,167; 6,858,715; 6,867,294; 6,878,805; 7,015,315; 7,041,816; 7,273,933; 7,321,029; и патент США RE39464, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Каркасы модифицированных РНК, которые не включают в себя атом фосфора, имеют остовы, образованные короткоцепочечными алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями, смешанными гетероатомами и алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями или одной или более короткоцепочечными гетероатомными или гетероциклическими межнуклеозидными связями. К ним относятся

те, которые имеют морфолиновые связи (частично образованные из сахарной части нуклеозида); силоксановые остовы; сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые остовы; формацетильные и тиоформацетильные остовы; метиленформацетильные и тиоформацетильные остовы; алкенсодержащие основные цепи; сульфаматные остовы; метиленимино- и метиленгидразино остовы; сульфонатные и сульфаниламидные остовы; амидные остовы; и другие, содержащие смешанные компоненты N, O, S и CH_2.

Типовые патенты США, в которых описано получение вышеуказанных олигонуклеозидов, включают, но не ограничены ими, патенты США №№ 5,034,506; 5,166,315; 5,185,444; 5,214,134; 5,216,141; 5,235,033; 5,64,562; 5,264,564; 5,405,938; 5,434,257; 5,466,677; 5,470,967; 5,489,677; 5,541,307; 5,561,225; 5,596,086; 5,602,240; 5,608,046; 5,610,289; 5,618,704; 5,623,070; 5,663,312; 5,633,360; 5,677,437; и 5,677,439, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

В других вариантах осуществления, рассматриваются подходящие миметики РНК для использования в агентах РНКи, в которых как сахар, так и межнуклеозидная связь, *т.е.* остов, нуклеотидных единиц заменены альтернативными группами. Основные единицы сохраняют для гибридизации с соответствующим соединением нуклеиновой кислоты-мишени. Одно такое олигомерное соединение, миметик РНК, которое, как было показано, обладает превосходными свойствами гибридизации, называется пептидной нуклеиновой кислотой (PNA). В соединениях PNA, сахарный остов РНК заменяется амидсодержащим остовом, в частности, аминоэтилглициновым остовом. Нуклеооснования сохраняются и связаны прямо или косвенно с аза атомами азота амидной части основной цепи. Типовые патенты США, в которых описано получение соединений PNA, включают, но не ограничены ими, патенты США №№ 5,539,082; 5,714,331; и 5,719,262, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Дополнительные соединения PNA, подходящие для использования в агентах РНКи по настоящему изобретению, описаны, например, в Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500.

Некоторые варианты осуществления, представленные в 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 (метилимино) 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---- [где нативная фосфодиэфирная цепь представлена как --O--P--O--CH_2--] из упомянутого выше патента США № 5,489,677, и амидными остовами из упомянутого выше патента США № 5,602,240. В некоторых вариантах осуществления, РНК, предложенные в настоящем изобретении, имеют структуры морфолино остова, указанные выше в US 5,034,506.

Модифицированные РНК также могут содержать одну или несколько замещенных сахарных групп. Агенты РНКи, например, дцРНК, представленные в настоящем изобретении, могут включать один из следующих в 2'-положении: 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. Примеры подходящих модификаций включают $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$ и $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$, где n и m составляют от 1 до приблизительно 10. В других вариантах осуществления, дцРНК включают один из следующих элементов в положении 2': 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, группу расщепления РНК, репортерную группу, интеркалятор, группу для улучшения фармакокинетических свойств агента РНКи или группу для улучшения фармакодинамических свойств агента РНКи и другие заместители, обладающие аналогичными свойствами. В некоторых вариантах осуществления, модификация включает 2'-метоксиэтокси (2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, также известный как 2'-O-(2-метоксиэтил) или 2'-MOE) (Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78:486-504), *т.е.* алкокси-алкоксигруппу. Другой типовой модификацией является 2'-диметиламинооксиэтокси, *т.е.* группа $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, также известная как 2'-DMAOE, как описано в приведенных ниже примерах, и 2'-диметиламиноэтоксиэтокси (также известный в данной области техники как 2'-O-диметиламиноэтоксиэтил или 2'-DMAEOE), *т.е.* 2'-O--CH_2--O--CH_2--$N(CH_2)_2$. Дополнительные типовые модификации включают: 5'-Me-2'-F нуклеотиды, 5'-Me-2'-OMe нуклеотиды, 5'-Me-2'-дезоксинуклеотиды (оба R и S изомеры в этих трех семействах); 2'-алкоксиалкил; и 2'-NMA (N-метилацетамид).

Другие модификации включают 2'-метокси (2'-OCH_3), 2'-аминопропокси (2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$), 2'-O-гексадецил и 2'-фтор (2'-F). Подобные модификации также могут быть сделаны в других положениях РНК агента РНКи, в частности, в 3'-положении сахара на 3'-концевом нуклеотиде или в 2'-5'-связанных дцРНК и в 5'-положении 5'-концевого нуклеотида. Агенты РНКи также могут иметь миметики сахара, такие как циклобутильные группы, вместо пентофуранозилового сахара. Типовые патенты США, в которых описано получение таких структур модифицированного сахара, включают, но не ограничены ими, патенты США №№ 4,981,957; 5,118,800; 5,319,080; 5,359,044; 5,393,878; 5,446,137; 5,466,786; 5,514,785; 5,519,134; 5,567,811; 5,576,427; 5,591,722; 5,597,909; 5,610,300; 5,627,053; 5,639,873; 5,646,265; 5,658,873; 5,670,633; и 5,700,920, некоторые из которых являются совместными с настоящей заявкой. Полное содержание каждого из вышеперечисленных включено в настоящее описание посредством ссылки.

Агент РНКи по описанию также может включать модификации или замены нуклеооснований (часто называемых в данной области просто «основаниями»). Используемый в настоящем изобретении термин «немодифицированные» или «существующие в природе» нуклеооснования включает пуриновые основания аденин (A) и гуанин (G) и пиримидиновые основания тимин (T), цитозин (C) и урацил (U). Модифицированные нуклеооснования включают другие синтетические и природные

нуклеооснования, 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-галоген, 8-амино, 8-тиол, 8-тиоалкил, 8-гидрокси и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-галогены, особенно 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-даазааденин и 3-деазагуанин и 3-деазааденин. Дополнительные нуклеооснования включают основания, описанные в патенте США № 3,687,808, описанные в Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008; описанные в The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J.L, ed. John Wiley & Sons, 1990, описанные в Englisch et al., (1991) Angewandte Chemie, International Edition, 30:613, и описанные в Sanghvi, YS., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, ST и Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Некоторые из этих нуклеооснований особенно полезны для повышения аффинности связывания олигомерных соединений, представленных в 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. Было показано, что замены 5-метилцитозином повышают 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 являются типовыми заменами оснований, особенно в комбинации с модификациями 2'-O-метоксиэтилсахара.

Типовые патенты США, в которых описано получение некоторых из указанных выше модифицированных нуклеооснований, а также других модифицированных нуклеооснований, включают, но не ограничены ими, указанные выше патенты США №№ 3,687,808, 4,845,205; 5,130,30; 5,134,066; 5,175,273; 5,367,066; 5,432,272; 5,457,187; 5,459,255; 5,484,908; 5,502,177; 5,525,711; 5,552,540; 5,587,469; 5,594,121, 5,596,091; 5,614,617; 5,681,941; 5,750,692; 6,015,886; 6,147,200; 6,166,197; 6,222,025; 6,235,887; 6,380,368; 6,528,640; 6,639,062; 6,617,438; 7,045,610; 7,427,672; и 7,495,088, полное содержание каждого из которых настоящим включено в настоящее описание посредством ссылки.

Агент РНКи по настоящему изобретению также может быть модифицирован для включения одной или нескольких закрытых нуклеиновых кислот (LNA). Закрытая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеотид, имеющий модифицированную рибозную группу, в котором рибозная группа содержит дополнительный мостик, соединяющий 2'- и 4'-углероды. Эта структура эффективно «закрывает» рибозу в 3'-эндо структурной конформации. Было показано, что добавление закрытых нуклеиновых кислот к кРНКи повышает стабильность кРНКи в сыворотке и снижает эффекты вне мишени (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).

Агент РНКи по настоящему изобретению также можно модифицировать для включения в него одной или нескольких бициклических сахарных групп. «Бициклический сахар» представляет собой фуранозильное кольцо, модифицированное мостиковым соединением двух атомов. «Бициклический нуклеозид» («BNA») представляет собой нуклеозид, имеющий сахарную группу, содержащую мостик, соединяющий два атома углерода сахарного кольца, таким образом образуя бициклическую кольцевую систему. В некоторых вариантах осуществления, мостик соединяет 4'-углерод и 2'-углерод сахарного кольца. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, агент по настоящему изобретению может включать одну или несколько закрытых нуклеиновых кислот (LNA). Закрытая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеотид, имеющий модифицированную рибозную группу, где рибозная группа содержит дополнительный мостик, соединяющий 2'- и 4'-углероды. Другими словами, LNA представляет собой нуклеотид, содержащий бициклическую сахарную группу, содержащую мостик 4'-CH2-O-2'. Эта структура эффективно «закрывает» рибозу в 3'-эндо структурной конформации. Было показано, что добавление закрытых нуклеиновых кислот к кРНКи повышает стабильность кРНКи в сыворотке и снижает эффекты вне мишени (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 применения в полинуклеотидах по описанию включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие мостик между 4'- и 2'-атомами рибозильного кольца. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотидные агенты по описанию включают один или более бициклических нуклеозидов, содержащих мостик от 4' к 2'. Примеры таких бициклических нуклеозидов, соединенных мостиком от 4' к 2', включают, но не ограничены ими, 4′-(CH2)-O-2′ (LNA); 4′-(CH2)-S-2′; 4′-(CH2)2-O-2′ (ENA); 4′-CH(CH3)-O-2′ (также обозначенный как «ограниченный этил» или "cEt") и 4'-CH(CH2OCH3)-O-2' (и их аналоги; см., например, патент США, № 7,399,845); 4'-C(CH3)(CH3)-O-2' (и его аналоги; см., например, патент США № 8,278,283); 4'-CH2-N(OCH3)-2' (и его аналоги; см., например, патент США № 8,278,425); 4'-CH2-O-N(CH3)-2' (см., например, публикацию патента США № 2004/0171570); 4'-CH2-N(R)-O-2', где R представляет собой H, C1-C12 алкил или защитную группу (см., например, патент США № 7,427,672); 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 № 8,278,426). Полное содержание каждого из вышеперечисленных включено в настоящее описание посредством ссылки.

Дополнительные типовые патенты США и публикации патентов США, в которых описано получение нуклеотидов закрытых нуклеиновых кислот, включают, но не ограничены ими, следующие: патенты США №№ 6,268,490; 6,525,191; 6,670,461; 6,770,748; 6,794,499; 6,998,484; 7,053,207; 7,034,133;7,084,125; 7,399,845; 7,427,672;

7,569,686; 7,741,457; 8,022,193; 8,030,467; 8,278,425; 8,278,426; 8,278,283; US 2008/0039618; и US 2009/0012281, полное содержание каждого из которых настоящим включено в настоящее описание посредством ссылки.

Любой из указанных выше бициклических нуклеозидов может быть получен с одной или более стереохимическими конфигурациями сахара, включая, например, α-L-рибофуранозу и β-D-рибофуранозу (см. WO 99/14226).

Агент РНКи по описанию также может быть модифицирован для включения одного или нескольких ограниченных этиловых нуклеотидов. Используемый в настоящем изобретении термин «ограниченный этиловый нуклеотид» или «cEt» представляет собой закрытую нуклеиновую кислоту, содержащую бициклическую сахарную группу, включающую мостик 4'-CH(CH3)-O-2'. В одном варианте осуществления, ограниченный этиловый нуклеотид находится в S-конформации, именуемой в настоящем изобретении «S-cEt».

Агент РНКи по описанию может также включать один или более «конформационно ограниченных нуклеотидов» («CRN»). CRN представляют собой аналоги нуклеотидов с линкером, соединяющим атомы углерода C2' и C4' рибозы или атомы углерода C3 и C5' рибозы. CRN закрывает кольцо рибозы в стабильной конформации и увеличивает аффинность гибридизации к мРНК. Линкер имеет достаточную длину, чтобы поместить кислород в оптимальное положение для стабильности и аффинности, что приводит к меньшему сморщиванию кольца рибозы.

Типовые публикации, в которых описано получение некоторых из указанных выше CRN, включают, но не ограничены ими, US 2013/0190383; и WO 2013/036868, полное содержание каждой из которых настоящим включено в настоящее описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, агент РНКипо настоящему изобретению содержит один или более мономеров, которые представляют собой нуклеотиды UNA (открытой нуклеиновой кислоты). UNA представляет собой открытую ациклическую нуклеиновую кислоту, где любая из связей сахара удалена, образуя открытый «сахарный» остаток. В одном примере, UNA также охватывает мономер с удаленными связями между C1'-C4' (*m.e.* ковалентной связью углерод-кислород-углерод между атомами углерода C1' и C4'). В другом примере, связь C2'-C3' (*m.e.* ковалентная связь углерод-углерод между атомами углерода C2' и C3') сахара удалена (см. Nuc. Acids Symp. Series, 52, 133-134 (2008) и Fluiter et al., Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039, которые включены в настоящее описание посредством ссылки).

Типовые публикации США, в которых описано получение UNA, включают, но не ограничены ими, US 8,314,227; и публикации патентов США №№ 2013/0096289; 2013/0011922; и 2011/0313020, полное содержание каждой из которых настоящим включено в настоящее описание посредством ссылки.

Агент РНКи по настоящему изобретению может также включать одну или несколько «циклогексеновых нуклеиновых кислот» или («CeNA»). CeNA представляют

собой нуклеотидные аналоги с заменой фуранозной группы ДНК циклогексеновым кольцом. Включение циклогексенилнуклеозидов в цепь ДНК увеличивает стабильность гибрида ДНК/РНК. CeNA устойчива к деградации в сыворотке, и гибрид CeNA/РНК способен активировать РНКазу H E. Coli, что приводит к расщеплению цепи РНК (см. Wang et al., Am. Chem. Soc. 2000, 122, 36, 8595-8602, включенную в настоящее описание посредством ссылки).

Потенциально стабилизирующие модификации концов 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'-0-дезокситимидин (эфир), N-(аминокапроил)-4-гидроксипролинол (Hyp-C6-амино), 2-докозаноилуридин-3"-фосфат, инвертированное основание dT(idT) и другие. Описание этой модификации можно найти в WO 2011/005861.

Другие модификации агента РНКи по описанию включают 5'-фосфат или 5'-миметик фосфата, например, 5'-концевой фосфат или миметик фосфата на антисмысловой цепи агента РНКи. Подходящие миметики фосфатов описаны, например, в US 2012/0157511, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

А. Модифицированные агенты РНКи, содержащие мотивы по описанию

В некоторых аспектах по описанию, двухцепочечные агенты РНКи по описанию включают агенты с химическими модификациями, как описано, например, в WO 2013/075035, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки. Как показано в настоящем изобретении и в WO 2013/075035, превосходный результат может быть получен путем введения одного или нескольких мотивов трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов в смысловую цепь или антисмысловую цепь агента РНКи, в частности, в или рядом с сайтом расщепления. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь и антисмысловая цепь агента РНКи могут быть полностью модифицированы. Введение этих мотивов прерывает паттерн модификации, если он присутствует, смысловой или антисмысловой цепи. Агент РНКи может быть необязательно конъюгирован с липофильным лигандом, *например* лигандом C16, например, на смысловой цепи. Агент РНКи может быть необязательно модифицирован модификацией (S)-гликолевой нуклеиновой кислоты (GNA), например, на одном или нескольких остатках антисмысловой цепи. Полученные агенты РНКи обладают превосходной активностью по сайленсингу генов.

Соответственно, в описании предложены двухцепочечнык агенты РНКи, способные ингибировать экспрессию гена-мишени (*т.е.* гена MAPT) in vivo. Агент РНКи включает смысловую цепь и антисмысловую цепь. Каждая цепь агента РНКи может иметь длину 15-30 нуклеотидов. например, каждая цепь может иметь 16-30 нуклеотидов в длину, 17-30 нуклеотидов в длину, 25-30 нуклеотидов в длину, 27-30 нуклеотидов в длину, 17-23 нуклеотида в длину, 17-21 нуклеотид в длину, 17-19 нуклеотидов в длину, 19-25 нуклеотидов в длину, 19-23 нуклеотида в длину, 19-21 нуклеотид в длину, 21-25

нуклеотидов в длину или 21-23 нуклеотида в длину. В некоторых вариантах осуществления, каждая цепь имеет 19-23 нуклеотида в длину.

Смысловая цепь и антисмысловая цепь обычно образуют дуплексную двухцепочечную РНК («дцРНК»), также называемую в настоящем изобретении «агентом РНКи». Дуплексная область агента РНКи может иметь 15-30 пар нуклеотидов в длину. например, дуплексная область может иметь 16-30 пар нуклеотидов в длину, 17-30 пар нуклеотидов в длину, 27-30 пар нуклеотидов в длину, 17-23 пары нуклеотидов в длину, 17-21 пару нуклеотидов в длину, 17-21 пару нуклеотидов в длину, 17-19 пар нуклеотидов в длину, 19-25 пар нуклеотидов в длину, 19-23 пары нуклеотидов в длину, 19-21 пару нуклеотидов в длину, 21-25 пар нуклеотидов в длину или 21-23 пары нуклеотидов в длину. В другом примере, дуплексная область выбрана из 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 и 27 нуклеотидов в длину. В предпочтительных вариантах осуществления, дуплексная область имеет 19-21 пару нуклеотидов в длину.

В одном варианте осуществления, агент РНКи может содержать одну или несколько областей липких концов или кэпирующих групп на 3'-конце, 5'-конце или на обоих концах одной или обеих цепей. Липкий конец может иметь 1-6 нуклеотидов в длину, например, 2-6 нуклеотидов в длину, 1-5 нуклеотидов в длину, 2-5 нуклеотидов в длину, 1-4 нуклеотида в длину, 2-4 нуклеотида в длину, 1-3 нуклеотида в длину, 2-3 нуклеотида в длину или 1-2 нуклеотида в длину. В предпочтительных вариантах осуществления, область нуклеотидного липкого конца имеет 2 нуклеотида в длину. Липкие концы могут быть результатом того, что одна цепь длиннее другой, или результатом расположения двух цепей одинаковой длины в шахматном порядке. Липкий конец может образовывать ошибочное спаривание с мРНК-мишенью, или он может быть комплементарным последовательности гена-мишени, или может быть другой последовательностью. Первая и вторая цепи также могут быть соединены, например, дополнительными основаниями с образованием шпильки или другими не основными линкерами.

В одном варианте осуществления, каждый из нуклеотидов в области липкого конца агента РНКи может независимо представлять собой модифицированный или не модифицированный нуклеотид, включая, но не ограничиваясь ими, модифицированный 2'-сахар, такой как 2-F, 2'-O-метил, тимидин (T) и любые их комбинации.

например, TT может представлять собой последовательность липкого конца для любого конца любой цепи. Липкий конец может образовывать ошибочное спаривание с мРНК-мишенью, или он может быть комплементарным последовательности гена-мишени, или может быть другой последовательностью.

5'- или 3'-липкие концы смысловой цепи, антисмысловой цепи или обеих цепей агента РНКи могут быть фосфорилированы. В некоторых вариантах осуществления, область(и) липкого конца содержит(ат) два нуклеотида, содержащих фосфоротиоат между двумя нуклеотидами, где два нуклеотида могут быть одинаковыми или разными. В одном варианте осуществления, липкий конец присутствует на 3'-конце смысловой цепи,

антисмысловой цепи или обеих цепей. В одном варианте осуществления, этот 3'-липкий конец присутствует в антисмысловой цепи. В одном варианте осуществления, этот 3'-липкий конец присутствует в смысловой цепи.

Агент РНКи может содержать только один липкий конец, что может усиливать интерференционную активность РНКи, не влияя на ее общую стабильность. например, одноцепочечный липкий конец может быть расположен на 3'-конце смысловой цепи или, альтернативно, на 3'-конце антисмысловой цепи. РНКи также может иметь тупой конец, расположенный на 5'-конце антисмысловой цепи (или на 3'-конце смысловой цепи) или *наоборот*. Как правило, антисмысловая цепь РНКи имеет нуклеотидный липкий конец на 3'-конце, и 5'-конец является тупым. Не желая быть связанными теорией, асимметричный тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи и 3'-липкий конец антисмысловой цепи благоприятствуют загрузке направляющей цепи в процесс RISC.

В одном варианте осуществления, агент РНКи имеет двойные тупые концы и имеет длину 19 нуклеотидов, где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех модификаций 2'-F на трех последовательных нуклеотидах в положениях 7, 8, 9 от 5'-конца. Антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-О-метильных модификаций на трех последовательных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

В другом варианте осуществления, агент РНКи имеет двойные тупые концы и имеет длину 20 нуклеотидов, где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех модификаций 2'-F на трех последовательных нуклеотидах в положениях 8, 9, 10 от 5'-конца. Антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-О-метильных модификаций на трех последовательных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

В еще одном варианте осуществления, агент РНКи представляет собой агент с двойными тупыми концами и длиной 21 нуклеотид, где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех модификаций 2'-F на трех последовательных нуклеотидах в положениях 9, 10, 11 от 5'-конца. Антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-О-метильных модификаций на трех последовательных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит смысловую цепь из 21 нуклеотида и антисмысловую цепь из 23 нуклеотидов, где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех модификаций 2'-F трех непрерывных нуклеотидов в положениях 9, 10, 11 от 5'-конца; антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех модификаций 2'-О-метила на трех последовательных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца, где один конец агента РНКи является тупым, и другой конец содержит липкий конец из 2 нуклеотидов. Предпочтительно, липкий конец из 2 нуклеотидов находится на 3'-конце антисмысловой цепи. Когда липкий конец из 2 нуклеотидов находится на 3'-конце антисмысловой цепи, между тремя концевыми нуклеотидами могут быть две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи, где два из трех нуклеотидов являются нуклеотидами липкого конца, и третий нуклеотид представляет

собой спаренный нуклеотид, следующий за нуклеотидом липкого конца. В одном варианте осуществления, агент РНКи дополнительно имеет две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между тремя концевыми нуклеотидами как на 5'-конце смысловой цепи, так и на 5'-конце антисмысловой цепи. В одном варианте осуществления, каждый нуклеотид в смысловой цепи и антисмысловой цепи агента РНКи, включая нуклеотиды, которые являются частью мотивов, представляют собой модифицированные нуклеотиды. В одном варианте осуществления, каждый остаток независимо модифицирован 2'-О-метилом или 3'-фтором, например, в чередующемся мотиве. Необязательно, агент РНКи дополнительно содержит лиганд (например, липофильный лиганд, необязательно, С16 лиганд).

В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит смысловую и антисмысловую цепи, где смысловая цепь имеет длину 25-30 нуклеотидных остатков, где, начиная с 5'-концевого нуклеотида (положение 1), положения 1-23 первой цепи содержат, по меньшей мере 8 рибонуклеотидов; антисмысловая цепь имеет длину 36-66 нуклеотидных остатков и, начиная с 3'-концевого нуклеотида, содержит по меньшей мере 8 рибонуклеотидов в положениях, спаренных с положениями 1-23 смысловой цепи с образованием дуплекса; где, по меньшей мере 3'-концевой нуклеотид антисмысловой цепи не спарен со смысловой цепью, и до 6 последовательных 3'-концевых нуклеотидов не спарены со смысловой цепью, тем самым образуя 3'-концевой одноцепочечный липкий конец из 1-6 нуклеотидов; где 5'-конец антисмысловой цепи содержит от 10 до 30 непрерывных нуклеотидов, которые не спарены со смысловой цепью, тем самым образуя 10-30 нуклеотидный одноцепочечный 5'-липкий конец; где, по меньшей мере 5'-концевые и 3'-концевые нуклеотиды смысловой цепи спарены по основаниям с нуклеотидами антисмысловой цепи, когда смысловая и антисмысловая цепи выровнены для максимальной комплементарности, тем самым образуя по существу дуплексную область между смысловой и антисмысловой цепями; и антисмысловая цепь достаточно комплементарна РНК-мишени, по меньшей мере по 19 рибонуклеотидам антисмысловой цепи, чтобы снизить экспрессию гена-мишени при введении двухцепочечной нуклеиновой кислоты в клетку млекопитающего; и где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех модификаций 2'-F на трех последовательных нуклеотидах, где, по меньшей мерепо меньшей мере один из мотивов находится в или рядом с сайтом расщепления. Антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех модификаций 2'-О-метила на трех последовательных нуклеотидах в или рядом с сайтом расщепления.

В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит смысловую и антисмысловую цепи, где агент РНКи содержит первую цепь длиной, по меньшей мере 25 и не более 29 нуклеотидов и вторую цепь длиной не более 30 нуклеотидов с, по меньшей мере одним мотивом из трех 2'-О-метиловых модификаций на трех последовательных нуклеотидах в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца; где 3'-конец первой цепи и 5'-конец второй цепи образуют тупой конец, и вторая цепь на 3'-конце длиннее на 1-4 нуклеотида,

чем первая цепь, где дуплексная область, которая имеет, по меньшей мере 25 нуклеотидов в длину, и вторая цепь достаточно комплементарна мРНК-мишени по, по меньшей мере 19 нуклеотидам второй цепи, чтобы уменьшить экспрессию гена-мишени при введении агента РНКи в клетку млекопитающего, и где dicer расщепление агента РНКи преимущественно дает кРНКи, содержащую 3'-конец второй цепи, тем самым снижая экспрессию гена-мишени у млекопитающего. Необязательно, агент РНКи дополнительно содержит лиганд.

В одном варианте осуществления, смысловая цепь агента РНКи содержит по меньшей мере один мотив из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов, где один из мотивов находится в сайте расщепления в смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, антисмысловая цепь агента РНКи может также содержать, по меньшей мерепо меньшей мере один мотив из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов, где один из мотивов находится в или рядом с сайтом расщепления антисмысловой цепи.

Для агента РНКи, имеющего дуплексную область длиной 17-23 нуклеотида, сайт расщепления антисмысловой цепи обычно находится в положениях 10, 11 и 12 от 5'-конца. Таким образом, мотивы трех одинаковых модификаций могут находиться в положениях 9, 10, 11; положениях 10, 11, 12; положениях 11, 12, 13; положениях 12, 13, 14; или положениях 13, 14, 15 антисмысловой цепи, где отсчет начинается с 1 нуклеотида с 5'-конца антисмысловой цепи, или отсчет начинается с 1 спаренного нуклеотида в области дуплекса от 5'-конца антисмысловой цепи. Сайт расщепления в антисмысловой цепи также может изменяться в зависимости от длины дуплексной области РНКи от 5'-конца.

Смысловая цепь агента РНКи может содержать, по меньшей мерепо меньшей мере один мотив из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов в сайте расщепления цепи; и антисмысловая цепь может содержать, по меньшей мерепо меньшей мере один мотив из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов в или рядом с сайтом расщепления цепи. Когда смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплекс дцРНК, смысловая цепь и антисмысловая цепь могут быть выровнены таким образом, что один мотив из трех нуклеотидов на смысловой цепи и один мотив из трех нуклеотидов на антисмысловой цепи имеют, по меньшей мере одно перекрытие нуклеотидов, *т.е.* по меньшей мерепо меньшей мере один из трех нуклеотидов мотива в смысловой цепи образует пару оснований, по меньшей мере с одним из трех нуклеотидов мотива в антисмысловой цепи. Альтернативно, по меньшей мере два нуклеотида могут перекрываться или все три нуклеотида могут перекрываться.

В одном варианте осуществления, смысловая цепь агента РНКи может содержать более одного мотива из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов. Первый мотив может встречаться в или рядом с сайтом расщепления цепи, и другие мотивы могут быть модификацией крыла. Термин «модификация крыла» в настоящем изобретении относится к мотиву, находящемуся в другом участке цепи, который отделен

от мотива в или рядом с сайтом расщепления той же цепи. Модификация крыла либо прилегает к первому мотиву, либо отделена, по меньшей мере одним или более нуклеотидами. Когда мотивы непосредственно примыкают друг к другу, тогда химический состав мотивов отличается друг от друга, и когда мотивы разделены одним или более нуклеотидами, то химический состав может быть одинаковым или разным. Могут присутствовать две или несколько модификации крыла. например, когда присутствуют две модификации крыла, каждая модификация крыла может происходить на одном конце по отношению к первому мотиву, который находится в или рядом с сайтом расщепления, или с любой стороны от ведущего мотива.

Подобно смысловой цепи, антисмысловая цепь агента РНКи может содержать более одного мотива из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов, где, по меньшей мерепо меньшей мере один из мотивов находится в или рядом с сайтом расщепления цепи. Эта антисмысловая цепь может также содержать одну или несколько модификаций крыла в расположении, аналогичном модификациям крыла, которые могут присутствовать на смысловой цепи.

В одном варианте осуществления, модификация крыла смысловой цепи или антисмысловой цепи агента РНКи обычно не включает первые один или два концевых нуклеотида на 3'-конце, 5'-конце или на обоих концах цепи.

В другом варианте осуществления, модификация крыла на смысловой цепи или антисмысловой цепи агента РНКи обычно не включает первые один или два спаренных нуклеотида в области дуплекса на 3'-конце, 5'-конце или обоих концах цепи.

Когда смысловая цепь и антисмысловая цепь агента РНКи содержат, по меньшей мере одну модификацию крыла, модификации крыла могут приходиться на один и тот же конец дуплексной области и иметь перекрывающиеся один, два или три нуклеотида.

Когда смысловая цепь и антисмысловая цепь агента РНКи содержат, по меньшей мере две модификации крыла, смысловая цепь и антисмысловая цепь могут быть выровнены таким образом, что каждая из двух модификаций одной цепи попадает на один конец дуплексной области, имея перекрывающиеся один, два или три нуклеотида; две модификации, каждая из одной цепи, попадают на другой конец дуплексного участка, имея перекрывающиеся один, два или три нуклеотида; две модификации одной цепи приходятся на каждую сторону ведущего мотива, имея перекрывающиеся один, два или три нуклеотида в дуплексной области.

В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит ошибочное(ые) спаривание(я) с мишенью в пределах дуплекса, или их комбинации. Ошибочное спаривание может возникнуть в области липкого конца или области дуплекса. Пара оснований может быть ранжирована на основе их склонности способствовать диссоциации или плавлению (например, по свободной энергии ассоциации или диссоциации конкретной пары; самый простой подход состоит в том, чтобы исследовать пары на основе индивидуальной пары, хотя следующий сосед или аналогичный анализ также может быть использован). С точки зрения стимуляции диссоциации: A:U

предпочтительнее G:C; G:U предпочтительнее G:C; и I:C предпочтительнее G:C (I=инозин). Ошибочные спаривания, например, не канонические или отличные от канонического спаривания (как описано в другом месте в данном документе), предпочтительнее канонических пар (A:T, A:U, G:C); и пары, которые включают универсальное основание, предпочтительнее канонических пар.

В одном варианте осуществления, агент РНКи содержит по меньшей мере одну из первых 1, 2, 3, 4 или 5 пар оснований в областях дуплекса от 5'-конца антисмысловой цепи, независимо выбранных из группы: A:U, G:U, I:C, и ошибочно спаренные пары, например, не канонические или отличные от канонических пары или пары, которые включают универсальное основание, чтобы способствовать диссоциации антисмысловой цепи на 5'-конце дуплекса.

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

В другом варианте осуществления, нуклеотид на 3'-конце смысловой цепи представляет собой дезокситимин (dT). В другом варианте осуществления, нуклеотид на 3'-конце антисмысловой цепи представляет собой дезокситимин (dT). В одном варианте осуществления, имеется короткая последовательность дезокситиминовых нуклеотидов, например, два нуклеотида dT на 3'-конце смысловой или антисмысловой цепи.

В одном варианте осуществления, последовательность смысловой цепи может быть представлена формулой (I):

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

в которой:

каждый из i и j независимо равен 0 или 1;

каждый из p и q независимо равен 0-6;

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

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

каждый n_p и n_q независимо представляют собой нуклеотидный липкий конец;

где Nb и Y не имеют одинаковых модификаций; и

XXX, YYY и ZZZ, каждый независимо друг от друга, представляют собой один мотив из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов. Предпочтительно, YYY представляет собой все 2'-F модифицированные нуклеотиды.

В одном варианте осуществления, N_a или N_b содержат модификации

чередующегося паттерна.

В одном варианте осуществления, мотив YYY находится в или рядом с сайтом расщепления смысловой цепи. например, когда агент РНКи имеет дуплексную область длиной 17-23 нуклеотида, мотив YYY может встречаться в или рядом с сайтом расщепления (*например*: может встречаться в положениях 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11, 12 или 11, 12, 13) смысловой цепи, где отсчет начинается с 1 нуклеотида, с 5'-конца; или, необязательно, отсчет начинается с 1 парного нуклеотида в области дуплекса с 5'-конца.

В одном варианте осуществления, i равно 1, и j равно 0, или i равно 0, и j равно 1, или оба i и j равны 1. Таким образом, смысловая цепь может быть 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 формулой (Ic), N_b представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 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 формулой (Id), каждый N_b независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Предпочтительно, N_b представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Каждый N_a может независимо представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Каждый из X, Y и Z может быть одинаковым или отличаться друг от друга.

В других вариантах осуществления, i равно 0, и j равно 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 одном варианте 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)

в которой:

k и l каждый независимо равен 0 или 1;

каждый из p' и q' независимо равен 0-6;

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

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

каждый n_p' и n_q' независимо представляет собой нуклеотидный липкий конец;

где N_b' и Y' не имеют одинаковой модификации;

и X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z', каждый независимо, представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов.

В одном варианте осуществления, N_a' или N_b' содержат модификации чередующегося паттерна.

Мотив Y'Y'Y' встречается в или рядом с сайтом расщепления антисмысловой цепи. например, когда агент РНКи имеет дуплексную область длиной 17-23 нуклеотида, мотив Y'Y'Y' может встречаться в положениях 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; или 13, 14, 15 антисмысловой цепи, где отсчет начинается с 1 нуклеотида, с 5'-конца; или, необязательно, отсчет начинается с 1 парного нуклеотида в области дуплекса с 5'-конца. Предпочтительно, мотив Y'Y'Y' находится в положениях 11, 12, 13.

В одном варианте осуществления, мотив Y'Y'Y' представляет собой все нуклеотиды, модифицированные 2'-OMe.

В одном варианте осуществления, k равно 1 и l равно 0, или k равно 0 и l равно 1, или оба k и l равны 1.

Таким образом, антисмысловая цепь может быть 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, включающую 0-10, 0-7, 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 формулой (IIc), N_b' представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 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 формулой (IId), каждый N_b' независимо

представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 0-10, 0-7, 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. Предпочтительно N_b равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В других вариантах осуществления, k равно 0, и l равно 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 формулой (IIa), каждый N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Каждый из X', Y' и Z' может быть одинаковым или отличаться друг от друга.

Каждый нуклеотид смысловой цепи и антисмысловой цепи может быть независимо модифицирован LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтилом, 2'-O-метилом, 2'-O-аллилом, 2'-C-аллилом, 2'-гидроксилом или 2'-фтором. например, каждый нуклеотид смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо модифицирован 2'-O-метилом или 2'-фтором. В частности, каждый X, Y, Z, X', Y' и Z' может представлять собой 2'-O-метильную модификацию или 2'-фтор модификацию.

В одном варианте осуществления, смысловая цепь агента РНКи может содержать мотив YYY, встречающийся в положениях 9, 10 и 11 цепи, когда дуплексная область составляет 21 нуклеотид, отсчет начинается с 1 нуклеотида с 5'-конца, или, необязательно, отсчет начинается с 1 парного нуклеотида в области дуплекса, с 5'-конца; и Y представляет собой модификацию 2'-F. Смысловая цепь может дополнительно содержать мотив XXX или мотивы ZZZ в качестве модификаций крыла на противоположном конце дуплексной области; и XXX и ZZZ, каждый независимо, представляет собой 2'-OMe модификацию или 2'-F модификацию.

В одном варианте осуществления, антисмысловая цепь может содержать мотив Y'Y'Y', находящийся в положениях 11, 12, 13 цепи, отсчет начинается с 1 нуклеотида с 5'-конца или, необязательно, отсчет начинается с 1 спаренного нуклеотида в области дуплекса, с 5'-конца; и Y' представляет собой 2'-O-метильную модификацию. Антисмысловая цепь может дополнительно содержать мотив X'X'X' или мотивы Z'Z'Z' в качестве модификаций крыла на противоположном конце дуплексной области; 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 приведенных выше формул (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), образует дуплекс с антисмысловой цепью, представленной любой из формул (IIa), (IIb), (IIc) и (IId), соответственно.

Соответственно, агенты РНКи для применения в способах по описанию могут содержать смысловую цепь и антисмысловую цепь, каждая из которых содержит 14-30 нуклеотидов, где дуплекс РНКи представлен формулой (III):

смысловая: 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'

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

в которой:

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

каждый из p, p ', q и q ' независимо равен 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 по-разному модифицированных нуклеотида;

каждый N_b and N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 0-10 модифицированных нуклеотидов;

в которой

каждый n_p', n_p, n_q' и n_q, каждый из которых может присутствовать или не присутствовать, независимо представляет собой нуклеотидный липкий конец; и

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

В одном варианте осуществления, i равно 0 и j равно 0; или i равно 1 и j равно 0; или i равно 0 и j равно 1; или оба i и j равны 0; или оба i и j равны 1. В другом варианте осуществления, k равно 0 и l равно 0; или k равно 1 и l равно 0; k равно 0 и l равно 1; или оба k и l равны 0; или оба k и l равны 1.

Примеры комбинаций смысловой цепи и антисмысловой цепи, образующих дуплекс РНКи, включают следующие формулы:

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 агент РНКи представлен формулой (IIIa), каждый N_a независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

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

Когда агент РНКи представлен формулой (IIIc), каждый N_b, N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 0-10, 0-7, 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 агент РНКи представлен формулой (IIId), каждый N_b, N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0 -2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый 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.

В одном варианте осуществления, когда агент РНКи представлен формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2'-О-метильные или 2-'фтор модификации. В другом варианте осуществления, когда агент РНКи представлен формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2'-О-метильные или 2-'фтор модификации, и $n_p' > 0$, и, по меньшей мерепо меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом *через* фосфортиоатную связь. В еще одном варианте осуществления, когда агент РНКи представлен формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2'-О-метильные или 2-'фтор модификации, $n_p' > 0$, и, по меньшей мерепо меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотид *через* фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь конъюгирована с одной или более группами С16 (или родственными), присоединенными через двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер (описанный ниже). В другом варианте осуществления, когда агент РНКи представлен формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2'-О-метильные или 2-'фтор модификации, $n_p' > 0$, и, по меньшей мерепо меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом *через* фосфоротиоатную связь, смысловая цепь содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь конъюгирована с одной или более липофильными, например, С16 (или родственными) группами, необязательно присоединенными через двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер.

В одном варианте осуществления, когда агент РНКи представлен формулой (IIIa), модификации N_a представляют собой 2'-О-метильные или 2-'фтор модификации, $n_p' > 0$, и, по меньшей мерепо меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом *через* фосфоротиоатную связь, смысловая цепь содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь конъюгирована с одной или более липофильными, например, С16 (или родственными) группами, присоединенными через двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер.

В одном варианте осуществления, агент РНКи представляет собой мультимер, содержащий по меньшей мере два дуплекса, представленных формулами (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или не расщепляемым. Необязательно, мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может таргетировать один и тот же ген или два разных гена; или каждый из дуплексов может таргетировать один и тот же ген в двух разных сайтах-мишенях.

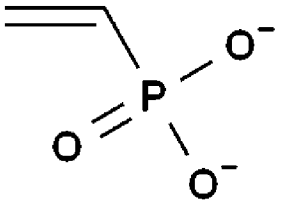
В одном варианте осуществления, агент РНКи представляет собой мультимер,

содержащий три, четыре, пять, шесть или более дуплексов, представленных формулами (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или не расщепляемым. Необязательно, мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может таргетировать один и тот же ген или два разных гена; или каждый из дуплексов может таргетировать один и тот же ген в двух разных сайтах-мишенях.

В одном варианте осуществления, два агента РНКи, представленные формулами (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), связаны друг с другом на 5'-конце, и один или оба 3'-конца и необязательно конъюгированы с лигандом. Каждый из агентов может таргетировать один и тот же ген или на два разных гена; или каждый из агентов может таргетировать один и тот же ген в двух разных сайтах-мишенях.

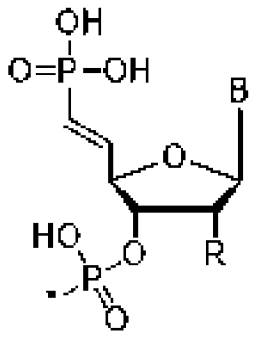
В различных публикациях описываются мультимерные агенты РНКи, которые можно использовать в способах по описанию. Такие публикации включают WO2007/091269, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 и WO2011/031520; and US 7858769, полное содержание каждой из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, композиции и способы по описанию включают винилфосфонатную (VP) модификацию агента РНКи, как описано в настоящем изобретении. В типичных вариантах осуществления, винилфосфонат по описанию имеет следующую структуру:



Винилфосфонат по настоящему описанию может быть присоединен либо к антисмысловой, либо к смысловой цепи дцРНК по описанию. В некоторых вариантах осуществления, винилфосфонат по настоящему описанию присоединен к антисмысловой цепи дцРНК, необязательно на 5'-конце антисмысловой цепи дцРНК. Агент дцРНК может содержать фосфорсодержащую группу на 5'-конце смысловой или антисмысловой цепи. 5'-концевая фосфорсодержащая группа может быть 5'-концевым фосфатом (5'-P), 5'-концевым фосфоротиоатом (5'-PS), 5'-концевым фосфородитиоатом (5'-PS2), 5'-концевым винилфосфонатом (5'-VP), 5'-концевым метилфосфонатом (MePhos) или 5'-дезокси-5'-C-малонилом. Когда 5'-концевая фосфорсодержащая группа представляет собой 5'-концевой винилфосфонат (5'-VP), 5'-VP может быть изомером 5'-E-VP (т. е. транс-винилфосфатом), изомером (т. е. цис-винилфосфатом) или их смесью.

например, когда миметик фосфата представляет собой 5'-винилфосфонат (VP), 5'-концевой нуклеотид может иметь следующую структуру:

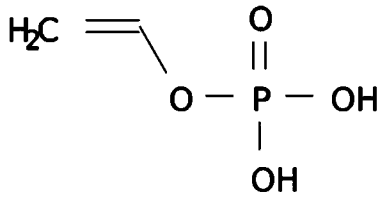


где * указывает на расположение связи в 5'-положении соседнего нуклеотида;

R представляет собой водород, гидрокси, метокси или фтор (например, гидрокси); и

B представляет собой нуклеооснование или модифицированное нуклеооснование, необязательно, где B представляет собой аденин, гуанин, цитозин, тимин или урацил.

Винилфосфатные модификации также рассматриваются для композиций и способов по настоящему описанию. Типовая структура винилфосфата:



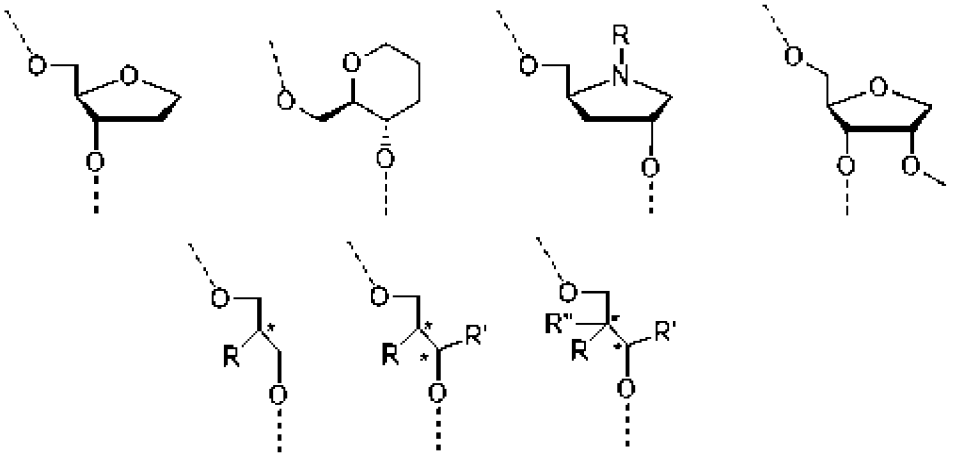
i. *Термически дестабилизирующие модификации*

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК может быть оптимизирована для РНК интерференции путем включения термически дестабилизирующих модификаций в затравочную область антисмысловой цепи (*т.е.* в положениях 2-9 5'-конца антисмысловой цепи) для уменьшения или ингибирования сайленсинга гена вне мишени. Было обнаружено, что дцРНК с антисмысловой цепью, содержащей, по меньшей мере одну термически дестабилизирующую модификацию дуплекса в пределах первых 9 нуклеотидных положений, считая от 5'-конца антисмысловой цепи, обладают пониженной активностью сайленсинга гена вне мишени. 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 нуклеотидных положений 5'-области антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, одна или более термически дестабилизирующих модификаций дуплекса расположены в положениях 2-9 или, предпочтительно, в положениях 4-8 от 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых дополнительных вариантах осуществления, термически дестабилизирующая(ие) модификация(и) дуплекса расположена(ы) в положении 6, 7 или 8 от 5'-конца антисмысловой цепи. В еще некоторых дополнительных вариантах осуществления, термически дестабилизирующая модификация дуплекса расположена в положении 7 от 5'-конца антисмысловой цепи. Термин «термически

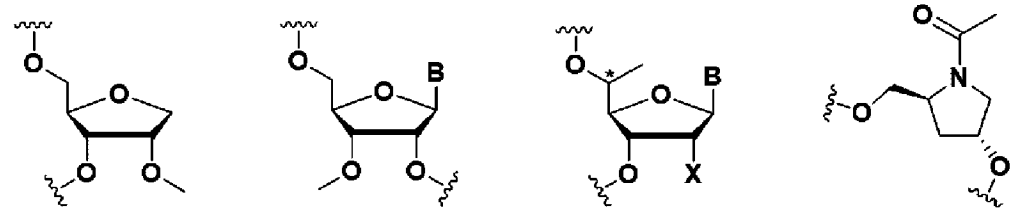
дестабилизирующая(ие) модификация(и)» включает модификацию(и), которая(ые) приводит(ят) к получению дцРНК с более низкой общей температурой плавления (Tm) (предпочтительно, Tm на один, два, три или четыре градуса ниже, чем Tm дцРНК без такой модификации(ий). В некоторых вариантах осуществления, термически дестабилизирующая модификация дуплекса расположена в положении 2, 3, 4, 5 или 9 от 5'-конца антисмысловой цепи.

Термически дестабилизирующие модификации могут включать, но не ограничены ими, модификацию с удаленным азотистым основанием; ошибочное спаривание с противоположным нуклеотидом в противоположной цепи; и модификацию сахара, такую как 2'-дезокси модификация или ациклический нуклеотид, например, открытые нуклеиновые кислоты (UNA) или гликолевая нуклеиновая кислота (GNA).

Примеры основных модификаций включают, но не ограничены ими, следующие:

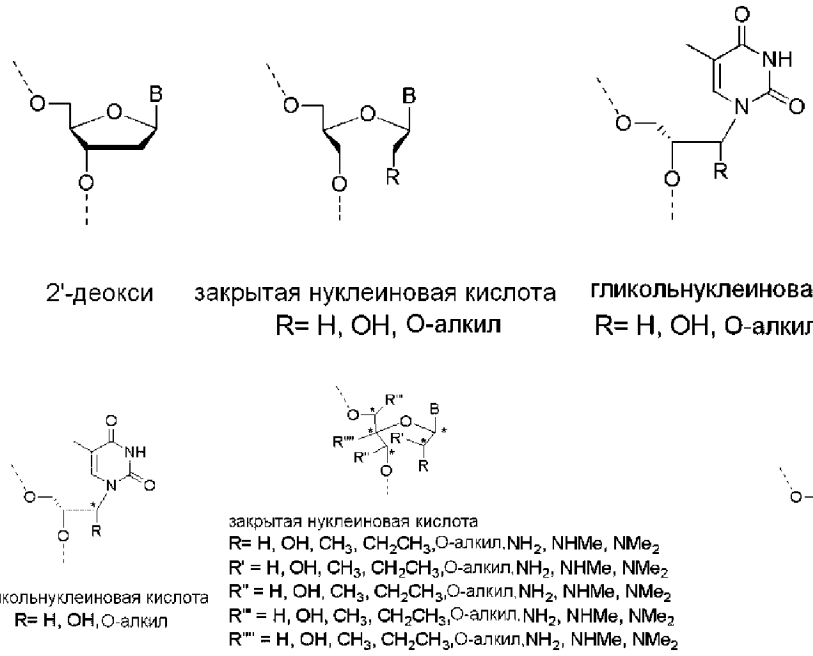


где R=H, Me, Et или OMe; R'=H, Me, Et или OMe; R”=H, Me, Et или OMe



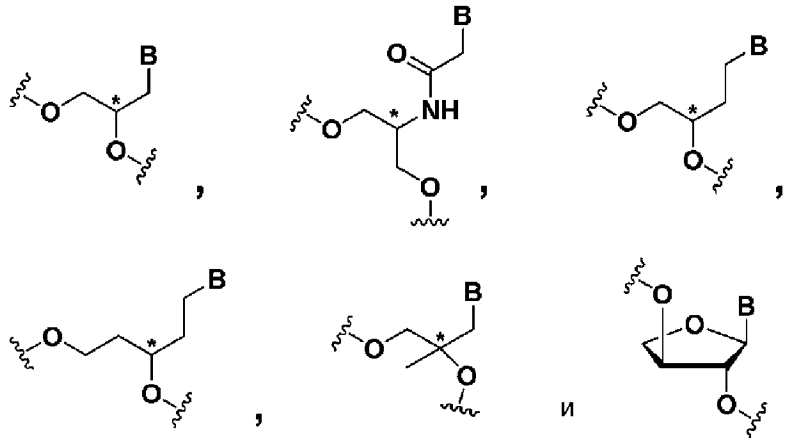
где B представляет собой модифицированное или не модифицированное нуклеооснование.

Примеры модификаций сахара включают, но не ограничены ими, следующие:



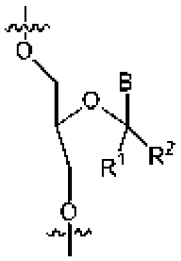
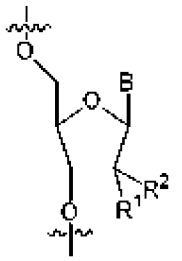
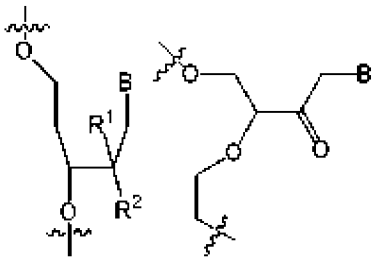
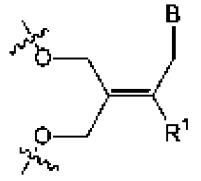
где B представляет собой модифицированное или не модифицированное нуклеооснование.

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

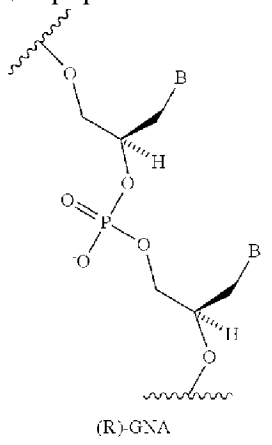


где B представляет собой модифицированное или не модифицированное нуклеооснование, и звездочка в каждой структуре представляет либо R, S, либо *рацемическую группу.*

Термин «ациклический нуклеотид» относится к любому нуклеотиду, имеющему ациклический рибозный сахар, 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 мерепо меньшей мере один из атомов углерода рибозы или кислорода (например, C1', C2', C3', C4' или O4') независимо или в комбинации отсутствует в нуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления, ациклический нуклеотид

представляет собой  ,  ,  , или  , где B представляет собой модифицированное или не модифицированное нуклеооснование, 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). Ациклическая производная обеспечивает большую гибкость основы, не влияя на пары Watson-Crick. Ациклический нуклеотид может быть связан *через* связь 2'-5' или 3'-5'.

Термин «GNA» относится к гликолевой нуклеиновой кислоте, которая представляет собой полимер, подобный ДНК или РНК, но отличающийся составом своей «основы», состоящей из повторяющихся звеньев глицерина, связанных фосфодиэфирными связями:

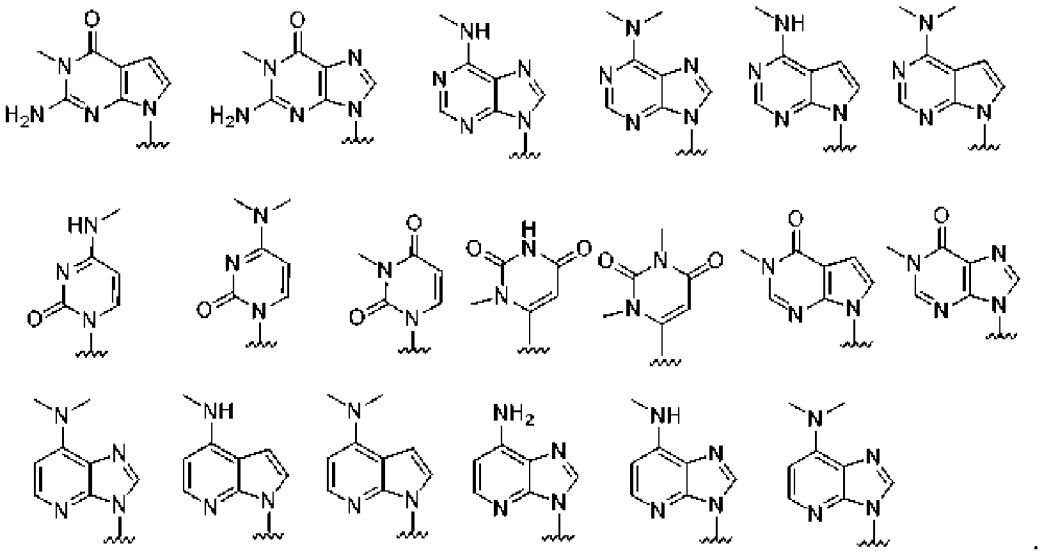


.

Термически дестабилизирующая модификация дуплекса может представлять собой ошибочные спаривания (*т.е.* некомплементарные пары оснований) между термически дестабилизирующим нуклеотидом и противоположным нуклеотидом в противоположной цепи внутри дуплекса дцРНК. Примеры ошибочно спаренных пар 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 комбинация. Другие ошибочные спаренные пары оснований, известные в данной области техники, также включены в настоящее изобретение. Ошибочное спаривание может возникать между нуклеотидами, которые являются либо встречающимися в природе нуклеотидами, либо модифицированными нуклеотидами, *т.е.* ошибочное спаривание оснований может происходить между нуклеооснованиями соответствующих нуклеотидов независимо от модификаций рибозных сахаров нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК содержит по меньшей мере одно нуклеооснование в ошибочно

спаренной паре, которое представляет собой 2'-дезоксинуклеооснование; например, 2'-дезоксинуклеооснование находится в смысловой цепи.

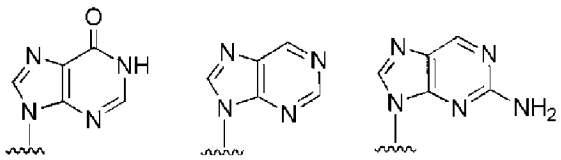
В некоторых вариантах осуществления, термически дестабилизирующая модификация дуплекса в затравочной области антисмысловой цепи включает нуклеотиды с нарушенным W-C H-связыванием с комплементарным основанием на мРНК-мишени, такие как:



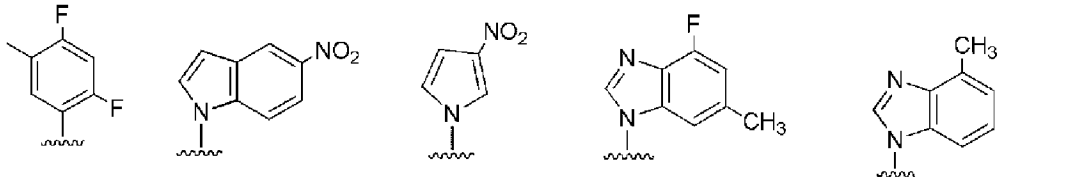
Другие примеры модификаций нуклеотидов с удаленным азотистым основанием, ациклических нуклеотидов (включая UNA и GNA) и ошибочно спаренных модификаций подробно описаны в WO 2011/133876, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

Термически дестабилизирующие модификации могут также включать универсальное основание с пониженной или отсутствующей способностью образовывать водородные связи с противоположными основаниями, и фосфатные модификации.

В некоторых вариантах осуществления, термически дестабилизирующая модификация дуплекса включает нуклеотиды с не каноническими основаниями, такие как, но не ограниченные ими, модификации нуклеооснований с нарушенной или полностью отсутствующей способностью образовывать водородные связи с основаниями в противоположной цепи. Эти модификации нуклеооснований оценивали на предмет дестабилизации центральной области дуплекса дцРНК, как описано в WO 2010/0011895, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки. Примеры модификаций нуклеооснований включают:

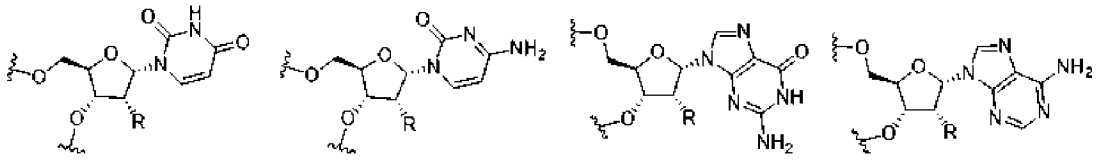


инозин небуларин 2-аминопурин



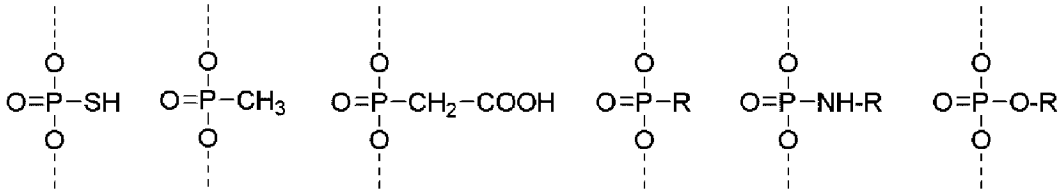
2,4-дифтортолуол 5-нитроиндол 3-нитропиррол 4-фтор-6-метилбензимидазол 4-метилбензимидазол

В некоторых вариантах осуществления, термически дестабилизирующая модификация дуплекса в затравочной области антисмысловой цепи включает один или более α-нуклеотидов, комплементарных основанию мРНК-мишени, например:



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

Примеры фосфатных модификаций, которые, как известно, снижают термостабильность дуплексов дцРНК по сравнению с природными фосфодиэфирными связями, включают:



R = алкил

Алкил для группы R может представлять собой C_1-C_6 алкил. Конкретные алкилы для группы R включают, но не ограничены ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, пентил и гексил.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, с учетом функциональной роли нуклеооснований, определяющей специфичность агента РНКи по описанию, в то время как модификации нуклеооснований могут быть выполнены различными способами, как описано в настоящем изобретении, например, для введения дестабилизирующих модификаций в агент РНКи по описанию, например, с целью усиления действия на мишень по сравнению с действием вне мишени, диапазон модификаций доступных и, как правило, присутствующих в агентах РНКи по описанию имеет тенденцию быть намного больше для модификаций, не связанных с нуклеооснованиями, например, модификаций сахарных групп или фосфатных остовов полирибонуклеотидов. Такие модификации более подробно описаны в других разделах

настоящего описания и явно предусмотрены для агентов РНКи по описанию, содержащих либо нативные нуклеооснования, либо модифицированные нуклеооснования, как описано выше или где-либо в настоящем изобретении.

В дополнение к антисмысловой цепи, содержащей термически дестабилизирующую модификацию, дцРНК также может 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 в одной цепи. В некоторых вариантах осуществления, как смысловая, так и антисмысловая цепи содержат, по меньшей мере две стабилизирующие модификации. Стабилизирующая модификация может происходить на любом нуклеотиде смысловой цепи или антисмысловой цепи. например, стабилизирующая модификация может происходить на каждом нуклеотиде на смысловой или антисмысловой цепи; каждая стабилизирующая модификация может иметь чередующийся паттерн на смысловой цепи или антисмысловой цепи; или смысловая цепь или антисмысловая цепь содержат обе стабилизирующие модификации в чередующемся паттерне. Чередующийся паттерн стабилизирующих модификаций на смысловой цепи может быть таким же или отличным от антисмысловой цепи, и чередующийся паттерн стабилизирующих модификаций смысловой цепи может иметь сдвиг относительно чередующегося паттерна стабилизирующих модификаций 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, антисмысловые цепи содержат стабилизирующие модификации в положениях 2, 6, 8, 9, 14 и 16 от 5'-конца. В некоторых других вариантах осуществления, антисмысловые цепи содержат стабилизирующие модификации в положениях 2, 6, 14 и 16 от 5'-конца. В еще некоторых других вариантах осуществления, антисмысловые цепи содержат стабилизирующие модификации в положениях 2, 14 и 16 от 5'-конца.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере одну стабилизирующую модификацию, расположенную рядом с дестабилизирующей модификацией. например, стабилизирующей модификацией может быть 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.

Примеры термически стабилизирующих модификаций включают, но не ограничены ими, 2'-фтор модификации. Другие термически стабилизирующие модификации включают, но не ограничены ими, LNA.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК по описанию содержит по меньшей мере четыре (например, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более) 2'-фторнуклеотидов. Без ограничений, все 2'-фторнуклеотиды могут присутствовать в одной цепи. В некоторых вариантах осуществления, как смысловая, так и антисмысловая цепи содержат, по меньшей мере два 2'-фторнуклеотида. 2'-Фтор модификация может происходить на любом нуклеотиде смысловой цепи или антисмысловой цепи. например, 2'-фтор модификация может происходить на каждом нуклеотиде смысловой или антисмысловой цепи; каждая 2'-фтор модификация может чередоваться на смысловой 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 быть таким же или отличным от чередующегося паттерна 2'-фтор модификаций на смысловой цепи, и чередующийся паттерн 2'-фтор модификаций на смысловой цепи может иметь сдвиг относительно чередующегося паттерна 2'-фтор модификации 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'-фторнуклеотидов. Без ограничений, 2'-фтор модификация в антисмысловой цепи может присутствовать в любых положениях. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит 2'-фторнуклеотиды в положениях 2, 6, 8, 9, 14 и 16 от 5'-

конца. В некоторых других вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит 2'-фторнуклеотиды в положениях 2, 6, 14 и 16 от 5'-конца. В еще некоторых других вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит 2'-фторнуклеотиды в положениях 2, 14 и 16 от 5'-конца.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один 2'-фторнуклеотид, смежный с дестабилизирующей модификацией. например, 2'-фторнуклеотид может быть нуклеотидом 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'-фторнуклеотид 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'-фторнуклеотида 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'-фторнуклеотидов. Без ограничений, 2'-фтор модификация в смысловой цепи может присутствовать в любых положениях. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит 2'-фторнуклеотиды в положениях 7, 10 и 11 от 5'-конца. В некоторых других вариантах осуществления, смысловая цепь содержит 2'-фторнуклеотиды в положениях 7, 9, 10 и 11 от 5'-конца. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит 2'-фторнуклеотиды 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'-фторнуклеотиды 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'-фторнуклеотидов.

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

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению содержит смысловую цепь из 21 нуклеотида (нт) и антисмысловую цепь из 23 нуклеотидов (нт), где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид, где, по меньшей мерепо меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид находится в затравочной области антисмысловой цепи (*т. е.* в положениях 2-9 5'-конца антисмысловой цепи), где один конец дцРНК является тупым, и другой конец содержит липкий конец из 2 нуклеотидов, и где дцРНК необязательно дополнительно обладает, по меньшей мере одной (например, одной, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или всеми семью) 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 фосфортиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая цепь содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор модификаций; (v) смысловая цепь содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфортиоатных межнуклеотидных связей; (vi) дцРНК содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор модификации; и (vii) дцРНК содержит тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи. Предпочтительно, липкий конец из 2 нуклеотидов находится на 3'-конце антисмысловой части.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению содержит смысловую и антисмысловую цепи, где: смысловая цепь имеет длину 25-30 нуклеотидных остатков, где, начиная с 5'-концевого нуклеотида (положение 1), положения 1-23 указанной смысловой цепи содержат, по меньшей мере 8 рибонуклеотидов; антисмысловая цепь имеет длину 36-66 нуклеотидных остатков и, начиная с 3'-концевого нуклеотида, по меньшей мере 8 рибонуклеотидов в положениях, спаренных с положениями 1-23 смысловой цепи с образованием дуплекса; где, по меньшей мере 3'-концевой нуклеотид антисмысловой цепи не спарен со смысловой цепью, и до 6 последовательных 3'-концевых нуклеотидов не спарены со смысловой цепью, тем самым образуя 3'-концевой липкий конец из 1-6 нуклеотидов; где 5'-конец антисмысловой цепи содержит 10-30 непрерывных нуклеотидов, которые не спарены со смысловой цепью, тем самым образуя 10-30 нуклеотидный одноцепочечный 5'-липкий конец; где, по меньшей мере 5'-концевые и 3'-концевые нуклеотиды смысловой цепи спарены по основаниям с нуклеотидами антисмысловой цепи, когда смысловая и антисмысловая цепи выровнены для максимальной комплементарности, тем самым образуя по существу дуплексную область между смысловой и антисмысловой цепями; и антисмысловая цепь является достаточно комплементарной РНК-мишени вдоль, по меньшей мере 19 рибонуклеотидов по длине антисмысловой цепи для снижения экспрессии гена-мишени при введении указанной двухцепочечной нуклеиновой кислоты в клетку млекопитающего; и где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид, где, по меньшей мерепо меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид находится в затравочной области антисмысловой цепи (*т.е.* в положениях 2-9 5'-конца антисмысловой цепи). например, термически дестабилизирующий нуклеотид находится между положениями, противоположными или комплементарными положениям 14-17 5'-конца смысловой цепи, и где дцРНК необязательно дополнительно имеет, по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять, шесть или все семь) 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 фосфортиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая цепь содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор модификаций; (v) смысловая цепь содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфортиоатных межнуклеотидных связей; и (vi) дцРНК содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор

модификации; и (vii) дцРНК содержит дуплексную область длиной 12-30 пар нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению содержит смысловую и антисмысловую цепи, где указанная молекула дцРНК содержит смысловую цепь длиной, по меньшей мере 25 и не более 29 нуклеотидов, и антисмысловую цепь длиной не более 30 нуклеотидов, где смысловая цепь содержит модифицированный нуклеотид, который подвержен ферментативному расщеплению в положении 11 от 5'-конца, где 3'-конец указанной смысловой цепи и 5'-конец указанной антисмысловой цепи образуют тупой конец, и указанная антисмысловая цепь на 1-4 нуклеотида длиннее на своем 3'-конце, чем смысловая цепь, где дуплексная область имеет длину, по меньшей мере 25 нуклеотидов, и указанная антисмысловая цепь достаточно комплементарна мРНК-мишени по меньшей мере по 19 нт указанной длины антисмысловой цепи для снижения экспрессии гена-мишени, когда указанная молекула дцРНК вводится в клетку млекопитающего, и где расщепление dicer указанной дцРНК преимущественно приводит к образованию кРНКи, содержащей указанный 3'-конец указанной антисмысловой цепи, тем самым снижая экспрессию гена-мишени у млекопитающего, где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид, где, по меньшей мерепо меньшей мере один термически дестабилизирующий нуклеотид находится в затравочной области антисмысловой цепи (*m.e.* в положении 2-9 5'-конца антисмысловой цепи), 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 включает 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор модификаций; (ii) антисмысловая цепь содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфортиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая цепь содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор модификаций; (v) смысловая цепь содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфортиоатных межнуклеотидных связей; и (vi) дцРНК содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор модификации; и (vii) дцРНК имеет дуплексную область длиной 12-29 пар нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, каждый нуклеотид в смысловой цепи и антисмысловой цепи молекулы дцРНК может быть модифицирован. Каждый нуклеотид может быть модифицирован одной и той же или разными модификациями, которые могут включать одно или несколько изменений одного или обоих не связывающих атомов кислорода фосфата или одного или нескольких связывающих атомов кислорода фосфата; изменение компонента рибозного сахара, например, 2ʿ гидроксила рибозного сахара; полную замену фосфатного фрагмента линкерами «дефосфо»; модификацию или замену существующего в природе основания; и замену или модификацию рибозо-фосфатного остова.

Поскольку нуклеиновые кислоты представляют собой полимеры субъединиц, многие из модификаций происходят в положении, которое повторяется внутри нуклеиновой кислоты, например, модификация основания или фосфатной группы, или не

связывающего О фосфатной группы. В некоторых случаях, модификация будет происходить во всех положениях субъекта в нуклеиновой кислоте, но во многих случаях этого не произойдет. например, модификация может происходить только в 3'- или 5'-концевом положении, может происходить только в концевой области, например, в положении на концевом нуклеотиде или в последних 2, 3, 4, 5 или 10 нуклеотидах цепи. Модификация может происходить в двухцепочечной области, одноцепочечной области или в обеих. Модификация может происходить только в двухцепочечной области РНК или может происходить только в одноцепочечной области РНК. например, фосфоротиоатная модификация в не связывающем положении О может происходить только на одном или обоих концах, может происходить только в концевой области, например, в положении на концевом нуклеотиде или в последних 2, 3, 4, 5, или 10 нуклеотидах в цепи, или может происходить в двухцепочечных и одноцепочечных областях, особенно на концах. 5'-конец или концы могут быть фосфорилированы.

Можно, например, повысить стабильность, включив определенные основания в липкие концы, или включив модифицированные нуклеотиды или суррогаты нуклеотидов в одноцепочечные липкие концы, например, в 5'- или 3'-липкий конец, или в оба. например, может быть желательно включить пуриновые нуклеотиды в липкие концы. В некоторых вариантах осуществления, все или некоторые из оснований в 3'- или 5'-липком конце могут быть модифицированы, например, модификацией, описанной в настоящем изобретении. Модификации могут включать, например, использование модификаций в 2'-положении рибозного сахара с модификациями, известными в данной области техники, например, использование дезоксирибонуклеотидов, 2'-дезокси-2'-фтор (2'-F) или 2'-О-метил модифицированных, вместо рибосахара нуклеооснования, и модификации в фосфатной группе, например, фосфоротиоатные модификации. Липкие концы не обязательно должны быть гомологичны последовательности-мишени.

В некоторых вариантах осуществления, каждый остаток смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо модифицирован закрытой нуклеиновой кислотой (LNA), открытой нуклеиновой кислотой (UNA), циклогексеновой нуклеиновой кислотой (CeNA), 2'-метоксиэтилом, 2'-О-метилом, 2'-О-аллилом, 2'-С-аллилом, 2'-дезокси или 2'-фтором. Цепи могут содержать более одной модификации. В некоторых вариантах осуществления, каждый остаток смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо модифицирован 2'-О-метилом или 2'-фтором. Следует понимать, что эти модификации являются дополнением, по меньшей мере к одной термически дестабилизирующей модификации дуплекса, присутствующего в антисмысловой цепи.

Как правило, на смысловой и антисмысловой цепях присутствуют, по меньшей мере две различные модификации. Этими двумя модификациями могут быть 2'-дезокси, 2'-О-метил или 2'-фтор модификации, ациклические нуклеотиды или другие. В некоторых вариантах осуществления, каждая из смысловой цепи и антисмысловой цепи содержит два по-разному модифицированных нуклеотида, выбранных из 2'-О-метила или 2'-дезокси. В некоторых вариантах осуществления, каждый остаток смысловой цепи и антисмысловой

цепи независимо модифицирован 2'-O-метилнуклеотидом, 2'-дезоксинуклеотидом, 2'-дезокси-2'-фторнуклеотидом, 2'-O-N-метилацетамидо (2'-O-NMA) нуклеотидом, 2'-O-диметиламиноэтоксиэтил (2'-O-DMAEOE) нуклеотидом, 2'-O-аминопропил (2'-O-AP) нуклеотидом или 2'-ара-F нуклеотидом. Опять же, следует понимать, что эти модификации являются дополнением, по меньшей мере к одной термически дестабилизирующей модификации дуплекса, присутствующей в антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию содержит модификации чередующегося паттерна, в частности, в областях B1, B2, B3, B1', B2', B3', B4'. Используемый в настоящем изобретении термин «чередующийся мотив» или «чередующийся паттерн» относится к мотиву, имеющему одну или несколько модификаций, где каждая модификация происходит на чередующихся нуклеотидах одной цепи. Чередующийся нуклеотид может относиться к одному на каждый второй нуклеотид или к одному на каждые три нуклеотида или к аналогичному паттерну. например, если каждый из A, B и C представляет один тип модификации нуклеотида, чередующийся мотив может быть «ABABABABABAB…», «AABBAABBAABB…», «AABAABAABAAB…», «AAABAAABAAAB…», «AAABBBAAABBB…» или «ABCABCABCABC…» и т. д.

Тип модификаций, содержащихся в чередующемся мотиве, может быть одинаковым или разным. например, если каждый из A, B, C, D представляет собой один тип модификации нуклеотида, чередующийся паттерн, *т. е.* модификации на нуклеотидах через один, могут быть одинаковыми, но каждая из смысловых или антисмысловых цепей может быть выбрана из нескольких возможностей модификаций в чередующемся мотиве, таких как «ABABAB…», «ACACAC…», «BDBDBD…» или «CDCDCD…» и т. д.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по настоящему изобретению содержит паттерн модификации чередующегося мотива на смысловой цепи, сдвинутый по отношению к паттерну модификации чередующегося мотива на антисмысловой цепи. Сдвиг может быть таким, что модифицированная группа нуклеотидов смысловой цепи соответствует другим образом модифицированной группе нуклеотидов антисмысловой цепи, и наоборот. например, смысловая цепь, будучи спаренной с антисмысловой цепью в дуплексе дцРНК, чередующийся мотив в смысловой цепи может начинаться с «ABABAB» с 5'-3' цепи, и чередующийся мотив в антисмысловой цепи может начинаться с «BABABA» от 3'-5' цепи в области дуплекса. В качестве другого примера, чередующийся мотив в смысловой цепи может начинаться с «AABBAABB» от 5’-3’ цепи, и чередующийся мотив в антисмысловой цепи может начинаться с «BBAABBAA» от 3’-5’ цепи в пределах дуплексной области, так что происходит полный или частичный сдвиг паттернов модификации 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

происходить на любом нуклеотиде смысловой цепи или антисмысловой цепи или обоих в любом положении цепи. например, модификация межнуклеотидной связи может происходить на каждом нуклеотиде смысловой или антисмысловой цепи; каждая модификация межнуклеотидной связи может происходить 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 быть таким же или отличаться от антисмысловой цепи, и чередующийся паттерн модификации межнуклеотидной связи в смысловой цепи может иметь сдвиг относительно чередующегося паттерна модификации межнуклеотидной связи на антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК содержит модификацию фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в области липкого конца. например, область липкого конца содержит два нуклеотида, имеющих фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь между двумя нуклеотидами. Модификации межнуклеотидной связи также могут быть сделаны для связывания нуклеотидных липких концов с концевыми парами нуклеотидов в области дуплекса. например, по меньшей мере 2, 3, 4 или все нуклеотиды липкого конца могут быть связаны посредством фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи, и необязательно могут быть дополнительные фосфоротиоатные или метилфосфонатные межнуклеотидные связи, связывающие нуклеотид липкого конца с парным нуклеотидом, который находится рядом с нуклеотидом липкого конца. например, может быть, по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между тремя концевыми нуклеотидами, в которых два из трех нуклеотидов являются нуклеотидами липкого конца, и третий является парным нуклеотидом рядом с нуклеотидом липкого конца. Предпочтительно, эти три концевых нуклеотида могут находиться на 3'-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь молекулы дцРНК содержит 1-10 блоков из двух-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 расположена в любом положении 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 расположена 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 расположена 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 расположена 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 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 расположена 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 расположена 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 расположена 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 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей расположена 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 расположена 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 описанию дополнительно содержит одну или несколько модификаций фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в пределах 1-10 концевых положений смысловой или антисмысловой цепи. например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов могут быть связаны посредством фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи на одном или обоих концах смысловой или антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит одну или несколько модификаций фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей в пределах 1-10 внутренней области дуплекса каждой смысловой или антисмысловой цепи. например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов могут быть связаны через фосфоротиоатную метилфосфонатную межнуклеотидную связь в положениях 8-16 дуплексной области,

считая от 5'-конца смысловой цепи; молекула дцРНК может необязательно дополнительно содержать одну или несколько модификаций фосфоротиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей в пределах 1-10 концевых положений.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит от одной до пяти модификаций фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 и от одной до пяти модификаций фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и от одной до пяти модификаций фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и от одной до пяти в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит одну модификацию фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 и одну модификацию фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и одна модификация фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положении 1 или 2 и две модификации фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

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

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 и две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и одну модификацию фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положении 1 или 2 и две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 и две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и одну модификацию фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положении 1 или 2 и одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в

положениях 1-5 и одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2, и две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 и одну в положениях 18-23 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 (считая от 5'-конца) смысловой цепи и две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 (считая от 5'-конца) смысловой цепи и одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положении 1 или 2 и две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 и одну в положениях 18-23 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 и одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1-5 и одну модификацию фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 смысловой цепи (считая от 5'-конца), и одну модификацию фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положении 1 или 2 и две модификации

фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 20 и 21 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и одну модификацию фосфоротиоатных межнуклеотидных связей в положении 1 и одну в положении 21 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положении 1 и одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положении 21 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и две модификации фосфоротиоатных межнуклеотидных связей в положениях 20 и 21 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 21 и 22 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положении 1 и одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положении 21 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положении 1 и одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положении 21 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 21 и 22 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 22 и 23 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и одну модификацию фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положении 1 и одну модификацию фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положении 21 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию дополнительно содержит одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положении 1 и одну модификацию фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положении 21 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и две модификации фосфортиоатной межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и две модификации фосфоротиоатной межнуклеотидной связи в положениях 23 и 23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению содержит паттерн хиральных центров остова. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 5 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 6 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 7 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 8 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 9 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 10 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 11 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 12 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 13 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 14 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 15 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 16 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 17 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 18 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 19 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 8 межнуклеотидных связей в конфигурации Rp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 7 межнуклеотидных связей в конфигурации Rp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 6 межнуклеотидных связей в конфигурации Rp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 5 межнуклеотидных связей в конфигурации Rp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 4 межнуклеотидных связей в

конфигурации Rp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 3 межнуклеотидных связей в конфигурации Rp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 2 межнуклеотидных связей в конфигурации Rp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 1 межнуклеотидной связи в конфигурации Rp. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 8 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными (в качестве неограничивающего примера, фосфодиэфир). В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 7 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 6 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 5 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 4 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 3 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает не более 2 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, обычная структура хиральных центров скелета включает не более 1 межнуклеотидной связи, которая не является хиральной. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 10 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp и не более 8 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 11 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp и не более 7 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 12 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp и не более 6 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 13 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp и не более 6 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 14 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp и не более 5 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, общий паттерн хиральных центров остова включает, по меньшей мере 15 межнуклеотидных связей в конфигурации Sp и не более 4 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления, межнуклеотидные связи в конфигурации Sp необязательно являются смежными или несмежными. В некоторых

вариантах осуществления, межнуклеотидные связи в конфигурации Rp необязательно являются смежными или несмежными. В некоторых вариантах осуществления, межнуклеотидные связи, которые не являются хиральными, необязательно являются смежными или несмежными.

В некоторых вариантах осуществления, соединение по описанию содержит блок, представляющий собой стереохимический блок. В некоторых вариантах осуществления, блок представляет собой Rp блок в том смысле, что каждая межнуклеотидная связь 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 том смысле, что каждая межнуклеотидная связь блока представляет собой Sp блок. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок представляет собой Sp блок. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок представляет собой Sp блок. В некоторых вариантах осуществления, предложенные олигонуклеотиды содержат и Rp и Sp блоки. В некоторых вариантах осуществления, предложенные олигонуклеотиды содержат один или более Rp, но ни одного Sp блока. В некоторых вариантах осуществления, предложенные олигонуклеотиды содержат один или более Sp, но ни одного Rp блока. В некоторых вариантах осуществления, предложенные олигонуклеотиды содержат один или более PO блоков, в которых каждая межнуклеотидная связь представляет собой существующую в природе фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления, соединение по описанию содержит 5'-блок, представляющий собой Sp блок, в котором каждая сахарная группа содержит 2'-F модификацию. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок представляет собой Sp блок, в котором каждая межнуклеотидная связь представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, и каждая сахарная группа содержит 2'-F модификацию. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок представляет собой Sp блок, в котором каждая межнуклеотидная связь представляет собой фосфортиоатную связь, и каждая сахарная группа содержит 2'-F модификацию. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок содержит 4 или более нуклеозидных единиц. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок содержит 5 или более нуклеозидных единиц. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок содержит 6 или более нуклеозидных единиц. В некоторых вариантах осуществления, 5'-блок содержит 7 или более нуклеозидных единиц. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок представляет собой Sp блок, в котором каждая сахарная группа содержит 2'-F модификацию. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок представляет собой Sp блок, в котором каждая межнуклеотидная связь представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, и каждая сахарная группа содержит 2'-F модификацию. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок представляет собой Sp блок, в котором каждая межнуклеотидная связь представляет собой фосфортиоатную связь, и каждая сахарная группа содержит 2'-F модификацию. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок содержит 4 или более нуклеозидных единиц.

В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок содержит 5 или более нуклеозидных единиц. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок содержит 6 или более нуклеозидных единиц. В некоторых вариантах осуществления, 3'-блок содержит 7 или более нуклеозидных единиц.

В некоторых вариантах осуществления, соединение по описанию содержит тип нуклеозида в области или олигонуклеотид, за которым следует определенный тип межнуклеотидной связи, например, существующая в природе фосфатная связь, модифицированная межнуклеотидная связь, хиральная межнуклеотидная связь Rp, хиральная межнуклеотидная связь Sp 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 существующая в природе 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 существующая в природе 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 существующая в природе 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 существующая в природе 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 существующая в природе 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, антисмысловая цепь содержит фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 21 и 22 и между нуклеотидными положениями 22 и 23, где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере одну термически дестабилизирующую модификацию дуплекса, расположенную в исходной области антисмысловой цепи (*m.e.* в положении 2-9 5'-конца антисмысловой цепи), и где дцРНК необязательно дополнительно имеет, по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь или все восемь) из следующих характеристик: (i) антисмысловая цепь содержит 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор модификаций; (ii) антисмысловая цепь содержит 3, 4 или 5 фосфортиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая цепь содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор модификаций; (v) смысловая цепь содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфортиоатных межнуклеотидных связей; (vi) дцРНК содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор модификации; (vii) дцРНК содержит дуплексную область длиной 12-40 пар нуклеотидов; и (viii) дцРНК имеет тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2, между нуклеотидными положениями 2 и 3, между нуклеотидными положениями 21 и 22 и

между нуклеотидными положениями 22 и 23, где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере одну термически дестабилизирующую модификация дуплекса, расположенную в затравочной области антисмысловой цепи (*т.е.* в положениях 2-9 5'-конца антисмысловой цепи), и где дцРНК необязательно дополнительно имеет, по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь или все восемь) из следующих характеристик: (i) антисмысловая цепь содержит 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор модификаций; (ii) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iii) смысловая цепь содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор модификаций; (iv) смысловая цепь содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (v) дцРНК содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор модификации; (vi) дцРНК содержит дуплексную область длиной 12-40 пар нуклеотидов; (vii) дцРНК содержит дуплексную область длиной 12-40 пар нуклеотидов; и (viii) дцРНК имеет тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2 и между нуклеотидными положениями 2 и 3, где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере одну термически дестабилизирующую модификацию дуплекса, расположенную в затравочной области антисмысловой цепи (*т.е.* в положении 2-9 5'-конца антисмысловой цепи), и где дцРНК необязательно дополнительно имеет, по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь или все восемь) 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 фосфортиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая цепь содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор модификаций; (v) смысловая цепь содержит 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (vi) дцРНК содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор модификации; (vii) дцРНК содержит дуплексную область длиной 12-40 пар нуклеотидов; и (viii) дцРНК имеет тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2 и между нуклеотидными положениями 2 и 3, антисмысловая цепь содержит фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2, между нуклеотидными положениями 2 и 3, между нуклеотидными положениями 21 и 22, и между нуклеотидными положениями 22 и 23, где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере одну термически дестабилизирующую модификацию дуплекса, расположенную в затравочной области антисмысловой цепи (*т.е.* в положениях 2-9 5'-конца антисмысловой цепи), 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) смысловая цепь конъюгирована с лигандом; (iii) смысловая цепь содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор модификаций; (iv) смысловая цепь содержит 3, 4 или 5 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей; (v) дцРНК содержит по меньшей мере

четыре 2'-фтор модификации; (vi) дцРНК содержит дуплексную область длиной 12-40 пар нуклеотидов; и (vii) дцРНК имеет тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию содержит ошибочное(ые) спаривание(я) с мишенью, внутри дуплекса, или их комбинации. Ошибочное спаривание может возникать в области липкого конца или области дуплекса. Пару оснований можно ранжировать на основе их склонности способствовать диссоциации или плавлению (например, по свободной энергии ассоциации или диссоциации конкретной пары; самый простой подход состоит в том, чтобы исследовать пары на основе индивидуальной пары, хотя следующий сосед или аналогичный анализ также может быть использован). С точки зрения стимуляции диссоциации: A:U предпочтительнее G:C; G:U предпочтительнее G:C; и I:C предпочтительнее G:C (I=инозин). Ошибочные спаривания, например, не канонические или отличные от канонических пары (как описано в другом месте в данном документе) предпочтительнее канонических пар (A:T, A:U, G:C); и пары, которые включают универсальное основание, предпочтительнее канонических пар.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию содержит по меньшей мере одну из первых 1, 2, 3, 4 или 5 пар оснований в пределах дуплексных областей от 5'-конца антисмысловой цепи, которые могут быть независимо выбраны из группы из: A:U, G:U, I:C и ошибочно спаренных пар, например, не канонических или отличных от канонических пар или пар, которые включают универсальное основание, чтобы способствовать диссоциации антисмысловой цепи на 5'-конце дуплекса.

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

Было обнаружено, что введение 4'-модифицированного или 5'-модифицированного нуклеотида на 3'-конец фосфодиэфирной (PO), фосфоротиоатной (PS) или фосфородитиоатной (PS2) связи динуклеотида в любом положении одноцепочечного или двухцепочечного олигонуклеотида может оказывать пространственное действие на межнуклеотидную связь и, следовательно, защищать или стабилизировать ее от нуклеаз. В некоторых вариантах осуществления, введение 4'-модифицированного или 5'-модифицированного нуклеотида на 3'-конец связи PO, PS или PS2 динуклеотида модифицирует второй нуклеотид в динуклеотидной паре. В других вариантах осуществления, введение 4'-модифицированного или 5'-модифицированного нуклеотида на 3'-конец связи PO, PS или PS2 динуклеотида модифицирует нуклеотид на 3'-конце динуклеотидной пары.

В некоторых вариантах осуществления, 5'-модифицированный нуклеотид вводят на 3'-конце динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной кРНКи.

например, 5'-алкилированный нуклеозид может быть введен на 3'-конце динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной кРНКи. Алкильная группа в 5'-положении рибозного сахара может быть рацемическим или хирально чистым R или S изомером. Типовым 5'-алкилированным нуклеотидом является 5'-метилнуклеозид. 5'-метил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R или S изомером.

В некоторых вариантах осуществления, 4'-модифицированный нуклеотид вводят на 3'-конце динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной кРНКи. например, 4'-алкилированный нуклеозид может быть введен на 3'-конце динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной кРНКи. Алкильная группа в 4'-положении рибозного сахара может быть рацемическим или хирально чистым R или S изомером. Типовым 4'-алкилированным нуклеотидом является 4'-метилнуклеозид. 4'-метил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R или S изомером. Альтернативно, 4'-O-алкилированный нуклеозид может быть введен на 3'-конце динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной кРНКи. 4'-*O*-алкил рибозного сахара может быть рацемическим или хирально чистым R или S изомером. Типовым 4'-O-алкилированным нуклеотидом является 4'-O-метилнуклеозид. 4'-O-метил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R или S изомером.

В некоторых вариантах осуществления, 5'-алкилированный нуклеотид вводят в любое положение смысловой цепи или антисмысловой цепи дцРНК, и такая модификация поддерживает или улучшает эффективность дцРНК. 5'-алкил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R или S изомером. Типовым 5'-алкилированным нуклеотидом является 5'-метилнуклеозид. 5'-метил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R или S изомером.

В некоторых вариантах осуществления, 4'-алкилированный нуклеотид вводят в любое положение смысловой или антисмысловой цепи дцРНК, и такая модификация поддерживает или улучшает эффективность дцРНК. 4'-алкил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R или S изомером. Типовым 4'-алкилированным нуклеотидом является 4'-метилнуклеозид. 4'-метил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R или S изомером.

В некоторых вариантах осуществления, 4'-O-алкилированный нуклеотид вводят в любое положение смысловой или антисмысловой цепи дцРНК, и такая модификация поддерживает или улучшает эффективность дцРНК. 5'-алкил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R или S изомером. Типовым 4'-O-алкилированным нуклеотидом является 4'-O-метилнуклеозид. 4'-O-метил может быть либо рацемическим, либо хирально чистым R или S изомером.

В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК по описанию 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 повышения резистентности к нуклеазам или для ингибирования связывания смысловой цепи с антисмысловой цепью, или их можно использовать на 5'-конце смысловой цепи, чтобы избежать активации смысловой цепи с

помощью RISC.

В другом варианте осуществления, молекула дцРНК по описанию 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 повышения резистентности к нуклеазам или для ингибирования связывания смысловой цепи с антисмысловой цепью, или их можно использовать на 5'-конце смысловой цепи, чтобы избежать активации смысловой цепи с помощью RISC.

В различных публикациях описаны мультимерные кРНКи, все которые можно использовать с дцРНК по описанию. Такие публикации включают WO 2007/091269, US 7858769, WO 2010/141511, WO 2007/117686, WO 2009/014887 и WO 2011/031520, которые настоящим полностью включены в настоящее описание.

Как более подробно описано ниже, агент РНКи, который содержит конъюгации одной или нескольких углеводных групп с агентом РНКи, может оптимизировать одно или несколько свойств агента РНКи. Во многих случаях, углеводная группа будет присоединена к модифицированной субъединице агента РНКи. например, рибозный сахар одной или нескольких рибонуклеотидных субъединиц агента дцРНК может быть заменен другой группой, например, не углеводным (предпочтительно, циклическим) носителем, к которому присоединен углеводный лиганд. Субъединица рибонуклеотида, в которой таким образом заменен рибозный сахар субъединицы, упоминается в настоящем изобретении как субъединица модификации замены рибозы (RRMS). Циклический носитель может представлять собой карбоциклическую кольцевую систему, *т. е.* все кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, или гетероциклическую кольцевую систему, *т. е.* один или более кольцевых атомов могут представлять собой гетероатом, например, азот, кислород, серу. Циклический носитель может представлять собой моноциклическую систему колец или может содержать два или несколько колец, например, конденсированные кольца. Циклический носитель может представлять собой полностью насыщенную кольцевую систему или может содержать одну или несколько двойных связей.

Лиганд может быть присоединен к полинуклеотиду *через* носитель. Носители включают (i) по меньшей мере одну «точку присоединения к остову», предпочтительно, две «точки присоединения к остову» и (ii) по меньшей мере одну «точку присоединения крепления». «Точка присоединения к остову», используемая в настоящем изобретении, относится к функциональной группе, например, гидроксильной группе, или, как правило, к связи, доступной и подходящей для включения носителя в основную цепь, например, фосфат или модифицированный фосфат, например, содержащий серу остов рибонуклеиновой кислоты. «Точка присоединения крепления» (TAP) в некоторых вариантах осуществления, относится к составляющему кольцевому атому циклического носителя, например, атому углерода или гетероатому (отличному от атома, который обеспечивает точку присоединения к остову), который присоединяет выбранную группу. Группа может представлять собой, например, углевод, *например* моносахарид, дисахарид,

трисахарид, тетрасахарид, олигосахарид и полисахарид. Необязательно, выбранная группа соединена промежуточной связью с циклическим носителем. Таким образом, циклический носитель часто будет включать функциональную группу, например, аминогруппу, или, как правило, обеспечивать связь, подходящую для включения или прикрепления другого химического соединения, например, лиганда, к составляющему кольцу.

Агенты РНКи могут быть конъюгированы с лигандом *через* носитель, 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 остова серина или остова диэтаноламина.

В некоторых конкретных вариантах осуществления, агент РНКи для применения в способах по описанию представляет собой агент, выбранный из группы агентов, перечисленных в любой из Таблиц 2-5, 9 или 10. Эти агенты могут дополнительно содержать лиганд.

IV. РНКи, конъюгированные с лигандами

Другая модификация РНК РНКи по изобретению включает химическое связывание с РНКи одного или нескольких лигандов, групп или конъюгатов, которые усиливают активность, клеточное распределение или клеточное поглощение РНКи, например, внутри клетки. Такие группы включают, но не ограничены ими, липидные группы, такие как холестериновая группа (Letsinger et al., Proc. Natl. Acid. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556), холевая кислота (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. al., Biorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538), алифатическую цепь, например, додекандиоловые или ундецильные остатки (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), цепь полиамина или полиэтиленгликоля (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973), или адамантануксусная кислота (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654), пальмитильнная группа (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237) или октадециламиновая или гексиламинокарбонилоксихолестериновая группа (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937).

В некоторых вариантах осуществления, лиганд изменяет распределение, таргетирование или время жизни средства для РНКи, в который он включен. В некоторых вариантах осуществления, лиганд обеспечивает повышенную аффинность к выбранной

мишени, например, молекуле, клетке или типу клеток, компартменту, например, клеточному или органному компартменту, ткани, органу или области тела, как, например, по сравнению с видами без такого лиганда. Типовые лиганды не будут участвовать в спаривании дуплексов в дуплексной нуклеиновой кислоте.

Лиганды могут включать существующие в природе вещества, такие как белок (например, сывороточный альбумин человека (HSA), липопротеин низкой плотности (LDL) или глобулин); углевод (например, декстран, пуллулан, хитин, хитозан, инулин, циклодекстрин или гиалуроновая кислота); или липид. Лиганд также может быть рекомбинантной или синтетической молекулой, такой как синтетический полимер, например, синтетическая полиаминокислота. Примеры полиаминокислот включают полиаминокислоту, представляющую собой полилизин (PLL), поли-L-аспарагиновую кислоту, поли-L-глутаминовую кислоту, сополимер стирола и малеинового ангидрида, сополимер поли(L-лактида-со-гликоля), сополимер дивинилового эфира и 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 также могут включать таргетные группы, *например* агент, таргетирующий клетку или ткань, например, лектин, гликопротеин, липид или белок, например, антитело, которое связывается с определенным типом клеток, таким как клетка почки. Таргетная группа может представлять собой тиротропин, меланотропин, лектин, гликопротеин, поверхностно-активный белок A, углевод муцина, поливалентную лактозу, поливалентную галактозу, N-ацетилгалактозамин, поливалентную N-ацетилглюкозаминманнозу, поливалентную фукозу, гликозилированные полиаминокислоты, поливалентную галактозу, трансферрин, бисфосфонат, полиглутамат, полиаспартат, липид, холестерин, стероид, желчную кислоту, фолат, витамин B12, биотин или RGD пептид или миметик RGD пептида. В некоторых вариантах осуществления, лиганд представляет собой мультивалентную галактозу, например, N-ацетилгалактозамин.

Другие примеры лигандов включают красители, интеркалирующие агенты (например, акридины), поперечно-сшивающие агенты (например, псорален, митомицин C), порфирины (TPPC4, тексафирин, сапфирин), полициклические ароматические углеводороды (например, феназин, дигидрофеназин), искусственные эндонуклеазы (например, EDTA), 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 конъюгаты пептидов (например, пептид антеннопедии, пептид Tat), алкилирующие агенты, фосфат, амино, меркапто, PEG (например, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, полиамино, алкил, замещенный алкил, радиоактивно меченые маркеры, ферменты, гаптены (например, биотин), агенты, облегчающие транспорт/всасывание (например, аспирин, витамин E, фолиевую кислоту), синтетические рибонуклеазы (например, имидазол, бисимидазаол, гистамин, имидазольные кластеры, акридин-имидазольные конъюгаты, Eu3+ комплексы тетраазамакроциклов), динитрофенил, HRP или AP.

Лиганды могут быть белками, например, гликопротеинами или пептидами, например, молекулами, обладающими специфической аффинностью к ко-лиганду, или антителами, например, антителом, которое связывается с определенным типом клеток, таким как раковая клетка, эндотелиальная клетка или клетка кости. Лиганды могут также включать гормоны и гормональные рецепторы. Они также могут включать не пептидные соединения, такие как липиды, лектины, углеводы, витамины, кофакторы, поливалентную лактозу, поливалентную галактозу, N-ацетилгалактозамин, поливалентную N-ацетилглюкозаминманнозу или поливалентную фукозу. Лиганд может представлять собой, например, липополисахарид, активатор киназы p38 MAP или активатор NF-κB.

Лиганд может представлять собой вещество, например, лекарственное средство, которое может увеличивать поглощение средства для РНКи клеткой, например, путем разрушения цитоскелета клетки, например, путем разрушения клеточных микротрубочек, микрофиламентов или промежуточных филаментов. Лекарственным средством может быть, например, таксон, винкристин, винбластин, цитохалазин, нокодазол, джаплакинолид, латрункулин A, фаллоидин, свинголид A, инданоцин или миосервин.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд, присоединенный к РНКи, как описано в настоящем изобретении, действует как фармакокинетический модулятор (модулятор ФК). Модуляторы ФК включают липофилы, желчные кислоты, стероиды, аналоги фосфолипидов, пептиды, агенты, связывающие белок, PEG, витамины и *т.д.* Типовые модуляторы ФК включают, но не ограничены ими, холестерин, жирные кислоты, холевую кислоту, литохолевую кислоту, диалкилглицериды, диацилглицериды, фосфолипиды, сфинголипиды, напроксен, ибупрофен, витамин E, биотин и *т.д.* Олигонуклеотиды, которые содержат ряд фосфортиоатных связей, также известны как связывающиеся с белком сыворотки, таким образом, короткие олигонуклеотиды, например, олигонуклеотиды приблизительно из 5 оснований, 10 оснований, 15 оснований или 20 оснований, содержащие несколько фосфортиоатных связей в остове, также рассматриваются в настоящем изобретении в качестве лигандов (например, в качестве лигандов, модулирующих ФК). Кроме того, аптамеры, которые связывают компоненты сыворотки (например, белки сыворотки), также подходят для применения в качестве лигандов, модулирующих ФК, в вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении.

РНКи, конъюгированные с лигандом, по изобретению могут быть синтезированы с

использованием олигонуклеотида, который несет боковую реакционнспособную функциональную группу, например, полученную в результате присоединения связывающей молекулы к олигонуклеотиду (описано ниже). Этот реакционноспособный олигонуклеотид может вступать в реакцию непосредственно с коммерчески доступными лигандами, лигандами, которые синтезированы с любой из множества защитных групп, или лигандами, к которым присоединена связывающая группа.

Олигонуклеотиды, используемые в конъюгатах по настоящему изобретению, могут быть легко и рутинно получены с помощью хорошо известного метода твердофазного синтеза. Оборудование для такого синтеза продается несколькими поставщиками, включая, например, Applied Biosystems® (Foster City, Calif.). Дополнительно или альтернативно, можно использовать любые другие способы такого синтеза, известные в данной области техники. Также известно использование аналогичных методов для получения других олигонуклеотидов, таких как фосфоротиоаты и алкилированные производные.

В олигонуклеотидах, конъюгированных с лигандом, и нуклеозидах, несущих связанную сиквенс-специфическую молекулу лиганда по настоящему изобретению, олигонуклеотиды и олигонуклеозиды могут быть собраны на подходящем ДНК синтезаторе, использующем стандартные предшественники нуклеотидов или нуклеозидов, или предшественники нуклеотидных или нуклеозидных конъюгатов, которые уже несут связывающую группу, лиганд-нуклеотидные или нуклеозид-конъюгатные предшественники, которые уже несут молекулу лиганда, или строительные блоки, не содержащие нуклеозидный лиганд.

При использовании предшественников нуклеотидных конъюгатов, которые уже несут связывающую группу, синтез сиквенс-специфических связанных нуклеозидов обычно завершается, и затем молекула лиганда реагирует со связывающей группой с образованием лиганд-конъюгированного олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды или связанные нуклеозиды по настоящему изобретению синтезируют с помощью автоматического синтезатора с использованием фосфорамидитов, полученных из конъюгатов лиганд-нуклеозид, в дополнение к стандартным фосфорамидитам и нестандартным фосфорамидитам, которые коммерчески доступны и обычно используются в синтезе олигонуклеотидов.

А. Липидные конъюгаты

В некоторых вариантах осуществления, лиганд или конъюгат представляет собой липид или молекулу на основе липида. Такой липид или молекула на основе липида обычно может связываться с сывороточным белком, таким как сывороточный альбумин человека (HSA). Лиганд, связывающий HSA, обеспечивает распределение конъюгата в ткани-мишени, например, в ткани-мишени тела, отличной от почки. например, тканью-мишенью может быть печень, включая паренхиматозные клетки печени. Другие молекулы, которые могут связывать HSA, также могут быть использованы в качестве лигандов. например, можно использовать напроксен или аспирин. Липид или лиганд на

основе липида может (a) повышать резистентность конъюгата к деградации, (b) усиливать таргетирование или транспорт в клетку-мишень или клеточную мембрану или (c) можно использовать для регулирования связывания с белком сыворотки, например, HSA.

Лиганд на основе липида можно использовать для модулирования, например, контроля (например, ингибирования) связывания конъюгата с тканью-мишенью. например, липид или лиганд на основе липида, который сильнее связывается с HSA, с меньшей вероятностью будет таргетировать почки и, следовательно, с меньшей вероятностью будет выведен из организма. Липид или лиганд на основе липида, который менее сильно связывается с HSA, может быть использован для таргетирования почек конъюгатом.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд на основе липида связывает HSA. например, лиганд может связывать HSA с достаточной аффинностью, так что распределение конъюгата в ткани, не относящейся к почкам, усиливается. Однако аффинность обычно не настолько сильна, чтобы невозможно было обратить связывание HSA-лиганд.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд на основе липидов слабо связывает HSA или вообще не связывает его, так что распределение конъюгата в почках усиливается. Вместо лиганда на липидной основе или в дополнение к нему можно использовать и другие группы, таргетирующие клетки почек.

В другом аспекте, лиганд представляет собой фрагмент, например, витамин, который поглощается клеткой-мишенью, например, пролиферирующей клеткой. Они особенно полезны для лечения нарушений, характеризующихся нежелательной клеточной пролиферацией, *например* злокачественного или не злокачественного типа, *например* раковых клеток. Примеры витаминов включают витамин A, E и K. Другие примеры витаминов включают витамин B, например, фолиевую кислоту, B12, рибофлавин, биотин, пиридоксаль или другие витамины или питательные вещества, поглощаемые раковыми клетками. Также включены HSA и липопротеины низкой плотности (LDL).

B. Агенты для проникновения в клетку

В другом аспекте, лиганд представляет собой агент для проникновения в клетку, такой как спиральный агент для проникновения в клетку. В некоторых вариантах осуществления, агент является амфипатическим. Типовой агент представляет собой пептид, такой как tat или антеннапедия. Если агент представляет собой пептид, его можно модифицировать, включая пептидилмиметик, инвертомеры, непептидные или псевдопептидные связи и использование D-аминокислот. Спиральный агент обычно представляет собой α-спиральный агент и может иметь липофильную и липофобную фазы.

Лиганд может представлять собой пептид или пептидомиметик. Пептидомиметик (также называемый в настоящем изобретении олигопептидомиметик) представляет собой молекулу, способную складываться в определенную трехмерную структуру, подобную существующему в природе пептиду. Присоединение пептидов и пептидомиметиков к

агентам РНКи может влиять на фармакокинетическое распределение РНКи, например, за счет усиления клеточного распознавания и абсорбции. Пептидная или пептидомиметическая группа 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 быть, например, проникающим в клетку пептидом, катионным пептидом, амфипатическим пептидом или гидрофобным пептидом (например, состоящим в основном из Tyr, Trp или Phe). Пептидная группа может представлять собой дендримерный пептид, ограниченный пептид или поперечно-сшитый пептид. В другом варианте, пептидная группа может включать транслокационную последовательность гидрофобной мембраны (MTS). Примером гидрофобного MTS-содержащего пептида является RFGF, имеющий аминокислотную последовательность AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 1534). Аналог RFGF (например, аминокислотная последовательность AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 1535)), содержащий гидрофобную MTS, также может быть группой-мишенью. Пептидная группа может быть пептидом «доставки», который может переносить большие полярные молекулы, включая пептиды, олигонуклеотиды и белок, через клеточные мембраны. например, было обнаружено, что последовательности белка Tat HIV (GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO: 1536)) и белка Drosophila Antennapedia (RQIKIWFQNRMKWKK (SEQ ID NO: 1537)) способны функционировать в качестве пептидов доставки. Пептид или пептидомиметик может кодироваться случайной последовательностью ДНК, такой как пептид, идентифицированный из библиотеки фагового дисплея или комбинаторной библиотеки «одна гранула - одно соединение» (OBOC) (Lam et al., Nature, 354:82-84, 1991). Как правило, пептид или пептидомиметик, присоединенный к агенту дцРНК *через* встроенную мономерную единицу, представляет собой пептид, таргетирующий клетку, такой как пептид аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD) или миметик RGD. Длина пептидной группы может варьироваться от приблизительно 5 аминокислот до приблизительно 40 аминокислот. Пептидные группы могут иметь структурную модификацию, например, для повышения стабильности или прямых конформационных свойств. Любая из структурных модификаций, описанных ниже, может быть использована.

Пептид RGD для применения в композициях и способах по изобретению может быть линейным или циклическим, и может быть модифицирован, например, гликозилирован или метилирован, для облегчения таргетирования конкретной(ых) ткани(ей). RGD-содержащие пептиды и пептидомиметики могут включать D-аминокислоты, а также синтетические миметики RGD. В дополнение к RGD, можно использовать другие группы, таргетирующие интегриновый лиганд. Предпочтительные конъюгаты этого лиганда таргетируют PECAM-1 или VEGF.

Пептидная группа RGD может быть использована для таргетирования конкретного типа клеток, например, опухолевых клеток, таких как эндотелиальные опухолевые клетки или опухолевые клетки рака молочной железы (Zitzmann et al., Cancer Res., 62:5139-43,

2002). Пептид RGD может способствовать таргетированию агентом дцРНК опухолей множества других тканей, включая легкие, почки, селезенку или печень (Aoki et al., Cancer Gene Therapy 8:783-787, 2001). Как правило, пептид RGD будет способствовать таргетированию средством для РНКи почек. Пептид RGD может быть линейным или циклическим и может быть модифицирован, например, гликозилирован или метилирован для облегчения таргетирования определенных тканей. например, гликозилированный пептид RGD может доставлять агент РНКи к опухолевой клетке, экспрессирующей $\alpha_V\beta_3$ (Haubner et al., Jour. Nucl. Med., 42:326-336, 2001).

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

С. Углеводные конъюгаты

В некоторых вариантах осуществления, композиций и способов по изобретению РНКи дополнительно содержит углевод. РНКи, конъюгированные с углеводами, выгодны для доставки нуклеиновых кислот in vivo, а также композиций, подходящих для терапевтического применения in vivo, как описано в настоящем изобретении. Используемый в настоящем изобретении термин «углевод» относится к соединению, которое является углеводом *само по себе*, состоящим из одного или нескольких моносахаридных единиц, содержащих, по меньшей мере 6 атомов углерода (которые могут быть линейными, разветвленными или циклическими) с атомом кислорода, азота или серы, связанным с каждым атомом углерода; или соединению, имеющему в качестве своей части, углеводную группу, состоящую из одной или нескольких моносахаридных единиц, каждая из которых имеет, по меньшей мере шесть атомов углерода (которые могут быть линейными, разветвленными или циклическими), с атомом кислорода, азота или серы, связанным с каждым атомом углерода. Типовые углеводы включают сахара (моно-, ди-, три- и олигосахариды, содержащие приблизительно 4, 5, 6, 7, 8 или 9 моносахаридных единиц) и полисахариды, такие как крахмалы, гликоген, целлюлоза и полисахаридные камеди. Конкретные моносахариды включают сахара С5 и выше (например, С5, С6, С7 или С8); ди- и трисахариды включают сахара, имеющие две или три моносахаридные единицы (например, С5, С6, С7 или С8).

В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат содержит

моносахарид.

В некоторых вариантах осуществления, моносахарид представляет собой N-ацетилгалактозамин (GalNAc). Конъюгаты GalNAc, которые содержат одно или несколько производных N-ацетилгалактозамина (GalNAc), описаны, например, в патенте США № 8,106,022, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc служит лигандом, который таргетирует РНКи на конкретные клетки. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc таргетирует РНКи на клетки печени, например, 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 *через* линкер, например, двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc конъюгирован с 3'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc конъюгирован с средством для РНКи (например, с 3'-концом смысловой цепи) *через* линкер, например, линкер, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc конъюгирован с 5'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc конъюгирован с средством для РНКи (например, с 5'-концом смысловой цепи) *через* линкер, например, линкер, как описано в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту РНКи по изобретению *через* одновалентный линкер. В некоторых вариантах осуществления, GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту РНКи по изобретению *через* двухвалентный линкер. В других вариантах осуществления изобретения, GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту РНКи по изобретению *через* трехвалентный линкер. В других вариантах осуществления изобретения, GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту РНКи по изобретению *через* четырехвалентный линкер.

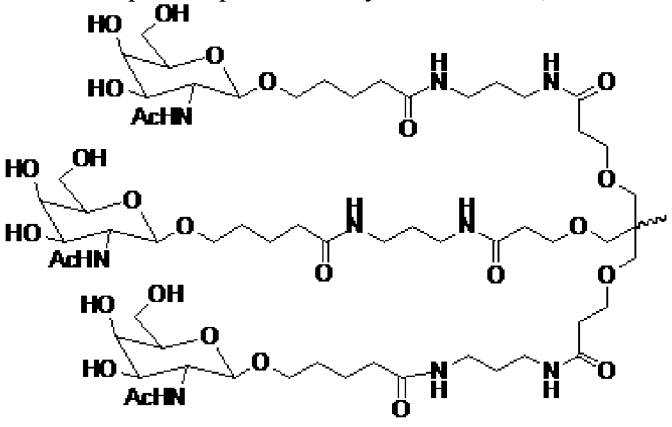
В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечные агенты РНКи по изобретению содержат один GalNAc или производное GalNAc, присоединенное к агенту РНКи. В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечные агенты РНКи по изобретению содержат множество (например, 2, 3, 4, 5 или 6) GalNAc или производных GalNAc, каждый из которых независимо присоединен к множеству нуклеотидов двухцепочечного агента РНКи через множество одновалентных линкеров.

В некоторых вариантах осуществления, например, когда две цепи средства для РНКи по изобретению являются частью одной большей молекулы, соединенной непрерывной цепью нуклеотидов между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи, образуя шпилечную петлю, содержащую множество неспаренных нуклеотидов, каждый неспаренный нуклеотид в шпилечной петле может независимо содержать GalNAc или производное GalNAc, присоединенное *через*

одновалентный линкер. Шпилечная петля также может быть образована удлиненным липким концом в одной цепи дуплекса.

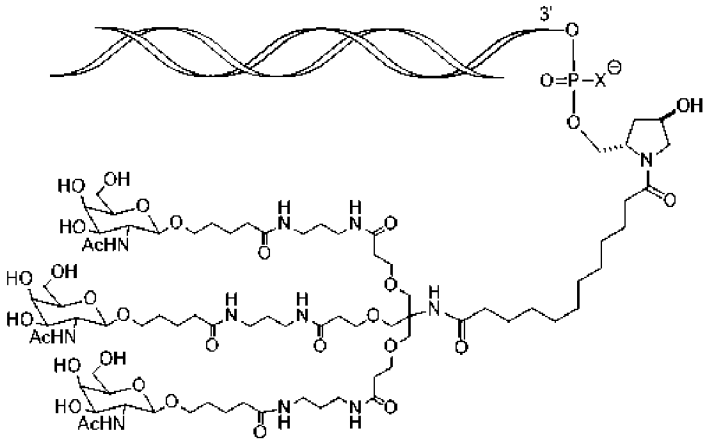
В некоторых вариантах осуществления, например, когда две цепи средства для РНКи по изобретению являются частью одной большей молекулы, соединенной непрерывной цепью нуклеотидов между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепь, образующая шпилечную петлю, содержащую множество неспаренных нуклеотидов, каждый неспаренный нуклеотид в шпилечной петле может независимо содержать GalNAc или производное GalNAc, присоединенное *через* одновалентный линкер. Шпилечная петля также может быть образована удлиненным липким концом в одной цепи дуплекса.

В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc представляет собой

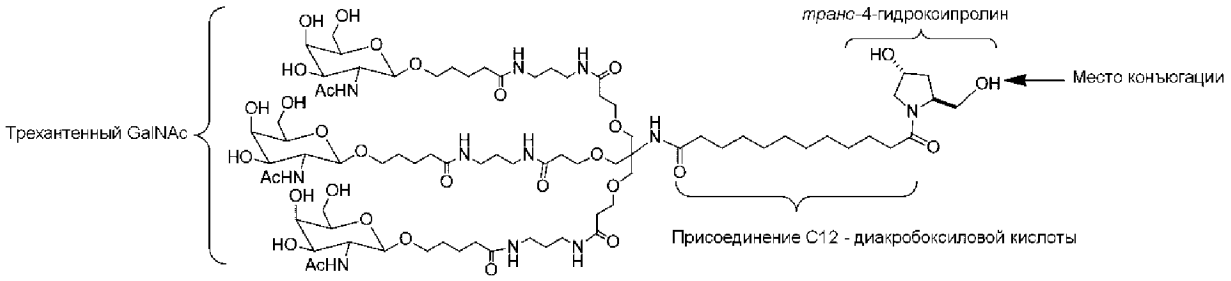


Формула II.

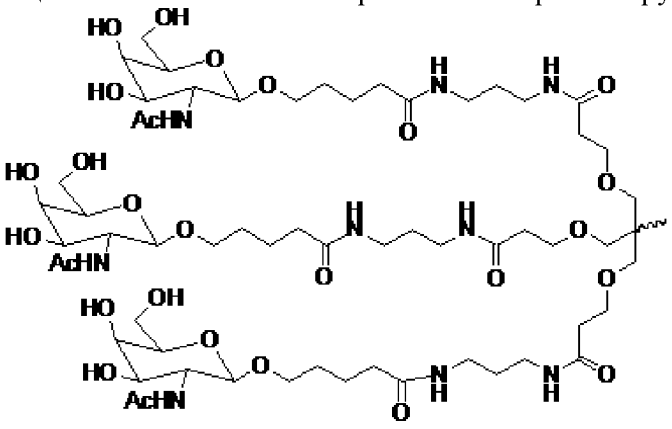
В некоторых вариантах осуществления, агент РНКи присоединен к углеводному конъюгату *через* линкер, как показано на следующей схеме, где X представляет собой O или S.



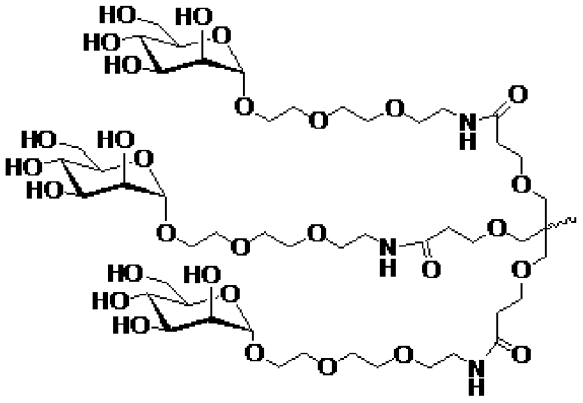
В некоторых вариантах осуществления, агент РНКи конъюгирован с L96, как определено в таблице 1 и показано ниже:



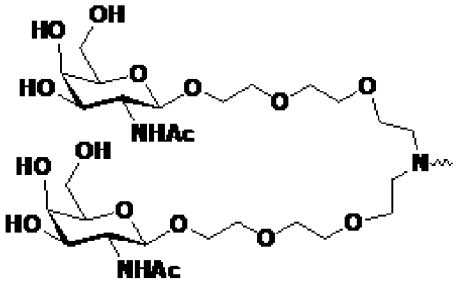
В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат для применения в композициях и способах по изобретению выбран из группы, состоящей из:



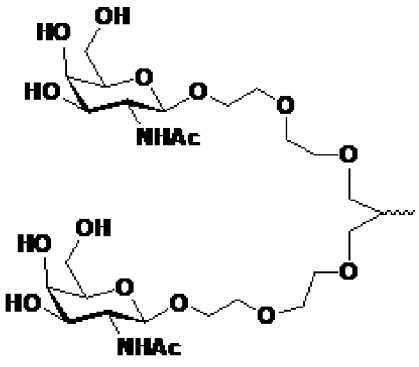
Формула II,



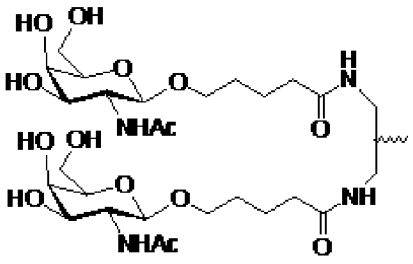
Формула III,



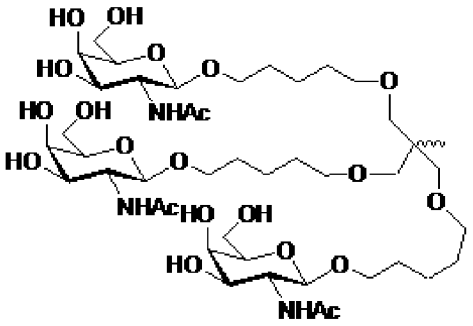
Формула IV,



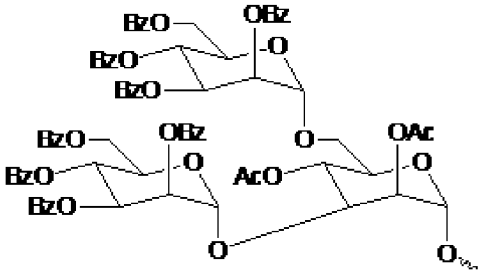
Формула V,



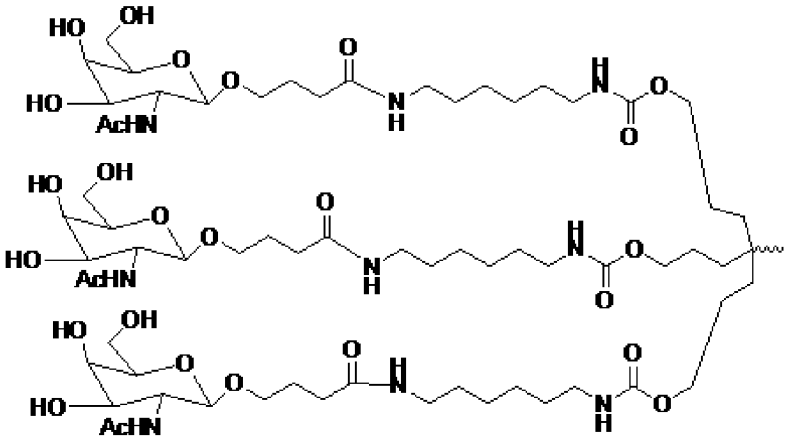
Формула VI,



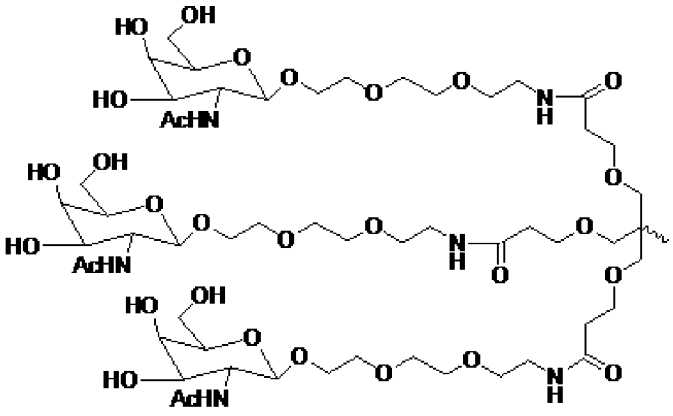
Формула VII,



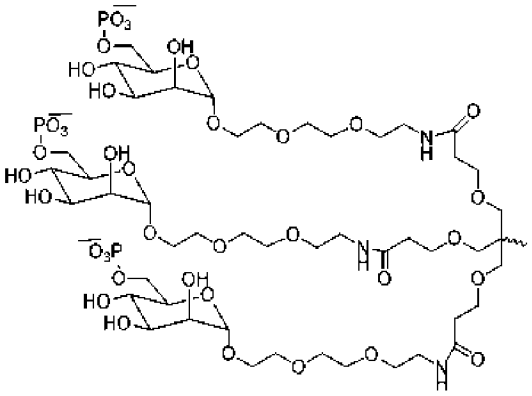
Формула VIII,



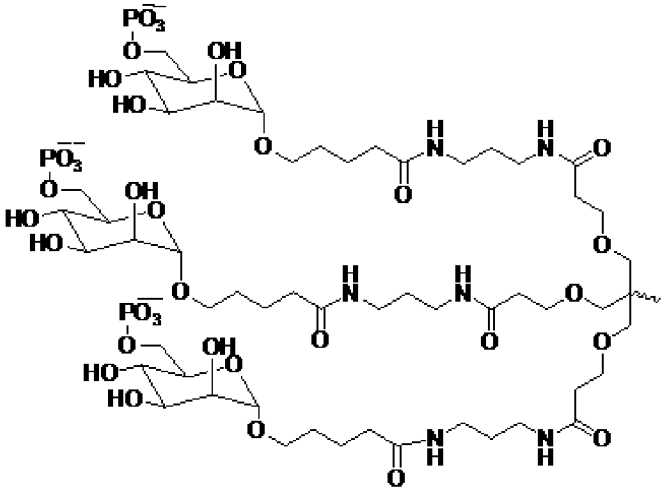
Формула IX,



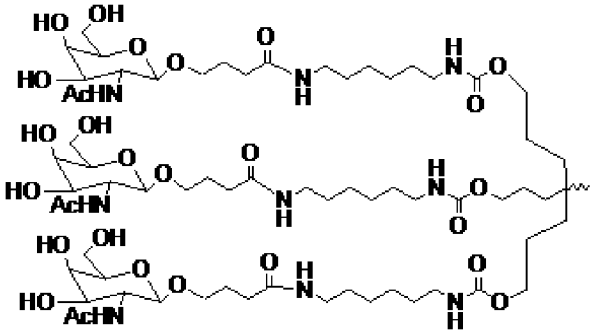
Формула X,



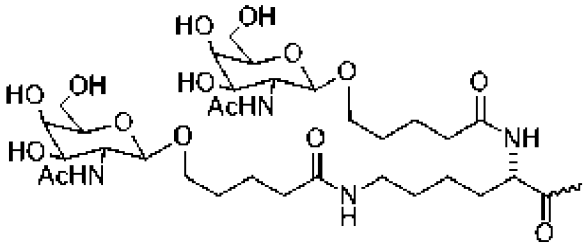
Формула XI,



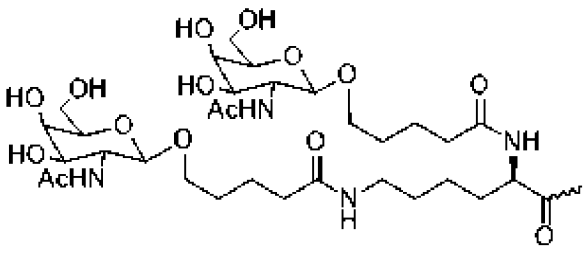
Формула XII,



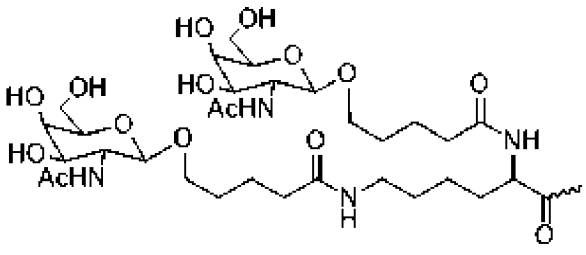
Формула XIII,



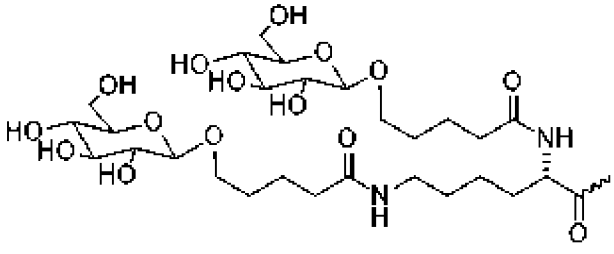
Формула XIV,



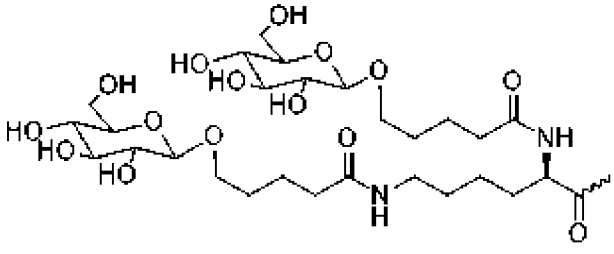
Формула XV,



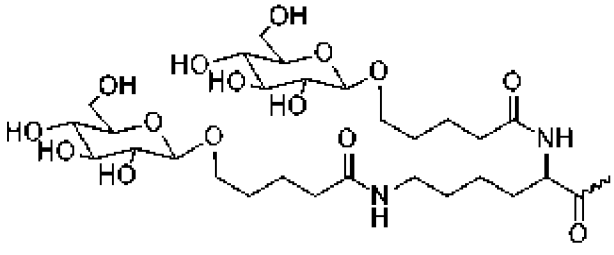
Формула XVI,



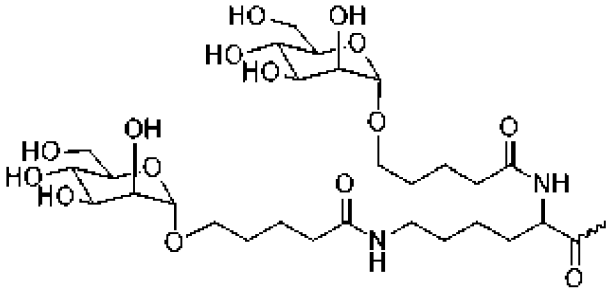
Формула XVII,



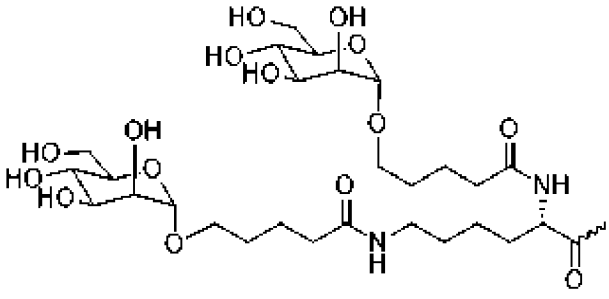
Формула XVIII,



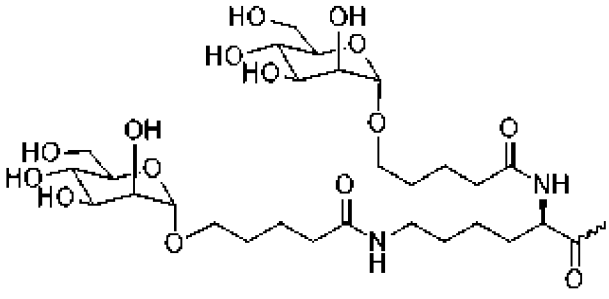
Формула XIX,



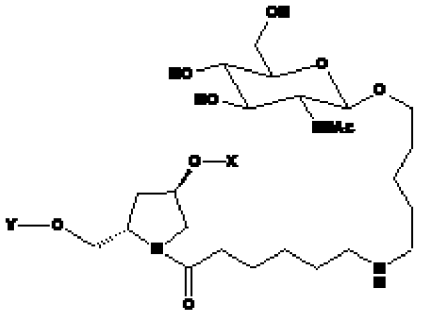
Формула XX,



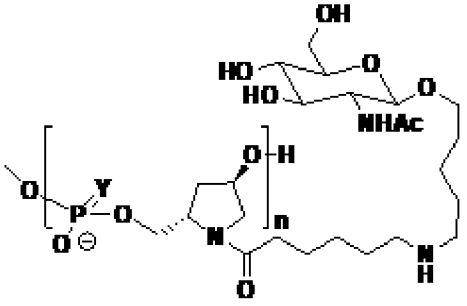
Формула XXI,



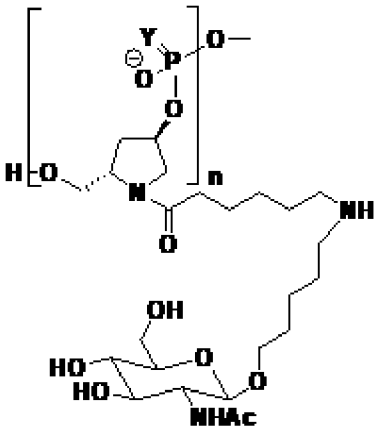
Формула XXII,



Формула XXIII;



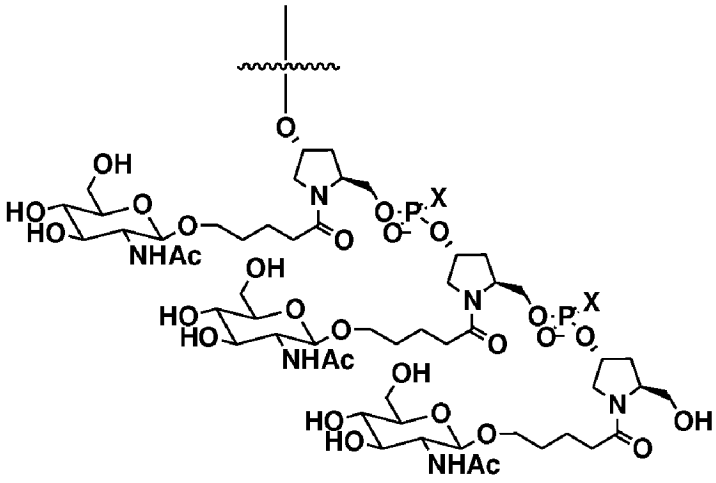
, где Y представляет собой O или S и n равно 3-6 (формула XXIV);



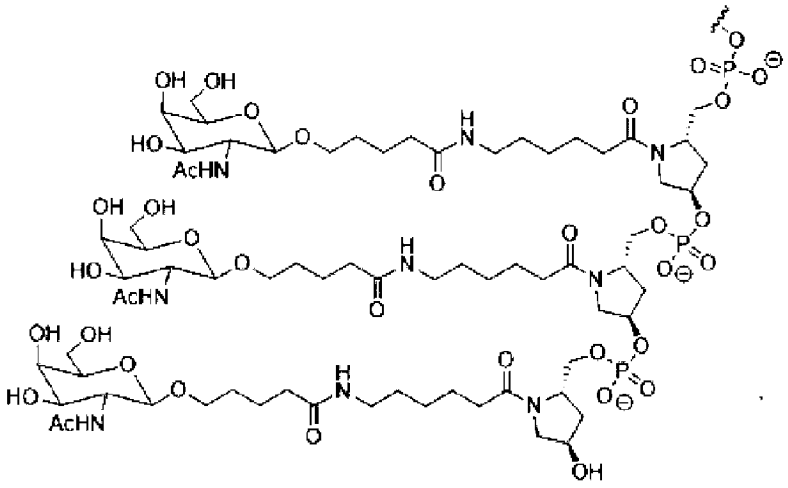
, где Y представляет собой O или S и n имеет значение 3-6 (формула XXV);



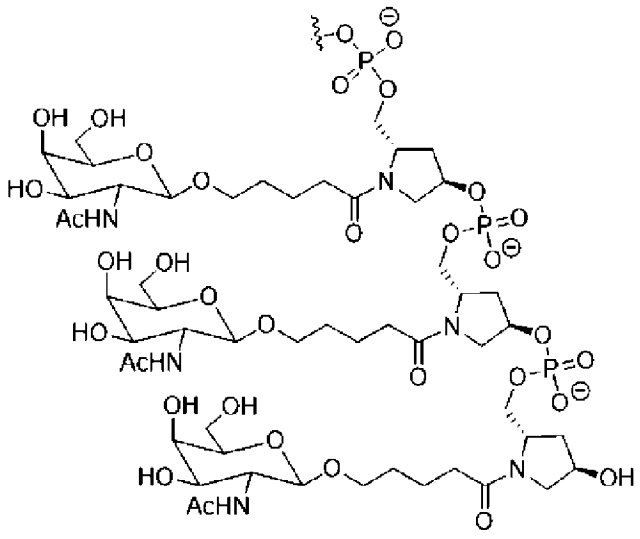
Формула XXVI;



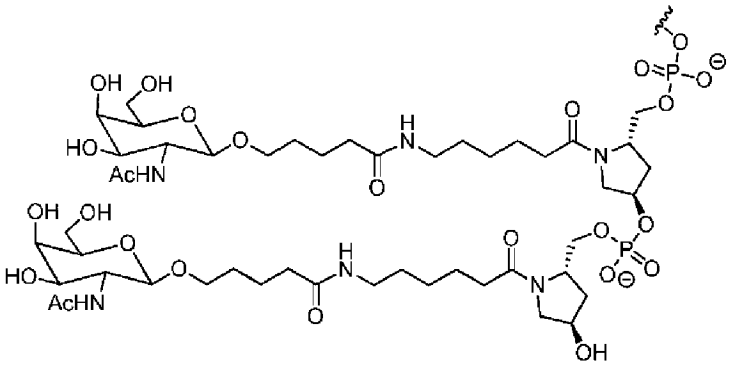
, где X представляет собой O или S (формула XXVII);



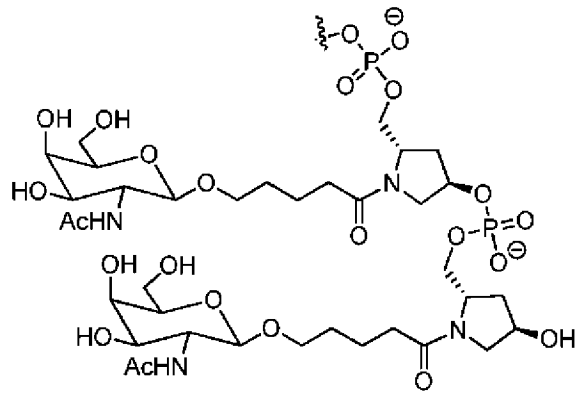
Формула XXVIII;



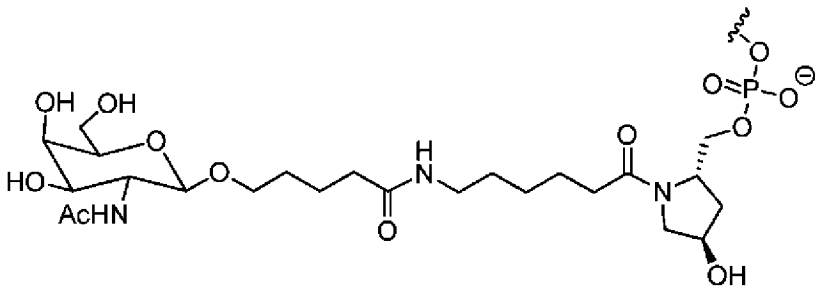
Формула XXIX;



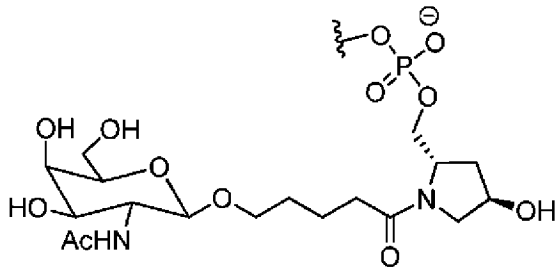
Формула XXX;



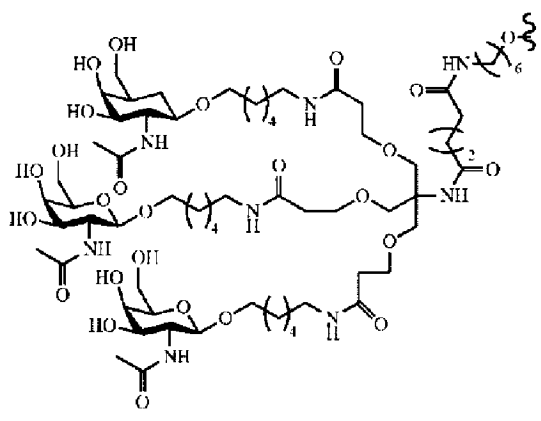
Формула XXXI;



Формула XXXII и



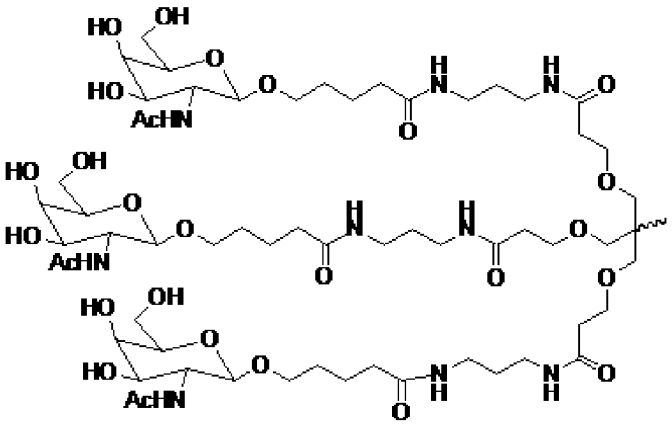
Формула XXXIII.



(Формула XXXIV)

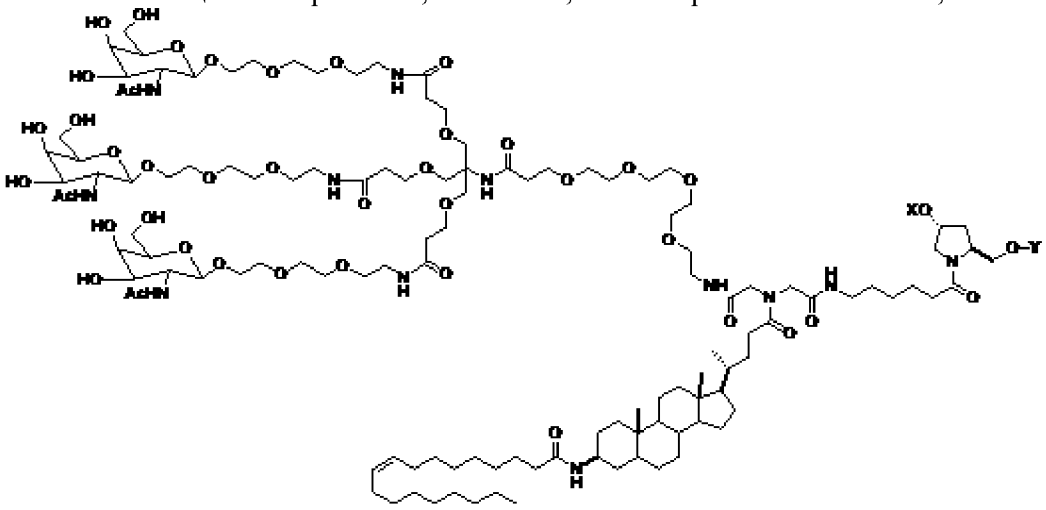
В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат для применения в

композициях и способах по изобретению представляет собой моносахарид. В некоторых вариантах осуществления, моносахарид представляет собой N-ацетилгалактозамин, такой как



Формула II.

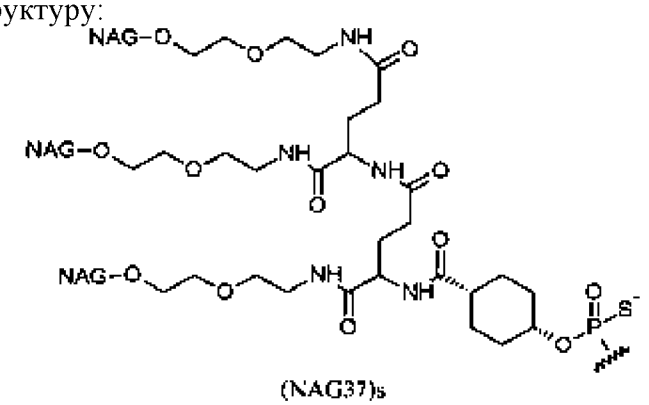
Другой типовой углеводный конъюгат для применения в вариантах осуществления, описанных в настоящем изобретении, включает, но не ограничивается ими,



(Формула XXXVI),

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

В некоторых вариантах осуществления, подходящий лиганд представляет собой лиганд, описанный в WO 2019/055633, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. В одном варианте осуществления, лиганд имеет следующую структуру:



(NAG37)s

В некоторых вариантах осуществления, агенты РНКи по настоящему изобретению могут включать лиганды GalNAc, даже если такие лиганды GalNAc, как предполагается, в настоящее время, имеют ограниченное значение для предпочтительного пути(ей) интратекальной/ЦНС доставки по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту РНКи по изобретению *через* одновалентный линкер. В некоторых вариантах осуществления, GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту РНКи по изобретению *через* двухвалентный линкер. В других вариантах осуществления, изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту РНКи по изобретению *через* трехвалентный линкер.

В одном варианте осуществления, двухцепочечные агенты РНКи по изобретению содержат один или более GalNAc или производных GalNAc, присоединенных к агенту РНКи. GalNAc может быть присоединен к любому нуклеотиду *через* линкер на смысловой цепи или антисмысловой цепи. GalNac может быть присоединен к 5'-концу смысловой цепи, 3'-концу смысловой цепи, 5'-концу антисмысловой цепи или 3'-концу антисмысловой цепи. В одном варианте осуществления, GalNAc присоединен к 3'-концу смысловой цепи, например, через трехвалентный линкер.

В других вариантах осуществления, двухцепочечные агенты РНКи по изобретению содержат множество (например, 2, 3, 4, 5 или 6) GalNAc или производных GalNAc, каждое из которых независимо присоединено к множеству нуклеотидов двухцепочечного агента РНКи через множество линкеров, например, одновалентных линкеров.

В некоторых вариантах осуществления, например, когда две цепи средства для РНКи по изобретению являются частью одной большей молекулы, соединенной непрерывной цепью нуклеотидов между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи, образуя шпилечную петлю, содержащую множество неспаренных нуклеотидов, каждый неспаренный нуклеотид в шпилечной петле может независимо содержать GalNAc или производное GalNAc, присоединенное *через* одновалентный линкер.

В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат дополнительно содержит один или более дополнительных лигандов, как описано выше, таких как, но не ограничиваясь ими, модулятор ФК или пептид для проникновения в клетку.

Дополнительные углеводные конъюгаты и линкеры, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают описанные в WO 2014/179620 и WO 2014/179627, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

D. *Линкеры*

В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящем изобретении конъюгат или лиганд может быть присоединен к олигонуклеотиду РНКи с помощью различных линкеров, которые могут быть расщепляемыми или не расщепляемыми.

Термин «линкер» или «связывающая группа» означает органическую группу,

которая соединяет две части соединения, например, ковалентно связывает две части соединения. Линкеры обычно содержат 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 не ограничиваясь ими, 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, алкинилгетероциклиналкенил, алкинилгетероциклилалкинил, алкиларил, алкениларил, алкиниларил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, алкинилгетероарил, где один или более метиленов могут быть прерваны или закончены O, S, S(O), SO_2, N(R8), C(O), замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным гетероциклом; где R8 представляет собой водород, ацил, алифатическую или замещенную алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, линкер находится между приблизительно 1-24 атомами, 2-24, 3-24, 4-24, 5-24, 6-24, 6-18, 7-18, 8-18 атомами, 7-17, 8-17, 6-16, 7-16 или 8-16 атомами.

Расщепляемая линкерная группа является достаточно стабильной вне клетки, но которая при попадании в клетку-мишень расщепляется с высвобождением двух частей, удерживаемых вместе линкером. В предпочтительном варианте осуществления, расщепляемая линкерная группа расщепляется, по меньшей мерепо 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 мерепо меньшей мере приблизительно 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 состояний, обнаруженных в крови или сыворотке).

Расщепляемые линкерные группы чувствительны к расщепляющим агентам, например, pH, окислительно-восстановительному потенциалу или присутствию разрушающих молекул. Как правило, расщепляющие агенты более распространены или обнаруживаются на более высоких уровнях или активности внутри клеток, чем в сыворотке или крови. Примеры таких разлагающих агентов включают: окислительно-восстановительные агенты, выбранные для конкретных субстратов или не обладающие субстратной специфичностью, включая, например, окислительные или восстановительные

ферменты или восстановительные агенты, такие как меркаптаны, присутствующие в клетках, которые могут разрушать редокс-расщепляемую линкерную группу путем восстановления; эстеразы; эндосомы или агенты, которые могут создавать кислую среду, например, такие, которые приводят к pH, равному пяти или ниже; ферменты, которые могут гидролизовать или расщеплять расщепляемую кислотой линкерную группу, действуя как общая кислота, пептидазы (которые могут быть субстрат-специфичными) и фосфатазы.

Расщепляемая линкерная группа, такая как дисульфидная связь, может быть чувствительна к pH. pH сыворотки человека составляет 7,4, в то время как средний внутриклеточный pH немного ниже и колеблется приблизительно в пределах 7,1-7,3. Эндосомы имеют более кислый pH в диапазоне 5,5-6,0, и лизосомы имеют еще более кислый pH приблизительно 5,0. Некоторые линкеры будут иметь расщепляемую линкерную группу, которая расщепляется при предпочтительном pH, тем самым высвобождая катионный липид из лиганда внутри клетки или в желаемом компартменте клетки.

Линкер может включать расщепляемую линкерную группу, которая расщепляется конкретным ферментом. Тип расщепляемой линкерной группы, включенной в линкер, может зависеть от клетки-мишени. например, лиганд, таргетирующий печень, может быть связан с катионным липидом через линкер, который включает сложноэфирную группу. Клетки печени богаты эстеразами, поэтому линкер будет расщепляться более эффективно в клетках печени, чем в типах клеток, не богатых эстеразами. Другие типы клеток, богатые эстеразами, включают клетки легких, коры почек и яичек.

Линкеры, содержащие пептидные связи, можно использовать для таргетирования типов клеток, богатых пептидазами, таких как клетки печени и синовиоциты.

Как правило, пригодность расщепляемой линкерной группы-кандидата можно оценить путем тестирования способности разлагающего агента (или условия) расщеплять линкерную группу-кандидата. Также будет желательно также протестировать расщепляемую связывающую группу-кандидата на способность сопротивляться расщеплению в крови или при контакте с другой тканью, не являющейся мишенью. Таким образом, можно определить относительную восприимчивость к расщеплению между первым и вторым состоянием, где первое выбрано как показатель расщепления в клетке-мишени, и второе выбрано как показатель расщепления в других тканях или биологических жидкостях, например, крови или сыворотке. Оценки можно проводить в бесклеточных системах, в клетках, в культуре клеток, в культуре органов или тканей или на целых животных. Может быть полезно провести первоначальные оценки в бесклеточных или культуральных условиях, и подтвердить дальнейшими оценками на целых животных. В предпочтительных вариантах осуществления, полезные соединения-кандидаты расщепляются, по меньшей мере в приблизительно 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).

i. *Окислительно-восстановительные расщепляемые линкерные группы*

В некоторых вариантах осуществления, расщепляемая линкерная группа представляет собой расщепляемую окислительно-восстановительную линкерную группу, которая расщепляется при восстановлении или окислении. Примером восстановительно расщепляемой линкерной группы является дисульфидная линкерная группа (-S-S-). Чтобы определить, является ли потенциальная расщепляемая линкерная группа подходящей «редуктивно расщепляемой линкерной группой» или, например, подходящей для использования с конкретной группой РНКи и конкретным таргетным агентом, можно обратиться к способам, описанным в настоящем изобретении. например, кандидата можно оценить путем инкубации с дитиотреитолом (DTT), или другим восстанавливающим агентом с использованием реагентов, известных в данной области техники, которые имитируют скорость расщепления, наблюдаемую в клетке, например, клетке-мишени. Кандидаты также могут быть оценены в условиях, которые выбраны так, чтобы имитировать условия крови или сыворотки. В одном случае, соединения-кандидаты расщепляются не более чем на 10% в крови. В других вариантах осуществления, полезные соединения-кандидаты расщепляются, по меньшей мере в приблизительно 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 в условиях in vitro, выбранных для имитации внеклеточных условий). Скорость расщепления соединений-кандидатов можно определить с помощью стандартных анализов ферментативной кинетики в условиях, выбранных для имитации внутриклеточной среды, и сравнить с условиями, выбранными для имитации внеклеточной среды.

ii. *Расщепляемые линкерные группы на основе фосфатов*

В некоторых вариантах осуществления, расщепляемый линкер содержит расщепляемую линкерную группу на основе фосфата. Расщепляемая линкерная группа на основе фосфата расщепляется агентами, которые разлагают или гидролизуют фосфатную группу. Примером агента, расщепляющего 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-. Предпочтительными вариантами осуществления являются -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-. Предпочтительным вариантом осуществлением является -O-P(O)(OH)-O-. Эти кандидаты могут быть оценены с использованием способов, аналогичных описанным выше.

iii. *Расщепляемые кислотой линкерные группы*

В некоторых вариантах осуществления, расщепляемый линкер содержит расщепляемую кислотой линкерную группу. Расщепляемая кислотой линкерная группа представляет собой линкерную группу, которая расщепляется в кислых условиях. В предпочтительных вариантах осуществления, расщепляемые кислотой линкерные группы расщепляются в кислой среде с pH приблизительно 6,5 или ниже (например, приблизительно 6,0, 5,75, 5,5, 5,25, 5,0 или ниже) или с помощью агентов, таких как ферменты, которые могут действовать как общая кислота. В клетке, специфические органеллы с низким pH, такие как эндосомы и лизосомы, могут обеспечивать расщепляющую среду для расщепляемых кислотой линкерных групп. Примеры расщепляемых кислотой линкерных групп включают, но не ограничены ими, гидразоны, сложные эфиры и сложные эфиры аминокислот. Расщепляемые кислотой группы могут иметь общую формулу -C=NN-, C(O)O или -OC(O). В предпочтительном варианте осуществления, углерод, присоединенный к кислороду сложного эфира (алкоксигруппе), представляет собой арильную группу, замещенную алкильную группу или третичную алкильную группу, такую как диметилпентил или трет-бутил. Эти кандидаты могут быть оценены с использованием способов, аналогичных описанным выше.

iv. *Расщепляемые линкерные группы на основе сложного эфира*

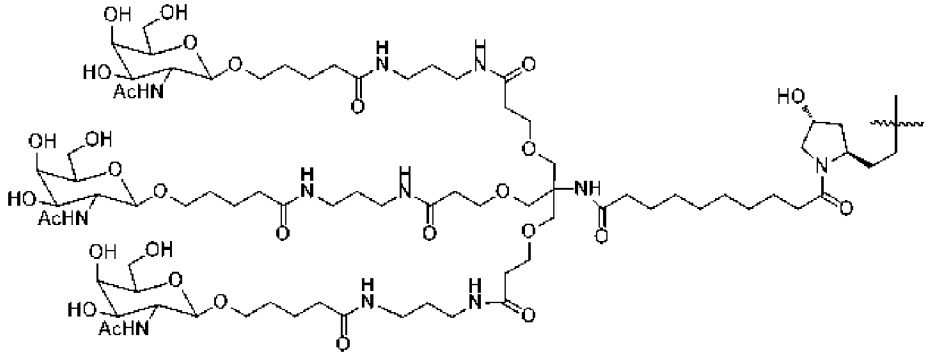
В некоторых вариантах осуществления, расщепляемый линкер содержит расщепляемую линкерную группу на основе сложного эфира. Расщепляемая линкерная группа на основе сложного эфира расщепляется в клетках ферментами, такими как эстеразы и амидазы. Примеры расщепляемых линкерных групп на основе сложных эфиров включают, но не ограничены ими, сложные эфиры алкиленовых, алкениленовых и алкиниленовых групп. Расщепляемые сложноэфирные линкерные группы имеют общую формулу -C(O)O- или -OC(O)-. Эти кандидаты могут быть оценены с использованием способов, аналогичных описанным выше.

v. *Расщепляемые линкерные группы на основе пептидов*

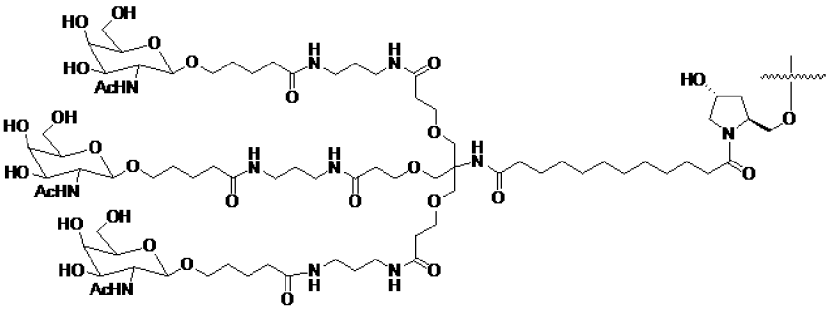
В еще одном варианте осуществления, расщепляемый линкер содержит расщепляемую линкерную группу на основе пептида. Расщепляемая линкерная группа на основе пептида расщепляется ферментами, такими как пептидазы и протеазы в клетках. Расщепляемые линкерные группы на основе пептидов представляют собой пептидные связи, образованные между аминокислотами с образованием олигопептидов (например, дипептидов, трипептидов и *т.д.*) и полипептидов. Расщепляемые группы на основе пептидов не включают амидную группу (-C(O)NH-). Амидная группа может быть образована любым алкиленом, алкениленом или алкинеленом. Пептидная связь представляет собой особый тип амидной связи, образующейся между аминокислотами с образованием пептидов и белков. Расщепляемая группа на основе пептида обычно ограничена пептидной связью (*т.е.* амидной связью), образованной между аминокислотами, дающими пептиды и белки, и не включает всю амидную функциональную группу. Расщепляемые линкерные группы на основе пептидов имеют общую формулу -NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-, где RA и RB представляют собой R

группы двух соседних аминокислот. Эти кандидаты могут быть оценены с использованием способов, аналогичных описанным выше.

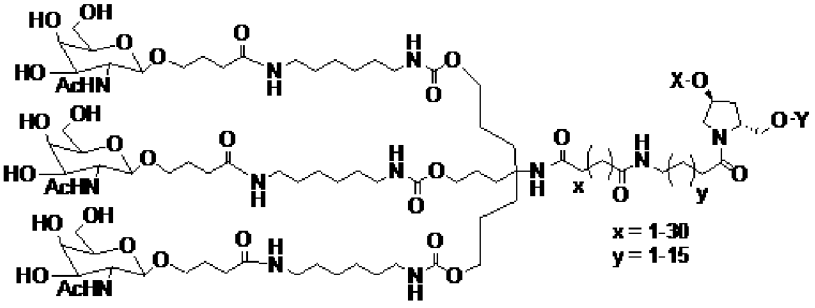
В некоторых вариантах осуществления, РНКи по изобретению конъюгирована с углеводом через линкер. Неограничивающие примеры углеводных конъюгатов РНКи с линкерами композиций и способов по изобретению включают, но не ограничены ими,



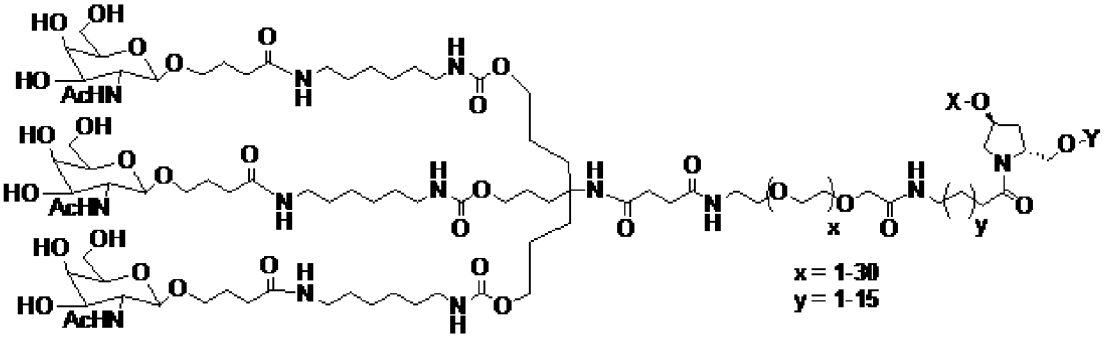
(Формула XXXVII),



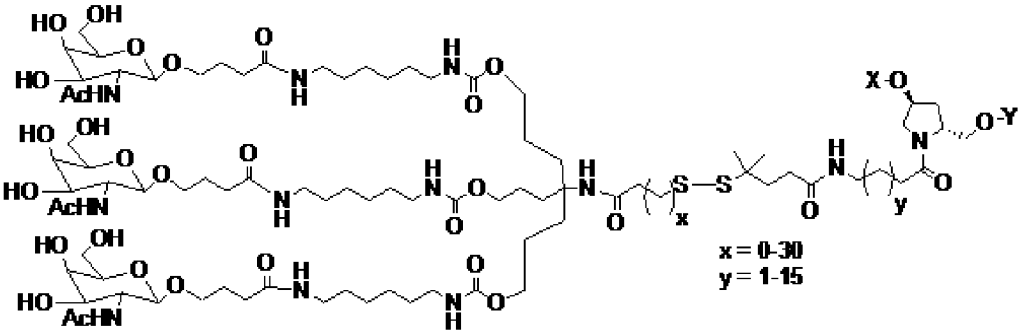
(Формула XXXVIII),



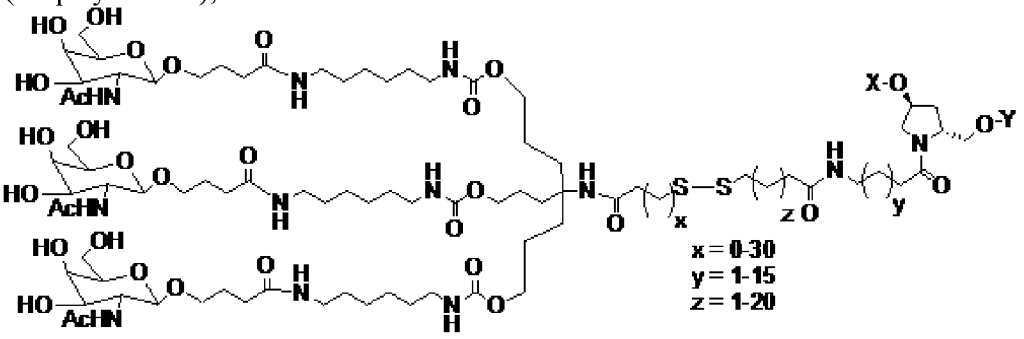
(Формула XXXIX),



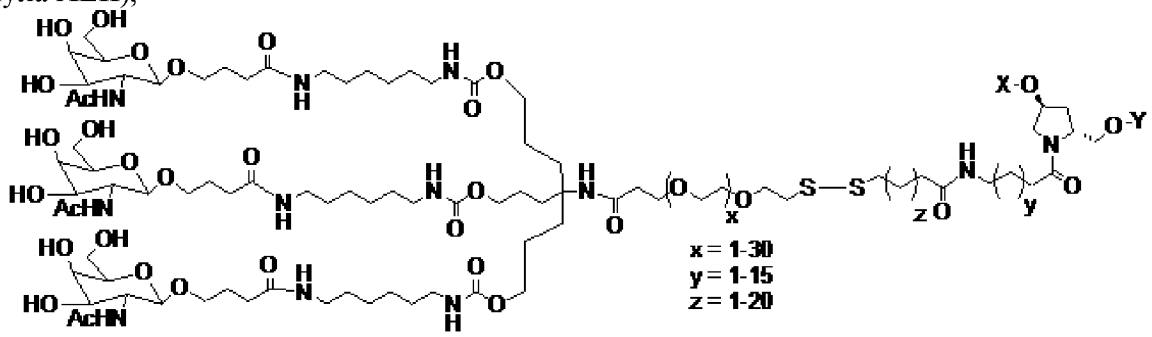
(Формула XL),



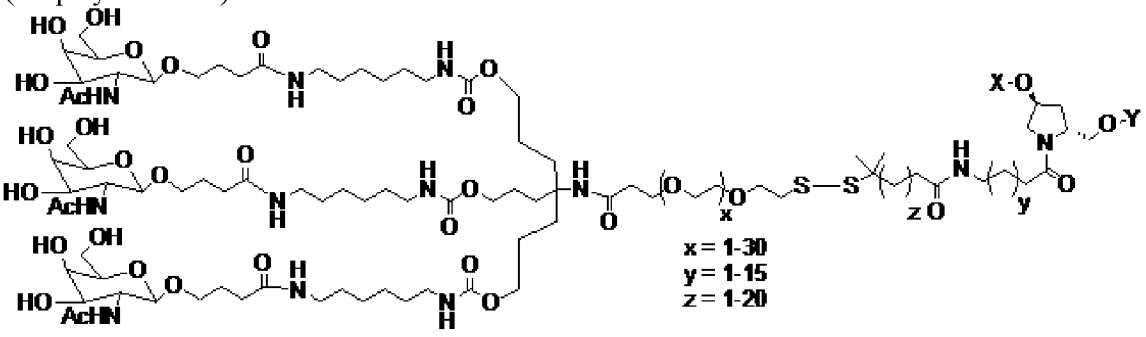
(Формула XLI),



(Формула XLII),



(Формула XLIII) и

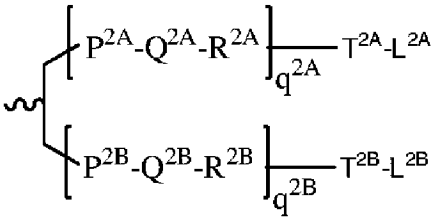


(Формула XLIV), когда один из X или Y представляет собой олигонуклеотид, другой представляет собой водород.

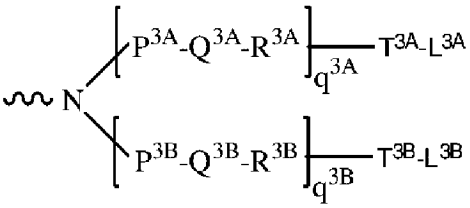
В некоторых вариантах осуществления композиций и способов по изобретению, лиганд представляет собой одно или несколько производных «GalNAc» (N-ацетилгалактозамина), присоединенных через двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК по изобретению конъюгирована с двухвалентным или трехвалентным разветвленным линкером, выбранным из группы

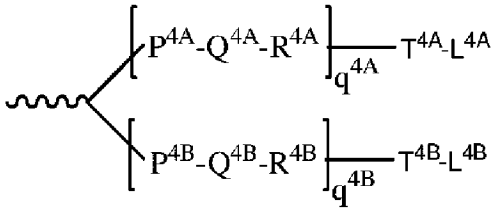
структур, показанных в любой из формул (XLV) - (XLVI):



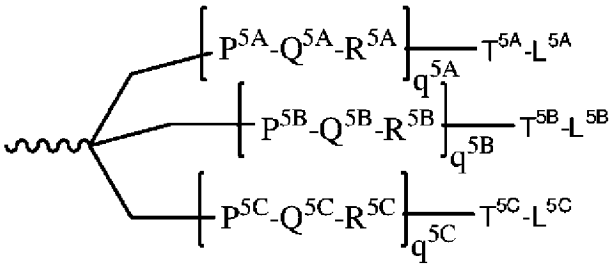
Формула XLV,



Формула XLVI,



Формула XLVII или

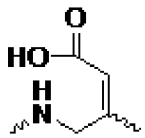
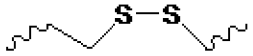
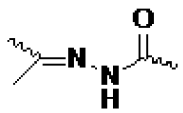
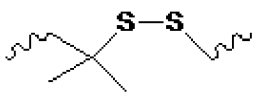
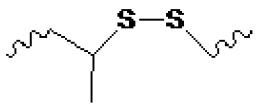


Формула XLVIII,

где q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B и q5C независимо для каждого случая представляют собой 0-20, и где повторяющаяся единица может быть одинаковой или разной;

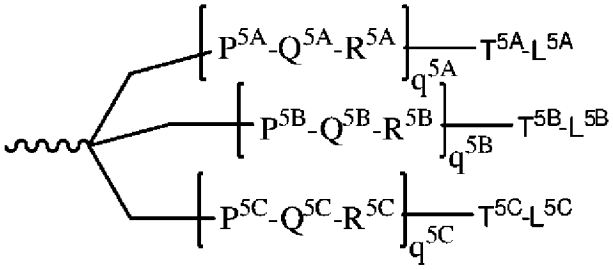
P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C} каждый, независимо для каждого случая, отсутствует, представляет собой CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH или CH_2O;

Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C} независимо для каждого случая отсутствуют, представляют собой алкилен, замещенный алкилен, где один или более метиленов могут быть прерваны или оканчиваются одним или более O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R''), C≡C или C(O);

R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C} каждый, 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 конъюгированные производные GalNAc особенно полезны для использования с агентами РНКи для ингибирования экспрессии гена-мишени, такими как имеют формулу (XLIX):

Формула XLIX



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

Примеры подходящих двухвалентных и трехвалентных разветвленных линкерных групп, конъюгирующих производные GalNAc, включают, но не ограничены ими, структуры, приведенные выше в виде формул II, VII, XI, X и XIII.

Типовые патенты США, в которых описано получение конъюгатов РНК, включают, но не ограничены ими, патенты США №№ 4,828,979; 4,948,882; 5,218,105; 5,525,465; 5,541,313; 5,545,730; 5,552,538; 5,578,717, 5,580,731; 5,591,584; 5,109,124; 5,118,802; 5,138,045; 5,414,077; 5,486,603; 5,512,439; 5,578,718; 5,608,046; 4,587,044; 4,605,735; 4,667,025; 4,762,779; 4,789,737; 4,824,941; 4,835,263; 4,876,335; 4,904,582; 4,958,013; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,245,022; 5,254,469; 5,258,506; 5,262,536; 5,272,250; 5,292,873; 5,317,098; 5,371,241, 5,391,723; 5,416,203, 5,451,463; 5,510,475; 5,512,667; 5,514,785; 5,565,552; 5,567,810; 5,574,142; 5,585,481; 5,587,371; 5,595,726; 5,597,696; 5,599,923; 5,599,928;5,688,941; 6,294,664; 6,320,017; 6,576,752; 6,783,931; 6,900,297; 7,037,646; и 8,106,022, полное содержание каждого из которых настоящим включено в настоящее описание посредством ссылки.

Нет необходимости, чтобы все положения в настоящем соединении были модифицированы одинаково, и фактически более чем одна из вышеупомянутых модификаций может быть включена в одно соединение или даже в один нуклеозид в РНКи. Настоящее изобретение также включает соединения РНКи, которые являются химерными соединениями.

«Химерные» соединения РНКи или «химеры» в контексте настоящего изобретения представляют собой соединения РНКи, предпочтительно, агенты дцРНК, которые содержат две или несколько химически различных областей, каждая из которых состоит, по меньшей мере из одной мономерной единицы, *т.е.* нуклеотида в случае соединения дцРНК. Эти РНКи обычно содержат, по меньшей мере одну область, в которой РНК модифицирована таким образом, чтобы придать РНКи повышенную резистентность к деградации нуклеазами, повышенное поглощение клетками или повышенную аффинность

связывания с нуклеиновой кислотой-мишенью. Дополнительная область РНКи может служить субстратом для ферментов, способных расщеплять гибриды РНК:ДНК или РНК:РНК. например, РНКаза Н представляет собой клеточную эндонуклеазу, которая расщепляет цепь РНК дуплекса РНК:ДНК. Таким образом, активация РНКазы Н приводит к расщеплению РНК-мишени, тем самым значительно повышая эффективность ингибирования экспрессии генов РНКи. Следовательно, сопоставимые результаты часто могут быть получены с более короткими РНКи, когда используются химерные дцРНК, по сравнению с фосфоротиоат дезокси дцРНК, гибридизующимися с той же областью-мишенью. Расщепление РНК-мишени можно обычным образом обнаружить с помощью гель-электрофореза и, при необходимости, с помощью методов гибридизации ассоциированных нуклеиновых кислот, известных в данной области техники.

В некоторых случаях, РНК из РНКи может быть модифицирована не лигандной группой. Ряд не лигандных молекул был конъюгирован с РНКи для усиления активности, клеточного распределения или клеточного поглощения РНКи, и процедуры для выполнения таких конъюгаций доступны в научной литературе. Такие не лигандные группы включают 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, додекандиоловые или ундецильные остатки (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 триэтиламмоний 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777), цепь полиамин- или полиэтиленгликоля (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14: 969), или адамантануксусная кислота (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651), пальмитильная группа (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229) или группа октадециламина или гексиламинокарбонилоксихолестерина (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923). Типовые патенты США, в которых описано получение таких конъюгатов РНК, перечислены выше. Типовые протоколы конъюгации включают синтез РНК, несущих аминолинкер в одном или нескольких положениях последовательности. Затем аминогруппа вступает в реакцию с конъюгируемой молекулой с использованием соответствующих связывающих или активирующих реагентов. Реакцию конъюгации можно проводить либо с РНК, все еще связанной с твердой подложкой, либо после расщепления РНК в фазе раствора. Очистка конъюгата РНК с помощью ВЭЖХ обычно дает чистый конъюгат.

V. Доставка агента РНКи по описанию

Доставка агента РНКи по описанию в клетку, например, в клетку субъекта, такого

как субъект-человек (например, субъект, нуждающийся в этом, такой как субъект, страдающий нарушением, связанным с MAPT, например, болезнью Альцгеймера, FTD, PSP или другой таупатией) может быть достигнута различными способами. например, доставка может осуществляться путем контакта клетки с агентом РНКи по настоящему изобретению либо in vitro, либо in vivo. Доставка in vivo также может осуществляться непосредственно путем введения субъекту композиции, содержащей агент РНКи, например, дцРНК. Альтернативно, доставка in vivo может осуществляться косвенно, путем введения одного или нескольких векторов, которые кодируют и управляют экспрессией агента РНКи. Эти альтернативы обсуждаются ниже.

В общем, любой способ доставки молекулы нуклеиновой кислоты (in vitro или in vivo) может быть адаптирован для использования с агентом РНКи по описанию (см., например, Akhtar S. and Julian RL., (1992) Trends Cell. Biol. 2(5):139-144 и WO 94/02595, которые полностью включены в настоящее описание посредством ссылки). Для доставки in vivo, факторы, которые необходимо учитывать для доставки агента РНКи, включают, например, биологическую стабильность доставляемого агента, профилактику неспецифических эффектов и аккумуляцию доставляемого агента в ткани-мишени. Неспецифические эффекты агента РНКи можно свести к минимуму путем местного введения, например, прямой инъекцией или имплантацией в ткань или местным введением препарата. Местное введение в место лечения максимизирует локальную концентрацию агента, ограничивает воздействие агента на системные ткани, которые в противном случае могут быть повреждены агентом или которые могут разлагать агент, и позволяет вводить более низкую общую дозу агента РНКи. Несколько исследований показали успешный нокдаун генных продуктов при локальном введении агента РНКи. например, внутриглазная доставка VEGF дцРНК путем интравитреальной инъекции яванским макакам (Tolentino, MJ. et al., (2004) Retina 24:132-138) и субретинальной инъекции мышам (Reich, SJ. et al. (2003) Mol. Vis. 9:210-216) оба предотвращают неоваскуляризацию в экспериментальной модели возрастной дегенерации желтого пятна. Кроме того, прямая внутриопухолевая инъекция дцРНК мышам уменьшает объем опухоли (Pille, J. et al. (2005) Mol. Ther. 11:267-274) и может увеличить выживаемость мышей с опухолями (Kim, WJ. et al., (2006) Mol. Ther. 14:343-350; Li, S. et al., (2007) Mol. Ther. 15:515-523). РНК интерференция также продемонстрировала успех при локальной доставке в ЦНС путем 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 путем 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 агента РНКи для лечения заболевания, РНК может быть модифицирована или альтернативно доставлена с использованием системы доставки лекарственного средства; оба способа предотвращают быструю деградацию дцРНК эндо-

и экзонуклеазами in vivo. Модификация РНК или фармацевтического носителя также может обеспечить таргетирование агентом РНКи ткани-мишени и избежать нежелательных эффектов вне мишени (например, без желания быть связанным теорией, использование GNA, как описано в настоящем изобретении, было идентифицировано для дестабилизации затравочной области дцРНК, что приводит к усилению предпочтения таких дцРНК в отношении эффективности воздействия на мишень, по сравнению с эффектами вне мишени, поскольку такие эффекты вне мишени значительно ослабляются дестабилизацией такой затравочной области). Агенты РНКи могут быть модифицированы путем химической конъюгации с липофильными группами, такими как холестерин, для усиления клеточного поглощения и профилактики деградации. например, агент РНКи, направленный против ApoB, конъюгированного с липофильной холестериновой группой, систематически вводили мышам, что приводило к нокдауну мРНК apoB как в печени, так и в тощей кишке (Soutschek, J. et al., (2004) Nature 432:173-178). Было показано, что конъюгация агента РНКи с аптамером ингибирует рост опухоли и опосредует регрессию опухоли в мышиной модели рака предстательной железы (McNamara, JO. et al., (2006) Nat. Biotechnol. 24:1005-1015). В альтернативном варианте осуществления, агент РНКи может быть доставлен с использованием систем доставки лекарственных средств, таких как наночастицы, дендример, полимер, липосомы или катионная система доставки. Положительно заряженные катионные системы доставки облегчают связывание молекулы агента РНКи (отрицательно заряженной), и также усиливают взаимодействие на отрицательно заряженной клеточной мембране, обеспечивая эффективное поглощение агента РНКи клеткой. Катионные липиды, дендримеры или полимеры можно либо связать с агентом РНКи, либо вызвать образование везикул или мицелл (см., например, Kim SH. et al., (2008) Journal of Controlled Release 129(2):107-116), которые заключают в себе агент РНКи. Образование везикул или мицелл дополнительно предотвращает деградацию агента РНКи при системном введении. Способы получения и введения комплексов катионного агента РНКи находятся в пределах возможностей специалиста в данной области техники (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, которые полностью включены в настоящее описание посредством ссылки). Некоторые неограничивающие примеры систем доставки лекарственных средств, подходящих для системной доставки агентов РНКи, включают DOTAP (Sorensen, DR., et al. (2003), см. выше; Verma, UN. et al., (2003), см. выше), олигофектамин, «твердые липидные частицы 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. 16 Aug Epub перед публикацией; 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, агент РНКи образует комплекс с

циклодекстрином для системного введения. Способы введения и фармацевтические композиции агентов РНКи и циклодекстринов можно найти в патенте США № 7,427,605, который полностью включен в настоящее описание посредством ссылки.

Некоторые аспекты настоящего описания относятся к способу снижения экспрессии гена-мишени MAPT в клетке, включающему контакт указанной клетки с двухцепочечным агентом РНКи по описанию. В одном варианте осуществления, клетка представляет собой внепеченочную клетку, необязательно, клетку ЦНС. В другом варианте осуществления, клетка представляет собой печеночную клетку.

Другой аспект описания относится к способу снижения экспрессии гена-мишени MAPT у субъекта, включающему введение субъекту двухцепочечного агента РНКи по описанию.

Другой аспект описания относится к способу лечения субъекта, имеющего нарушение ЦНС (нейродегенеративное нарушение), включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества двухцепочечного агента РНКи, таргетирующего MAPT, по описанию, тем самым вылечивая субъекта. Нейродегенеративное нарушение субъекта связано с аномалией Tau, кодируемого геном MAPT. Аномалия Tau, кодируемого геном MAPT, может привести к агрегации Tau в мозге субъекта.

Типовые нарушения ЦНС, которые можно лечить с помощью способа по описанию, включают нарушение ЦНС, связанное с MAPT, такое как таупатия, болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция (FTD), поведенческий вариант лобно-височной деменции (bvFTD), не беглый вариант первично-прогрессирующей афазии (nfvPPA), первично-прогрессирующая афазия - семантическая (PPA-S), первично-прогрессирующая афазия - логопеническая (PPA-L), лобно-височная деменция с паркинсонизмом, связанная с хромосомой 17 (FTDP-17), болезнь Пика (PiD), болезнь, характеризующуюся появлением аргирофильных зерен (AGD), множественная системная таупатия с пресенильной деменцией (MSTD), таупатия белого вещества с глобулярными глиальными включениями (FTLD с GGIs), FTLD с мутациями MAPT, деменция нейрофибриллярных клубков (NFT), FTD с болезнью моторных нейронов, боковой амиотрофический склероз (ALS), кортико-базальный синдром CBS), кортико-базальная дегенерация (CBD), прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), болезнь Паркинсона, постэнцефалитический паркинсонизм, болезнь Ниманна-Пика, болезнь Хантингтона, миотонический дистрофия 1 типа и синдром Дауна (DS).

В одном варианте осуществления, двухцепочечный агент РНКи вводят интратекально. Путем интратекального введения двухцепочечного агента РНКи, этот способ может снижать экспрессию гена-мишени MAPT в тканях головного мозга (например, полосатом теле) или позвоночника, например, в коре головного мозга, мозжечке, шейном отделе позвоночника, поясничном отделе позвоночника и грудном отделе позвоночника, иммунных клетках, таких как моноциты и Т-клетки.

Для простоты изложения, составы, композиции и способы в этом разделе обсуждаются в основном в отношении модифицированных соединений кРНКи. Однако

следует понимать, что эти составы, композиции и способы могут применяться на практике с другими соединениями кРНКи, например, не модифицированными соединениями кРНКи, и такая практика находится в рамках настоящего описания. Композиция, включающая агент РНКи, может быть доставлена субъекту различными путями. Типовые пути введения включают: интратекальный, внутривенный, местный, ректальный, анальный, вагинальный, назальный, легочный и глазной.

Агенты РНКи по описанию могут быть включены в фармацевтические композиции, подходящие для введения. Такие композиции обычно включают один или более видов агента РНКи и фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в настоящем изобретении термин «фармацевтически приемлемый носитель» подразумевает включение любых и всех растворителей, дисперсионных сред, покрытий, антибактериальных и противогрибковых агентов, изотонических агентов и агентов, замедляющих абсорбцию, и подобных, совместимых с фармацевтическим введением. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какие-либо обычные среды или агенты несовместимы с активным соединением, предполагается их использование в композициях. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения.

Фармацевтические композиции по настоящему описанию можно вводить несколькими способами в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая глазное, вагинальное, ректальное, интраназальное, чрескожное), интратекальным, пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенную капельную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию, интратекальное или внутрижелудочковое введение.

Путь и место введения могут быть выбраны для улучшения таргетирования. например, для воздействия на ткань нервов или спинного мозга, интратекальная инъекция была бы логичным выбором. На клетки легких можно воздействовать путем введения агента РНКи в форме аэрозоля. Эндотелиальные клетки сосудов можно таргетировать, покрывая баллонный катетер агентом РНКи и механически вводя РНК.

Составы для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и подобные. Презервативы с покрытием, перчатки и подобные также могут быть полезны.

Композиции для перорального введения включают порошки или гранулы, суспензии или растворы в воде, сиропы, эликсиры или не водные среды, таблетки, капсулы, леденцы или пастилки. В случае таблеток, носители, которые можно использовать, включают лактозу, цитрат натрия и соли фосфорной кислоты. В таблетках обычно используются различные разрыхлители, такие как крахмал, и смазывающие

агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Для перорального введения в форме капсул, полезными разбавителями являются лактоза и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда для перорального применения требуются водные суспензии, композиции нуклеиновых кислот можно комбинировать с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании, могут быть добавлены определенные подсластители или ароматизаторы.

Композиции для интратекального или внутрижелудочкового введения могут включать стерильные водные растворы, которые также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки.

Составы для парентерального введения могут включать стерильные водные растворы, которые также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки. Внутрижелудочковая инъекция может быть облегчена с помощью внутрижелудочкового катетера, например, прикрепленного к резервуару. Для внутривенного применения можно контролировать общую концентрацию растворенных веществ, чтобы сделать препарат изотоническим.

В одном варианте осуществления, введение соединения кРНКи, *например* двухцепочечного соединения кРНКи или соединения лкРНКи, композиция является парентеральной, например, внутривенной (например, в виде болюса или в виде диффузионной инфузии), внутрикожной, внутрибрюшинной, внутримышечной, интратекальной, внутрижелудочковой, внутричерепной, подкожной, трансмукозальной, буккальной, сублингвальной, эндоскопической, ректальной, пероральной, вагинальной, местной, легочной, интраназальной, уретральной или глазной. Введение может осуществляться субъектом или другим лицом, *например* поставщиком медицинских услуг. Лекарственное средство может поставляться в отмеренных дозах или в дозаторе, который доставляет отмеренную дозу. Выбранные способы доставки обсуждаются более подробно ниже.

А. Интратекальное введение.

В одном варианте осуществления, двухцепочечный агент РНКи вводят интратекальной инъекцией (*т.е.* инъекцией в спинномозговую жидкость, которая омывает ткань головного и спинного мозга). Интратекальная инъекция агентов РНКи в спинномозговую жидкость может быть выполнена в виде болюсной инъекции или *с помощью* минипомп, которые можно имплантировать под кожу, обеспечивая регулярную и постоянную доставку кРНКи в спинномозговую жидкость. Циркуляция спинномозговой жидкости из сосудистого сплетения, где она вырабатывается, вниз вокруг спинного мозга и ганглиев задних корешков, а затем вверх, мимо мозжечка и через кору к паутинным грануляциям, где жидкость может выйти из ЦНС, приводит к тому, что, в зависимости от размера, стабильности и растворимости вводимых соединений, молекулы, доставляемые интратекально, могут поражать мишени во всей ЦНС.

В некоторых вариантах осуществления, интратекальное введение осуществляется *с помощью* помпы. Помпа может представлять собой хирургически имплантированную

осмотическую помпу. В одном варианте осуществления, осмотическую помпу имплантируют в субарахноидальное пространство спинномозгового канала для облегчения интратекального введения.

В некоторых вариантах осуществления, интратекальное введение осуществляется *через* систему интратекальной доставки фармацевтического агента, включающую резервуар, содержащий определенный объем фармацевтического агента, и насос, сконфигурированный для доставки части фармацевтического агента, содержащегося в резервуаре. Более подробную информацию об этой системе интратекальной доставки можно найти в WO 2015/116658, которая полностью включена посредством ссылки.

Количество интратекально инъецируемых агентов РНКи может варьироваться от одного гена-мишени к другому гену-мишени, и подходящее количество, которое необходимо применять, может определяться индивидуально для каждого гена-мишени. Обычно это количество составляет от 10 мкг до 2 мг, предпочтительно, от 50 мкг до 1500 мкг, более предпочтительно, от 100 мкг до 1000 мкг.

B. Агенты РНКи по описанию, кодируемые вектором

Агенты РНКи, таргетирующие ген MAPT, могут быть экспрессированы из единиц транскрипции, встроенных в векторы ДНК или РНК (см., например, Couture, A, et al., TIG. (1996), 12:5-10; WO 00/22113, WO 00/22114 и US 6,054,299). Экспрессия предпочтительно поддерживается (месяцы или дольше) в зависимости от конкретной используемой конструкции и типа ткани или клетки-мишени. Эти трансгены могут быть введены в виде линейной конструкции, кольцевой плазмиды или вирусного вектора, который может быть интегрирующим или не интегрирующим вектором. Трансген также может быть сконструирован так, чтобы его можно было наследовать как внехромосомную плазмиду (Gassmann, et al., (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:1292).

Индивидуальная цепь или цепи агента РНКи могут быть транскрибированы из промотора на векторе экспрессии. Когда две отдельные цепи должны быть экспрессированы для получения, например, дцРНК, два отдельных вектора экспрессии могут быть совместно введены (например, путем трансфекции или инфекции) в клетку-мишень. Альтернативно, каждая отдельная цепь дцРНК может транскрибироваться промоторами, каждый из которых расположен на одной и той же плазмиде экспрессии. В одном варианте осуществления, дцРНК экспрессируется в виде полинуклеотидов с инвертированными повторами, соединенных линкерной полинуклеотидной последовательностью, так что дцРНК имеет структуру стержня и петли.

Векторы экспрессии агента РНКи обычно представляют собой плазмиды ДНК или вирусные векторы. Векторы экспрессии, совместимые с эукариотическими клетками, предпочтительно, совместимые с клетками позвоночных, можно использовать для получения рекомбинантных конструкций для экспрессии агента РНКи, как описано в настоящем изобретении. Доставка векторов, экспрессирующих агент РНКи, может быть системной, например, путем внутривенного или внутримышечного введения, путем введения в клетки-мишени, эксплантированные у пациента, с последующим повторным

введением в организм пациента, или любым другим способом, позволяющим осуществить введение в желаемую клетку-мишень.

Вирусные векторные системы, которые можно использовать с описанными в настоящем изобретении способами и композициями, включают, но не ограничены ими, (a) аденовирусные векторы; (b) ретровирусные векторы, включая, но не ограничиваясь ими, лентивирусные векторы, вирус лейкоза мыши Молони и *т.д.*; (c) аденоассоциированные вирусные векторы; (d) векторы вируса простого герпеса; (e) векторы SV 40; (f) векторы вируса полиомы; (g) векторы вируса папилломы; (h) пикорнавирусные векторы; (i) векторы вируса оспы, такие как ортопокс, например, векторы вируса коровьей оспы, или авипокс, *например* оспа канареек или оспа птиц; и (j) хелпер-зависимый или выпотрошенный аденовирус. Дефектные по репликации вирусы также могут быть полезными. Различные векторы будут или не будут включены в геном клеток. При желании, конструкции могут включать вирусные последовательности для трансфекции. Альтернативно, конструкция может быть включена в векторы, способные к эписомной репликации, например, в векторы EPV и EBV. Конструкции для рекомбинантной экспрессии агента РНКи обычно требуют регуляторных элементов, например, промоторов, энхансеров и *т.д.*, для обеспечения экспрессии агента РНКи в клетках-мишенях. Другие аспекты, которые следует учитывать для векторов и конструкций, известны в данной области техники.

VI. Фармацевтические композиции по изобретению

Настоящее описание также включает фармацевтические композиции и составы, которые включают агенты РНКи по описанию. В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие агент РНКи, как описано в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции, содержащие агент РНКи, применимы для лечения заболевания или нарушения, связанного с экспрессией или активностью MAPT, например, заболевания, связанного с MAPT.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой агент дцРНК для селективного ингибирования транскриптов MAPT, содержащих экзон 10.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции по изобретению являются стерильными. В другом варианте осуществления, фармацевтические композиции по изобретению не содержат пирогены.

Такие фармацевтические композиции составляют на основе способа доставки. Одним из примеров являются композиции, составленные для системного введения *посредством* парентеральной доставки, *например* внутривенной (в/в), внутримышечной (в/м) или подкожной (п/к) доставки. Другим примером являются композиции, составленные для непосредственной доставки в ЦНС, например, интратекальным или интравитреальным путем инъекции, необязательно, путем инфузии в головной мозг (например, в полосатое тело), такой как непрерывная инфузия с помощью помпы.

Фармацевтические композиции по описанию можно вводить в дозах, достаточных для ингибирования экспрессии гена MAPT. Как правило, подходящая доза агента РНКи по настоящему изобретению будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 200,0 мг на килограмм массы тела реципиента в день, как правило, в диапазоне приблизительно от 1 до 50 мг на килограмм массы тела в день.

Схема повторяющихся доз может включать введение терапевтического количества агента РНКи на регулярной основе, например, от одного раза в месяц до одного раза в шесть месяцев. В некоторых вариантах осуществления, агент РНКи вводят от приблизительно одного раза в квартал (*т.е.* приблизительно одного раза каждые три месяца) до приблизительно двух раз в год.

После начальной схемы лечения (например, ударной дозы) лечение можно вводить реже.

В других вариантах осуществления, разовая доза фармацевтических композиций может быть продолжительной, так что последующие дозы вводят с интервалом не более 1, 2, 3 или 4 или более месяцев. В некоторых вариантах осуществления описания, разовую дозу фармацевтических композиций по описанию вводят один раз в месяц. В других вариантах осуществления описания, разовую дозу фармацевтических композиций по описанию вводят от одного раза в квартал до двух раз в год.

Специалист в данной области техники поймет, что определенные факторы могут влиять на дозировку и сроки, необходимые для эффективного лечения субъекта, включая, но не ограничиваясь ими, тяжесть заболевания или нарушения, предыдущее лечение, общее состояние здоровья или возраст субъекта и другие имеющиеся заболевания. Более того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством композиции может включать однократное лечение или серию лечений.

Достижения в области генетики мышей позволили создать ряд мышиных моделей для изучения различных заболеваний человека, таких как ALS и FTD, при которых было бы полезным снижение экспрессии MAPT. Такие модели можно использовать для тестирования агентов РНКи in vivo, а также для определения терапевтически эффективной дозы. Подходящие модели грызунов известны в данной области техники и включают, например, модели, описанные, например, в Cepeda, et al. (ASN Neuro (2010) 2(2):e00033) и Pouladi, et al. (Nat Reviews (2013) 14:708).

Фармацевтические композиции по настоящему описанию можно вводить несколькими способами в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (например, с помощью трансдермального пластыря), легочным, например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеальным, интраназальным, эпидермальным и чрескожным, пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; подкожное, например, *через* имплантированное устройство; или

внутричерепное, например, внутрипаренхиматозное, подоболочечное или внутрижелудочковое введение.

Агенты РНКи могут быть доставлены таким образом, чтобы таргетировать конкретную ткань, такую как ЦНС (например, нейрональную, глиальную или сосудистую ткань головного мозга).

Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать чрескожные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и подобные. Презервативы, перчатки с покрытием и подобные также могут быть полезны. Подходящие составы для местного применения включают те, в которых агенты РНКи, представленные в описании, находятся в смеси с агентом для местной доставки, таким как липиды, липосомы, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, стероиды, хелатирующие агенты и поверхностно-активные вещества. Подходящие липиды и липосомы включают нейтральные (например, диолеоилфосфатидил DOPE этаноламин, димиристоилфосфатидилхолин DMPC, дистеаролифосатидилхолин), отрицательные (например, димиристоилфосфатидилглицерин DMPG) и катионные (например, диолеоилтетраметиламинопропил DOTAP и диолеоилфосфатидилэтаноламин DOTMA). Агенты РНКи, представленные в описании, могут быть инкапсулированы в липосомы или могут образовывать с ними комплексы, в частности, с катионными липосомами. Альтернативно, агенты РНКи могут образовывать комплексы с липидами, в частности, с катионными липидами. Подходящие жирные кислоты и сложные эфиры включают, но не ограничены ими, арахидоновую кислоту, олеиновую кислоту, эйкозановую кислоту, лауриновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую 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. Составы для местного применения подробно описаны в патенте США № 6,747,014, который включен в настоящее описание посредством ссылки.

А. Составы агентов РНКи, содержащие мембранные молекулярные сборки

Агент РНКи для применения в композициях и способах по описанию может быть составлен для доставки в виде мембранной молекулярной сборки, например, липосомы или мицеллы. Используемый в настоящем изобретении термин «липосома» относится к везикуле, состоящей из амфифильных липидов, расположенных, по меньшей мере в одном бислое, например, в одном бислое или во множестве бислоев. Липосомы включают однослойные и многослойные везикулы, которые имеют мембрану, образованную из липофильного материала, и водную внутреннюю часть. Водная часть содержит композицию агента РНКи. Липофильный материал изолирует водную внутреннюю часть от водной внешней среды, которая обычно не включает композицию агента РНКи, хотя в

некоторых примерах это может быть. Липосомы полезны для переноса и доставки активных ингредиентов к месту действия. Поскольку липосомная мембрана структурно подобна биологическим мембранам, при нанесении липосом на ткань, липосомный бислой сливается с бислоем клеточных мембран. По мере прогрессирования слияния липосомы и клетки, внутреннее водное содержимое, которое включает агент РНКи, доставляется в клетку, где агент РНКи может специфически связываться с РНК-мишенью и может опосредовать РНКи. В некоторых случаях, липосомы также специфически таргетированы, например, для направления агента РНКи к определенным типам клеток.

Липосомы, содержащие агент РНКи, могут быть получены различными способами. В одном примере, липидный компонент липосомы растворяют в детергенте, так что образуются мицеллы с липидным компонентом. например, липидный компонент может представлять собой амфипатический катионный липид или липидный конъюгат. Детергент может иметь высокую критическую концентрацию мицеллообразования и может быть неионным. Примеры детергентов включают холат, CHAPS, октилглюкозид, дезоксихолат и лауроилсаркозин. Затем препарат агента РНКи добавляют к мицеллам, которые включают липидный компонент. Катионные группы липида взаимодействуют с агентом РНКи и конденсируются вокруг агента РНКи с образованием липосомы. После конденсации, детергент удаляют, например, путем диализа, с получением липосомного препарата агента РНКи.

При необходимости, соединение-носитель, которое способствует конденсации, может быть добавлено во время реакции конденсации, например, контролируемым добавлением. например, соединение-носитель может представлять собой полимер, отличный от нуклеиновой кислоты (например, спермин или спермидин). pH также можно скорректировать, чтобы способствовать конденсации.

Способы получения стабильных носителей для доставки полинуклеотидов, которые включают комплекс полинуклеотид/катионный липид в качестве структурных компонентов носителя для доставки, дополнительно описаны, например, в WO 96/37194, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки. Формирование липосом также может включать один или более аспектов типовых способов, описанных Felgner, P. L. et al., (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 8:7413-7417; патенте США № 4,897,355; патенте США № 5,171,678; Bangham et al., (1965) M. Mol. Biol. 23:238; Olson et al., (1979) Biochim. Biophys. Acta 557:9; Szoka et al., (1978) Proc. Natl. Acad. Sci. 75: 4194; Mayhew et al., (1984) Biochim. Biophys. Acta 775:169; Kim et al., (1983) Biochim. Biophys. Acta 728:339; и Fukunaga et al., (1984) Endocrinol. 115:757. Обычно используемые методы получения липидных агрегатов подходящего размера для использования в качестве средств доставки включают обработку ультразвуком и замораживание-оттаивание плюс экструзию (см., например, Mayer et al., (1986) Biochim. Biophys. Acta 858:161. Микрофлюидизацию можно использовать, когда желательны неизменно небольшие (от 50 до 200 нм) и относительно однородные агрегаты (Mayhew et al., (1984) Biochim. Biophys. Acta 775:169. Эти способы легко адаптируются для упаковки

препаратов агента РНКи в липосомы.

Липосомы делятся на два широких класса. Катионные липосомы представляют собой положительно заряженные липосомы, которые взаимодействуют с отрицательно заряженными молекулами нуклеиновой кислоты с образованием стабильного комплекса. Положительно заряженный комплекс нуклеиновая кислота/липосома связывается с отрицательно заряженной поверхностью клетки и интернализуется в эндосоме. Из-за кислого pH внутри эндосом, липосомы разрываются, высвобождая свое содержимое в цитоплазму клетки (Wang et al. (1987) Biochem. Biophys. Res. Commun., 147:980-985).

Липосомы, чувствительные к pH или отрицательно заряженные, захватывают нуклеиновые кислоты, а не образуют с ними комплексы. Поскольку и нуклеиновая кислота, и липид заряжены одинаково, происходит скорее отталкивание, чем образование комплекса. Тем не менее, некоторое количество нуклеиновой кислоты находится внутри водной среды этих липосом. Липосомы, чувствительные к pH, использовались для доставки нуклеиновых кислот, кодирующих ген тимидинкиназы, в клеточные монослои в культуре. Экспрессию экзогенного гена обнаруживали в клетках-мишенях (Zhou et al. (1992) Journal of Controlled Release, 19:269-274).

Один из основных типов липосомной композиции включает фосфолипиды, отличные от фосфатидилхолина природного происхождения. Нейтральные липосомные композиции, например, могут быть получены из димиристоилфосфатидилхолина (DMPC) или дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC). Анионные липосомные композиции обычно образуются из димиристоилфосфатидилглицерина, в то время как анионные фузогенные липосомы образуются главным образом из диолеоилфосфатидилэтаноламина (DOPE). Другой тип липосомной композиции образован из фосфатидилхолина (PC), такого как, например, соевый PC и яичный PC. Другой тип образуется из смесей фосфолипидов, фосфатидилхолина или холестерина.

Примеры других способов введения липосом в клетки in vitro и in vivo включают патент США № 5,283,185; патент США № 5,171,678; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, (1994) J. Biol. Chem. 269:2550; Nabel, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. 90:11307; Nabel, (1992) Human Gene Ther. 3:649; Gershon, (1993) Biochem. 32:7143; и Strauss, (1992) EMBO J. 11:417.

Неионные липосомные системы также исследовали для определения их пригодности для доставки лекарственных средств к коже, в частности, системы, содержащие неионное поверхностно-активное вещество и холестерин. Неионные липосомные препараты, 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 эффективно облегчают отложение циклоспорина А в различные слои кожи (Hu et al., (1994) S.T.P.Pharma. Sci., 4(6):466).

Липосомы также включают «пространственно стабилизированные» липосомы,

термин, который в настоящем изобретении относится к липосомам, содержащим один или более специализированных липидов, которые при включении в липосомы приводят к увеличению времени жизни в кровотоке по сравнению с липосомами, не содержащими таких специализированных липидов. Примерами пространственно стабилизированных липосом являются липосомы, в которых часть образующей везикулы липидной части липосомы (A) содержит один или более гликолипидов, таких как моносиалоганглиозид G_{M1}, или (B) дериватизирована одним или более гидрофильными полимерами, такими как группа полиэтиленгликоля (PEG). Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, в данной области техники считается, что, по меньшей мере для пространственно стабилизированных липосом, содержащих ганглиозиды, сфингомиелин или PEG-дериватизированные липиды, увеличенный период полужизни в кровотоке этих пространственно стабилизированных липосом обусловлен сниженным поглощением клетками ретикулоэндотелиальной системы (RES) (Allen et al., (1987) FEBS Letters, 223:42; Wu et al., (1993) Cancer Research, 53:3765).

В данной области известны различные липосомы, содержащие один или более гликолипидов. Papahadjopoulos et al. (Ann. N.Y. Acad. Sci., (1987), 507:64) сообщают о способности моносиалоганглиозида G_{M1}, галактоцереброзида сульфата и фосфатидилинозита улучшать время полужизни липосом в крови. Эти выводы были разъяснены Gabizon et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., (1988), 85,:6949). Патент США № 4,837,028 и WO 88/04924, оба выданы Allen et al., описывают липосомы, содержащие (1) сфингомиелин и (2) ганглиозид G_{M1} или сульфатный эфир галактоцереброзида. В патенте США № 5,543,152 (Webb et al.) описаны липосомы, содержащие сфингомиелин. Липосомы, содержащие 1,2-sn-димиристоилфосфатидилхолин, описаны в WO 97/13499 (Lim et al.).

В одном варианте осуществления, используются катионные липосомы. Преимущество катионных липосом заключается в том, что они способны сливаться с клеточной мембраной. Не катионные липосомы, хотя и не способны так же эффективно сливаться с плазматической мембраной, поглощаются макрофагами in vivo и могут использоваться для доставки агентов РНКи в макрофаги.

Дополнительные преимущества липосом включают: липосомы, полученные из существующих в природе фосфолипидов, являются биосовместимыми и биоразлагаемыми; липосомы могут включать широкий спектр водорастворимых и жирорастворимых лекарственных средств; липосомы могут защищать инкапсулированные агенты РНКи в их внутренних компартментах от метаболизма и деградации (Rosoff, in «Pharmaceutical Dosage Forms», Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245). Важными факторами при приготовлении липосомных составов являются поверхностный заряд липидов, размер везикул и водный объем липосом.

Положительно заряженный синтетический катионный липид, хлорид N-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-триметиламмония (DOTMA), можно использовать для образования небольших липосом, которые спонтанно взаимодействуют с нуклеиновой

кислотой с образованием комплексов липид-нуклеиновая кислота, которые способны сливаться с отрицательно заряженными липидами клеточных мембран клеток культуры ткани, что приводит к доставке агента РНКи (см., например, Felgner, P.L. et al., (1987) Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417 и патент США № 4,897,355 для описания DOTMA и ее использования с ДНК).

Аналог DOTMA, 1,2-бис(олеоилокси)-3-(триметиламмоний)пропан (DOTAP), можно использовать в сочетании с фосфолипидом для образования ДНК-комплексообразующих везикул. Lipofectin™ Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.) является эффективным агентом для доставки нуклеиновых кислот с высоким содержанием анионов в клетки культуры живых тканей, которые содержат положительно заряженные липосомы DOTMA, которые спонтанно взаимодействуют с отрицательно заряженными полинуклеотидами с образованием комплексов. Когда используется достаточное количество положительно заряженных липосом, суммарный заряд образующихся комплексов также положительный. Полученные таким образом положительно заряженные комплексы спонтанно прикрепляются к отрицательно заряженным клеточным поверхностям, сливаются с плазматической мембраной и эффективно доставляют функциональные нуклеиновые кислоты, например, в клетки тканевых культур. Другой коммерчески доступный катионный липид, 1,2-бис(олеоилокси)-3,3-(триметиламмоний)пропан («DOTAP») (Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana), отличается от DOTMA тем, что олеоиловые группы связаны сложноэфирной связью, а не эфирными связями.

Другие описанные катионные липидные соединения включают те, которые были конъюгированы с различными группами, включая, например, карбоксиспермин, который был конъюгирован с одним из двух типов липидов, и включают такие соединения, как 5-карбоксиспермилглицин диоктаолеоиламид («DOGS») (Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) и дипальмитоилфосфатидилэтаноламин-5-карбоксиспермиламид («DPPES») (см., например, патент США № 5,171,678).

Другой конъюгат катионного липида включает дериватизацию липида с холестерином («DC-Chol»), который был составлен в виде липосом в сочетании с DOPE (см. Gao, X. and Huang, L., (1991) Biochim. Biophys. Res. Commun. 179:280). Сообщалось, что липополилизин, полученный конъюгированием полилизина с DOPE, эффективен для трансфекции в присутствии сыворотки (Zhou, X. et al., (1991) Biochim. Biophys. Acta 1065:8). Утверждается, что для некоторых клеточных линий эти липосомы, содержащие конъюгированные катионные липиды, проявляют меньшую токсичность и обеспечивают более эффективную трансфекцию, чем композиции, содержащие DOTMA. Другие коммерчески доступные катионные липидные продукты включают DMRIE и DMRIE-HP (Vical, La Jolla, California) и липофектамин (DOSPA) (Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland). Другие катионные липиды, подходящие для доставки олигонуклеотидов, описаны в WO 98/39359 и WO 96/37194.

Липосомные составы особенно подходят для местного применения; липосомы

имеют несколько преимуществ по сравнению с другими составами. Такие преимущества включают снижение побочных эффектов, связанных с высокой системной абсорбцией вводимого лекарственного средства, повышенное накопление вводимого лекарственного средства в нужной мишени и возможность введения агента РНКи в кожу. В некоторых вариантах осуществления, липосомы используются для доставки агента РНКи в клетки эпидермиса, а также для усиления проникновения агента РНКи в ткани дермы, например, в кожу. например, липосомы можно применять местно. Документально подтверждена местная доставка лекарственных средств в виде липосом на кожу (см., например, Weiner et al., (1992) Journal of Drug Targeting, vol. 2,405-410 и du Plessis et al., (1992) Antiviral Research, 18:259-265; Mannino, R. J. and Fould-Fogerite, S., (1998) Biotechniques 6:682-690; Itani, T. et al., (1987) Gene 56:267-276; Nicolau, C. et al. (1987) Meth. Enzymol. 149:157-176; Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. (1983) Meth. Enzymol. 101:512-527; Wang, C. Y. and Huang, L., (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:7851-7855).

Неионные липосомные системы также исследовали для определения их пригодности для доставки лекарственных средств к коже, 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 лекарственного средства в дерму кожи мыши. Такие составы с агентом РНКи применимы для лечения дерматологического нарушения.

Липосомы, включающие агенты РНКи, можно сделать сильно деформируемыми. Такая деформируемость может позволить липосомам проникать через поры, которые меньше среднего радиуса липосомы. например, трансферсомы представляют собой разновидность деформируемых липосом. Трансферосомы могут быть получены путем добавления активаторов края поверхности, обычно поверхностно-активных веществ, к стандартной липосомной композиции. Трансферсомы, которые включают агент РНКи, могут быть доставлены, например, подкожно путем инфицирования для доставки агента РНКи к кератиноцитам в коже. Чтобы проникнуть сквозь неповрежденную кожу млекопитающих, липидные везикулы должны пройти через серию тонких пор, каждая диаметром менее 50 нм, под влиянием подходящего трансдермального градиента. Кроме того, благодаря свойствам липидов, эти трансферосомы могут быть самооптимизирующимися (адаптирующимися к форме пор, например, в коже), самовосстанавливающимися и часто достигающими своих целей без фрагментации, и часто самозагружающимися.

Другие составы, применимые в настоящем описании, описаны в предварительных заявках США с серийными номерами 61/018,616, поданной 2 января 2008 г.; 61/018,611, поданной 2 января 2008 г.; 61/039,748, поданной 26 марта 2008 г.; 61/047,087, поданной 22 апреля 2008 г., и 61/051,528, поданной 8 мая 2008 г. Заявка PCT номер PCT/US2007/080331, поданная 3 октября 2007 г., также описывает составы, подходящие

для настоящего описания.

Трансферсомы, еще один тип липосом, представляют собой сильно деформируемые агрегаты липидов, которые являются привлекательными кандидатами в качестве носителей лекарственных средств. Трансферсомы можно описать как капли липидов, которые настолько сильно деформируются, что легко могут проникать через поры, которые меньше самой капли. Трансферсомы адаптируются к среде, в которой они используются, например, они самооптимизируются (адаптируются к форме пор кожи), самовосстанавливаются, часто достигают своих целей без фрагментации и часто самозагружаются. Для изготовления трансферсом, к стандартной липосомной композиции можно добавить активаторы краев поверхности, обычно поверхностно-активные вещества. Трансферсомы использовались для доставки сывороточного альбумина в кожу. Показано, что опосредованная трансферсомами доставка сывороточного альбумина столь же эффективна, как и подкожная инъекция раствора, содержащего сывороточный альбумин.

Поверхностно-активные вещества находят широкое применение в составах, таких как описаны в настоящем изобретении, особенно в эмульсиях (включая микроэмульсии) и липосомах. Наиболее распространенный способ классификации и ранжирования свойств многих различных типов поверхностно-активных веществ, как существующих в природе, так и синтетических, заключается в использовании гидрофильно/липофильного баланса (HLB). Природа гидрофильной группы (также известной как «головка») обеспечивает наиболее полезные средства для классификации различных поверхностно-активных веществ, используемых в составах (Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1988, p. 285).

Если молекула поверхностно-активного вещества не ионизирована, оно классифицируется как неионное поверхностно-активное вещество. Неионные поверхностно-активные вещества находят широкое применение в фармацевтических и косметических продуктах и могут использоваться в широком диапазоне значений pH. Как правило, их значения HLB колеблются 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, сложные эфиры глицерина, сложные эфиры полиглицерина, сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры сахарозы и этоксилированные сложные эфиры. К этому классу также относятся неионные алканоламиды и простые эфиры, такие как этоксилаты жирных спиртов, пропоксилированные спирты и этоксилированные/пропоксилированные блок-полимеры. Полиоксиэтиленовые поверхностно-активные вещества являются наиболее популярными представителями класса неионных поверхностно-активных веществ.

Если молекула поверхностно-активного вещества несет отрицательный заряд при растворении или диспергировании в воде, поверхностно-активное вещество классифицируется 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 представителями класса анионных поверхностно-активных веществ являются алкилсульфаты и мыла.

Если молекула поверхностно-активного вещества несет положительный заряд при растворении или диспергировании в воде, поверхностно-активное вещество классифицируется как катионное. Катионные поверхностно-активные вещества включают соли четвертичного аммония и этоксилированные амины. Соли четвертичного аммония являются наиболее часто используемыми представителями этого класса.

Если молекула поверхностно-активного вещества способна нести как положительный, так и отрицательный заряд, то поверхностно-активное вещество классифицируется как амфотерное. Амфотерные поверхностно-активные вещества включают производные акриловой кислоты, замещенные алкиламиды, N-алкилбетаины и фосфатиды.

Было рассмотрено использование поверхностно-активных веществ в лекарственных препаратах, составах и эмульсиях (Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Агент РНКи для применения в способах настоящего изобретения также может быть представлен в виде мицеллярных составов. «Мицеллы» определяются в настоящем изобретении как особый тип молекулярной сборки, в которой амфипатические молекулы расположены в сферической структуре так, что все гидрофобные части молекул направлены внутрь, оставляя гидрофильные части в контакте с окружающей водной фазой. Обратное расположение существует, если среда гидрофобна.

Смешанная мицеллярная композиция, подходящая для доставки через трансдермальные мембраны, может быть приготовлена путем смешивания водного раствора композиции кРНКи, C_8-C_{22} алкилсульфата щелочного металла и соединений, образующих мицеллы. Примеры мицеллообразующих соединений включают лецитин, гиалуроновую кислоту, фармацевтически приемлемые соли гиалуроновой кислоты, гликолевую кислоту, молочную кислоту, экстракт ромашки, экстракт огурца, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, моноолеин, моноолеаты, монолауpаты, масло огуречника, масло примулы вечерней, ментол, тригидроксиоксохоланилглицин и его фармацевтически приемлемые соли, глицерин, полиглицерин, лизин, полилизин, триолеин, полиоксиэтиленовые эфиры и их аналоги, полидоканолалкиловые эфиры и их аналоги, хенодезоксихолат, дезоксихолат и их смеси. Соединения, образующие мицеллы, можно добавлять одновременно или после добавления алкилсульфата щелочного металла. Смешанные мицеллы будут образовываться практически при любом смешивании ингредиентов, кроме энергичного перемешивания, чтобы получить мицеллы меньшего размера.

В одном способе готовят первую мицеллярную композицию, которая содержит композицию кРНКи и, по меньшей мере алкилсульфат щелочного металла. Затем первую

мицеллярную композицию смешивают, по меньшей мере с тремя образующими мицеллы соединениями с образованием смешанной мицеллярной композиции. В другом способе, мицеллярную композицию готовят путем смешивания композиции кРНКи, алкилсульфата щелочного металла и, по меньшей мере одного из мицеллообразующих соединений с последующим добавлением оставшихся мицеллообразующих соединений, при интенсивном перемешивании.

В смешанную мицеллярную композицию можно добавить фенол или м-крезол для стабилизации состава и защиты от роста бактерий. Альтернативно, к мицеллообразующим ингредиентам можно добавить фенол или м-крезол. Изотонический агент, такой как глицерин, также может быть добавлен после образования смешанной мицеллярной композиции.

Для доставки мицеллярного состава в виде спрея, состав может быть помещен в аэрозольный дозатор, и дозатор заправлен пропеллентом. Пропеллент, находящийся под давлением, находится в дозаторе в жидком виде. Соотношения ингредиентов подобраны таким образом, чтобы водная и пропеллентная фазы стали одной, *т. е.* имеется одна фаза. При наличии двух фаз необходимо встряхнуть дозатор перед выдачей части содержимого, например, через дозирующий клапан. Диспергированная доза фармацевтического агента выбрасывается из дозирующего клапана в виде тонкой струи.

Пропелленты могут включать водородсодержащие хлорфторуглероды, водородсодержащие фторуглероды, диметиловый эфир и диэтиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления, можно использовать HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан).

Конкретные концентрации основных ингредиентов можно определить с помощью относительно простых экспериментов. Для всасывания через ротовую полость, часто желательно увеличить, например, по меньшей мере вдвое или втрое, дозу для инъекций или введения через желудочно-кишечный тракт.

B. Липидные частицы

Агенты РНКи, например, дцРНК по описанию, могут быть полностью инкапсулированы в липидный состав, например, LNP или другую частицу нуклеиновая кислота-липид.

Используемый в настоящем изобретении термин «LNP» относится к стабильной липидной частице нуклеиновой кислоты. LNP обычно содержат катионный липид, не катионный липид и липид, предотвращающий агрегацию частицы (например, конъюгат PEG-липид). LNP чрезвычайно полезны для системных применений, поскольку они демонстрируют увеличенное время жизни в кровотоке после внутривенной (в/в) инъекции и накапливаются в удаленных местах (например, местах, физически отделенных от места введения). LNP включают «pSPLP», которые включают инкапсулированный комплекс конденсирующий агент-нуклеиновая кислота, как указано в WO 00/03683. Частицы по настоящему описанию обычно имеют средний диаметр от приблизительно 50 нм до приблизительно 150 нм, чаще приблизительно от 60 нм до приблизительно 130 нм, чаще приблизительно от 70 нм до приблизительно 110 нм, наиболее часто, от приблизительно

70 нм до приблизительно 90 нм, и являются по существу нетоксичными. Кроме того, нуклеиновые кислоты, если они присутствуют в липидных частицах нуклеиновой кислоты по настоящему описанию, резистентны в водном растворе к расщеплению нуклеазой. Частицы нуклеиновой кислоты-липида и способ их получения описаны, например, в патентах США №№ 5,976,567; 5,981,501; 6,534,484; 6,586,410; 6,815,432; публикациия патента США № 2010/0324120 и WO 96/40964.

В одном варианте осуществления, соотношение липида к лекарственному средству (отношение масса/масса) (например, отношение липида к дцРНК) будет находиться 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. Диапазоны, промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам, также рассматриваются как часть описания.

Некоторые конкретные составы LNP для доставки агентов РНКи были описаны в данной области техники, включая, например, составы «LNP01», как описано, например, в WO 2008/042973, которая включена в настоящее описание посредством ссылки.

Дополнительные типовые составы липид-дцРНК идентифицированы в Таблице 1 ниже.

Таблица 1

	Ионизируемый/катионный липид	**катионный липид/не катионный липид/холестерин/конъюгат PEG-липид соотношение липид:кРНКи**
SNALP-1	l,2-Дилиноленилокси-N, N-дииметиламинопропан (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/Холестерин/PEG-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) липид:кРНКи ~ 7:1
2-XTC	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DPPC/Холестерин/PEG-cDMA 57,1/7,1/34,4/1,4 липид:кРНКи ~ 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:кРНКи ~ 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:кРНКи ~ 11:1
LNP07	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/Холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, липид:кРНКи ~ 6:1
LNP08	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/Холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, липид:кРНКи ~ 11:1
LNP09	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/Холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:кРНКи 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:кРНКи 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:кРНКи 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 (Tech G1)	Tech G1/DSPC/Холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:кРНКи 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:кРНКи: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 Липид:кРНКи: 11:1

LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4,5/0,5 Липид:кРНКи: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:кРНКи: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид:кРНКи: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:кРНКи: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 Липид:кРНКи: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38,5/1,5 Липид:кРНКи: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид:кРНКи: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид:кРНКи: 10:1

DSPC: дистеароилфосфатидилхолин; DPPC: дипальмитоилфосфатидилхолин; PEG-DMG: PEG-дидимиристоилглицерин (C14-PEG или PEG-C14) (PEG со средней молекулярной массой 2000); PEG-DSG: PEG-дистирилглицерин (C18-PEG или PEG-C18) (PEG со средней молекулярной массой 2000); PEG-cDMA: составы, содержащие PEG-карбамоил-1,2-димиристилоксипропиламин (PEG со средней молекулярной массой 2000) и SNALP (1,2-дилиноленилокси-N, N-диметиламинопропан (DLinDMA)) описаны в WO 2009/127060, которая настоящим включена посредством ссылки.

Составы, содержащие XTC, описаны в WO 2010/088537, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

Составы, содержащие MC3, описаны, например, в публикации патента США № 2010/0324120, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством

ссылки.

Составы, содержащие ALNY-100, описаны в WO 2010/054406, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

Составы, содержащие C12-200, описаны в WO 2010/129709, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

Композиции и составы для перорального введения включают порошки или гранулы, микрочастицы, наночастицы, суспензии или растворы в воде или не водных средах, капсулы, гелевые капсулы, саше, таблетки или минитаблетки. Могут быть желательны загустители, ароматизаторы, разбавители, эмульгаторы, диспергирующие добавки или связующие агенты. В некоторых вариантах осуществления, пероральные составы представляют собой составы, в которых дцРНК, представленные в описании, вводят в сочетании с одним или более поверхностно-активными веществами, усиливающими проникновение, и хелаторами. Подходящие поверхностно-активные вещества включают жирные кислоты или их сложные эфиры или соли, желчные кислоты 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-дигидрфузидат 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, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин, дилаурин, глицерил 1-монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарцепин, ацилхолин или моноглицерид, диглицерид или их фармацевтически приемлемую соль (например, натрия). В некоторых вариантах осуществления, используются комбинации усилителей проникновения, например, жирные кислоты/соли в сочетании с желчными кислотами/солями. Одной типовой комбинацией является натриевая соль лауриновой кислоты, каприновой кислоты и UDCA. Другие усилители проникновения включают полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, полиоксиэтилен-20-цетиловый эфир. ДцРНК, представленные в описании, могут быть доставлены перорально, в гранулированной форме, включая высушенные распылением частицы, или в виде комплексов с образованием микро- или наночастиц. Агенты, образующие комплекс дцРНК, включают полиаминокислоты; полиимины; полиакрилаты; полиалкилакрилаты, полиоксетаны, полиалкилцианоакрилаты; катионизированные желатины, альбумины, крахмалы, акрилаты, полиэтиленгликоли (PEG) и крахмалы; полиалкилцианоакрилаты; DEAE-дериватизированные полиимины, поллуланы, целлюлозы и крахмалы. Подходящие комплексообразователи 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-молочная кислота), поли(DL-молочная-со-гликолевая кислота (PLGA), альгинат и полиэтиленгликоль (PEG). Пероральные составы для дцРНК и их получение подробно описаны в патенте США 6,887,906, US 2003/0027780 и патенте США № 6,747,014, каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки.

Композиции и составы для парентерального, интрапаренхимального (в мозг), интратекального, внутрижелудочкового или внутрипеченочного введения могут включать стерильные водные растворы, которые также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки, такие как, но не ограничиваясь ими, усилители проникновения, соединения-носители и другие фармацевтически приемлемые носители или эксципиенты.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают, но не ограничены ими, растворы, эмульсии и составы, содержащие липосомы. Эти композиции могут быть получены из множества компонентов, которые включают, но не ограничены ими, предварительно приготовленные жидкости, самоэмульгирующиеся твердые вещества и самоэмульгирующиеся полутвердые вещества. Особенно предпочтительными являются составы, таргетирующие головной мозг при лечении заболеваний или нарушений, связанных с МАРТ.

Фармацевтические составы по настоящему описанию, которые удобно могут быть представлены в стандартной дозированной форме, могут быть приготовлены в соответствии с обычными методами, хорошо известными в фармацевтической промышленности. Такие методы включают стадию объединения активных ингредиентов с фармацевтическим(и) носителем(ями) или эксципиентом(ами). Как правило, составы готовят путем однородного и тщательного смешивания активных ингредиентов с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или с обоими, и затем, при необходимости, придают продукту форму.

Композиции по настоящему описанию могут быть составлены в виде любой из многих возможных дозированных форм, таких как, но не ограничиваясь ими, таблетки, капсулы, гелевые капсулы, жидкие сиропы, мягкие гелевые капсулы, суппозитории и клизмы. Композиции по настоящему описанию также могут быть составлены в виде суспензий в водной, не водной или смешанной среде. Водные суспензии могут дополнительно содержать вещества, повышающие вязкость суспензии, включая, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сорбит или декстран. Суспензия также может содержать стабилизаторы.

C. Дополнительные составы

i. *Эмульсии*

Композиции по настоящему описанию могут быть приготовлены и составлены в виде эмульсий. Эмульсии обычно 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, состоящие из двух несмешивающихся жидких фаз, тщательно перемешанных и диспергированных друг в друге. Как правило, эмульсии могут быть типа вода-в-масле (в/м) или масло-в-воде (м/в). Когда водная фаза мелко разделена на и диспергирована в виде мельчайших капелек в объемной масляной фазе, полученная композиция называется эмульсией вода-в-масле (в/м). Альтернативно, когда масляная фаза мелко разделена и диспергирована в виде мельчайших капелек в объемной водной фазе, полученная композиция называется эмульсией масло-в-воде (м/в). Эмульсии могут содержать дополнительные компоненты помимо дисперсных фаз, и активное лекарственное средство может присутствовать в виде раствора либо в водной фазе, либо в масляной фазе, либо само в виде отдельной фазы. Фармацевтические эксципиенты, такие как эмульгаторы, стабилизаторы, красители и антиоксиданты, также могут присутствовать в эмульсиях по мере необходимости. Фармацевтические эмульсии также могут представлять собой множественные эмульсии, состоящие из более чем двух фаз, как, например, в случае эмульсий масло-в-воде-в-масле (м/в/м) и вода-в-масле-в-воде (в/м/в). Такие сложные составы часто обеспечивают определенные преимущества, которых нет у простых бинарных эмульсий. Множественные эмульсии, в которых отдельные капельки масла эмульсии м/в заключают в себе небольшие капли воды, составляют эмульсию в/м/в. Аналогичным образом, система капель масла, заключенных в глобулы воды, стабилизированные в масляной непрерывной фазе, образует эмульсию типа м/в/м.

Эмульсии характеризуются незначительной или нулевой термодинамической стабильностью. Часто, диспергированную или прерывистую фазу эмульсии хорошо диспергируют во внешней или непрерывной фазе и поддерживают в таком виде за счет эмульгаторов или вязкости состава. Любая из фаз эмульсии может быть полутвердой или твердой, как в случае мазевых основ и кремов эмульсионного типа. Другие способы стабилизации эмульсий включают использование эмульгаторов, которые могут быть включены в любую фазу эмульсии. Эмульгаторы можно грубо разделить на четыре категории: синтетические поверхностно-активные вещества, существующие в природе 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 поверхностно-активные вещества, также известные как поверхностно-активные вещества, нашли широкое применение в составе эмульсий и были рассмотрены 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 обычно являются амфифильными и содержат гидрофильную и гидрофобную части. Соотношение гидрофильной и гидрофобной природы поверхностно-активного вещества было названо гидрофильно/липофильным балансом (HLB) и является ценным инструментом для классификации и выбора поверхностно-активных веществ при приготовлении составов. Поверхностно-активные вещества можно разделить на различные классы в зависимости от природы 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).

Существующие в природе эмульгаторы, используемые в составах эмульсий, включают ланолин, пчелиный воск, фосфатиды, лецитин и аравийскую камедь. Абсорбирующие основы обладают гидрофильными свойствами, например, они могут впитывать воду с образованием эмульсий в/м, при этом сохраняя свою полутвердую консистенцию, например, безводный ланолин и гидрофильный вазелин. Мелкодисперсные твердые вещества также использовались в качестве хороших эмульгаторов, особенно в комбинации с поверхностно-активными веществами и в вязких препаратах. К ним относятся полярные неорганические твердые вещества, такие как гидроксиды тяжелых металлов, ненабухающие глины, такие как бентонит, аттапульгит, гекторит, каолин, монтмориллонит, коллоидный алюмосиликат и коллоидный алюмосиликат магния, пигменты и неполярные твердые вещества, такие как углерод или глицерилтристеарат.

Большое разнообразие неэмульгирующих материалов также включается в составы эмульсий и вносит свой вклад в свойства эмульсий. К ним относятся 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 встречающиеся в природе

камеди и синтетические полимеры, такие как полисахариды (например, аравийская камедь, агар, альгиновая кислота, каррагинан, гуаровая камедь, камедь карайи и трагакант), производные целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлоза и карбоксипропилцеллюлоза) и синтетические полимеры (например, карбомеры, простые эфиры целлюлозы и карбоксивиниловые полимеры). Они диспергируются или набухают в воде с образованием коллоидных растворов, которые стабилизируют эмульсии за счет образования прочных межфазных пленок вокруг капель дисперсной фазы и увеличения вязкости внешней фазы.

Поскольку эмульсии часто содержат ряд ингредиентов, таких как углеводы, белки, стерины и фосфатиды, которые могут легко поддерживать рост микробов, эти составы часто включают консерванты. Обычно используемые консерванты, входящие в состав эмульсий, включают метилпарабен, пропилпарабен, соли четвертичного аммония, хлорид бензалкония, сложные эфиры п-гидроксибензойной кислоты и борную кислоту. Антиоксиданты также обычно добавляют в составы эмульсий, чтобы предотвратить ухудшение состава. Используемые антиоксиданты могут представлять собой поглотители свободных радикалов, такие как токоферолы, алкилгаллаты, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, или восстанавливающие агенты, такие как аскорбиновая кислота и метабисульфит натрия, и антиоксидантные синергисты, такие как лимонная кислота, винная кислота и лецитин.

Применение составов эмульсий дерматологическим, пероральным и парентеральным путями и способы их изготовления были рассмотрены 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; 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 перорального введения очень широко используются из-за простоты составления, а также эффективности с точки зрения абсорбции 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 and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199). Слабительные средства на основе минерального масла, маслорастворимые витамины и питательные препараты с высоким содержанием жира входят в число материалов, которые обычно вводят перорально в виде эмульсий м/в.

ii. *Микроэмульсии*

В одном варианте осуществления настоящего описания, композиции агентов РНКи и нуклеиновых кислот составляют в виде микроэмульсий. Микроэмульсия может быть определена как система воды, масла и амфифила, которая представляет собой единый 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, обычно спирта с промежуточной длиной цепи, для образования прозрачной системы. Таким образом, микроэмульсии также были описаны как термодинамически стабильные, изотропно чистые дисперсии двух несмешивающихся 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 готовят из комбинации от трех до пяти компонентов, которые включают масло, воду, поверхностно-активное вещество, вспомогательное поверхностно-активное вещество и электролит. Тип микроэмульсии вода-в-масле (в/м) или масло в воде (м/в) зависит от свойств используемого масла и поверхностно-активного вещества, и от структуры и геометрической упаковки полярных головок и углеводородных хвостов молекул поверхностно-активных веществ (Schott, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

Феноменологический подход с использованием фазовых диаграмм был тщательно изучен и дал специалисту в данной области техники исчерпывающие знания о том, как составлять 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 обычными эмульсиями, микроэмульсии обладают тем преимуществом, что солюбилизируют нерастворимые в воде лекарственные средства в виде термодинамически стабильных капель, которые образуются спонтанно.

Поверхностно-активные вещества, используемые при приготовлении микроэмульсий, включают, но не ограничены ими, ионные поверхностно-активные вещества, неионные поверхностно-активные вещества, Brij 96, полиоксиэтиленолеиловые эфиры, сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот, монолаурат тетраглицерина (ML310), моноолеат тетраглицерина (MO310), моноолеат гексаглицерина (PO310), пентаолеат гексаглицерина (PO500), монокапрат декаглицерола (MCA750), моноолеат декаглицерина (MO750), секвиолеат декаглицерина (SO750), декаолеат декаглицерола (DAO750), отдельно или в комбинации с вспомогательными поверхностно-активными веществами. Вспомогательное поверхностно-активное вещество, обычно спирт с короткой цепью, такой как этанол, 1-пропанол и 1-бутанол, служит для увеличения межфазной

текучести за счет проникновения в пленку поверхностно-активного вещества и, следовательно, создания неупорядоченной пленки из-за пустот, образующихся между молекулами поверхностно-активного вещества. Однако микроэмульсии можно приготовить без использования вспомогательных поверхностно-активных веществ, и в данной области техники известны не содержащие спирта самоэмульгирующиеся микроэмульсионные системы. Водная фаза обычно может представлять собой, но не ограничена ими, воду, водный раствор лекарственного средства, глицерин, PEG300, PEG400, полиглицерины, пропиленгликоли и производные этиленгликоля. Масляная фаза может включать, но не ограничена ими, такие материалы, как Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, сложные эфиры жирных кислот, моно-, ди- и триглицериды со средней длиной цепи (C8-C12), полиоксиэтилированные глицериловые сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, полигликолизированные глицериды, насыщенные полигликолизированные глицериды C8-C10, растительные масла и силиконовое масло.

Микроэмульсии представляют особый интерес с точки зрения солюбилизации лекарственных средств и улучшения их всасывания. Было предложено использовать микроэмульсии на основе липидов (как м/в, так и в/м) для повышения пероральной биодоступности лекарственных средств, включая пептиды (см., например, патенты США №№ 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205). Микроэмульсии обладают такими преимуществами, как улучшенная солюбилизация лекарственного средства, защита лекарственного средства от ферментативного гидролиза, возможное усиление абсорбции лекарственного средства из-за вызванных поверхностно-активным веществом изменений текучести и проницаемости мембраны, простота приготовления, легкость перорального введения по сравнению с твердыми дозированными формами, улучшенная клиническая эффективность и снижение токсичности (см., например, патенты США №№ 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; 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 соединяются вместе при температуре окружающей среды. Это может быть особенно выгодно при составлении термолабильных лекарственных средств, пептидов или агентов РНКи. Микроэмульсии также оказались эффективными при трансдермальной доставке активных компонентов как в косметических, так и в фармацевтических целях. Ожидается, что микроэмульсионные композиции и составы по настоящему описанию будут способствовать повышению системной абсорбции агентов РНКи и нуклеиновых кислот из желудочно-кишечного тракта, а также улучшать местное поглощение агентов РНКи и нуклеиновых кислот клетками.

Микроэмульсии по настоящему описанию также могут содержать дополнительные компоненты и добавки, такие как сорбитанмоностеарат (Grill 3), лабразол и усилители проникновения, для улучшения свойств состава и усиления абсорбции агентов РНКи и нуклеиновых кислот по настоящему описанию. Усилители проникновения, используемые

в микроэмульсиях по настоящему изобретению, могут быть отнесены к одной из пяти широких категорий: поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, соли желчных кислот, хелатирующие агенты и не хелатирующие не поверхностно-активные вещества (Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92). Каждый из этих классов обсуждался выше.

iii. *Микрочастицы*

Агент РНКи по настоящему изобретению может быть включен в частицу, *например* микрочастицу. Микрочастицы могут быть получены распылительной сушкой, но также могут быть получены другими способами, включая лиофилизацию, выпаривание, сушку в псевдоожиженном слое, вакуумную сушку или комбинацию этих методов.

iv. *Усилители проникновения*

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении используются различные усилители проникновения для обеспечения эффективной доставки нуклеиновых кислот, в частности агентов РНКи, в кожу животных. Большинство лекарственных средств присутствуют в растворе как в ионизированной, так и в не ионизированной формах. Однако обычно только жирорастворимые или липофильные лекарственные средства легко проникают через клеточные мембраны. Было обнаружено, что даже не липофильные лекарственные средства могут проникать через клеточные мембраны, если мембрана, которую необходимо пересечь, обработана усилителем проникновения. Помимо содействия диффузии не липофильных лекарственных средств через клеточные мембраны, усилители проникновения также повышают проницаемость липофильных лекарственных средств.

Усилители проникновения могут быть классифицированы как принадлежащие к одной из пяти широких категорий, *т.е.* поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, соли желчных кислот, хелатирующие агенты и не хелатирующие не поверхностно-активные вещества (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 усилителей проникновения описан ниже более подробно.

Поверхностно-активные вещества (или «поверхностно-активные агенты») представляют собой химические вещества, которые при растворении в водном растворе снижают поверхностное натяжение раствора или межфазное натяжение между водным раствором и другой жидкостью, в результате чего абсорбция агентов РНКи через слизистую оболочку усиливается. Помимо солей желчных кислот и жирных кислот, эти усилители проникновения 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 перфторхимические эмульсии, такие как FC-43. Takahashi et al., J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252).

Различные жирные кислоты и их производные, которые действуют как усилители

проникновения, включают, например, олеиновую кислоту, лауриновую кислоту, каприновую кислоту (н-декановую кислоту), миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин (1-моноолеоил-рац-глицерин), дилаурин, каприловую кислоту, арахидоновую кислоту, 1-монокапрат глицерина, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарцепины, ацилхолины, их C_{1-20} алкиловые эфиры (например, метиловый, изопропиловый и трет-бутил) и их моно- и диглицериды (*m.e.* олеат, лаурат, капрат, миристат, пальмитат, стеарат, линолеат и *m.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).

Физиологическая роль желчи включает облегчение диспергирования и всасывания 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 существующие в природе соли желчных кислот и их синтетические производные действуют как усилители проникновения. Таким образом, термин «соли желчных кислот» включает любые существующие в природе компоненты желчи, а также 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), глухолевую кислоту (глухолат натрия), глихолевую 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; Yamashita et al., J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579-583).

Хелатирующие агенты, используемые в связи с настоящим описанием, могут быть определены как соединения, которые удаляют ионы металлов из раствора путем образования с ним комплексов, в результате чего усиливается абсорбция агентов РНКи через слизистую оболочку. Что касается их применения в качестве усилителей проникновения в настоящем изобретении, хелатирующие агенты имеют дополнительное преимущество, заключающееся в том, что они также служат ингибиторами ДНКазы,

поскольку для большинства охарактеризованных ДНК нуклеаз требуется ион двухвалентного металла для катализа, и поэтому они ингибируются хелатирующими агентами (Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339). Подходящие хелатирующие агенты включают, но не ограничены ими, динатрийэтилендиаминтетраацетат (EDTA), лимонную кислоту, салицилаты (например, салицилат натрия, 5-метоксисалицилат и гомованилат), N-ацильные производные коллагена, производные лаурет-9 и N-аминоацила бета-дикетонов (енаминов) (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).

Используемые в настоящем изобретении не хелатирующие, не поверхностно-активные соединения, улучшающие проникновение, могут быть определены как соединения, демонстрирующие незначительную активность в качестве хелатирующих агентов или поверхностно-активных веществ, но тем не менее усиливающие абсорбцию агентов РНКи через слизистую оболочку пищеварительного тракта (см., например, Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33). Этот класс усилителей проникновения включает, например, ненасыщенные циклические мочевины, производные 1-алкил- и 1-алкенилазациклоалканона (Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92); и нестероидные противовоспалительные агенты, такие как диклофенак натрия, индометацин и фенилбутазон (Yamashita et al., J.Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626).

Агенты, которые усиливают поглощение агентов РНКи на клеточном уровне, также могут быть добавлены к фармацевтическим и другим композициям по настоящему описанию. например, также известно, что катионные липиды, такие как липофектин (Junichi et al., патент США № 5,705,188), катионные производные глицерина и поликатионные молекулы, такие как полилизин (WO 97/30731), усиливают поглощение дцРНК клетками.

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

v. *Эксципиенты*

В отличие от соединения-носителя, «фармацевтический носитель» или «эксципиент» представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующий агент или любой другой фармакологически инертный носитель для доставки одной или нескольких нуклеиновых кислот животному. Эксципиент может быть жидким или твердым, и его выбирают с учетом запланированного способа введения, чтобы обеспечить желаемый объем, консистенцию и *т. д.* при объединении с нуклеиновой кислотой и другими компонентами данной фармацевтической композиции. Типовые фармацевтические носители включают, но не ограничены ими, связывающие

агенты (например, прежелатинизированный кукурузный 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 агенты (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, стеариновую кислоту, стеараты металлов, гидрированные растительные масла, кукурузный крахмал, полиэтиленгликоли, бензоат натрия, ацетат натрия и *т.д.*); разрыхлители (например, крахмал, крахмалгликолят натрия и *т.д.*); и смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия и *т.д.*).

Фармацевтически приемлемые органические или неорганические эксципиенты, подходящие для не парентерального введения, которые не реагируют вредным образом с нуклеиновыми кислотами, также могут быть использованы для составления композиций по настоящему описанию. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, но не ограничены ими, воду, растворы солей, спирты, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и подобные.

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

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, но не ограничены ими, воду, растворы солей, спирт, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и подобные.

vi. *Другие компоненты*

Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать другие вспомогательные компоненты, обычно встречающиеся в фармацевтических композициях, в пределах их использования, установленных в данной области техники. Так, например, композиции могут содержать дополнительные, совместимые, фармацевтически активные вещества, такие как, например, противозудные средства, вяжущие средства, местные анестетики или противовоспалительные средства, или могут содержать дополнительные вещества, пригодные для физического составления различных дозированных форм композиций по настоящему описанию, такие как красители, ароматизаторы, консерванты, антиоксиданты, замутнители, загустители и стабилизаторы. Однако такие материалы при добавлении не должны чрезмерно мешать биологической активности компонентов композиций по настоящему описанию. Составы могут быть стерилизованы и, при желании, смешаны со вспомогательными агентами, например, смазывающими агентами,

консервантами, стабилизаторами, смачивающими агентами, эмульгаторами, солями для воздействия на осмотическое давление, буферами, красителями, ароматизаторами или ароматическими веществами и подобными, которые не взаимодействуют вредным образом с нуклеиновой(ыми) кислотой(ами) состава.

Водные суспензии могут содержать вещества, повышающие вязкость суспензии, включая, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сорбит или декстран. Суспензия также может содержать стабилизаторы.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции, представленные в описании, включают (a) один или более агентов РНКи и (b) один или более агентов, которые действуют по механизму, отличному от РНКи, и которые применимы для лечения нарушений, связанных с МАРТ. Примеры таких агентов включают, но не ограничены ими, ингибиторы холинэстеразы, мемантин, ингибиторы моноамина, резерпин, противосудорожные агенты, антипсихотические агенты и антидепрессанты.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких соединений можно определить стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, например, для определения LD_{50} (дозы, смертельной для 50% популяции) и ED_{50} (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD_{50}/ED_{50}. Соединения, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными.

Данные, полученные в результате анализов клеточных культур и исследований на животных, могут быть использованы при определении диапазона дозировок для применения у людей. Дозировка композиций, представленных в настоящем описании, обычно находится в диапазоне концентраций в кровотоке, который включает ED_{50} с небольшой или без токсичности. Дозировка может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения. Для любого соединения, используемого в способах, представленных в описании, терапевтически эффективная доза может быть первоначально оценена из анализов клеточных культур. Доза может быть составлена на животных моделях для достижения диапазона концентраций соединения в плазме крови или, при необходимости, полипептидного продукта последовательности-мишени (например, для достижения сниженной концентрации полипептида), который включает IC_{50} (*m.e.* концентрацию тестируемого соединения, при которой достигается полумаксимальное ингибирование симптомов), определенную в клеточной культуре. Такая информация может быть использована для более точного определения полезных доз для человека. Уровни в плазме можно измерить, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В дополнение к их введению, как обсуждалось выше, агенты РНКи, представленные в описании, можно вводить в комбинации с другими известными

агентами, эффективными при лечении патологических процессов, опосредованных экспрессией нуклеотидных повторов. В любом случае, лечащий врач может регулировать количество и время введения агента РНКи на основе результатов, наблюдаемых с использованием стандартных показателей эффективности, известных в данной области техники или описанных в настоящем изобретении.

VII. Наборы

В некоторых аспектах, настоящее изобретение предлагает наборы, которые включают подходящий контейнер, содержащий фармацевтический состав соединения кРНКи, например, соединение двухцепочечной кРНКи или соединения лкРНКи (например, предшественника, например, более крупного соединения кРНКи, которое может обработано до соединения лкРНКи или ДНК, которая кодирует соединение кРНКи, например, двухцепочечное соединение кРНКи или соединение лкРНКи, или их предшественник).

Такие наборы включают один или более агентов дцРНК и инструкции по применению, например, инструкции по введению профилактически или терапевтически эффективного количества агента(ов) дцРНК. Агент дцРНК может находиться во флаконе или предварительно наполненном шприце. Наборы могут дополнительно содержать средства для введения агента дцРНК (например, инъекционное устройство, такое как предварительно заполненный шприц или интратекальная помпа) или средства для измерения ингибирования MAPT (например, средства для измерения ингибирования мРНК MAPT, Тау и/или активность MAPT). Такие средства для измерения ингибирования MAPT могут включать средства для получения образца от субъекта, такого как, например, образец спинномозговой жидкости и/или плазмы. Наборы по изобретению могут дополнительно включать средства для определения терапевтически эффективного или профилактически эффективного количества.

В некоторых вариантах осуществления, отдельные компоненты фармацевтического состава могут быть предоставлены в одном контейнере. Альтернативно, может быть желательным предоставить компоненты фармацевтического состава по отдельности в двух или нескольких контейнерах, например, один контейнер для препарата соединения мРНКи и, по меньшей мере другой контейнер для соединения-носителя. Набор может быть упакован в несколько различных конфигураций, таких как один или более контейнеров в одной коробке. Различные компоненты можно комбинировать, например, в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к набору. Компоненты можно комбинировать в соответствии с описанным в настоящем изобретении способом, например, для приготовления и введения фармацевтической композиции. В комплект также может входить устройство доставки.

VIII. Способы ингибирования экспрессии MAPT

Настоящее описание также предлагает способы ингибирования экспрессии гена MAPT в клетке. Способы включают контакт клетки с агентом РНКи, *например* агентом двухцепочечной РНКи, в количестве, эффективном для ингибирования экспрессии и/или

активности MAPT в клетке, тем самым ингибируя экспрессию и/или активность MAPT в клетке. В настоящем описании также предложены способы селективного ингибирования транскриптов MAPT, содержащих экзон 10, в клетке. Способы включают контакт клетки с агентом дцРНК по настоящему описанию или фармацевтической композицией по настоящему описанию, что приводит к селективной деградации транскриптов MAPT, содержащих экзон 10, в клетке. В некоторых вариантах осуществления, клетка находится внутри субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта имеется нарушение, связанное с MAPT. В некоторых вариантах осуществления, нарушение, связанное с MAPT, представляет собой нейродегенеративное нарушение. В некоторых вариантах осуществления, нейродегенеративное нарушение связано с аномалией Tau-белка, кодируемого геном MAPT. В некоторых вариантах осуществления, аномалия Tau-белка, кодируемого геном MAPT, приводит к агрегации Tau в головном мозге субъекта.

В некоторых вариантах осуществления описания, экспрессия и/или активность MAPT ингибируются, по меньшей мере на 30%, преимущественно, в клетках ЦНС (например, головного мозга). В конкретных вариантах осуществления, экспрессия и/или активность MAPT ингибируются, по меньшей мере на 30%. В некоторых вариантах осуществления, уровень Tau-белка в сыворотке субъекта ингибируется, по меньшей мере на 30%. В некоторых других вариантах осуществления описания, экспрессия и/или активность MAPT ингибируются, по меньшей мере на 30%, преимущественно, в гепатоцитах.

Контакт клетки с агентом РНКи, например, двухцепочечным агентом РНКи, может осуществляться in vitro или in vivo. Контакт клетки in vivo с агентом РНКи включает контакт клетки или группы клеток субъекта, например, человека, с агентом РНКи. Также возможны комбинации способов контакта с клеткой in vitro и in vivo. A108868_1030US_P2_Спецификация

Контакт клетки может быть прямым или косвенным, как обсуждалось выше. Кроме того, контакт клетки может быть осуществлен *посредством* таргетного лиганда, включая любой лиганд, описанный в настоящем изобретении или известный в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления, таргетный лиганд представляет собой углеводную группу, например, лиганд GalNAc или любой другой лиганд, который направляет агент РНКи в представляющий интерес сайт.

Используемый в настоящем изобретении термин «ингибирование» используется взаимозаменяемо с терминами «уменьшение», «сайленсинг», «подавление», «подавление» и другими подобными терминами, и включает любой уровень ингибирования. В некоторых вариантах осуществления, уровень ингибирования, например, для агента РНКи по настоящему изобретению, можно оценить в условиях культивирования клеток, например, где клетки в клеточной культуре трансфицируют *с помощью* опосредованной липофектамином™ трансфекции при концентрации, близкой к клетке 10 нМ или менее, 1 нМ или менее и *т.д.* Нокдаун данного агента РНКи можно определить *путем* сравнения

предварительно обработанных уровней в клеточной культуре с уровнями после обработки в клеточной культуре, необязательно также сравнивая с клетками, параллельно обработанными рандомизированной или другой формой контрольного агента РНКи. Таким образом, нокдаун в клеточной культуре, составляющий, например, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 30%, может быть идентифицирован как показатель произошедшего «ингибирования» или «снижения», «подавления» или «подавления» и *т.д.* Явно предполагается, что оценка уровней таргетной мРНК или кодируемого белка (и, следовательно, степени «ингибирования» и *т. д.*, вызванного агентом РНКи по настоящему изобретению) также может быть оценена в системах in vivo для агентов РНКи по настоящему изобретению, в должным образом контролируемых условиях, как описано в уровне техники.

Фраза «ингибирование MAPT», «ингибирование экспрессии гена MAPT» или «ингибирование экспрессии MAPT», используемая в настоящем изобретении, включает ингибирование экспрессии любого гена MAPT (такого как, например, ген MAPT мыши, ген MAPT крысы, ген MAPT обезьяны или ген MAPT человека), а также варианты или мутанты гена MAPT, кодирующего Tau. Таким образом, ген MAPT может быть геном MAPT дикого типа, мутантным геном MAPT или трансгенным геном MAPT в контексте генетически модифицированной клетки, группы клеток или организма.

«Ингибирование экспрессии гена MAPT» включает любой уровень ингибирования гена MAPT, например, по меньшей мере частичное подавление экспрессии гена MAPT, такое как ингибирование, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 25%. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование составляет, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 90%, или, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 95%, или, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 99% относительно контрольного уровня. Ингибирование MAPT может быть измерено с использованием анализа in vitro, например, с клетками A549 и концентрацией агента РНК 10 нМ, и анализа ПЦР, представленного в приведенных в настоящем изобретении примерах, что считается входящим в объем настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование MAPT можно измерить с помощью анализа in vitro с клетками BE(2)-C. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование MAPT можно измерить с помощью анализа in vitro с клетками Neuro-2a. В другом варианте осуществления, ингибирование MAPT можно измерить с помощью анализа in vitro с Cos-7 (вектор Dual-Luciferase psiCHECK2). В еще одном варианте осуществления, ингибирование MAPT можно измерить с помощью анализа in vitro с первичными гепатоцитами мыши.

Экспрессию гена MAPT можно оценить на основе уровня любой переменной,

связанной с экспрессией гена MAPT, например, уровня мРНК MAPT (например, смысловой мРНК, антисмысловой мРНК, общей мРНК MAPT, мРНК, содержащей смысловые повторы MAPT, и/или мРНК, содержащей антисмысловые повторы MAPT) или уровня Tau (например, общего Tau, Tau дикого типа или белка, содержащего расширенный повтор), или, например, уровня смысловых или антисмысловых фокусов и/или уровня белка с аберрантными дипептидными повторами.

Ингибирование можно оценить по снижению абсолютного или относительного уровня одной или нескольких из этих переменных по сравнению с контрольным уровнем. Контрольный уровень может представлять собой контрольный уровень любого типа, который используется в данной области техники, например, исходный уровень перед введением дозы или уровень, определенный на аналогичном субъекте, клетке или образце, которые не подвергались лечению или подвергались лечению контролем (таким как, например, контроль только буфером или контроль не активным агентом).

например, в некоторых вариантах осуществления способов по описанию, экспрессия гена MAPT (например, по оценке смысловых или антисмысловых очагов и/или уровня белка с аберрантными дипептидными повторами) ингибируется, по меньшей мере на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% или 95% относительно контрольного уровня или ниже уровня обнаружения анализа. В других вариантах осуществления способов по описанию, экспрессия гена MAPT (например, оцениваемая по уровню экспрессии мРНК или белка) ингибируется, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 90% или, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 95% относительно контрольного уровня. В некоторых вариантах осуществления, способы включают клинически значимое ингибирование экспрессии MAPT, например, как показано клинически значимым результатом после лечения субъекта агентом для снижения экспрессии MAPT.

Ингибирование экспрессии гена MAPT может проявляться снижением количества мРНК, экспрессируемой первой клеткой или группой клеток (такие клетки могут присутствовать, например, в образце, полученном от субъекта), в которой ген MAPT транскрибируется, и которая подвергается или подвергалась лечению (например, путем контакта клетки или клеток с агентом РНКи по настоящему изобретению или путем введения агента РНКи по настоящему изобретению субъекту, у которого клетки присутствуют или присутствовали), таким образом, что экспрессия гена MAPT ингибируется по сравнению со второй клеткой или группой клеток, по существу идентичных первой клетке или группе клеток, но не подвергающихся или не подвергавшихся такой обработке (контрольные клетки, не обработанные агентом РНКи

или не обработанный агентом РНКи, таргетирующим представляющий интерес ген). Степень ингибирования может быть выражена как:

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

В других вариантах осуществления, ингибирование экспрессии гена MAPT можно оценивать с точки зрения снижения параметра, который функционально связан с экспрессией гена MAPT, например, экспрессии Tau, смысловых или антисмысловых очагов и/или уровня белка с аберрантными дипептидными повторами. Сайленсинг гена MAPT можно определить в любой клетке, экспрессирующей MAPT, как эндогенной, так и гетерологичной, из конструкции экспрессии и с помощью любого анализа, известного в данной области техники.

Ингибирование экспрессии гена MAPT может проявляться снижением уровня Tau-белка (или функционального параметра, например, снижением сборки микротрубочек), который экспрессируется клеткой или группой клеток (например, уровня белка, экспрессированного в образце, полученном от субъекта). Как объяснялось выше, для оценки подавления мРНК, ингибирование уровней экспрессии белка в обработанной клетке или группе клеток может быть аналогичным образом выражено в процентах от уровня белка в контрольной клетке или группе клеток. В некоторых вариантах осуществления, фраза «ингибирование MAPT» также может относиться к ингибированию экспрессии Tau-белка, например, по меньшей мере частичному подавлению экспрессии Tau, например, ингибированию, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 25%. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование активности MAPT составляет, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 95%, или по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 99% относительно контрольного уровня. Уровни Tau-белка можно измерить с помощью анализа in vitro, например, анализа, описанного в (Rubenstein et al. (2015) J. Neurotrauma 2015 Mar1: 32 (5):342-352; Lim et al. (2014) Comput Struct Biotechnol J. 2014;12(20-21):7-13). Экспрессию MAPT можно измерить с помощью анализа in vitro, например, анализа, описанного в (Caillet-Boudin et al. (2015) Mol Neurodegener. 2015; 10:28; Hefti et al. (2018) PLoS ONE 13(4): e0195771).

Контрольная клетка или группа клеток, которую можно использовать для оценки ингибирования экспрессии гена MAPT, включает клетку или группу клеток, которые еще не контактировали с агентом РНКи по настоящему описанию. например, контрольная клетка или группа клеток могут быть получены от отдельного субъекта (например, человека или животного) до лечения субъекта агентом РНКи.

Уровень мРНК MAPT, который экспрессируется клеткой или группой клеток, может быть определен с использованием любого способа, известного в данной области техники для оценки экспрессии мРНК. В одном варианте осуществления, уровень экспрессии MAPT в образце определяют путем обнаружения транскрибируемого полинуклеотида или его части, например, мРНК гена MAPT. РНК можно экстрагировать из клеток с использованием методов выделения РНК, включая, например, экстракцию кислым фенолом/гуанидинизотиоцианатом (RNAzol B; Biogenesis), наборов для подготовки РНК RNeasy™ (Qiagen®) или PAXgene (PreAnalytix, Switzerland). Типовые форматы анализов, использующих гибридизацию рибонуклеиновой кислоты, включают ядерные анализы, ОТ-ПЦР, анализы защиты от РНКаз, нозерн-блоттинг, гибридизацию in situ и микроматричного анализа. Специфичные для цепи мРНК MAPT могут быть обнаружены с использованием способов количественной ОТ-ПЦР и/или капельной цифровой ПЦР, описанных, например, в Jiang, et al. *выше,* Lagier-Tourenne, et al., *выше* и Jiang, et al., *выше.* мРНК MAPT в кровотоке может быть обнаружена с использованием способов, описанных в WO 2012/177906, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, уровень экспрессии MAPT определяют с использованием зонда нуклеиновой кислоты. Термин «зонд», используемый в настоящем изобретении, относится к любой молекуле, которая способна избирательно связываться со специфической нуклеиновой кислотой или белком MAPT или их фрагментом. Зонды могут быть синтезированы специалистом в данной области техники или получены из соответствующих биологических препаратов. Зонды могут быть специально разработаны для маркировки. Примеры молекул, которые можно использовать в качестве зондов, включают, но не ограничены ими, РНК, ДНК, белки, антитела и органические молекулы.

Выделенную мРНК можно использовать в анализах гибридизации или амплификации, которые включают, но не ограничены ими, Саузерн- или Нозерн-анализ, анализ полимеразной цепной реакции (ПЦР) и матрицы зондов. Один из способов определения уровней мРНК включает контакт выделенной мРНК с молекулой нуклеиновой кислоты (зондом), которая может гибридизоваться с мРНК MAPT. В одном варианте осуществления, мРНК иммобилизуют на твердой поверхности и приводят в контакт с зондом, например, путем обработки выделенной мРНК на агарозном геле и переноса мРНК из геля на мембрану, такую как нитроцеллюлоза. В альтернативном варианте осуществления, зонд(ы) иммобилизуют на твердой поверхности, и мРНК контактирует с зондом(ами), например, в массиве генных чипов Affymetrix®. Специалист в данной области техники может легко адаптировать известные способы обнаружения мРНК для использования при определении уровня мРНК MAPT.

Альтернативный способ определения уровня экспрессии MAPT в образце включает процесс амплификации нуклеиновой кислоты или обратной транскриптазы (для получения кДНК), например, мРНК в образце, например, с помощью ОТ-ПЦР (экспериментальный вариант осуществления, изложенный в Mullis, 1987, патент США №

4,683,202), лигазной цепной реакции (Barany (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:189-193), самоподдерживающейся репликации последовательности (Guatelli et al. (1990) Proc. Natl, Acad. Sci. USA 87:1874-1878), системы амплификации транскрипции (Kwoh et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177), Q-бета-репликазы (Lizardi et al. (1988) Bio/Technology 6:1197), репликации по типу «катящегося кольца» (Lizardi et al., патент США № 5,854,033) или любого другого способа амплификации нуклеиновых кислот с последующим обнаружением амплифицированных молекул с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Эти схемы обнаружения особенно полезны для обнаружения молекул нуклеиновых кислот, если такие молекулы присутствуют в очень небольшом количестве. В конкретных аспектах описания, уровень экспрессии MAPT определяют с помощью количественной флуорогенной ОТ-ПЦР (*т. е.* системы TaqMan™), анализа люциферазы Dual-Glo® или другого признанного в данной области техники способа измерения экспрессии MAPT или уровня мРНК.

Уровень экспрессии мРНК MAPT можно отслеживать с помощью мембранного блоттинга (например, используемого в анализе гибридизации, такого как нозерн, саузерн, дот и подобные) или микролунок, пробирок для образцов, гелей, микроносителей или волокон (или любой твердой подложки, содержащей связанные нуклеиновые кислоты). См. патенты США №№ 5,770,722, 5,874,219, 5,744,305, 5,677,195 и 5,445,934, которые включены в настоящее описание посредством ссылки. Определение уровня экспрессии MAPT также может включать использование зондов нуклеиновых кислот в растворе.

В некоторых вариантах осуществления, уровень экспрессии мРНК оценивают с помощью анализов разветвленной ДНК (рДНК) или ПЦР в реальном времени (кПЦР). Применение этого способа ПЦР описано и проиллюстрировано в примерах, представленных в настоящем изобретении. Такие способы также можно использовать для обнаружения нуклеиновых кислот MAPT.

Уровень экспрессии Tau можно определить с использованием любого известного в данной области способа измерения уровней белка. Такие способы включают, например, электрофорез, капиллярный электрофорез, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), тонкослойную хроматографию (ТСХ), гипердиффузионную хроматографию, жидкостные или гелевые реакции преципитации, абсорбционную спектроскопию, колориметрические анализы, спектрофотометрические анализы, проточную цитометрию, иммунодиффузию (одинарную или двойную), иммуноэлектрофорез, вестерн-блоттинг, радиоиммуноанализ (RIA), твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), иммунофлуоресцентный анализ, электрохемилюминесцентный анализ и подобные. Такие анализы можно также использовать для обнаружения белков, указывающих на присутствие или репликацию Tau. Уровни Tau-белка можно измерить с помощью анализа in vitro, например, анализа, описанного в (Rubenstein et al. (2015) J. Neurotrauma 2015 Mar1: 32 (5):342-352; Lim et al. (2014) Comput Struct Biotechnol J. 2014;12(20-21):7-13).

Уровень смысловых или антисмысловых очагов и уровень белка с аберрантными

дипептидными повторами можно оценить с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая, например, флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH), иммуногистохимию и иммуноанализ (см., например, Jiang, et al. *выше*). В некоторых вариантах осуществления, эффективность способов по описанию при лечении заболевания, связанного с MAPT, оценивают по снижению уровня мРНК MAPT (например, по оценке образца CSF и/или образца плазмы для определения уровня MAPT, биопсии головного мозга или иным образом).

В некоторых вариантах осуществления способов по описанию, агент РНКи вводят субъекту таким образом, что агент РНКи доставляется в конкретный участок внутри субъекта. Ингибирование экспрессии MAPT можно оценить с помощью измерения уровня или изменения уровня мРНК MAPT (например, смысловой мРНК, антисмысловой мРНК, общей мРНК MAPT), Tau-белка (например, общего Tau-белка, Tau-белка дикого типа), смысловых очагов, антисмысловых очагов, белка с аберрантными дипептидными повторами в образце, полученном из определенного сайта внутри субъекта, например, клетки ЦНС. В некоторых вариантах осуществления, способы включают клинически значимое ингибирование экспрессии MAPT, например, как показано клинически значимым исходом после лечения субъекта агентом для снижения экспрессии MAPT, например, таким как стабилизация или ингибирование атрофии хвостатого отростка (например, по данным объемной МРТ (vMRI)), стабилизация или снижение уровней легкой цепи нейрофиламента (NfL) в образце CSF субъекта, снижение мРНК мутантного MAPT или расщепленного мутантного Tau, например, полноразмерной мутантной мРНК или белка MAPT и расщепленной мутантной мРНК или белка MAPT.

Используемые в настоящем изобретении термины «обнаружение или определение уровня анализируемого вещества» означают выполнение стадий для определения наличия материала, *например* белка, РНК. Используемые в настоящем изобретении способы обнаружения или определения включают обнаружение или определение уровня анализируемого вещества, который ниже уровня обнаружения для используемого способа.

IX. Способы лечения или профилактики заболеваний, связанных с MAPT

В настоящем описании также предлагаются способы применения агента РНКи по описанию или композиции, содержащей агент РНКи по описанию, для снижения или ингибирования экспрессии MAPT в клетке. Способы включают контакт клетки с дцРНК по описанию и сохранение клетки в течение времени, достаточного для деградации транскрипта мРНК гена MAPT, тем самым ингибируя экспрессию гена MAPT в клетке.

Кроме того, в настоящем описании также предлагаются способы применения агента РНКи по описанию или композиции, содержащей агент РНКи по описанию, для снижения уровня и/или ингибирования образования смысловых и антисмысловых фокусов в клетке. Способы включают контакт клетки с дцРНК по описанию, тем самым снижая уровень смысловых и антисмысловых фокусов MAPT в клетке.

Настоящее описание также предлагает способы применения агента РНКи по описанию или композиции, содержащей агент РНКи по описанию, для снижения уровня

и/или ингибирования образования белка с аберрантными дипептидными повторами в клетке. Способы включают контакт клетки с дцРНК по описанию, тем самым снижая уровень белка с аберрантным дипептидным повтором в клетке.

Снижение экспрессии генов, уровня смысловых и антисмысловых фокусов MAPT и/или белка с аберрантными дипептидными повторами можно оценить любыми способами, известными в данной области техники. например, снижение экспрессии MAPT можно определить путем определения уровня экспрессии мРНК MAPT с использованием способов, обычных для специалиста в данной области техники, например, нозерн-блоттинга, количественной ОТ-ПЦР; путем определения уровня белка MAPT с использованием способов, обычных для специалиста в данной области техники, таких как вестерн-блоттинг, иммунологические методы.

В способах по описанию, клетка может контактировать in vitro или *in vivo, m.e.* клетка может находиться внутри субъекта. Субъект может быть человеком. У субъекта может быть нарушение, связанное с MAPT. Нарушение, связанное с MAPT, может быть нейродегенеративным заболеванием. Нейродегенеративное заболевание субъекта может быть связано с аномалией Tau-белка, кодируемого геном MAPT. Аномалия Tau-белка, кодируемого геном MAPT, может привести к агрегации Tau в мозге субъекта.

Клеткой, подходящей для лечения с использованием способов по описанию, может быть любая клетка, которая экспрессирует ген MAPT. Клеткой, подходящей для использования в способах по описанию, может быть клетка млекопитающего, например, клетка примата (такая как клетка человека или клетка примата, отличного от человека, например, клетка обезьяны или клетка шимпанзе), клетка не примата (такая как клетка крысы или клетка мыши). В одном варианте осуществления, клетка представляет собой клетку человека, например, клетку ЦНС человека.

Экспрессия MAPT (например, по данным смысловой мРНК, антисмысловой мРНК, общей мРНК MAPT, общего Tau-белка) ингибируется в клетке приблизительно на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% относительно экспрессии в контрольной клетке. В некоторых вариантах осуществления, экспрессия MAPT ингибируется, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 90% или, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 95% относительно контрольного уровня.

В предпочтительных вариантах осуществления, экспрессия MAPT ингибируется в клетке, по меньшей мере на 30%. В конкретных вариантах осуществления, ингибирование экспрессии MAPT может снизить уровень Tau-белка в сыворотке субъекта, по меньшей мере на 30%.

Ингибирование, оцениваемое по смысловым или антисмысловым очагам и/или уровню белка с аберрантными дипептидными повторами) ингибируется в клетке, по меньшей мере на 20%, 30%, 40%, предпочтительно, по меньшей мере на 50%, 60%, 70%,

80%, 85%, 90% или 95% или ниже уровня обнаружения анализа.

Способы in vivo по описанию могут включать введение субъекту композиции, содержащей агент РНКи, где агент РНКи включает нуклеотидную последовательность, комплементарную, по меньшей мере части РНК транскрипта ген MAPT млекопитающего, подлежащего лечению. Когда организм, подлежащий лечению, представляет собой млекопитающее, такое как человек, композицию можно вводить любым способом, известным в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, внутрибрюшинный или парентеральный пути, включая внутричерепное (например, внутрижелудочковое, интрапаренхиматозное и интратекальное), внутривенное, внутримышечное, интравитреальное, подкожное, чрескожное, воздушное (аэрозольное), назальное, ректальное и местное (включая трансбуккальное и сублингвальное) введение. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят путем подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят путем интратекальной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления, введение осуществляется *посредством* инъекции депо. Инъекция депо может высвобождать агент РНКи постоянным образом в течение длительного периода времени. Таким образом, инъекция депо может снизить частоту дозирования, необходимую для получения желаемого эффекта, например, желаемого ингибирования MAPT или терапевтического или профилактического эффекта. Инъекция депо также может обеспечить более стабильные концентрации в сыворотке. Инъекции депо могут включать подкожные инъекции или внутримышечные инъекции. В предпочтительных вариантах осуществления, инъекция депо представляет собой подкожную инъекцию.

В некоторых вариантах осуществления, введение осуществляется *с помощью* помпы. Помпа может быть внешней помпой или помпой, имплантированной хирургическим путем. В некоторых вариантах осуществления, помпа представляет собой подкожно имплантированную осмотическую помпу. В других вариантах осуществления, помпа представляет собой инфузионную помпу. Инфузионную помпу можно использовать для внутричерепных, внутривенных, подкожных, артериальных или эпидуральных инфузий. В предпочтительных вариантах осуществления, инфузионная помпа представляет собой подкожную инфузионную помпу. В других вариантах осуществления, помпа представляет собой имплантированную хирургическим путем помпу, которая доставляет агент РНКи в ЦНС.

Способ введения может быть выбран в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, и в зависимости от обрабатываемой области. Путь и место введения могут быть выбраны для улучшения таргетирования.

В одном аспекте, настоящее описание также предлагает способы ингибирования экспрессии гена MAPT у млекопитающего. Способы включают введение млекопитающему композиции, содержащей дцРНК, таргетирующую ген MAPT в клетке

млекопитающего, тем самым ингибируя экспрессию гена MAPT в клетке. Снижение экспрессии гена можно оценить любыми способами, известными в данной области техники, а также способами, *например* кОТ-ПЦР, описанными в настоящем изобретении. Снижение продуцирования белка можно оценить любыми способами, известными в данной области техники, и способами, например, ELISA, описанными в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления, образец биопсии ЦНС или образец спинномозговой жидкости (CSF) служит тканевым материалом для мониторинга снижения экспрессии гена MAPT или белка (или, соответственно, прокси).

Настоящее описание дополнительно предлагает способы лечения нуждающегося в этом субъекта. Способы лечения по описанию включают введение агента РНКи по настоящему изобретению субъекту, например, субъекту, которому будет полезно ингибирование экспрессии MAPT, например, у субъекта, имеющего миссенс-мутации и/или делеционные мутации в гене MAPT, в терапевтически эффективном количестве агента РНКи, таргетирующего ген MAPT, или в фармацевтической композиции, содержащей агент РНКи, нацеленный на ген MAPT.

Кроме того, в настоящем изобретении предложены способы профилактики, лечения или ингибирования прогрессирования заболевания или нарушения, связанного с MAPT (например, болезни Альцгеймера, FTD, PSP или другой таупатии) у субъекта. Способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества любого агента РНКи, *например* агентов дцРНК, или фармацевтической композиции, представленной в настоящем изобретении, тем самым предотвращая, леча или ингибируя прогрессирование заболевания или нарушения, связанного с MAPT, у субъекта. Заболевание или нарушение, связанное с MAPT, которое можно предотвратить с помощью способа по настоящему изобретению, может быть связано с аномалией Тау-белка, кодируемого геном MAPT. Аномалия Тау-белка, кодируемого геном MAPT, приводит к агрегации Тау в мозге субъекта. Субъект может быть человеком. Введение агента дцРНК по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по описанию может вызывать снижение агрегации Тау в головном мозге субъекта.

Агент РНКи по описанию можно вводить как «свободный агент РНКи». Свободный агент РНКи вводят в отсутствие фармацевтической композиции. Голый агент РНКи может находиться в подходящем буферном растворе. Буферный раствор может содержать ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат или любую их комбинацию. В одном варианте осуществления, буферный раствор представляет собой забуференный фосфатом солевой раствор (PBS). pH и осмолярность буферного раствора, содержащего агент РНКи, можно регулировать таким образом, чтобы он подходил для введения субъекту.

Альтернативно, агент РНКи по настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтической композиции, такой как липосомный состав дцРНК.

Субъектами, которые выиграют от снижения или ингибирования экспрессии гена MAPT, являются такие, у кого есть заболевание, связанное с MAPT. Типовые заболевания,

связанные с MAPT, включают, но не ограничены ими, таупатию, болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию (FTD), поведенческий вариант лобно-височной деменции (bvFTD), не беглый вариант первично-прогрессирующей афазии (nfvPPA), первично-прогрессирующую афазию - семантическую (PPA-S), первично-прогрессирующую афазию - логопеническая (PPA-L), лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с хромосомой 17 (FTDP-17), болезнь Пика (PiD), болезнь, характеризующуюся появлением аргирофильных зерен (AGD), множественную системную таупатию с пресенильной деменцией (MCTP), таупатию белого вещества с глобулярными глиальными включениями (FTLD с GGI), FTLD с мутациями MAPT, деменцию нейрофибриллярных клубков (NFT), FTD с заболеванием моторных нейронов, боковой амиотрофический склероз (ALS), кортико-базальный синдром (CBS), кортико-базальную дегенерацию (CBD), прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), болезнь Паркинсона, постэнцефалитический паркинсонизм, болезнь Нимана-Пика, болезнь Хантингтона, миотоническую дистрофию 1 типа и синдром Дауна (DS).

В описании также представлены способы применения агента РНКи или его фармацевтической композиции, например, для лечения субъекта, у которого было бы полезно снижение или ингибирование экспрессии MAPT, например, у субъекта, имеющего нарушение, связанное с MAPT, в комбинации с другими фармацевтическими агентами или другими терапевтическими методами, например, с известными фармацевтическими агентами или известными терапевтическими методами, такими как, например, те, которые в настоящее время используются для лечения этих нарушений. например, в некоторых вариантах осуществления, агент РНКи, таргетирующий MAPT, вводят в комбинации, например, с агентом, пригодным для лечения нарушения, связанного с MAPT, как описано в другом месте в настоящем изобретении или как известно в данной области техники. например, дополнительные агенты, подходящие для лечения субъекта, у которого было бы полезно снижение экспрессии MAPT, например, субъекта, страдающего нарушением, связанным с MAPT, могут включать агенты, используемые в настоящее время для лечения симптомов заболеваний, связанных с MAPT. Агент РНКи и дополнительные терапевтические агенты можно вводить одновременно или в одной и той же комбинации, например, интратекально, или дополнительный терапевтический агент можно вводить как часть отдельной композиции или в разное время, или другим способом, известным в данной области техники или как описано в настоящем изобретении.

Примеры дополнительных терапевтических агентов включают, например, ингибитор моноамина, например, тетрабеназин (Ксеназин), дейтетрабеназин (Аустедо) и резерпин, противосудорожный агент, например, вальпроевую кислоту (Депакот, Депакен, Депакон) и клоназепам (Клонопин), антипсихотический агент, например, рисперидон (Риспердал) и галоперидол (Галдол), и антидепрессант, *например* пароксетин (Паксил).

В одном варианте осуществления, способ включает введение описанной в настоящем изобретении композиции таким образом, чтобы экспрессия гена-мишени

MAPT была снижена, по меньшей мере в течение одного месяца. В предпочтительных вариантах осуществления, экспрессия снижается, по меньшей мере в течение 2 месяцев, 3 месяцев или 6 месяцев.

Предпочтительно агенты РНКи, применимые для способов и композиций, представленных в настоящем изобретении, специфически таргетируют РНК (первичные или процессированные) гена-мишени MAPT. Композиции и способы ингибирования экспрессии этих генов с использованием агентов РНКи можно приготовить и осуществить, как описано в настоящем изобретении.

Введение дцРНК в соответствии со способами по описанию может привести к уменьшению тяжести, признаков, симптомов или маркеров таких заболеваний или нарушений у пациента с нарушением, связанным с MAPT. Под «снижением» в данном контексте подразумевается статистически значимое или клинически значимое снижение такого уровня. Снижение может составлять, например, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно 95% или приблизительно 100% относительно контрольного уровня. Эффективность лечения или профилактики заболевания можно оценить, например, путем измерения прогрессирования заболевания, ремиссии заболевания, тяжести симптомов, уменьшения боли, качества жизни, дозы лекарственного средства, необходимой для поддержания эффекта лечения, уровня маркера заболевания или любого другого измеримого параметра, подходящего для данного заболевания, которое лечится или является объектом профилактики. Специалист в данной области техники вполне может контролировать эффективность лечения или профилактики путем измерения любого из таких параметров или любой комбинации параметров. например, эффективность лечения нарушения, связанного с MAPT, можно оценить, например, путем периодического наблюдения за состоянием субъекта. Сравнение более поздних показаний с первоначальными показаниями дает врачу представление об эффективности лечения. Специалист в данной области техники вполне может контролировать эффективность лечения или профилактики путем измерения любого из таких параметров или любой комбинации параметров. В связи с введением агента РНКи, таргетирующего MAPT, или

его фармацевтической композиции, «эффективный против» нарушения, связанного с MAPT, указывает на то, что введение клинически приемлемым образом приводит к положительному эффекту, по меньшей мере для статистически значимой части пациентов, такому как улучшение симптомов, излечение, снижение заболевания, продление жизни, улучшение качества жизни или другой эффект, обычно признанный положительным врачами, знакомыми с лечением нарушений, связанных с MAPT, и связанных с ними причин.

Лечебный или профилактический эффект очевиден, когда имеет место статистически значимое улучшение одного или нескольких параметров состояния болезни или отсутствие ухудшения или развития симптомов, которые в противном случае можно было бы ожидать. например, благоприятное изменение измеримого параметра заболевания, по меньшей мере на 10%, предпочтительно, по меньшей мере на 20%, 30%, 40%, 50% или более, может свидетельствовать об эффективном лечении. Эффективность данного лекарственного агента РНКи или состава этого лекарственного средства также можно оценить с использованием экспериментальной модели данного заболевания на животных, как известно в данной области техники. При использовании экспериментальной модели на животных, эффективность лечения подтверждается, когда наблюдается статистически значимое снижение маркера или симптома.

Альтернативно, эффективность может быть измерена по снижению тяжести заболевания, как это определено специалистом в области диагностики, на основании клинически принятой шкалы оценки тяжести заболевания. Любое положительное изменение, приводящее, например, к уменьшению тяжести заболевания, измеренному с использованием соответствующей шкалы, представляет собой адекватное лечение с использованием агента РНКи или состава агента РНКи, как описано в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления, субъектам можно вводить терапевтическое количество дцРНК, такое как от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг. В других вариантах осуществления, субъектам можно вводить терапевтическое количество дцРНК, такое как от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 500 мг/кг. В еще других вариантах осуществления, субъектам можно вводить терапевтическое количество дцРНК приблизительно 500 мг/кг или более.

Агент РНКи можно вводить интратекально, *путем* интравитреальной инъекции или путем внутривенной инфузии в течение определенного периода времени на регулярной основе. В некоторых вариантах осуществления, после начальной схемы лечения, лечение можно проводить реже. Введение агента РНКи может снизить уровни MAPT, например, в клетке, ткани, крови, образце CSF или другом компартменте пациента. В одном варианте осуществления, введение агента РНКи может снизить уровни MAPT, например, в клетке, ткани, крови, образце CSF или другом компартменте пациента, по меньшей мерепо меньшей мере приблизительно на 25%, например, приблизительно на 25%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%,

приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 90% или приблизительно на 95% относительно контрольного уровня.

Перед введением полной дозы агента РНКи пациентам можно вводить меньшую дозу, такую как реакция на 5% инфузию, и контролировать побочные эффекты, такие как аллергическая реакция. В другом примере, пациента можно наблюдать на предмет нежелательных иммуностимулирующих эффектов, таких как повышенные уровни цитокинов (например, TNF-альфа или INF-альфа).

Альтернативно, агент РНКи можно вводить подкожно, *т.е.* посредством подкожной инъекции. Для доставки субъекту желаемой, например, месячной дозы агента РНКи можно использовать одну или несколько инъекций. Инъекции можно повторять в течение определенного периода времени. Введение можно повторять на регулярной основе. В некоторых вариантах осуществления, после начальной схемы лечения, лечение можно проводить реже. Схема с повторными дозами может включать введение терапевтического количества агента РНКи на регулярной основе, например, ежемесячно или до одного раза в квартал, два раза в год, один раз в год. В некоторых вариантах осуществления, агент РНКи вводят приблизительно от одного раза в месяц до приблизительно одного раза в квартал (*т.е.* приблизительно раз в три месяца).

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится настоящее изобретение. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, что описаны в настоящем изобретении, могут использоваться на практике или при тестировании агентов РНКи и способов, представленных в изобретении, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем изобретении, полностью включены посредством ссылки. В случае конфликта, настоящая спецификация, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Неофициальный перечень последовательностей прилагается к настоящему документу и является частью поданной спецификации.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Конструирование, синтез, отбор и оценка in vitro агента РНКи

В этом примере описаны способы конструирования, синтеза, отбора и оценки in vitro агентов РНКи МАРТ.

Источник реагентов

Если источник реагента конкретно не указан в настоящем изобретении, такой реагент может быть получен от любого поставщика реагентов для молекулярной биологии со стандартом качества/чистоты для применения в молекулярной биологии.

Биоинформатика

мРНКи, таргетирующие транскрипты MAPT человека (Тау-белок, ассоциированный с микротрубочками (MAPT) человека (Homo sapiens), вариант транскрипта 4, мРНК, NCBI refseqID NM_016841.4; NCBI GeneID: 4137, и Тау-белок, ассоциированный с микротрубочками (MAPT) человека (Homo sapiens), вариант транскрипта 2, мРНК, NCBI refseqID NM_005910.6; NCBI GeneID: 4137) конструируют с использованием пользовательских скриптов R и Python. NM_016841.4 мРНК человека имеет длину 5544 оснований. NM_005910.6 мРНК человека имеет длину 5639 оснований.

Подробные списки нуклеотидных последовательностей не модифицированных смысловых и антисмысловых цепей MAPT, таргетирующих транскрипт MAPT человека, показаны в таблицах 3-5, 16, 18, 20, 22, 25 и 27. Подробные списки нуклеотидных последовательностей модифицированных смысловых и антисмысловых цепей MAPT, таргетирующих транскрипт MAPT человека, показаны в таблицах 6-8, 17, 19, 21, 23, 26 и 28.

кРНКи, таргетирующие транскрипт MAPT мыши (Тау-белок, ассоциированный с микротрубочками Mus musculus (Mapt), мРНК, NCBI refseqID NM_001038609; NCBI GeneID: 17762), конструируют с использованием пользовательских скриптов R и Python. NM_001038609.2 мРНК мыши имеет длину 5396 оснований.

кРНКи, таргетирующие транскрипт MAPT макака (Тау-белок, ассоциированный с микротрубочками Macaca fascicularis (MAPT), вариант транскрипта X13, NCBI refseqID XM_005584540.1; NCBI GeneID: 102119414), конструируют с использованием пользовательских скриптов R и Python. XM_005584540.1 мРНК мыши имеет длину 5790 оснований.

Подробные списки нуклеотидных последовательностей не модифицированных смысловых и антисмысловых цепей MAPT, таргетирующих транскрипт MAPT мыши, показаны в Таблице 12. Подробные списки модифицированных смысловых и антисмысловых нуклеотидных последовательностей MAPT, таргетирующих транскрипт MAPT мыши, показаны в Таблице 13.

Следует понимать, что во всей заявке имя дуплекса без десятичного знака эквивалентно имени дуплекса с десятичным знаком, которое просто ссылается на номер партии дуплекса. например, AD-523561 эквивалентен AD-523561.1.

Скрининг in vitro *в клетках* BE(2)-C *и* Neuro-2a

i. *Культура клеток и трансфекции:*

BE(2)-C (ATCC) трансфицируют добавлением 5 мкл Opti-MEM плюс 0,1 мкл липофектамина RNAimax на лунку (Invitrogen, Carlsbad CA, кат. № 13778-150) к 5 мкл дуплексов кРНКи на лунку, с 4 повторами каждого дуплекса кРНКи в 384-луночном планшете, и инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем к смеси кРНКи добавляют 40 мкл смеси 1:1 среды Minimum Essential Medium и среды F12 Medium (ThermoFisher), содержащей ~$5x10^3$ клеток. Клетки инкубируют в течение 24 часов перед очисткой РНК. Результаты скрининга агентов дцРНК, перечисленных в таблицах 3-8 и 12-13, в клетках BE(2)-C показаны в таблицах 9-11 и таблице 14, соответственно. Для

скрининга 1, показанного в таблице 9, проводят четыре эксперимента с дозами 50 нМ, 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ. Для скринингов 2-3, показанных в таблицах 10-11, проводят три эксперимента с дозами 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ. Для скрининга 4, показанного в таблице 14, проводят два эксперимента с дозами 10 нМ и 0,1 нМ. Результаты скрининга агентов дцРНК для скрининга 5-8, перечисленных в таблицах 16-23, в клетках BE(2)-C показаны в таблице 24. Для скринингов 5-8 проводят три эксперимента с дозами 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ.

Neuro-2a (ATCC) трансфицируют, добавляя 5 мкл Opti-MEM плюс 0,1 мкл липофектамина RNAimax на лунку (Invitrogen, Carlsbad CA, кат. № 13778-150) к 5 мкл дуплексов кРНКи на лунку, с 4 повторами каждого дуплекса кРНКи в 384-луночном планшете, и инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем к смеси мРНКи добавляют 40 мкл среды Minimum Essential Medium (ThermoFisher), содержащей ~$5x10^3$ клеток. Клетки инкубируют в течение 24 часов перед очисткой РНК. Результаты скрининга агентов дцРНК, перечисленных в таблицах 12-13, в клетках Neuro-2a (мыши), показаны в таблице 15. Для скрининга 4, показанного в таблице 15, проводят эксперименты с двумя дозами при 10 нМ и 0,1 нМ.

ii. *Выделение общей РНК с использованием набора для выделения мРНК* DYNABEADS:

РНК выделяют с использованием автоматизированного протокола на платформе BioTek-EL406 с использованием DYNABEAD (Invitrogen, кат. № 61012). Коротко, в планшет с клетками добавляют 70 мкл лизирующего/связывающего буфера и 10 мкл лизирующего буфера, содержащего 3 мкл магнитных микроносителей. Планшеты инкубируют на электромагнитном шейкере в течение 10 минут при комнатной температуре, затем собирают магнитные микроносители и удаляют супернатант. Связанную с микроносителями РНК затем промывают 2 раза 150 мкл промывочного буфера A и один раз промывочным буфером B. Затем гранулы промывают 150 мкл элюирующего буфера, снова собирают и удаляют надосадочную жидкость.

iii. *Синтез кДНК с использованием набора* ABI High capacity cDNA reverse transcription kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, *кат. № 4368813):*

Десять мкл мастер-микса, содержащего 1 мкл 10X буфера, 0,4 мкл 25X dNTP, 1 мкл 10x случайных праймеров, 0,5 мкл обратной транскриптазы, 0,5 мкл ингибитора РНКазы и 6,6 мкл H2O на реакцию добавляют к выделенной выше РНК. Планшеты герметично закрывают, перемешивают и инкубируют на электромагнитном шейкере в течение 10 минут при комнатной температуре, затем 2 часа при 37°C.

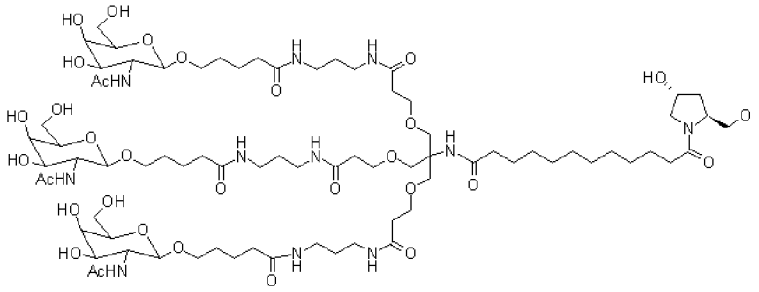
iv. *ПЦР в реальном времени:*

Два мкл кДНК и 5 мкл мастер-микса зонда Lightcycler 480 (Roche кат. № 04887301001) добавляют либо к 0,5 мкл зонда TaqMan GAPDH человека (4326317E), либо к 0,5 мкл зонда MAPT человека (hs00902194_m1, Thermo), либо к 0,5 мкл зонда GAPDH TaqMan мыши (4352339E) и 0,5 мкл зонда MAPT мыши (Mm00521988_m1, Thermo) на лунку в 384-луночных планшетах (Roche, кат. № 04887301001). ПЦР в реальном времени

проводят в системе ПЦР в реальном времени LightCycler480 (Roche). Каждый дуплекс тестируют, по меньшей мере два раза, и данные нормализуют к клеткам, трансфицированным не таргетной контрольной мРНКи. Для расчета относительного кратного изменения, данные в реальном времени анализируют с использованием способа ΔΔCt и нормализуют к анализам, проведенным с клетками, трансфицированными не таргетной контрольной мРНКи.

Таблица 2. Сокращения нуклеотидных мономеров, используемые в представлении последовательности нуклеиновых кислот. Понятно, что эти мономеры, когда они присутствуют в олигонуклеотиде, взаимно связаны 5'-3'-фосфодиэфирными связями, и понятно, что когда нуклеотид содержит 2'-фтор модификацию, то фтор заменяет гидрокси в этом положение в исходном нуклеотиде (т.е. это 2'-дезокси-2'-фторнуклеотид).

Сокращение	**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
As	аденозин-3'-фосфоротиоат
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
Cs	цитидин-3'-фосфоротиоат
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
Gs	гуанозин-3'-фосфоротиоат
T	5'-метилуридин-3'-фосфат
Tf	2'-фтор-5-метилуридин-3'-фосфат
Tfs	2'-фтор-5-метилуридин-3'-фосфоротиоат
Ts	5-метилуридин-3'-фосфоротиоат
U	уридин-3'-фосфат
Uf	2'-фторуридин-3'-фосфат

Сокращение	**Нуклеотид(ы)**
Ufs	2'-фторуридин-3'-фосфоротиоат
Us	уридин-3'-фосфоротиоат
N	любой нуклеотид, модифицированный или не модифицированный
a	2'-O-метиладенозин-3'-фосфат
as	2'-O-метиладенозин-3'-фосфоротиоат
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
s	фосфортиоатная связь
L96	N-[трис(GalNAc-алкил)-амидодеканоил)]-4-гидроксипролинол Hyp-(GalNAc-алкил)3  $C_{78}H_{138}N_{11}O_{31}$ Exact Mass: 1724.9560 Mol. Wt.: 1725.9854
Y34	2-гидроксиметил-тетрагидрофуран-4-метокси-3-фосфат (2'-OMe фураноза с удаленным азотистым основанием)
Y44	инвертированная ДНК с удаленным азотистым основанием (2-гидроксиметилтетрагидрофуран-5-фосфат)
(Agn)	аденозингликолевая нуклеиновая кислота (GNA)
(Cgn)	цитидингликолевая нуклеиновая кислота (GNA)
(Ggn)	гуанозингликолевая нуклеиновая кислота (GNA)
(Tgn)	S-изомер тимидингликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
P	фосфат
VP	винил-фосфонат

Сокращение	Нуклеотид(ы)
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-3’-фосфат
dTs	2’-дезокситимидин-3’-фосфоротиоат
dU	2’-дезоксиуридин
dUs	2’-дезоксиуридин-3’-фосфоротиоат
(Ahd)	2'-O-гексадецил-аденозин-3'-фосфат
(Ahds)	2'-O-гексадецил-аденозин-3'-фосфоротиоат
(Chd)	2'-O-гексадецилцитидин-3'-фосфат
(Chds)	2'-O-гексадецилцитидин-3'-фосфоротиоат
(Ghd)	2'-O-гексадецилгуанозин-3'-фосфат
(Ghds)	2'-O-гексадецилгуанозин-3'-фосфоротиоат
(Uhd)	2'-O-гексадецилуридин-3'-фосфат
(Uhds)	2'-O-гексадецилуридин-3'-фосфоротиоат

Таблица 3. Не модифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 1

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
AD-523799.1	AUAGUCUACAAACCAGUUGAA	13	NM_016841.4_977-997_C21U_s	977-997	UUCAACUGGUUUGUAGACUAUUU	88	NM_016841.4_975-997_G1A_as	975-997
AD-523802.1	GUCUACAAACCAGUUGACCUA	14	NM_016841.4_980-1000_G21U_s	980-1000	UAGGUCAACUGGUUUGUAGACUA	89	NM_016841.4_978-1000_C1A_as	978-1000

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
AD-523795.1	GCAAAUAGUCUACAAACCAGA	15	NM_016841.4_973-993_s	973-993	UCUGGUUUGUAGACUAUUUGCAC	90	NM_016841.4_971-993_as	971-993
AD-523810.1	ACCAGUUGACCUGAGCAAGGA	16	NM_016841.4_988-1008_s	988-1008	UCCUUGCUCAGGUCAACUGGUUU	91	NM_016841.4_986-1008_as	986-1008
AD-523809.1	AACCAGUUGACCUGAGCAAGA	17	NM_016841.4_987-1007_G21U_s	987-1007	UCUUGCUCAGGUCAACUGGUUUG	92	NM_016841.4_985-1007_C1A_as	985-1007
AD-1019331.1	UGCAAAUAGUCUACAAACCAA	18	NM_016841.4_972-992_G21U_s	972-992	UUGGUUUGUAGACUAUUUGCACA	93	NM_005910.5_1237-1259_C1U_as	970-992
AD-523801.1	AGUCUACAAACCAGUUGACCA	19	NM_016841.4_979-999_s	979-999	UGGUCAACUGGUUUGUAGACUAU	94	NM_016841.4_977-999_as	977-999
AD-523823.1	AGCAAGGUGACCUCCAAGUGA	20	NM_016841.4_1001-1021_s	1001-1021	UCACUUGGAGGUCACCUUGCUCA	95	NM_016841.4_999-1021_as	999-1021
AD-523798.1	AAUAGUCUACAAACCAGUUGA	21	NM_016841.4_976-996_A21U_s	976-996	UCAACUGGUUUGUAGACUAUUUG	96	NM_016841.4_974-996_U1A_as	974-996
AD-523816.1	UGACCUGAGCAAGGUGACCUA	22	NM_016841.4_994-1014_C21U_s	994-1014	UAGGUCACCUUGCUCAGGUCAAC	97	NM_016841.4_992-1014_G1A_as	992-1014
AD-	GCAAGGUGAC	23	NM_016841	1002-	UACACUUGG	98	NM_016841	1000-

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
523824.1	CUCCAAGUGUA		.4_1002-1022_G21U_s	1022	AGGUCACCUUGCUC		.4_1000-1022_C1A_as	1022
AD-523800.1	UAGUCUACAAACCAGUUGACA	24	NM_016841.4_978-998_C21U_s	978-998	UGUCAACUGGUUUGUAGACUAUU	99	NM_016841.4_976-998_G1A_as	976-998
AD-523796.1	CAAAUAGUCUACAAACCAGUA	25	NM_016841.4_974-994_s	974-994	UACUGGUUUGUAGACUAUUUGCA	100	NM_016841.4_972-994_as	972-994
AD-523803.1	UCUACAAACCAGUUGACCUGA	26	NM_016841.4_981-1001_A21U_s	981-1001	UCAGGUCAACUGGUUUGUAGACU	101	NM_016841.4_979-1001_U1A_as	979-1001
AD-523817.1	GACCUGAGCAAGGUGACCUCA	27	NM_016841.4_995-1015_C21U_s	995-1015	UGAGGUCACCUUGCUCAGGUCAA	102	NM_016841.4_993-1015_G1A_as	993-1015
AD-523825.1	CAAGGUGACCUCCAAGUGUGA	28	NM_016841.4_1003-1023_G21U_s	1003-1023	UCACACUUGGAGGUCACCUUGCU	103	NM_016841.4_1001-1023_C1A_as	1001-1023
AD-523811.1	CCAGUUGACCUGAGCAAGGUA	29	NM_016841.4_989-1009_G21U_s	989-1009	UACCUUGCUCAGGUCAACUGGUU	104	NM_016841.4_987-1009_C1A_as	987-1009
AD-523854.1	GGCAACAUCCAUCAUAAACCA	30	NM_016841.4_1031-1051_A21U	1031-1051	UGGUUUAUGAUGGAUGUUGCCUA	105	NM_016841.4_1029-1051_U1A_	1029-1051

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
			_s				as	
AD-523797.1	AAAUAGUCUACAAACCAGUUA	31	NM_016841.4_975-995_G21U_s	975-995	UAACUGGUUUGUAGACUAUUUGC	106	NM_016841.4_973-995_C1A_as	973-995
AD-523805.1	UACAAACCAGUUGACCUGAGA	32	NM_016841.4_983-1003_C21U_s	983-1003	UCUCAGGUCAACUGGUUUGUAGA	107	NM_016841.4_981-1003_G1A_as	981-1003
AD-523814.1	GUUGACCUGAGCAAGGUGACA	33	NM_016841.4_992-1012_C21U_s	992-1012	UGUCACCUUGCUCAGGUCAACUG	108	NM_016841.4_990-1012_G1A_as	990-1012
AD-523804.1	CUACAAACCAGUUGACCUGAA	34	NM_016841.4_982-1002_G21U_s	982-1002	UUCAGGUCAACUGGUUUGUAGAC	109	NM_016841.4_980-1002_C1A_as	980-1002
AD-1019356.1	GUGUGCAAAUAGUCUACAAAA	35	NM_005910.5_1236-1256_C21A_s	1236-1256	UUUUGUAGACUAUUUGCACACUG	110	NM_005910.5_1234-1256_G1U_as	1234-1256
AD-523846.1	GCUCAUUAGGCAACAUCCAUA	36	NM_016841.4_1023-1043_C21U_s	1023-1043	UAUGGAUGUUGCCUAAUGAGCCA	111	NM_016841.4_1021-1043_G1A_as	1021-1043
AD-523808.1	AAACCAGUUGACCUGAGCAAA	37	NM_016841.4_986-1006_G21U_s	986-1006	UUUGCUCAGGUCAACUGGUUUGU	112	NM_016841.4_984-1006_C1A_as	984-1006

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
AD-523835.1	CCAAGUGUGGCUCAUUAGGCA	38	NM_016841.4_1014-1034_A21U_s	1014-1034	UGCCUAAUGAGCCACACUUGGAG	113	NM_016841.4_1012-1034_U1A_as	1012-1034
AD-1019357.1	UGUGCAAAUAGUCUACAAACA	39	NM_005910.5_1237-1257_C21A_s	1237-1257	UGUUUGUAGACUAUUUGCACACU	114	NM_005910.5_1235-1257_G1U_as	1235-1257
AD-523853.1	AGGCAACAUCCAUCAUAAACA	40	NM_016841.4_1030-1050_C21U_s	1030-1050	UGUUUAUGAUGGAUGUUGCCUAA	115	NM_016841.4_1028-1050_G1A_as	1028-1050
AD-523819.1	CCUGAGCAAGGUGACCUCCAA	41	NM_016841.4_997-1017_A21U_s	997-1017	UUGGAGGUCACCUUGCUCAGGUC	116	NM_016841.4_995-1017_U1A_as	995-1017
AD-523830.1	GACCUCCAAGUGUGGCUCAUA	42	NM_016841.4_1009-1029_s	1009-1029	UAUGAGCCACACUUGGAGGUCAC	117	NM_016841.4_1007-1029_as	1007-1029
AD-523834.1	UCCAAGUGUGGCUCAUUAGGA	43	NM_016841.4_1013-1033_C21U_s	1013-1033	UCCUAAUGAGCCACACUUGGAGG	118	NM_016841.4_1011-1033_G1A_as	1011-1033
AD-523850.1	AUUAGGCAACAUCCAUCAUAA	44	NM_016841.4_1027-1047_A21U_s	1027-1047	UUAUGAUGGAUGUUGCCUAAUGA	119	NM_016841.4_1025-1047_U1A_as	1025-1047
AD-523820.	CUGAGCAAGGUGACCUCCAA	45	NM_016841.4_998-	998-1018	UUUGGAGGUCACCUUGCUC	120	NM_016841.4_996-	996-1018

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
1	A		1018_G21U_s		AGGU		1018_C1A_as	
AD-523849.1	CAUUAGGCAACAUCCAUCAUA	46	NM_016841.4_1026-1046_A21U_s	1026-1046	UAUGAUGGAUGUUGCCUAAUGAG	121	NM_016841.4_1024-1046_U1A_as	1024-1046
AD-523845.1	GGCUCAUUAGGCAACAUCCAA	47	NM_016841.4_1022-1042_s	1022-1042	UUGGAUGUUGCCUAAUGAGCCAC	122	NM_016841.4_1020-1042_as	1020-1042
AD-393758.3	AGUGUGCAAAUAGUCUACAAA	48	NM_001038609.2_1065-1085_G21U_s	1065-1085	UUUGUAGACUAUUUGCACACUGC	123	NM_001038609.2_1063-1085_C1A_as	1063-1085
AD-523848.1	UCAUUAGGCAACAUCCAUCAA	49	NM_016841.4_1025-1045_s	1025-1045	UUGAUGGAUGUUGCCUAAUGAGC	124	NM_016841.4_1023-1045_as	1023-1045
AD-523840.1	AGUGUGGCUCAUUAGGCAACA	50	NM_016841.4_1017-1037_A21U_s	1017-1037	UGUUGCCUAAUGAGCCACACUUG	125	NM_016841.4_1015-1037_U1A_as	1015-1037
AD-523828.1	GGUGACCUCCAAGUGUGGCUA	51	NM_016841.4_1006-1026_C21U_s	1006-1026	UAGCCACACUUGGAGGUCACCUU	126	NM_016841.4_1004-1026_G1A_as	1004-1026
AD-523822.1	GAGCAAGGUGACCUCCAAGUA	52	NM_016841.4_1000-1020_G21U_s	1000-1020	UACUUGGAGGUCACCUUGCUCAG	127	NM_016841.4_998-1020_C1A_as	998-1020
AD-	ACAAACCAGU	53	NM_016841	984-	UGCUCAGGUC	128	NM_016841	982-

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
523806.1	UGACCUGAGCA		.4_984-1004_A21U_s	1004	AACUGGUUUGUAG		.4_982-1004_U1A_as	1004
AD-523831.1	ACCUCCAAGUGUGGCUCAUUA	54	NM_016841.4_1010-1030_A21U_s	1010-1030	UAAUGAGCCACACUUGGAGGUCA	129	NM_016841.4_1008-1030_U1A_as	1008-1030
AD-393757.1	CAGUGUGCAAAUAGUCUACAA	55	NM_001038609.2_1064-1084_s	1064-1084	UUGUAGACUAUUUGCACACUGCC	130	NM_001038609.2_1062-1084_as	1062-1084
AD-523839.1	AAGUGUGGCUCAUUAGGCAAA	56	NM_016841.4_1016-1036_C21U_s	1016-1036	UUUGCCUAAUGAGCCACACUUGG	131	NM_016841.4_1014-1036_G1A_as	1014-1036
AD-523815.1	UUGACCUGAGCAAGGUGACCA	57	NM_016841.4_993-1013_s	993-1013	UGGUCACCUUGCUCAGGUCAACU	132	NM_016841.4_991-1013_as	991-1013
AD-523856.1	CAACAUCCAUCAUAAACCAGA	58	NM_016841.4_1033-1053_G21U_s	1033-1053	UCUGGUUUAUGAUGGAUGUUGCC	133	NM_016841.4_1031-1053_C1A_as	1031-1053
AD-1019330.1	GUGCAAAUAGUCUACAAACCA	59	NM_016841.4_971-991_A21U_s	971-991	UGGUUUGUAGACUAUUUGCACAC	134	NM_005910.5_1236-1258_as	969-971
AD-523829.1	UGACCUCCAAGUGUGGCUCAA	60	NM_016841.4_1008-1028_s	1008-1028	UUGAGCCACACUUGGAGGUCACC	135	NM_016841.4_1006-1028_as	1006-1028
AD-	GCAACAUCCA	61	NM_016841	1032-	UUGGUUUAU	136	NM_016841	1030-

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
523855.1	UCAUAAACCAA		.4_1032-1052_G21U_s	1052	GAUGGAUGUUGCCU		.4_1030-1052_C1A_as	1052
AD-523836.1	CAAGUGUGGCUCAUUAGGCAA	62	NM_016841.4_1015-1035_A21U_s	1015-1035	UUGCCUAAUGAGCCACACUUGGA	137	NM_016841.4_1013-1035_U1A_as	1013-1035
AD-1019329.1	GCAGUGUGCAAAUAGUCUACA	63	NM_001038609.2_1063-1083_s	1063-1083	UGUAGACUAUUUGCACACUGCCG	138	NM_005910.5_1231-1253_as	1061-1083
AD-523843.1	GUGGCUCAUUAGGCAACAUCA	64	NM_016841.4_1020-1040_C21U_s	1020-1040	UGAUGUUGCCUAAUGAGCCACAC	139	NM_016841.4_1018-1040_G1A_as	1018-1040
AD-523807.1	CAAACCAGUUGACCUGAGCAA	65	NM_016841.4_985-1005_A21U_s	985-1005	UUGCUCAGGUCAACUGGUUUGUA	140	NM_016841.4_983-1005_U1A_as	983-1005
AD-523821.1	UGAGCAAGGUGACCUCCAAGA	66	NM_016841.4_999-1019_s	999-1019	UCUUGGAGGUCACCUUGCUCAGG	141	NM_016841.4_997-1019_as	997-1019
AD-523826.1	AAGGUGACCUCCAAGUGUGGA	67	NM_016841.4_1004-1024_C21U_s	1004-1024	UCCACACUUGGAGGUCACCUUGC	142	NM_016841.4_1002-1024_G1A_as	1002-1024
AD-523847.1	CUCAUUAGGCAACAUCCAUCA	68	NM_016841.4_1024-1044_A21U_s	1024-1044	UGAUGGAUGUUGCCUAAUGAGCC	143	NM_016841.4_1022-1044_U1A_as	1022-1044

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
AD-523786.1	GUGACCUCCAAGUGUGGCUCA	69	NM_001038609.2_1104-1124_G21U_s	1104-1124	UGAGCCACACUUGGAGGUCACCU	144	NM_016841.4_1005-1027_U1A_as	1102-1124
AD-523812.1	CAGUUGACCUGAGCAAGGUGA	70	NM_016841.4_990-1010_A21U_s	990-1010	UCACCUUGCUCAGGUCAACUGGU	145	NM_016841.4_988-1010_U1A_as	988-1010
AD-523827.1	AGGUGACCUCCAAGUGUGGCA	71	NM_016841.4_1005-1025_s	1005-1025	UGCCACACUUGGAGGUCACCUUG	146	NM_016841.4_1003-1025_as	1003-1025
AD-523844.1	UGGCUCAUUAGGCAACAUCCA	72	NM_016841.4_1021-1041_A21U_s	1021-1041	UGGAUGUUGCCUAAUGAGCCACA	147	NM_016841.4_1019-1041_U1A_as	1019-1041
AD-523851.1	UUAGGCAACAUCCAUCAUAAA	73	NM_016841.4_1028-1048_A21U_s	1028-1048	UUUAUGAUGGAUGUUGCCUAAUG	148	NM_016841.4_1026-1048_U1A_as	1026-1048
AD-523818.1	ACCUGAGCAAGGUGACCUCCA	74	NM_016841.4_996-1016_A21U_s	996-1016	UGGAGGUCACCUUGCUCAGGUCA	149	NM_016841.4_994-1016_U1A_as	994-1016
AD-523832.1	CCUCCAAGUGUGGCUCAUUAA	75	NM_016841.4_1011-1031_G21U_s	1011-1031	UUAAUGAGCCACACUUGGAGGUC	150	NM_016841.4_1009-1031_C1A_as	1009-1031
AD-523813.	AGUUGACCUGAGCAAGGUG	76	NM_016841.4_991-	991-1011	UUCACCUUGCUCAGGUCAAC	151	NM_016841.4_989-	989-1011

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
1	AA		1011_C21U_s		UGG		1011_G1A_as	
AD-523841.1	GUGUGGCUCAUUAGGCAACAA	77	NM_016841.4_1018-1038_s	1018-1038	UUGUUGCCUAAUGAGCCACACUU	152	NM_016841.4_1016-1038_as	1016-1038
AD-1019352.1	AGGCGGCAGUGUGCAAAUAGA	78	NM_005910.5_1228-1248_U21A_s	1228-1248	UCUAUUUGCACACUGCCGCCUCC	153	NM_005910.5_1226-1248_A1U_as	1226-1248
AD-1019354.1	GCGGCAGUGUGCAAAUAGUCA	79	NM_005910.5_1230-1250_U21A_s	1230-1250	UGACUAUUUGCACACUGCCGCCU	154	NM_005910.5_1228-1250_A1U_as	1228-1250
AD-523852.1	UAGGCAACAUCCAUCAUAAAA	80	NM_016841.4_1029-1049_C21U_s	1029-1049	UUUUAUGAUGGAUGUUGCCUAAU	155	NM_016841.4_1027-1049_G1A_as	1027-1049
AD-523842.1	UGUGGCUCAUUAGGCAACAUA	81	NM_016841.4_1019-1039_C21U_s	1019-1039	UAUGUUGCCUAAUGAGCCACACU	156	NM_016841.4_1017-1039_G1A_as	1017-1039
AD-523833.1	CUCCAAGUGUGGCUCAUUAGA	82	NM_016841.4_1012-1032_G21U_s	1012-1032	UCUAAUGAGCCACACUUGGAGGU	157	NM_016841.4_1010-1032_C1A_as	1010-1032
AD-1019328.1	GGCAGUGUGCAAAUAGUCUAA	83	NM_001038609.2_1062-1082_C21U_s	1062-1082	UUAGACUAUUUGCACACUGCCGC	158	NM_005910.5_1230-1252_G1U_as	1060-1082

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5'-3'**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5'-3'**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
AD-1019355.1	CGGCAGUGUGCAAAUAGUCUA	84	NM_005910.5_1231-1251_s	1231-1251	UAGACUAUUUGCACACUGCCGCC	159	NM_005910.5_1229-1251_as	1229-1251
AD-1019353.1	GGCGGCAGUGUGCAAAUAGUA	85	NM_005910.5_1229-1249_C21A_s	1229-1249	UACUAUUUGCACACUGCCGCCUC	160	NM_005910.5_1227-1249_G1U_as	1227-1249
AD-1019350.1	GGAGGCGGCAGUGUGCAAAUA	86	NM_005910.5_1226-1246_s	1226-1246	UAUUUGCACACUGCCGCCUCCCG	161	NM_005910.5_1224-1246_as	1224-1246
AD-1019351.1	GAGGCGGCAGUGUGCAAAUAA	87	NM_005910.5_1227-1247_G21A_s	1227-1247	UUAUUUGCACACUGCCGCCUCCC	162	NM_005910.5_1225-1247_C1U_as	1225-1247

Таблица 4. Не модифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 2

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5'-3'**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5'-3'**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
AD-535094.1	AGCUCGCAUGGUCAGUAAAAA	388	NM_016841.4_520-540_G21U_s	520-540	UUUUUACUGACCAUGCGAGCUUG	476	NM_016841.4_518-540_C1A_as	518-540
AD-535095.1	GCUCGCAUGGUCAGUAAAAGA	389	NM_016841.4_521-541_C21U_s	521-541	UCUUUUACUGACCAUGCGAGCUU	477	NM_016841.4_519-541_G1A_as	519-541
AD-	UAUUGUGUG	390	NM_016841	5464-	UAUUUGTUA	478	NM_016841	5462-

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
538647.1	UUUUAACAAAUA		.4_5464-5484_G21U_s	5484	AAACACACAAUACA		.4_5462-5484_C1A_as	5484
AD-535922.1	CAGCAACAAAGGAUUUGAAAA	391	NM_016841.4_1813-1833_C21U_s	1813-1833	UUUUCAAAUCCUUUGUUGCUGCC	479	NM_016841.4_1811-1833_G1A_as	1811-1833
AD-536317.1	GCUAACCAGUUCUCUUUGUAA	392	NM_016841.4_2378-2398_A21U_s	2378-2398	UUACAAAGAGAACUGGUUAGCCC	480	NM_016841.4_2376-2398_U1A_as	2376-2398
AD-536911.1	UAGUUGGAUUUGUCUGUUUAA	393	NM_016841.4_3242-3262_s	3242-3262	UUAAACAGACAAAUCCAACUACA	481	NM_016841.4_3240-3262_as	3240-3262
AD-538626.1	GUCUGUGAAUGUCUAUAUAGA	394	NM_016841.4_5442-5462_s	5442-5462	UCUAUATAGACAUUCACAGACAG	482	NM_016841.4_5440-5462_as	5440-5462
AD-535864.1	CAGGCAAUUCCUUUUGAUUCA	395	NM_016841.4_1665-1685_s	1665-1685	UGAAUCAAAAGGAAUUGCCUGAG	483	NM_016841.4_1663-1685_as	1663-1685
AD-535925.1	CAACAAAGGAUUUGAAACUUA	396	NM_016841.4_1816-1836_G21U_s	1816-1836	UAAGUUTCAAAUCCUUUGUUGCU	484	NM_016841.4_1814-1836_C1A_as	1814-1836
AD-538012.1	GCUGACUCACUUUAUCAAUAA	397	NM_016841.4_4667-4687_G21U_s	4667-4687	UUAUUGAUAAAGUGAGUCAGCAG	485	NM_016841.4_4665-4687_C1A_as	4665-4687
AD-	GCAGCUGAA	398	NM_016841	3183-	UCUAUGTAU	486	NM_016841	3181-

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
536872.1	CAUAUACAUAGA		.4_3183-3203_A21U_s	3203	AUGUUCAGCUGCUC		.4_3181-3203_U1A_as	3203
AD-536954.1	AGGACGCAUGUAUCUUGAAAA	399	NM_001038609.2_3422-3442_s	3422-3442	UUUUCAAGAUACAUGCGUCCUUU	487	NM_016841.4_3314-3336_as	3420-3442
AD-536964.1	UAUCUUGAAAUGCUUGUAAAA	400	NM_016841.4_3326-3346_G21U_s	3326-3346	UUUUACAAGCAUUUCAAGAUACA	488	NM_016841.4_3324-3346_C1A_as	3324-3346
AD-536318.1	CUAACCAGUUCUCUUUGUAAA	401	NM_016841.4_2379-2399_G21U_s	2379-2399	UUUACAAAGAGAACUGGUUAGCC	489	NM_016841.4_2377-2399_C1A_as	2377-2399
AD-536976.1	CUUGUAAAGAGGUUUCUAACA	402	NM_016841.4_3338-3358_C21U_s	3338-3358	UGUUAGAAACCUCUUUACAAGCA	490	NM_016841.4_3336-3358_G1A_as	3336-3358
AD-538630.1	GUGAAUGUCUAUAUAGUGUAA	403	NM_016841.4_5446-5466_s	5446-5466	UUACACTAUAUAGACAUUCACAG	491	NM_016841.4_5444-5466_as	5444-5466
AD-538624.1	CUGUCUGUGAAUGUCUAUAUA	404	NM_016841.4_5440-5460_A21U_s	5440-5460	UAUAUAGACAUUCACAGACAGAA	492	NM_016841.4_5438-5460_U1A_as	5438-5460
AD-538594.1	AGGGACAUGAAAUCAUCUUAA	405	NM_016841.4_5410-5430_G21U_s	5410-5430	UUAAGATGAUUUCAUGUCCUCC	493	NM_016841.4_5408-5430_C1A_as	5408-5430

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
AD-536915.1	UGGAUUUGUCUGUUUAUGCUA	406	NM_016841.4_3246-3266_s	3246-3266	UAGCAUAAACAGACAAAUCCAAC	494	NM_016841.4_3244-3266_as	3244-3266
AD-536870.1	GAGCAGCUGAACAUAUACAUA	407	NM_016841.4_3181-3201_A21U_s	3181-3201	UAUGUATAUGUUCAGCUGCUCCA	495	NM_016841.4_3179-3201_U1A_as	3179-3201
AD-536236.1	ACAGAAACCCUGUUUUAUUGA	408	NM_016841.4_2297-2317_A21U_s	2297-2317	UCAAUAAAACAGGGUUUCUGUGG	496	NM_016841.4_2295-2317_U1A_as	2295-2317
AD-536319.1	UAACCAGUUCUCUUUGUAAGA	409	NM_016841.4_2380-2400_G21U_s	2380-2400	UCUUACAAAGAGAACUGGUUAGC	497	NM_016841.4_2378-2400_C1A_as	2378-2400
AD-536966.1	UCUUGAAAUGCUUGUAAAGAA	410	NM_016841.4_3328-3348_G21U_s	3328-3348	UUCUUUACAAGCAUUUCAAGAUA	498	NM_016841.4_3326-3348_C1A_as	3326-3348
AD-538643.1	AGUGUAUUGUGUGUUUUAACA	411	NM_016841.4_5460-5480_A21U_s	5460-5480	UGUUAAAACACACAAUACACUAU	499	NM_016841.4_5458-5480_U1A_as	5458-5480
AD-536873.1	CAGCUGAACAUAUACAUAGAA	412	NM_016841.4_3184-3204_s	3184-3204	UUCUAUGUAUAUGUUCAGCUGCU	500	NM_016841.4_3182-3204_as	3182-3204
AD-536952.1	AAAGGACGCAUGUAUCUUGAA	413	NM_001038609.2_3420-3440_s	3420-3440	UUCAAGAUACAUGCGUCCUUUUU	501	NM_016841.4_3312-3334_U1A_	3418-3440

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
							as	
AD-536959.1	GCAUGUAUCUUGAAAUGCUUA	414	NM_016841.4_3321-3341_G21U_s	3321-3341	UAAGCATUUCAAGAUACAUGCGU	502	NM_016841.4_3319-3341_C1A_as	3319-3341
AD-537921.1	ACGCUGGCUUGUGAUCUUAAA	415	NM_016841.4_4529-4549_A21U_s	4529-4549	UUUAAGAUCACAAGCCAGCGUGC	503	NM_016841.4_4527-4549_U1A_as	4527-4549
AD-538652.1	UUUUAACAAAUGAUUUACACA	416	NM_016841.4_5473-5493_s	5473-5493	UGUGUAAAUCAUUUGUUAAACA	504	NM_016841.4_5471-5493_as	5471-5493
AD-538649.1	UUGUGUGUUUUAACAAAUGAA	417	NM_016841.4_5466-5486_s	5466-5486	UUCAUUTGUUAAAACACACAAUA	505	NM_016841.4_5464-5486_as	5464-5486
AD-538623.1	UCUGUCUGUGAAUGUCUAUAA	418	NM_016841.4_5439-5459_s	5439-5459	UUAUAGACAUUCACAGACAGAAA	506	NM_016841.4_5437-5459_as	5437-5459
AD-538573.1	GCAAGUCCCAUGAUUUCUUCA	419	NM_016841.4_5369-5389_G21U_s	5369-5389	UGAAGAAAUCAUGGGACUUGCAA	507	NM_016841.4_5367-5389_C1A_as	5367-5389
AD-537920.1	CACGCUGGCUUGUGAUCUUAA	420	NM_016841.4_4528-4548_A21U_s	4528-4548	UUAAGATCACAAGCCAGCGUGCC	508	NM_016841.4_4526-4548_U1A_as	4526-4548
AD-536939.1	UUCACCAGAGUGACUAUGAUA	421	NM_001038609.2_3338-3358_s	3338-3358	UAUCAUAGUCACUCUGGUGAAUC	509	NM_016841.4_3268-3290_U1A_	3336-3358

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
							as	
AD-538015.1	GACUCACUUUAUCAAUAGUUA	422	NM_016841.4_4670-4690_C21U_s	4670-4690	UAACUATUGAUAAAGUGAGUCAG	510	NM_016841.4_4668-4690_G1A_as	4668-4690
AD-536953.1	AAGGACGCAUGUAUCUUGAAA	423	NM_001038609.2_3421-3441_s	3421-3441	UUUCAAGAUACAUGCGUCCUUUU	511	NM_016841.4_3313-3335_U1A_as	3419-3441
AD-536237.1	CAGAAACCCUGUUUUAUUGAA	424	NM_016841.4_2298-2318_G21U_s	2298-2318	UUCAAUAAAACAGGGUUUCUGUG	512	NM_016841.4_2296-2318_C1A_as	2296-2318
AD-538628.1	CUGUGAAUGUCUAUAUAGUGA	425	NM_016841.4_5444-5464_s	5444-5464	UCACUATAUAGACAUUCACAGAC	513	NM_016841.4_5442-5464_as	5442-5464
AD-538632.1	GAAUGUCUAUAUAGUGUAUUA	426	NM_016841.4_5448-5468_G21U_s	5448-5468	UAAUACACUAUAUAGACAUUCAC	514	NM_016841.4_5446-5468_C1A_as	5446-5468
AD-536975.1	GCUUGUAAAGAGGUUUCUAAA	427	NM_016841.4_3337-3357_C21U_s	3337-3357	UUUAGAAACCUCUUUACAAGCAU	515	NM_016841.4_3335-3357_G1A_as	3335-3357
AD-538599.1	CAUGAAAUCAUCUUAGCUUAA	428	NM_016841.4_5415-5435_G21U_s	5415-5435	UUAAGCTAAGAUGAUUUCAUGUC	516	NM_016841.4_5413-5435_C1A_as	5413-5435
AD-	UGUAAAGAG	429	NM_016841	3340-	UGGGUUAGA	517	NM_016841	3338-

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
536978.1	GUUUCUAACCCA		.4_3340-3360_A21U_s	3360	AACCUCUUUACAAG		.4_3338-3360_U1A_as	3360
AD-536956.1	GACGCAUGUAUCUUGAAAUGA	430	NM_016841.4_3318-3338_C21U_s	3318-3338	UCAUUUCAAGAUACAUGCGUCCU	518	NM_016841.4_3316-3338_G1A_as	3316-3338
AD-538571.1	UUGCAAGUCCCAUGAUUUCUA	431	NM_001038609.2_5207-5227_s	5207-5227	UAGAAATCAUGGGACUUGCAAGU	519	NM_016841.4_5365-5387_as	5205-5227
AD-535921.1	GCAGCAACAAAGGAUUUGAAA	432	NM_016841.4_1812-1832_A21U_s	1812-1832	UUUCAAAUCCUUUGUUGCUGCCA	520	NM_016841.4_1810-1832_U1A_as	1810-1832
AD-538593.1	GAGGGACAUGAAAUCAUCUUA	433	NM_016841.4_5409-5429_A21U_s	5409-5429	UAAGAUGAUUUCAUGUCCCUCCC	521	NM_016841.4_5407-5429_U1A_as	5407-5429
AD-537974.1	GCUAGAUAGGAUAUACUGUAA	434	NM_016841.4_4629-4649_s	4629-4649	UUACAGTAUAUCCUAUCUAGCCC	522	NM_016841.4_4627-4649_as	4627-4649
AD-537973.1	GGCUAGAUAGGAUAUACUGUA	435	NM_016841.4_4628-4648_A21U_s	4628-4648	UACAGUAUAUCCUAUCUAGCCCA	523	NM_016841.4_4626-4648_U1A_as	4626-4648
AD-536982.1	AAGAGGUUUCUAACCCACCCA	436	NM_016841.4_3344-3364_s	3344-3364	UGGGUGGGUUAGAAACCUCUUUA	524	NM_016841.4_3342-3364_as	3342-3364
AD-	GUGGCAGCA	437	NM_016841	1809-	UAAAUCCUU	525	NM_016841	1807-

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
535918.1	ACAAAGGAUUUA		.4_1809-1829_G21U_s	1829	UGUUGCUGCCACUG		.4_1807-1829_C1A_as	1829
AD-538627.1	UCUGUGAAUGUCUAUAUAGUA	438	NM_016841.4_5443-5463_G21U_s	5443-5463	UACUAUAUAGACAUUCACAGACA	526	NM_016841.4_5441-5463_C1A_as	5441-5463
AD-536913.1	GUUGGAUUUGUCUGUUUAUGA	439	NM_016841.4_3244-3264_C21U_s	3244-3264	UCAUAAACAGACAAAUCCAACUA	527	NM_016841.4_3242-3264_G1A_as	3242-3264
AD-536869.1	GGAGCAGCUGAACAUAUACAA	440	NM_016841.4_3180-3200_s	3180-3200	UUGUAUAUGUUCAGCUGCUCCAG	528	NM_016841.4_3178-3200_as	3178-3200
AD-536965.1	AUCUUGAAAUGCUUGUAAAGA	441	NM_016841.4_3327-3347_A21U_s	3327-3347	UCUUUACAAGCAUUUCAAGAUAC	529	NM_016841.4_3325-3347_U1A_as	3325-3347
AD-537914.1	AAAAGGCACGCUGGCUUGUGA	442	NM_016841.4_4522-4542_A21U_s	4522-4542	UCACAAGCCAGCGUGCCUUUUCA	530	NM_016841.4_4520-4542_U1A_as	4520-4542
AD-536504.1	CCAUACUGAGGGUGAAAUUAA	443	NM_016841.4_2667-2687_A21U_s	2667-2687	UUAAUUTCACCCUCAGUAUGGAG	531	NM_016841.4_2665-2687_U1A_as	2665-2687
AD-538013.1	CUGACUCACUUUAUCAAUAGA	444	NM_016841.4_4668-4688_s	4668-4688	UCUAUUGAUAAAGUGAGUCAGCA	532	NM_016841.4_4666-4688_as	4666-4688

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
AD-537579.1	UUCUGGUUUGGGUACAGUUAA	445	NM_016841.4_4083-4103_A21U_s	4083-4103	UUAACUGUACCCAAACCAGAAGU	533	NM_016841.4_4081-4103_U1A_as	4081-4103
AD-538629.1	UGUGAAUGUCUAUAUAGUGUA	446	NM_016841.4_5445-5465_A21U_s	5445-5465	UACACUAUAUAGACAUUCACAGA	534	NM_016841.4_5443-5465_U1A_as	5443-5465
AD-536233.1	UCCACAGAAACCCUGUUUUAA	447	NM_016841.4_2294-2314_s	2294-2314	UUAAAACAGGGUUUCUGUGGAGC	535	NM_016841.4_2292-2314_as	2292-2314
AD-538141.1	GAUUUCAACCACAUUUGCUAA	448	NM_016841.4_4842-4862_G21U_s	4842-4862	UUAGCAAAUGUGGUUGAAAUCAU	536	NM_016841.4_4840-4862_C1A_as	4840-4862
AD-538622.1	UUCUGUCUGUGAAUGUCUAUA	449	NM_016841.4_5438-5458_A21U_s	5438-5458	UAUAGACAUUCACAGACAGAAAG	537	NM_016841.4_5436-5458_U1A_as	5436-5458
AD-537580.1	UCUGGUUUGGGUACAGUUAAA	450	NM_016841.4_4084-4104_A21U_s	4084-4104	UUUAACTGUACCCAAACCAGAAG	538	NM_016841.4_4082-4104_U1A_as	4082-4104
AD-536505.1	CAUACUGAGGGUGAAAUUAAA	451	NM_016841.4_2668-2688_G21U_s	2668-2688	UUUAAUTUCACCCUCAGUAUGGA	539	NM_016841.4_2666-2688_C1A_as	2666-2688
AD-537918.	GGCACGCUGGCUUGUGAU	452	NM_016841.4_4526-	4526-4546	UAGAUCACAAGCCAGCGU	540	NM_016841.4_4524-	4524-4546

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
1	CUA		4546_s		GCCUU		4546_as	
AD-537913.1	GAAAAGGCACGCUGGCUUGUA	453	NM_016841.4_4521-4541_G21U_s	4521-4541	UACAAGCCAGCGUGCCUUUUCAA	541	NM_016841.4_4519-4541_C1A_as	4519-4541
AD-538642.1	UAGUGUAUUGUGUGUUUUAAA	454	NM_016841.4_5459-5479_C21U_s	5459-5479	UUUAAAACACACAAUACACUAUA	542	NM_016841.4_5457-5479_G1A_as	5457-5479
AD-536877.1	UGAACAUAUACAUAGAUGUUA	455	NM_016841.4_3188-3208_G21U_s	3188-3208	UAACAUCUAUGUAUAUGUUCAGC	543	NM_016841.4_3186-3208_C1A_as	3186-3208
AD-538650.1	UGUGUGUUUUAACAAAUGAUA	456	NM_016841.4_5467-5487_s	5467-5487	UAUCAUTUGUUAAAACACACAAU	544	NM_016841.4_5465-5487_as	5465-5487
AD-538625.1	UGUCUGUGAAUGUCUAUAUAA	457	NM_016841.4_5441-5461_G21U_s	5441-5461	UUAUAUAGACAUUCACAGACAGA	545	NM_016841.4_5439-5461_C1A_as	5439-5461
AD-537911.1	UUGAAAAGGCACGCUGGCUUA	458	NM_016841.4_4519-4539_G21U_s	4519-4539	UAAGCCAGCGUGCCUUUUCAAUU	546	NM_016841.4_4517-4539_C1A_as	4517-4539
AD-538014.1	UGACUCACUUUAUCAAUAGUA	459	NM_016841.4_4669-4689_s	4669-4689	UACUAUTGAUAAAGUGAGUCAGC	547	NM_016841.4_4667-4689_as	4667-4689
AD-538634.	AUGUCUAUAUAGUGUAUU	460	NM_016841.4_5450-	5450-5470	UACAAUACACUAUAUAGA	548	NM_016841.4_5448-	5448-5470

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
1	GUA		5470_G21U_s		CAUUC		5470_C1A_as	
AD-536979.1	GUAAAGAGGUUUCUAACCCAA	461	NM_016841.4_3341-3361_C21U_s	3341-3361	UUGGGUTAGAAACCUCUUUACAA	549	NM_016841.4_3339-3361_G1A_as	3339-3361
AD-538641.1	AUAGUGUAUUGUGUGUUUUAA	462	NM_016841.4_5458-5478_A21U_s	5458-5478	UUAAAACACACAAUACACUAUAU	550	NM_016841.4_5456-5478_U1A_as	5456-5478
AD-537912.1	UGAAAAGGCACGCUGGCUUGA	463	NM_016841.4_4520-4540_s	4520-4540	UCAAGCCAGCGUGCCUUUUCAAU	551	NM_016841.4_4518-4540_as	4518-4540
AD-537761.1	CUCAUUACUGCCAACAGUUUA	464	NM_016841.4_4329-4349_C21U_s	4329-4349	UAAACUGUUGGCAGUAAUGAGGG	552	NM_016841.4_4327-4349_G1A_as	4327-4349
AD-537917.1	AGGCACGCUGGCUUGUGAUCA	465	NM_016841.4_4525-4545_s	4525-4545	UGAUCACAAGCCAGCGUGCCUUU	553	NM_016841.4_4523-4545_as	4523-4545
AD-537916.1	AAGGCACGCUGGCUUGUGAUA	466	NM_016841.4_4524-4544_C21U_s	4524-4544	UAUCACAAGCCAGCGUGCCUUUU	554	NM_016841.4_4522-4544_G1A_as	4522-4544
AD-538432.1	GAUCACCUGCGUGUCCCAUCA	467	NM_016841.4_5208-5228_s	5208-5228	UGAUGGGACACGCAGGUGAUCAC	555	NM_016841.4_5206-5228_as	5206-5228
AD-538529.	CUCACCUCCUAAUAGACUU	468	NM_016841.4_5305-	5305-5325	UUAAGUCUAUUAGGAGGU	556	NM_016841.4_5303-	5303-5325

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
1	AA		5325_G21U_s		GAGGC		5325_C1A_as	
AD-537867.1	CAGCCUAAGAUCAUGGUUUAA	469	NM_016841.4_4475-4495_G21U_s	4475-4495	UUAAACCAUGAUCUUAGGCUGGC	557	NM_016841.4_4473-4495_C1A_as	4473-4495
AD-536503.1	UCCAUACUGAGGGUGAAAUUA	470	NM_016841.4_2666-2686_A21U_s	2666-2686	UAAUUUCACCCUCAGUAUGGAGU	558	NM_016841.4_2664-2686_U1A_as	2664-2686
AD-537582.1	UGGUUUGGGUACAGUUAAAGA	471	NM_016841.4_4086-4106_G21U_s	4086-4106	UCUUUAACUGUACCCAAACCAGA	559	NM_016841.4_4084-4106_C1A_as	4084-4106
AD-537915.1	AAAGGCACGCUGGCUUGUGAA	472	NM_016841.4_4523-4543_s	4523-4543	UUCACAAGCCAGCGUGCCUUUUC	560	NM_016841.4_4521-4543_as	4521-4543
AD-537919.1	GCACGCUGGCUUGUGAUCUUA	473	NM_016841.4_4527-4547_A21U_s	4527-4547	UAAGAUCACAAGCCAGCGUGCCU	561	NM_016841.4_4525-4547_U1A_as	4525-4547
AD-537581.1	CUGGUUUGGGUACAGUUAAAA	474	NM_016841.4_4085-4105_G21U_s	4085-4105	UUUUAACUGUACCCAAACCAGAA	562	NM_016841.4_4083-4105_C1A_as	4083-4105
AD-538483.1	UUCUCUUCAGCUUUGAAAAGA	475	NM_016841.4_5259-5279_G21U_s	5259-5279	UCUUUUCAAAGCUGAAGAGAAAU	563	NM_016841.4_5257-5279_C1A_as	5257-5279

Таблица 5. Не модифицированные последовательности смысловой и

антисмысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 3

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
AD-523561.1	AGCUCGCAUGGUCAGUAAAAA	828	NM_016841.4_520-540_G21U_s	520-540	UUUUUACUGACCAUGCGAGCUUG	921	NM_016841.4_518-540_C1A_as	518-540
AD-523565.1	CGCAUGGUCAGUAAAAGCAAA	829	NM_016841.4_524-544_A21U_s	524-544	UUUGCUUUUACUGACCAUGCGAG	922	NM_016841.4_522-544_U1A_as	522-544
AD-523562.1	GCUCGCAUGGUCAGUAAAAGA	830	NM_016841.4_521-541_C21U_s	521-541	UCUUUUACUGACCAUGCGAGCUU	923	NM_016841.4_519-541_G1A_as	519-541
AD-526914.1	UUGCAAGUCCCAUGAUUUCUA	831	NM_001038609.2_5207-5227_s	5207-5227	UAGAAAUCAUGGGACUUGCAAGU	924	NM_016841.4_5365-5387_as	5205-5227
AD-526394.1	GACUCACUUUAUCAAUAGUUA	832	NM_016841.4_4670-4690_C21U_s	4670-4690	UAACUAUUGAUAAAGUGAGUCAG	925	NM_016841.4_4668-4690_G1A_as	4668-4690
AD-395452.1	AAAGGACGCAUGUAUCUUGAA	833	NM_001038609.2_3420-3440_s	3420-3440	UUCAAGAUACAUGCGUCCUUUUU	926	NM_001038609.2_3418-3440_as	3418-3440
AD-525343.1	UCUUGAAAUGCUUGUAAAGAA	834	NM_016841.4_3328-3348_G21U_s	3328-3348	UUCUUUACAAGCAUUUCAAGAUA	927	NM_016841.4_3326-3348_C1A_as	3326-3348
AD-524274.1	CAGGCAAUUCCUUUUGAUUCA	835	NM_016841.4_1665-1685_s	1665-1685	UGAAUCAAAAGGAAUUGCCUGAG	928	NM_016841.4_1663-1685_as	1663-1685

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
AD-526956.1	GAGGGACAUGAAAUCAUCUUA	836	NM_016841.4_5409-5429_A21U_s	5409-5429	UAAGAUGAUUUCAUGUCCCUCCC	929	NM_016841.4_5407-5429_U1A_as	5407-5429
AD-526986.1	UCUGUCUGUGAAUGUCUAUAA	837	NM_016841.4_5439-5459_s	5439-5459	UUAUAGACAUUCACAGACAGAAA	930	NM_016841.4_5437-5459_as	5437-5459
AD-526296.1	GCACGCUGGCUUGUGAUCUUA	838	NM_016841.4_4527-4547_A21U_s	4527-4547	UAAGAUCACAAGCCAGCGUGCCU	931	NM_016841.4_4525-4547_U1A_as	4525-4547
AD-526988.1	UGUCUGUGAAUGUCUAUAUAA	839	NM_016841.4_5441-5461_G21U_s	5441-5461	UUAUAUAGACAUUCACAGACAGA	932	NM_016841.4_5439-5461_C1A_as	5439-5461
AD-526957.1	AGGGACAUGAAAUCAUCUUAA	840	NM_016841.4_5410-5430_G21U_s	5410-5430	UUAAGAUGAUUUCAUGUCCCUCC	933	NM_016841.4_5408-5430_C1A_as	5408-5430
AD-526993.1	GUGAAUGUCUAUAUAGUGUAA	841	NM_016841.4_5446-5466_s	5446-5466	UUACACUAUAUAGACAUUCACAG	934	NM_016841.4_5444-5466_as	5444-5466
AD-527013.1	UGUGUGUUUUAACAAAUGAUA	842	NM_016841.4_5467-5487_s	5467-5487	UAUCAUUUGUUAAAACACACAAU	935	NM_016841.4_5465-5487_as	5465-5487
AD-526936.1	GCAAGUCCCAUGAUUUCUUCA	843	NM_016841.4_5369-5389_G21U_s	5369-5389	UGAAGAAAUCAUGGGACUUGCAA	936	NM_016841.4_5367-5389_C1A_as	5367-5389

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
AD-395453.1	AAGGACGCAUGUAUCUUGAAA	844	NM_001038609.2_3421-3441_s	3421-3441	UUUCAAGAUACAUGCGUCCUUUU	937	NM_001038609.2_3419-3441_as	3419-3441
AD-526989.1	GUCUGUGAAUGUCUAUAUAGA	845	NM_016841.4_5442-5462_s	5442-5462	UCUAUAUAGACAUUCACAGACAG	938	NM_016841.4_5440-5462_as	5440-5462
AD-524719.1	CUAACCAGUUCUCUUUGUAAA	846	NM_016841.4_2379-2399_G21U_s	2379-2399	UUUACAAAGAGAACUGGUUAGCC	939	NM_016841.4_2377-2399_C1A_as	2377-2399
AD-526423.1	GACUGUAUCCUGUUUGCUAUA	847	NM_016841.4_4715-4735_s	4715-4735	UAUAGCAAACAGGAUACAGUCUC	940	NM_016841.4_4713-4735_as	4713-4735
AD-527010.1	UAUUGUGUGUUUUAACAAAUA	848	NM_016841.4_5464-5484_G21U_s	5464-5484	UAUUUGUUAAAACACACAAUACA	941	NM_016841.4_5462-5484_C1A_as	5462-5484
AD-525305.1	GUUGGAUUUGUCUGUUUAUGA	849	NM_016841.4_3244-3264_C21U_s	3244-3264	UCAUAAACAGACAAAUCCAACUA	942	NM_016841.4_3242-3264_G1A_as	3242-3264
AD-526987.1	CUGUCUGUGAAUGUCUAUAUA	850	NM_016841.4_5440-5460_A21U_s	5440-5460	UAUAUAGACAUUCACAGACAGAA	943	NM_016841.4_5438-5460_U1A_as	5438-5460
AD-524331.1	GCAGCAACAAAGGAUUUGAAA	851	NM_016841.4_1812-1832_A21U_s	1812-1832	UUUCAAAUCCUUUGUUGCUGCCA	944	NM_016841.4_1810-1832_U1A_as	1810-1832

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
AD-525266.1	GAGCAGCUGAACAUAUACAUA	852	NM_016841.4_3181-3201_A21U_s	3181-3201	UAUGUAUAUGUUCAGCUGCUCCA	945	NM_016841.4_3179-3201_U1A_as	3179-3201
AD-525342.1	AUCUUGAAAUGCUUGUAAAGA	853	NM_016841.4_3327-3347_A21U_s	3327-3347	UCUUUACAAGCAUUUCAAGAUAC	946	NM_016841.4_3325-3347_U1A_as	3325-3347
AD-526995.1	GAAUGUCUAUAUAGUGUAUUA	854	NM_016841.4_5448-5468_G21U_s	5448-5468	UAAUACACUAUAUAGACAUUCAC	947	NM_016841.4_5446-5468_C1A_as	5446-5468
AD-526298.1	ACGCUGGCUUGUGAUCUUAAA	855	NM_016841.4_4529-4549_A21U_s	4529-4549	UUUAAGAUCACAAGCCAGCGUGC	948	NM_016841.4_4527-4549_U1A_as	4527-4549
AD-524718.1	GCUAACCAGUUCUCUUUGUAA	856	NM_016841.4_2378-2398_A21U_s	2378-2398	UUACAAAGAGAACUGGUUAGCCC	949	NM_016841.4_2376-2398_U1A_as	2376-2398
AD-526392.1	CUGACUCACUUUAUCAAUAGA	857	NM_016841.4_4668-4688_s	4668-4688	UCUAUUGAUAAAGUGAGUCAGCA	950	NM_016841.4_4666-4688_as	4666-4688
AD-526985.1	UUCUGUCUGUGAAUGUCUAUA	858	NM_016841.4_5438-5458_A21U_s	5438-5458	UAUAGACAUUCACAGACAGAAAG	951	NM_016841.4_5436-5458_U1A_as	5436-5458
AD-527011.	AUUGUGUGUUUUAACAAA	859	NM_016841.4_5465-	5465-5485	UCAUUUGUUAAAACACAC	952	NM_016841.4_5463-	5463-5485

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
1	UGA		5485_A21U_s		AAUAC		5485_U1A_as	
AD-525341.1	UAUCUUGAAAUGCUUGUAAA	860	NM_016841.4_3326-3346_G21U_s	3326-3346	UUUUACAAGCAUUUCAAGAUACA	953	NM_016841.4_3324-3346_C1A_as	3324-3346
AD-525265.1	GGAGCAGCUGAACAUAUACAA	861	NM_016841.4_3180-3200_s	3180-3200	UUGUAUAUGUUCAGCUGCUCCAG	954	NM_016841.4_3178-3200_as	3178-3200
AD-527004.1	AUAGUGUAUUGUGUGUUUUAA	862	NM_016841.4_5458-5478_A21U_s	5458-5478	UUAAAACACACAAUACACUAUAU	955	NM_016841.4_5456-5478_U1A_as	5456-5478
AD-525336.1	GCAUGUAUCUUGAAAUGCUUA	863	NM_016841.4_3321-3341_G21U_s	3321-3341	UAAGCAUUUCAAGAUACAUGCGU	956	NM_016841.4_3319-3341_C1A_as	3319-3341
AD-525353.1	CUUGUAAAGAGGUUUCUAACA	864	NM_016841.4_3338-3358_C21U_s	3338-3358	UGUUAGAAACCUCUUUACAAGCA	957	NM_016841.4_3336-3358_G1A_as	3336-3358
AD-525273.1	UGAACAUAUACAUAGAUGUUA	865	NM_016841.4_3188-3208_G21U_s	3188-3208	UAACAUCUAUGUAUAUGUUCAGC	958	NM_016841.4_3186-3208_C1A_as	3186-3208
AD-524638.1	UCCACAGAAACCCUGUUUUAA	866	NM_016841.4_2294-2314_s	2294-2314	UUAAAACAGGGUUUCUGUGGAGC	959	NM_016841.4_2292-2314_as	2292-2314
AD-	GGCUAGAUA	867	NM_016841.	4628-	UACAGUAUA	960	NM_016841	4626-

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
526350.1	GGAUAUACUGUA		4_4628-4648_A21U_s	4648	UCCUAUCUAGCCCA		.4_4626-4648_U1A_as	4648
AD-526962.1	CAUGAAAUCAUCUUAGCUUAA	868	NM_016841.4_5415-5435_G21U_s	5415-5435	UUAAGCUAAGAUGAUUUCAUGUC	961	NM_016841.4_5413-5435_C1A_as	5413-5435
AD-527005.1	UAGUGUAUUGUGUGUUUUAAA	869	NM_016841.4_5459-5479_C21U_s	5459-5479	UUUAAAACACACAAUACACUAUA	962	NM_016841.4_5457-5479_G1A_as	5457-5479
AD-525269.1	CAGCUGAACAUAUACAUAGAA	870	NM_016841.4_3184-3204_s	3184-3204	UUCUAUGUAUAUGUUCAGCUGCU	963	NM_016841.4_3182-3204_as	3182-3204
AD-524715.1	AGGGCUAACCAGUUCUCUUUA	871	NM_016841.4_2375-2395_G21U_s	2375-2395	UAAAGAGAACUGGUUAGCCCUAA	964	NM_016841.4_2373-2395_C1A_as	2373-2395
AD-395454.1	AGGACGCAUGUAUCUUGAAAA	872	NM_001038609.2_3422-3442_s	3422-3442	UUUUCAAGAUACAUGCGUCCUUU	965	NM_001038609.2_3420-3442_as	3420-3442
AD-525307.1	UGGAUUUGUCUGUUUAUGCUA	873	NM_016841.4_3246-3266_s	3246-3266	UAGCAUAAACAGACAAAUCCAAC	966	NM_016841.4_3244-3266_as	3244-3266
AD-525352.1	GCUUGUAAAGAGGUUUCUAAA	874	NM_016841.4_3337-3357_C21U_s	3337-3357	UUUAGAAACCUCUUUACAAGCAU	967	NM_016841.4_3335-3357_G1A_as	3335-3357
AD-	ACAGAAACC	875	NM_016841.	2297-	UCAAUAAAA	968	NM_016841	2295-

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
524641.1	CUGUUUUAUUGA		4_2297-2317_A21U_s	2317	CAGGGUUUCUGUGG		.4_2295-2317_U1A_as	2317
AD-526297.1	CACGCUGGCUUGUGAUCUUAA	876	NM_016841.4_4528-4548_A21U_s	4528-4548	UUAAGAUCACAAGCCAGCGUGCC	969	NM_016841.4_4526-4548_U1A_as	4526-4548
AD-525268.1	GCAGCUGAACAUAUACAUAGA	877	NM_016841.4_3183-3203_A21U_s	3183-3203	UCUAUGUAUAUGUUCAGCUGCUC	970	NM_016841.4_3181-3203_U1A_as	3181-3203
AD-526997.1	AUGUCUAUAUAGUGUAUUGUA	878	NM_016841.4_5450-5470_G21U_s	5450-5470	UACAAUACACUAUAUAGACAUUC	971	NM_016841.4_5448-5470_C1A_as	5448-5470
AD-526991.1	CUGUGAAUGUCUAUAUAGUGA	879	NM_016841.4_5444-5464_s	5444-5464	UCACUAUAUAGACAUUCACAGAC	972	NM_016841.4_5442-5464_as	5442-5464
AD-527012.1	UUGUGUGUUUUAACAAAUGAA	880	NM_016841.4_5466-5486_s	5466-5486	UUCAUUUGUUAAAACACACAAUA	973	NM_016841.4_5464-5486_as	5464-5486
AD-524720.1	UAACCAGUUCUCUUUGUAAGA	881	NM_016841.4_2380-2400_G21U_s	2380-2400	UCUUACAAAGAGAACUGGUUAGC	974	NM_016841.4_2378-2400_C1A_as	2378-2400
AD-525303.1	UAGUUGGAUUUGUCUGUUUAA	882	NM_016841.4_3242-3262_s	3242-3262	UUAAACAGACAAAUCCAACUACA	975	NM_016841.4_3240-3262_as	3240-3262
AD-	UGAAAAGGC	883	NM_016841.	4520-	UCAAGCCAGC	976	NM_016841	4518-

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
526289.1	ACGCUGGCUUGA		4_4520-4540_s	4540	GUGCCUUUUCAAU		.4_4518-4540_as	4540
AD-526992.1	UGUGAAUGUCUAUAUAGUGUA	884	NM_016841.4_5445-5465_A21U_s	5445-5465	UACACUAUAUAGACAUUCACAGA	977	NM_016841.4_5443-5465_U1A_as	5443-5465
AD-525333.1	GACGCAUGUAUCUUGAAAUGA	885	NM_016841.4_3318-3338_C21U_s	3318-3338	UCAUUUCAAGAUACAUGCGUCCU	978	NM_016841.4_3316-3338_G1A_as	3316-3338
AD-524335.1	CAACAAAGGAUUUGAAACUUA	886	NM_016841.4_1816-1836_G21U_s	1816-1836	UAAGUUUCAAAUCCUUUGUUGCU	979	NM_016841.4_1814-1836_C1A_as	1814-1836
AD-526990.1	UCUGUGAAUGUCUAUAUAGUA	887	NM_016841.4_5443-5463_G21U_s	5443-5463	UACUAUAUAGACAUUCACAGACA	980	NM_016841.4_5441-5463_C1A_as	5441-5463
AD-527006.1	AGUGUAUUGUGUGUUUUAACA	888	NM_016841.4_5460-5480_A21U_s	5460-5480	UGUUAAAACACACAAUACACUAU	981	NM_016841.4_5458-5480_U1A_as	5458-5480
AD-526505.1	GAUUUCAACCACAUUUGCUAA	889	NM_016841.4_4842-4862_G21U_s	4842-4862	UUAGCAAAUGUGGUUGAAAUCAU	982	NM_016841.4_4840-4862_C1A_as	4840-4862
AD-525309.1	UUCACCAGAGUGACUAUGAUA	890	NM_001038609.2_3338-3358_s	3338-3358	UAUCAUAGUCACUCUGGUGAAUC	983	NM_016841.4_3268-3290_U1A_	3336-3358

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
							as	
AD-524328.1	GUGGCAGCAACAAAGGAUUUA	891	NM_016841.4_1809-1829_G21U_s	1809-1829	UAAAUCCUUUGUUGCUGCCACUG	984	NM_016841.4_1807-1829_C1A_as	1807-1829
AD-395455.1	GGACGCAUGUAUCUUGAAAUA	892	NM_001038609.2_3423-3443_s	3423-3443	UAUUUCAAGAUACAUGCGUCCUU	985	NM_001038609.2_3421-3443_as	3421-3443
AD-526428.1	UAUCCUGUUUGCUAUUGCUUA	893	NM_016841.4_4720-4740_G21U_s	4720-4740	UAAGCAAUAGCAAACAGGAUACA	986	NM_016841.4_4718-4740_C1A_as	4718-4740
AD-526847.1	UUCUCUUCAGCUUUGAAAAGA	894	NM_016841.4_5259-5279_G21U_s	5259-5279	UCUUUUCAAAGCUGAAGAGAAAU	987	NM_016841.4_5257-5279_C1A_as	5257-5279
AD-525957.1	UCUGGUUUGGGUACAGUUAAA	895	NM_016841.4_4084-4104_A21U_s	4084-4104	UUUAACUGUACCCAAACCAGAAG	988	NM_016841.4_4082-4104_U1A_as	4082-4104
AD-524332.1	CAGCAACAAAGGAUUUGAAAA	896	NM_016841.4_1813-1833_C21U_s	1813-1833	UUUUCAAAUCCUUUGUUGCUGCC	989	NM_016841.4_1811-1833_G1A_as	1811-1833
AD-526291.1	AAAAGGCACGCUGGCUUGUGA	897	NM_016841.4_4522-4542_A21U_s	4522-4542	UCACAAGCCAGCGUGCCUUUUCA	990	NM_016841.4_4520-4542_U1A_as	4520-4542
AD-	UGCCUCGUA	898	NM_016841.	4822-	UAUGAAAAG	991	NM_016841	4820-

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
526485.1	ACCCUUUUCAUA		4_4822-4842_G21U_s	4842	GGUUACGAGGCAGU		.4_4820-4842_C1A_as	4842
AD-526292.1	AAAGGCACGCUGGCUUGUGAA	899	NM_016841.4_4523-4543_s	4523-4543	UUCACAAGCCAGCGUGCCUUUUC	992	NM_016841.4_4521-4543_as	4521-4543
AD-524642.1	CAGAAACCCUGUUUUAUUGAA	900	NM_016841.4_2298-2318_G21U_s	2298-2318	UUCAAUAAAACAGGGUUUCUGUG	993	NM_016841.4_2296-2318_C1A_as	2296-2318
AD-526290.1	GAAAAGGCACGCUGGCUUGUA	901	NM_016841.4_4521-4541_G21U_s	4521-4541	UACAAGCCAGCGUGCCUUUUCAA	994	NM_016841.4_4519-4541_C1A_as	4519-4541
AD-525959.1	UGGUUUGGGUACAGUUAAAGA	902	NM_016841.4_4086-4106_G21U_s	4086-4106	UCUUUAACUGUACCCAAACCAGA	995	NM_016841.4_4084-4106_C1A_as	4084-4106
AD-526293.1	AAGGCACGCUGGCUUGUGAUA	903	NM_016841.4_4524-4544_C21U_s	4524-4544	UAUCACAAGCCAGCGUGCCUUUU	996	NM_016841.4_4522-4544_G1A_as	4522-4544
AD-524899.1	CAUACUGAGGGUGAAAUUAAA	904	NM_016841.4_2668-2688_G21U_s	2668-2688	UUUAAUUUCACCCUCAGUAUGGA	997	NM_016841.4_2666-2688_C1A_as	2666-2688
AD-526391.1	GCUGACUCACUUUAUCAAUAA	905	NM_016841.4_4667-4687_G21U	4667-4687	UUAUUGAUAAAGUGAGUCAGCAG	998	NM_016841.4_4665-4687_C1A_	4665-4687

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_016841.4**
			_s				as	
AD-525956.1	UUCUGGUUUGGGUACAGUUAA	906	NM_016841.4_4083-4103_A21U_s	4083-4103	UUAACUGUACCCAAACCAGAAGU	999	NM_016841.4_4081-4103_U1A_as	4081-4103
AD-525958.1	CUGGUUUGGGUACAGUUAAAA	907	NM_016841.4_4085-4105_G21U_s	4085-4105	UUUUAACUGUACCCAAACCAGAA	1000	NM_016841.4_4083-4105_C1A_as	4083-4105
AD-526351.1	GCUAGAUAGGAUAUACUGUAA	908	NM_016841.4_4629-4649_s	4629-4649	UUACAGUAUAUCCUAUCUAGCCC	1001	NM_016841.4_4627-4649_as	4627-4649
AD-526138.1	CUCAUUACUGCCAACAGUUUA	909	NM_016841.4_4329-4349_C21U_s	4329-4349	UAAACUGUUGGCAGUAAUGAGGG	1002	NM_016841.4_4327-4349_G1A_as	4327-4349
AD-524898.1	CCAUACUGAGGGUGAAAUUAA	910	NM_016841.4_2667-2687_A21U_s	2667-2687	UUAAUUUCACCCUCAGUAUGGAG	1003	NM_016841.4_2665-2687_U1A_as	2665-2687
AD-526244.1	CAGCCUAAGAUCAUGGUUUAA	911	NM_016841.4_4475-4495_G21U_s	4475-4495	UUAAACCAUGAUCUUAGGCUGGC	1004	NM_016841.4_4473-4495_C1A_as	4473-4495
AD-525359.1	AAGAGGUUUCUAACCCACCCA	912	NM_016841.4_3344-3364_s	3344-3364	UGGGUGGGUUAGAAACCUCUUUA	1005	NM_016841.4_3342-3364_as	3342-3364
AD-526393.1	UGACUCACUUUAUCAAUA	913	NM_016841.4_4669-	4669-4689	UACUAUUGAUAAAGUGAG	1006	NM_016841.4_4667-	4667-4689

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_016841.4
1	GUA		4689_s		UCAGC		4689_as	
AD-525355.1	UGUAAAGAGGUUUCUAACCCA	914	NM_016841.4_3340-3360_A21U_s	3340-3360	UGGGUUAGAAACCUCUUUACAAG	1007	NM_016841.4_3338-3360_U1A_as	3338-3360
AD-526288.1	UUGAAAAGGCACGCUGGCUUA	915	NM_016841.4_4519-4539_G21U_s	4519-4539	UAAGCCAGCGUGCCUUUUCAAUU	1008	NM_016841.4_4517-4539_C1A_as	4517-4539
AD-524897.1	UCCAUACUGAGGGUGAAAUUA	916	NM_016841.4_2666-2686_A21U_s	2666-2686	UAAUUUCACCCUCAGUAUGGAGU	1009	NM_016841.4_2664-2686_U1A_as	2664-2686
AD-526796.1	GAUCACCUGCGUGUCCCAUCA	917	NM_016841.4_5208-5228_s	5208-5228	UGAUGGGACACGCAGGUGAUCAC	1010	NM_016841.4_5206-5228_as	5206-5228
AD-526295.1	GGCACGCUGGCUUGUGAUCUA	918	NM_016841.4_4526-4546_s	4526-4546	UAGAUCACAAGCCAGCGUGCCUU	1011	NM_016841.4_4524-4546_as	4524-4546
AD-526294.1	AGGCACGCUGGCUUGUGAUCA	919	NM_016841.4_4525-4545_s	4525-4545	UGAUCACAAGCCAGCGUGCCUUU	1012	NM_016841.4_4523-4545_as	4523-4545
AD-525356.1	GUAAAGAGGUUUCUAACCCAA	920	NM_016841.4_3341-3361_C21U_s	3341-3361	UUGGGUUAGAAACCUCUUUACAA	1013	NM_016841.4_3339-3361_G1A_as	3339-3361

Таблица 6. Модифицированные последовательности смысловой и антимысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 1

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-523799.1	asusagucUfaCfAfAfaccaguugaaL96	163	VPusUfscaaCfuGfGfuuugUfaGfacuaususu	238	AAAUAGUCUACAAACCAGUUGAC	313
AD-523802.1	gsuscuacAfaAfCfCfaguugaccuaL96	164	VPusAfsgguCfaAfCfuggguUfuGfuagacsusa	239	UAGUCUACAAACCAGUUGACCUG	314
AD-523795.1	gscsaaauAfgUfCfUfacaaaccagaL96	165	VPusCfsuggUfuUfGfuagaCfuAfuuugcsasc	240	GUGCAAAUAGUCUACAAACCAGU	315
AD-523810.1	ascscaguUfgAfCfCfuggcaaggaL96	166	VPusCfscuuGfcUfCfaggguCfaAfcuggususu	241	AAACCAGUUGACCUGAGCAAGGU	316
AD-523809.1	asasccagUfuGfAfCfcugagcaagaL96	167	VPusCfsuugCfuCfAfggucAfaCfugguususg	242	CAAACCAGUUGACCUGAGCAAGG	317
AD-1019331.1	usgscaaaUfaGfUfCfuacaaaccaaL96	168	VPusUfsgguUfuGfUfagacUfaUfuugcascsa	243	AGGUGCAAAUAGUCUACAAACCA	318
AD-523801.1	asgsucuaCfaAfAfCfcaguugaccaL96	169	VPusGfsgucAfaCfUfgguuUfgUfagacusasu	244	AUAGUCUACAAACCAGUUGACCU	319
AD-523823.1	asgscaagGfuGfAfCfcuccaagugaL96	170	VPusCfsacuUfgGfAfggucAfcCfuugcuscsa	245	UGAGCAAGGUGACCUCCAAGUGU	320
AD-523798.1	asasuaguCfuAfCfAfaaccaguugaL96	171	VPusCfsaacUfgGfUfuuguAfgAfcuauususg	246	CAAAUAGUCUACAAACCAGUUGA	321
AD-523816.1	usgsaccuGfaGfCfAfaggugaccuaL96	172	VPusAfsgguCfaCfCfugcUfcAfggucasasc	247	GUUGACCUGAGCAAGGUGACCUC	322

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-523824.1	gscsaaggUfgAfCfCfuccaaguguaL96	173	VPusAfscacUfuGfGfagguCfaCfcuugcsusc	248	GAGCAAGGUGACCUCCAAGUGUG	323
AD-523800.1	usasgucuAfcAfAfAfccaguugacaL96	174	VPusGfsucaAfcUfGfguuuGfuAfgacuasusu	249	AAUAGUCUACAAACCAGUUGACC	324
AD-523796.1	csasaauaGfuCfUfAfcaaaccaguaL96	175	VPusAfscugGfuUfUfguagAfcUfauuugscsa	250	UGCAAAUAGUCUACAAACCAGUU	325
AD-523803.1	uscsuacaAfaCfCfAfgugaccugaL96	176	VPusCfsaggUfcAfAfcuggUfuUfguagascsu	251	AGUCUACAAACCAGUUGACCUGA	326
AD-523817.1	gsasccugAfgCfAfAfggugaccucaL96	177	VPusGfsaggUfcAfCfcuugCfuCfaggucsasa	252	UUGACCUGAGCAAGGUGACCUCC	327
AD-523825.1	csasagguGfaCfCfUfccaagugugaL96	178	VPusCfsacaCfuUfGfggaggUfcAfccuugscsu	253	AGCAAGGUGACCUCCAAGUGUGG	328
AD-523811.1	cscsaguuGfaCfCfUfgagcaagguaL96	179	VPusAfsccuUfgCfUfccaggUfcAfacuggsusu	254	AACCAGUUGACCUGAGCAAGGUG	329
AD-523854.1	gsgscaacAfuCfCfAfucauaaaccaL96	180	VPusGfsguuUfaUfGfauggAfuGfuugccsusa	255	UAGGCAACAUCCAUCAUAAACCA	330
AD-523797.1	asasauagUfcUfAfCfaaaccaguuaL96	181	VPusAfsacuGfgUfUfuguaGfaCfuauuusgsc	256	GCAAAUAGUCUACAAACCAGUUG	331
AD-523805.1	usascaaaCfcAfGfUfugaccugagaL96	182	VPusCfsucaGfgUfCfaacuGfgUfuuguasgsa	257	UCUACAAACCAGUUGACCUGAGC	332

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-523814.1	gsusugacCfuGfAfGfcaaggugacaL96	183	VPusGfsucaCfcUfUfgcucAfgGfucaacsusg	258	CAGUUGACCUGAGCAAGGUGACC	333
AD-523804.1	csusacaaAfcCfAfGfuugaccugaaL96	184	VPusUfscagGfuCfAfacugGfuUfuguagsasc	259	GUCUACAAACCAGUUGACCUGAG	334
AD-1019356.1	gsusgugcAfaAfUfAfgucuacaaaaL96	185	VPusUfsuugUfaGfAfcuauUfuGfcacacsusg	260	CAGUGUGCAAAUAGUCUACAAAC	335
AD-523846.1	gscsucauUfaGfGfCfaacauccauaL96	186	VPusAfsuggAfuGfUfugccUfaAfugagcscsa	261	UGGCUCAUUAGGCAACAUCCAUC	336
AD-523808.1	asasaccaGfuUfGfAfccugagcaaaL96	187	VPusUfsugcUfcAfGfgucaAfcUfgguuusgsu	262	ACAAACCAGUUGACCUGAGCAAG	337
AD-523835.1	cscsaaguGfuGfGfCfucauuaggcaL96	188	VPusGfsccuAfaUfGfagccAfcAfcuuggsasg	263	CUCCAAGUGUGGCUCAUUAGGCA	338
AD-1019357.1	usgsugcaAfaUfAfGfucuacaaacaL96	189	VPusGfsuuuGfuAfGfacuaUfuUfgcacascsu	264	AGUGUGCAAAUAGUCUACAAACC	339
AD-523853.1	asgsgcaaCfaUfCfCfaucauaaacaL96	190	VPusGfsuuuAfuGfAfuggaUfgUfugccusasa	265	UUAGGCAACAUCCAUCAUAAACC	340
AD-523819.1	cscsugagCfaAfGfGfugaccuccaaL96	191	VPusUfsggaGfgUfCfaccuUfgCfucaggsusc	266	GACCUGAGCAAGGUGACCUCCAA	341
AD-523830.1	gsasccucCfaAfGfUfguggcucauaL96	192	VPusAfsugaGfcCfAfcacuUfgGfaggucsasc	267	GUGACCUCCAAGUGUGGCUCAUU	342

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-523834.1	uscscaagUfgUfGfGfcucauuaggaL96	193	VPusCfscuaAfuGfAfgccaCfaCfuuggasgsg	268	CCUCCAAGUGUGGCUCAUUAGGC	343
AD-523850.1	asusuaggCfaAfCfAfuccaucauaaL96	194	VPusUfsaugAfuGfGfauguUfgCfcuaausgsa	269	UCAUUAGGCAACAUCCAUCAUAA	344
AD-523820.1	csusgagcAfaGfGfUfgaccuccaaaL96	195	VPusUfsuggAfgGfUfccaccUfuGfcucagsgsu	270	ACCUGAGCAAGGUGACCUCCAAG	345
AD-523849.1	csasuuagGfcAfAfCfauccaucauaL96	196	VPusAfsugaUfgGfAfuguuGfcCfuaaugsasg	271	CUCAUUAGGCAACAUCCAUCAUA	346
AD-523845.1	gsgscucaUfuAfGfGfcaacauccaaL96	197	VPusUfsggaUfgUfUfgccuAfaUfgagccsasc	272	GUGGCUCAUUAGGCAACAUCCAU	347
AD-393758.3	asgsugugCfaAfAfUfagucuacaaaL96	198	VPusUfsuguAfgAfCfuauuUfgCfacacusgsc	273	GCAGUGUGCAAAUAGUCUACAAG	348
AD-523848.1	uscsauuaGfgCfAfAfcauccaucaaL96	199	VPusUfsgauGfgAfUfguugCfcUfaaugasgsc	274	GCUCAUUAGGCAACAUCCAUCAU	349
AD-523840.1	asgsugugGfcUfCfAfuuaggcaacaL96	200	VPusGfsuugCfcUfAfaugaGfcCfacacususg	275	CAAGUGUGGCUCAUUAGGCAACA	350
AD-523828.1	gsgsugacCfuCfCfAfaguguggcuaL96	201	VPusAfsgccAfcAfCfuuggAfgGfucaccsusu	276	AAGGUGACCUCCAAGUGUGGCUC	351
AD-523822.1	gsasgcaaGfgUfGfAfccuccaaguaL96	202	VPusAfscuuGfgAfGfgucaCfcUfugcucsasg	277	CUGAGCAAGGUGACCUCCAAGUG	352

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-523806.1	ascsaaacCfaGfUfUfgaccugagcaL96	203	VPusGfscucAfgGfUfcaacUfgGfuuugusasg	278	CUACAAACCAGUUGACCUGAGCA	353
AD-523831.1	ascscuccAfaGfUfGfuggcucauuaL96	204	VPusAfsaugAfgCfCfacacUfuGfgagguscsa	279	UGACCUCCAAGUGUGGCUCAUUA	354
AD-393757.1	csasguguGfcAfAfAfuagucuacaaL96	205	VPusUfsguaGfaCfUfauuuGfcAfcacugscsc	280	GGCAGUGUGCAAAUAGUCUACAA	355
AD-523839.1	asasguguGfgCfUfCfauuaggcaaaL96	206	VPusUfsugcCfuAfAfugagCfcAfcacuusgsg	281	CCAAGUGUGGCUCAUUAGGCAAC	356
AD-523815.1	ususgaccUfgAfGfCfaaggugaccaL96	207	VPusGfsgucAfcCfUfugcuCfaGfgucaascsu	282	AGUUGACCUGAGCAAGGUGACCU	357
AD-523856.1	csasacauCfcAfUfCfauaaaccagaL96	208	VPusCfsuggUfuUfAfugauGfgAfuguugscsc	283	GGCAACAUCCAUCAUAAACCAGG	358
AD-1019330.1	gsusgcaaAfuAfGfUfcuacaaaccaL96	209	VPusGfsguuUfgUfAfgacuAfuUfugcacsasc	284	AGGUGCAAAUAGUCUACAAACCA	359
AD-523829.1	usgsaccuCfcAfAfGfuguggcucaaL96	210	VPusUfsgagCfcAfCfacuuGfgAfggucascsc	285	GGUGACCUCCAAGUGUGGCUCAU	360
AD-523855.1	gscsaacaUfcCfAfUfcauaaaccaaL96	211	VPusUfsgguUfuAfUfgaugGfaUfguugcscsu	286	AGGCAACAUCCAUCAUAAACCAG	361
AD-523836.1	csasagugUfgGfCfUfcauuaggcaaL96	212	VPusUfsgccUfaAfUfgagcCfaCfacuugsgsa	287	UCCAAGUGUGGCUCAUUAGGCAA	362

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1019329.1	gscsagugUfgCfAfAfauagucuacaL96	213	VPusGfsuagAfcUfAfuuugCfaCfacugcscsg	288	GCAGUGUGCAAAUAGUCUACA	363
AD-523843.1	gsusggcuCfaUfUfAfggcaacaucaL96	214	VPusGfsaugUfuGfCfcuaaUfgAfgccacsasc	289	GUGUGGCUCAUUAGGCAACAUCC	364
AD-523807.1	csasaaccAfgUfUfGfaccugagcaaL96	215	VPusUfsgcuCfaGfGfucaaCfuGfguuugsusa	290	UACAAACCAGUUGACCUGAGCAA	365
AD-523821.1	usgsagcaAfgGfUfGfaccuccaagaL96	216	VPusCfsuugGfaGfGfucacCfuUfgcucasgsg	291	CCUGAGCAAGGUGACCUCCAAGU	366
AD-523826.1	asasggugAfcCfUfCfcaaguguggaL96	217	VPusCfscacAfcUfUfggagGfuCfaccuusgsc	292	GCAAGGUGACCUCCAAGUGUGGC	367
AD-523847.1	csuscauuAfgGfCfAfacauccaucaL96	218	VPusGfsaugGfaUfGfuugcCfuAfaugagscsc	293	GGCUCAUUAGGCAACAUCCAUCA	368
AD-523786.1	gsusgaccUfcCfAfAfguguggcucaL96	219	VPusGfsagcCfaCfAfcuugGfaGfgucacscsu	294	AGGUGACCUCCAAGUGUGGCUCA	369
AD-523812.1	csasguugAfcCfUfGfagcaaggugaL96	220	VPusCfsaccUfuGfCfucagGfuCfaacugsgsu	295	ACCAGUUGACCUGAGCAAGGUGA	370
AD-523827.1	asgsgugaCfcUfCfCfaagugguggcaL96	221	VPusGfsccaCfaCfUfuggaGfgUfcaccususg	296	CAAGGUGACCUCCAAGUGUGGCU	371
AD-523844.1	usgsgcucAfuUfAfGfgcaacauccaL96	222	VPusGfsgauGfuUfGfccuaAfuGfagccascsa	297	UGUGGCUCAUUAGGCAACAUCCA	372

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-523851.1	ususaggcAfaCfAfUfccaucauaaaL96	223	VPusUfsuauGfaUfGfgaugUfuGfccuaasusg	298	CAUUAGGCAACAUCCAUCAUAAA	373
AD-523818.1	ascscugaGfcAfAfGfgugaccuccaL96	224	VPusGfsgagGfuCfAfccuuGfcUfcagguscsa	299	UGACCUGAGCAAGGUGACCUCCA	374
AD-523832.1	cscsuccaAfgUfGfUfggcucauuaaL96	225	VPusUfsaauGfaGfCfcacaCfuUfggaggsusc	300	GACCUCCAAGUGUGGCUCAUUAG	375
AD-523813.1	asgsuugaCfcUfGfAfgcaaggugaaL96	226	VPusUfscacCfuUfGfcucaGfgUfcaacusgsg	301	CCAGUUGACCUGAGCAAGGUGAC	376
AD-523841.1	gsusguggCfuCfAfUfuaggcaacaaL96	227	VPusUfsguuGfcCfUfaaugAfgCfcacacsusu	302	AAGUGUGGCUCAUUAGGCAACAU	377
AD-1019352.1	asgsgcggCfaGfUfGfugcaaauagaL96	228	VPusCfsuauUfuGfCfacacUfgCfcgccuscsc	303	GGAGGCGGCAGUGUGCAAAUAGU	378
AD-1019354.1	gscsggcaGfuGfUfGfcaaauagucaL96	229	VPusGfsacuAfuUfUfgcacAfcUfgccgcscsu	304	AGGCGGCAGUGUGCAAAUAGUCU	379
AD-523852.1	usasggcaAfcAfUfCfcaucauaaaaL96	230	VPusUfsuuaUfgAfUfggauGfuUfgccuasasu	305	AUUAGGCAACAUCCAUCAUAAAC	380
AD-523842.1	usgsuggcUfcAfUfUfaggcaacauaL96	231	VPusAfsuguUfgCfCfuaauGfaGfccacascsu	306	AGUGUGGCUCAUUAGGCAACAUC	381
AD-523833.1	csusccaaGfuGfUfGfgcucauuagaL96	232	VPusCfsuaaUfgAfGfcacAfcUfuggagsgsu	307	ACCUCCAAGUGUGGCUCAUUAGG	382

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1019328.1	gsgscaguGfuGfCfAfaauagucuaaL96	233	VPusUfsagaCfuAfUfugcAfcAfcugccsgsc	308	GCGGCAGUGUGCAAAUAGUCUAC	383
AD-1019355.1	csgsgcagUfgUfGfCfaaauagucuaL96	234	VPusAfsgacUfaUfUfugcaCfaCfugccgscsc	309	GGCGGCAGUGUGCAAAUAGUCUA	384
AD-1019353.1	gsgscggcAfgUfGfUfgcaaauaguaL96	235	VPusAfscuaUfuUfGfcacaCfuGfccgccsusc	310	GAGGCGGCAGUGUGCAAAUAGUC	385
AD-1019350.1	gsgsaggcGfgCfAfGfugugcaaauaL96	236	VPusAfsuuuGfcAfCfacugCfcGfccucccscsg	311	CGGGAGGCGGCAGUGUGCAAAUA	386
AD-1019351.1	gsasggcgGfcAfGfUfgugcaaauaaL96	237	VPusUfsauuUfgCfAfcacuGfcCfgccucscsc	312	GGGAGGCGGCAGUGUGCAAAUAG	387

Таблица 7. Модифицированные последовательности смысловой и антимысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 2

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-535094.1	asgscucgCfaUfGfGfucaguaaaaaL96	564	VPusUfsuuua(Cgn)ugaccaUfgCfgagcususg	652	CAAGCUCGCAUGGUCAGUAAAAG	740
AD-535095.1	gscsucgcAfuGfGfUfcaguaaaagaL96	565	VPusCfsuuuu(Agn)cugaccAfuGfcgagcsusu	653	AAGCUCGCAUGGUCAGUAAAAGC	741
AD-538647.1	usasuuguGfuGfUfUfuuaacaaauaL96	566	VPusAfsuuug(Tgn)uaaaacAfcAfcaauascsa	654	UGUAUUGUGUGUUUUAACAAAUG	742
AD-535922.1	csasgcaaCfaAfAfGfgauuugaaaaL96	567	VPusUfsuuca(Agn)auccuuUfgUfugcugscsc	655	GGCAGCAACAAAGGAUUUGAAAC	743

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-536317.1	gscsuaacCfaGfUfUfcucuuuguaaL96	568	VPusUfsacaa(Agn)gagaacUfgGfuuagcscsc	656	GGGCUAACCAGUUCUCUUUGUAA	744
AD-536911.1	usasguugGfaUfUfUfgucuguuuaaL96	569	VPusUfsaaac(Agn)gacaaaUfcCfaacuascsa	657	UGUAGUUGGAUUUGUCUGUUUAU	745
AD-538626.1	gsuscuguGfaAfUfGfucuauauagaL96	570	VPusCfsuaua(Tgn)agacauUfcAfcagacsasg	658	CUGUCUGUGAAUGUCUAUAUAGU	746
AD-535864.1	csasggcaAfuUfCfCfuuuugauucaL96	571	VPusGfsaauc(Agn)aaaggaAfuUfgccugsasg	659	CUCAGGCAAUUCCUUUUGAUUCU	747
AD-535925.1	csasacaaAfgGfAfUfuugaaacuuaL96	572	VPusAfsaguu(Tgn)caaaucCfuUfuguugscsu	660	AGCAACAAAGGAUUUGAAACUUG	748
AD-538012.1	gscsugacUfcAfCfUfuuaucaauaaL96	573	VPusUfsauug(Agn)uaaaguGfaGfucagcsasg	661	CUGCUGACUCACUUUAUCAAUAG	749
AD-536872.1	gscsagcuGfaAfCfAfuauacauagaL96	574	VPusCfsuaug(Tgn)auauguUfcAfgcugcsusc	662	GAGCAGCUGAACAUAUACAUAGA	750
AD-536954.1	asgsgacgCfaUfGfUfaucuugaaaaL96	575	VPusUfsuuca(Agn)gauacaUfgCfguccususu	663	AAAGGACGCAUGUAUCUUGAAAU	751
AD-536964.1	usasucuuGfaAfAfUfgcuuguaaaaL96	576	VPusUfsuuac(Agn)agcauuUfcAfagauascsa	664	UGUAUCUUGAAAUGCUUGUAAAG	752
AD-536318.1	csusaaccAfgUfUfCfucuuuguaaaL96	577	VPusUfsuaca(Agn)agagaaCfuGfguuagscsc	665	GGCUAACCAGUUCUCUUUGUAAG	753

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-536976.1	csusuguaAfaGfAfGfguuucuaacaL96	578	VPusGfsuuag(Agn)aaccucUfuUfacaagscsa	666	UGCUUGUAAAGAGGUUUCUAACC	754
AD-538630.1	gsusgaauGfuCfUfAfuauaguguaaL96	579	VPusUfsacac(Tgn)auauagAfcAfuucacsasg	667	CUGUGAAUGUCUAUAUAGUGUAU	755
AD-538624.1	csusgucuGfuGfAfAfugucuauauaL96	580	VPusAfsuaua(Ggn)acauucAfcAfgacagsasa	668	UUCUGUCUGUGAAUGUCUAUAUA	756
AD-538594.1	asgsggacAfuGfAfAfaucaucuuaaL96	581	VPusUfsaaga(Tgn)gauuucAfuGfucccuscsc	669	GGAGGGACAUGAAAUCAUCUUAG	757
AD-536915.1	usgsgauuUfgUfCfUfguuuaugcuaL96	582	VPusAfsgcau(Agn)aacagaCfaAfauccasasc	670	GUUGGAUUUGUCUGUUUAUGCUU	758
AD-536870.1	gsasgcagCfuGfAfAfcauauacauaL96	583	VPusAfsugua(Tgn)auguucAfgCfugcucscsa	671	UGGAGCAGCUGAACAUAUACAUA	759
AD-536236.1	ascsagaaAfcCfCfUfguuuauugaL96	584	VPusCfsaaua(Agn)aacaggGfuUfucugusgsg	672	CCACAGAAACCCUGUUUUAUUGA	760
AD-536319.1	usasaccaGfuUfCfUfcuuuguaagaL96	585	VPusCfsuuac(Agn)aagagaAfcUfgguuasgsc	673	GCUAACCAGUUCUCUUUGUAAGG	761
AD-536966.1	uscsuugaAfaUfGfCfuuguaaagaaL96	586	VPusUfscuuu(Agn)caagcaUfuUfcaagasusa	674	UAUCUUGAAAUGCUUGUAAAGAG	762
AD-538643.1	asgsuguaUfuGfUfGfuguuuuaacaL96	587	VPusGfsuuaa(Agn)acacacAfaUfacacusasu	675	AUAGUGUAUUGUGUGUUUUAACA	763

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-536873.1	csasgcugAfaCfAfUfauacauagaaL96	588	VPusUfscuau(Ggn)uauaugUfuCfagcugscsu	676	AGCAGCUGAACAUAUACAUAGAU	764
AD-536952.1	asasaggaCfgCfAfUfguaucuugaaL96	589	VPusUfscaag(Agn)uacaugCfgUfccuuususu	677	AAAAAGGACGCAUGUAUCUUGAA	765
AD-536959.1	gscsauguAfuCfUfUfgaaaugcuuaL96	590	VPusAfsagca(Tgn)uucaagAfuAfcaugcsgsu	678	ACGCAUGUAUCUUGAAAUGCUUG	766
AD-537921.1	ascsgcugGfcUfUfGfugaucuuaaaL96	591	VPusUfsuaag(Agn)ucacaaGfcCfagcgusgsc	679	GCACGCUGGCUUGUGAUCUUAAA	767
AD-538652.1	ususuuaaCfaAfAfUfgauuuacacaL96	592	VPusGfsugua(Agn)aucauuUfgUfuaaaascsa	680	UGUUUUAACAAAUGAUUUACACU	768
AD-538649.1	ususguguGfuUfUfUfaacaaaugaaL96	593	VPusUfscauu(Tgn)guuaaaAfcAfcacaasusa	681	UAUUGUGUGUUUUAACAAAUGAU	769
AD-538623.1	uscsugucUfgUfGfAfaugucuauaaL96	594	VPusUfsauag(Agn)caucaCfaGfacagasasa	682	UUUCUGUCUGUGAAUGUCUAUAU	770
AD-538573.1	gscsaaguCfcCfAfUfgauuucuucaL96	595	VPusGfsaaga(Agn)aucaugGfgAfcuugcsasa	683	UUGCAAGUCCCAUGAUUUCUUCG	771
AD-537920.1	csascgcuGfgCfUfUfgugaucuuaaL96	596	VPusUfsaaga(Tgn)cacaagCfcAfgcgugscsc	684	GGCACGCUGGCUUGUGAUCUUAA	772
AD-536939.1	ususcaccAfgAfGfUfgacuaugauaL96	597	VPusAfsucau(Agn)gucacuCfuGfgugaasusc	685	GAUUCACCAGAGUGACUAUGAUA	773

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-538015.1	gsascucaCfuUfUfAfucaauaguuaL96	598	VPusAfsacua(Tgn)ugauaaAfgUfgagucsasg	686	CUGACUCACUUUAUCAAUAGUUC	774
AD-536953.1	asasggacGfcAfUfGfuaucuugaaaL96	599	VPusUfsucaa(Ggn)auacauGfcGfuccuususu	687	AAAAGGACGCAUGUAUCUUGAAA	775
AD-536237.1	csasgaaaCfcCfUfGfuuuuauugaaL96	600	VPusUfscaau(Agn)aaacagGfgUfuucugsusg	688	CACAGAAACCCUGUUUUAUUGAG	776
AD-538628.1	csusgugaAfuGfUfCfuauauagugaL96	601	VPusCfsacua(Tgn)auagacAfuUfcacagsasc	689	GUCUGUGAAUGUCUAUAUAGUGU	777
AD-538632.1	gsasauguCfuAfUfAfuaguguauuaL96	602	VPusAfsauac(Agn)cuauauAfgAfcauucsasc	690	GUGAAUGUCUAUAUAGUGUAUUG	778
AD-536975.1	gscsuuguAfaAfGfAfgguuucuaaaL96	603	VPusUfsuaga(Agn)accucuUfuAfcaagcsasu	691	AUGCUUGUAAAGAGGUUUCUAAC	779
AD-538599.1	csasugaaAfuCfAfUfcuuagcuuaaL96	604	VPusUfsaagc(Tgn)aagaugAfuUfucaugsusc	692	GACAUGAAAUCAUCUUAGCUUAG	780
AD-536978.1	usgsuaaaGfaGfGfUfuucuaacccaL96	605	VPusGfsgguu(Agn)gaaaccUfcUfuuacasasg	693	CUUGUAAAGAGGUUUCUAACCCA	781
AD-536956.1	gsascgcaUfgUfAfUfcuugaaaugaL96	606	VPusCfsauuu(Cgn)aagauaCfaUfgcgucscsu	694	AGGACGCAUGUAUCUUGAAAUGC	782
AD-538571.1	ususgcaaGfuCfCfCfaugauuucuaL96	607	VPusAfsgaaa(Tgn)caugggAfcUfugcaasgsu	695	ACUUGCAAGUCCCAUGAUUUCUU	783

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-535921.1	gscsagcaAfcAfAfAfggauuugaaaL96	608	VPusUfsucaa(Agn)uccuuuGfuUfgcugcscsa	696	UGGCAGCAACAAAGGAUUUGAAA	784
AD-538593.1	gsasgggaCfaUfGfAfaaucaucuuaL96	609	VPusAfsagau(Ggn)auucaUfgUfcccucscsc	697	GGGAGGGACAUGAAAUCAUCUUA	785
AD-537974.1	gscsuagaUfaGfGfAfuauacuguaaL96	610	VPusUfsacag(Tgn)auauccUfaUfcuagcscsc	698	GGGCUAGAUAGGAUAUACUGUAU	786
AD-537973.1	gsgscuagAfuAfGfGfauauacuguaL96	611	VPusAfscagu(Agn)uauccuAfuCfuagccscsa	699	UGGGCUAGAUAGGAUAUACUGUA	787
AD-536982.1	asasgaggUfuUfCfUfaacccacccaL96	612	VPusGfsggug(Ggn)guuagaAfaCfcucuususa	700	UAAAGAGGUUUCUAACCCACCCU	788
AD-535918.1	gsusggcaGfcAfAfCfaaaggauuuaL96	613	VPusAfsaauc(Cgn)uuuguuGfcUfgccacsusg	701	CAGUGGCAGCAACAAAGGAUUUG	789
AD-538627.1	uscsugugAfaUfGfUfcuauauaguaL96	614	VPusAfscuau(Agn)uagacaUfuCfacagascsa	702	UGUCUGUGAAUGUCUAUAUAGUG	790
AD-536913.1	gsusuggaUfuUfGfUfcuguuuaugaL96	615	VPusCfsauaa(Agn)cagacaAfaUfccaacsusa	703	UAGUUGGAUUUGUCUGUUUAUGC	791
AD-536869.1	gsgsagcaGfcUfGfAfacauauacaaL96	616	VPusUfsguau(Agn)uguucaGfcUfgcuccsasg	704	CUGGAGCAGCUGAACAUAUACAU	792
AD-536965.1	asuscuugAfaAfUfGfcuuguaaagaL96	617	VPusCfsuuua(Cgn)aagcauUfuCfaagausasc	705	GUAUCUUGAAAUGCUUGUAAAGA	793

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-537914.1	asasaaggCfaCfGfCfuggcuugugaL96	618	VPusCfsacaa(Ggn)ccagcgUfgCfcuuuuscsa	706	UGAAAAGGCACGCUGGCUUGUGA	794
AD-536504.1	cscsauacUfgAfGfGfgugaaauuaaL96	619	VPusUfsaauu(Tgn)caccccuCfaGfuauggsasg	707	CUCCAUACUGAGGGUGAAAUUAA	795
AD-538013.1	csusgacuCfaCfUfUfuaucaauagaL96	620	VPusCfsuauu(Ggn)auaaagUfgAfgucagscsa	708	UGCUGACUCACUUUAUCAAUAGU	796
AD-537579.1	ususcuggUfuUfGfGfguacaguuaaL96	621	VPusUfsaacu(Ggn)uaccccaAfaCfcagaasgsu	709	ACUUCUGGUUUGGGUACAGUUAA	797
AD-538629.1	usgsugaaUfgUfCfUfauauaguguaL96	622	VPusAfscacu(Agn)uauagaCfaUfucacasgsa	710	UCUGUGAAUGUCUAUAUAGUGUA	798
AD-536233.1	uscscacaGfaAfAfCfccuguuuuaaL96	623	VPusUfsaaaa(Cgn)aggguuUfcUfguggasgsc	711	GCUCCACAGAAACCCUGUUUUAU	799
AD-538141.1	gsasuuucAfaCfCfAfcauuugcuaaL96	624	VPusUfsagca(Agn)auguggUfuGfaaaucsasu	712	AUGAUUUCAACCACAUUUGCUAG	800
AD-538622.1	ususcuguCfuGfUfGfaaugucuauaL96	625	VPusAfsuaga(Cgn)auucacAfgAfcagaasasg	713	CUUUCUGUCUGUGAAUGUCUAUA	801
AD-537580.1	uscsugguUfuGfGfGfuacaguuaaaL96	626	VPusUfsuaac(Tgn)guacccAfaAfccagasasg	714	CUUCUGGUUUGGGUACAGUUAAA	802
AD-536505.1	csasuacuGfaGfGfGfugaaauuaaaL96	627	VPusUfsuaau(Tgn)ucacccUfcAfguaugsgsa	715	UCCAUACUGAGGGUGAAAUUAAG	803

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-537918.1	gsgscacgCfuGfGfCfuugugaucuaL96	628	VPusAfsgauc(Agn)caagccAfgCfgugccsusu	716	AAGGCACGCUGGCUUGUGAUCUU	804
AD-537913.1	gsasaaagGfcAfCfGfcuggcuuguaL96	629	VPusAfscaag(Cgn)cagcguGfcCfuuuucsasa	717	UUGAAAAGGCACGCUGGCUUGUG	805
AD-538642.1	usasguguAfuUfGfUfguguuuuaaaL96	630	VPusUfsuaaa(Agn)cacacaAfuAfcacuasusa	718	UAUAGUGUAUUGUGUGUUUUAAC	806
AD-536877.1	usgsaacaUfaUfAfCfauagauguuaL96	631	VPusAfsacau(Cgn)uauguaUfaUfguucasgsc	719	GCUGAACAUAUACAUAGAUGUUG	807
AD-538650.1	usgsugugUfuUfUfAfacaaaugauaL96	632	VPusAfsucau(Tgn)uguuaaAfaCfacacasasu	720	AUUGUGUGUUUUAACAAAUGAUU	808
AD-538625.1	usgsucugUfgAfAfUfgucuauauaaL96	633	VPusUfsauau(Agn)gacauuCfaCfagacasgsa	721	UCUGUCUGUGAAUGUCUAUAUAG	809
AD-537911.1	ususgaaaAfgGfCfAfcgcuggcuuaL96	634	VPusAfsagcc(Agn)gcgugcCfuUfuucaasusu	722	AAUUGAAAAGGCACGCUGGCUUG	810
AD-538014.1	usgsacucAfcUfUfUfaucaauaguaL96	635	VPusAfscuau(Tgn)gauaaaGfuGfagucasgsc	723	GCUGACUCACUUUAUCAAUAGUU	811
AD-538634.1	asusgucuAfuAfUfAfguguauuguaL96	636	VPusAfscaau(Agn)cacuauAfuAfgacaususc	724	GAAUGUCUAUAUAGUGUAUUGUG	812
AD-536979.1	gsusaaagAfgGfUfUfucuaacccaaL96	637	VPusUfsgggu(Tgn)agaaacCfuCfuuuacsasa	725	UUGUAAAGAGGUUUCUAACCCAC	813

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-538641.1	asusagugUfaUfUfGfugugguuuuaaL96	638	VPusUfsaaaa(Cgn)acacaaUfaCfacuausasu	726	AUAUAGUGUAUUGUGUGUUUUAA	814
AD-537912.1	usgsaaaaGfgCfAfCfgcuggcuugaL96	639	VPusCfsaagc(Cgn)agcgugCfcUfuuucasasu	727	AUUGAAAAGGCACGCUGGCUUGU	815
AD-537761.1	csuscauuAfcUfGfCfcaacaguuuaL96	640	VPusAfsaacu(Ggn)uuggcaGfuAfaugagsgsg	728	CCCUCAUUACUGCCAACAGUUUC	816
AD-537917.1	asgsgcacGfcUfGfGfcuugugaucaL96	641	VPusGfsauca(Cgn)aagccaGfcGfugccususu	729	AAAGGCACGCUGGCUUGUGAUCU	817
AD-537916.1	asasggcaCfgCfUfGfgcuugugauaL96	642	VPusAfsucac(Agn)agccagCfgUfgccuususu	730	AAAAGGCACGCUGGCUUGUGAUC	818
AD-538432.1	gsasucacCfuGfCfGfugucccaucaL96	643	VPusGfsaugg(Ggn)acacgcAfgGfugaucsasc	731	GUGAUCACCUGCGUGUCCCAUCU	819
AD-538529.1	csuscaccUfcCfUfAfauagacuuaaL96	644	VPusUfsaagu(Cgn)uauuagGfaGfgugagsgsc	732	GCCUCACCUCCUAAUAGACUUAG	820
AD-537867.1	csasgccuAfaGfAfUfcaugguuuaaL96	645	VPusUfsaaac(Cgn)augaucUfuAfggcugsgsc	733	GCCAGCCUAAGAUCAUGGUUUAG	821
AD-536503.1	uscscauaCfuGfAfGfggugaaauuaL96	646	VPusAfsauuu(Cgn)acccucAfgUfauggasgsu	734	ACUCCAUACUGAGGGUGAAAUUA	822
AD-537582.1	usgsguuuGfgGfUfAfcaguuaaagaL96	647	VPusCfsuuua(Agn)cuguacCfcAfaaccasgsa	735	UCUGGUUUGGGUACAGUUAAAGG	823

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-537915.1	asasaggcAfcGfCfUfggcuugugaaL96	648	VPusUfscaca(Agn)gccagcGfuGfccuuususc	736	GAAAAGGCACGCUGGCUUGUGAU	824
AD-537919.1	gscsacgcUfgGfCfUfugugaucuuaL96	649	VPusAfsagau(Cgn)acaagcCfaGfcgugcscsu	737	AGGCACGCUGGCUUGUGAUCUUA	825
AD-537581.1	csusgguuUfgGfGfUfacaguuaaaaL96	650	VPusUfsuuaa(Cgn)uguaccCfaAfaccagsasa	738	UUCUGGUUUGGGUACAGUUAAAG	826
AD-538483.1	ususcucuUfcAfGfCfuuugaaaagaL96	651	VPusCfsuuuu(Cgn)aaagcuGfaAfgagaasasu	739	AUUUCUCUUCAGCUUUGAAAAGG	827

Таблица 8. Модифицированные последовательности смысловой и антимысловой цепи МАРТ дцРНК агенты - Скрининг 3

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-523561.1	asgscucgCfaUfGfGfucaguaaaaaL96	1014	VPusUfsuuuAfcUfGfaccaUfgCfgagcususg	1107	CAAGCUCGCAUGGUCAGUAAAAG	1200
AD-523565.1	csgscaugGfuCfAfGfuaaaagcaaaL96	1015	VPusUfsugcUfuUfUfacugAfcCfaugcgsasg	1108	CUCGCAUGGUCAGUAAAAGCAAA	1201
AD-523562.1	gscsucgcAfuGfGfUfcaguaaaagaL96	1016	VPusCfsuuuUfaCfUfgaccAfuGfcgagcsusu	1109	AAGCUCGCAUGGUCAGUAAAAGC	1202
AD-526914.1	ususgcaaGfuCfCfCfaugauuucuaL96	1017	VPusAfsgaaAfuCfAfuggAfcUfugcaasgsu	1110	ACUUGCAAGUCCCAUGAUUUCUU	1203
AD-526394.1	gsascucaCfuUfUfAfucaauaguuaL96	1018	VPusAfsacuAfuUfGfauaaAfgUfgagucsasg	1111	CUGACUCACUUUAUCAAUAGUUC	1204

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-395452.1	asasaggaCfgCfAfUfguaucuugaaL96	1019	VPusUfscaaGfaUfAfcaugCfgUfccuuususu	1112	AAAAAGGACGCAUGUAUCUUGAA	1205
AD-525343.1	uscsuugaAfaUfGfCfuuguaaagaaL96	1020	VPusUfscuuUfaCfAfagcaUfuUfcaagasusa	1113	UAUCUUGAAAUGCUUGUAAAGAG	1206
AD-524274.1	csasggcaAfuUfCfCfuuuugauucaL96	1021	VPusGfsaauCfaAfAfaggaAfuUfgccugsasg	1114	CUCAGGCAAUUCCUUUUGAUUCU	1207
AD-526956.1	gsasgggaCfaUfGfAfaaucaucuuaL96	1022	VPusAfsagaUfgAfUfucaUfgUfcccucscsc	1115	GGGAGGGACAUGAAAUCAUCUUA	1208
AD-526986.1	uscsugucUfgUfGfAfaugucuauaaL96	1023	VPusUfsauaGfaCfAfuucaCfaGfacagasasa	1116	UUUCUGUCUGUGAAUGUCUAUAU	1209
AD-526296.1	gscsacgcUfgGfCfUfugugaucuuaL96	1024	VPusAfsagaUfcAfCfaagcCfaGfcgugcscsu	1117	AGGCACGCUGGCUUGUGAUCUUA	1210
AD-526988.1	usgsucugUfgAfAfUfgucuauauaaL96	1025	VPusUfsauaUfaGfAfcauuCfaCfagacasgsa	1118	UCUGUCUGUGAAUGUCUAUAUAG	1211
AD-526957.1	asgsggacAfuGfAfAfaucaucuuaaL96	1026	VPusUfsaagAfuGfAfuuucAfuGfucccuscsc	1119	GGAGGGACAUGAAAUCAUCUUAG	1212
AD-526993.1	gsusgaauGfuCfUfAfuauaguguaaL96	1027	VPusUfsacaCfuAfUfauagAfcAfuucacsasg	1120	CUGUGAAUGUCUAUAUAGUGUAU	1213
AD-527013.1	usgsugugUfuUfUfAfacaaaugauaL96	1028	VPusAfsucaUfuUfGfuuaaAfaCfacacasasu	1121	AUUGUGUGUUUUAACAAAUGAUU	1214

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-526936.1	gscsaaguCfcCfAfUfgauuucuucaL96	1029	VPusGfsaagAfaAfUfcaugGfgAfcuugcsasa	1122	UUGCAAGUCCCAUGAUUUCUUCG	1215
AD-395453.1	asasggacGfcAfUfGfuaucuugaaaL96	1030	VPusUfsucaAfgAfUfacauGfcGfuccuususu	1123	AAAAGGACGCAUGUAUCUUGAAA	1216
AD-526989.1	gsuscuguGfaAfUfGfucuauauagaL96	1031	VPusCfsuauAfuAfGfacauUfcAfcagacsasg	1124	CUGUCUGUGAAUGUCUAUAUAGU	1217
AD-524719.1	csusaaccAfgUfUfCfucuuuguaaaL96	1032	VPusUfsuacAfaAfGfagaaCfuGfguuagscsc	1125	GGCUAACCAGUUCUCUUUGUAAG	1218
AD-526423.1	gsascuguAfuCfCfUfguuugcuauaL96	1033	VPusAfsuagCfaAfAfcaggAfuAfcagucsusc	1126	GAGACUGUAUCCUGUUUGCUAUU	1219
AD-527010.1	usasuuguGfuGfUfUfuuaacaaauaL96	1034	VPusAfsuuuGfuUfAfaaacAfcAfcaauascsa	1127	UGUAUUGUGUGUUUUAACAAAUG	1220
AD-525305.1	gsusuggaUfuUfGfUfcuguuuaugaL96	1035	VPusCfsauaAfaCfAfgacaAfaUfccaacsusa	1128	UAGUUGGAUUUGUCUGUUUAUGC	1221
AD-526987.1	csusgucuGfuGfAfAfugucuauauaL96	1036	VPusAfsuauAfgAfCfaucAfcAfgacagsasa	1129	UUCUGUCUGUGAAUGUCUAUAUA	1222
AD-524331.1	gscsagcaAfcAfAfAfggauuugaaaL96	1037	VPusUfsucaAfaUfCfcuuuGfuUfgcugcscsa	1130	UGGCAGCAACAAAGGAUUUGAAA	1223
AD-525266.1	gsasgcagCfuGfAfAfcauauacauaL96	1038	VPusAfsuguAfuAfUfguucAfgCfugcucscsa	1131	UGGAGCAGCUGAACAUAUACAUA	1224

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-525342.1	asuscuugAfaAfUfGfcuuguaaagaL96	1039	VPusCfsuuuAfcAfAfgcauUfuCfaagausasc	1132	GUAUCUUGAAAUGCUUGUAAAGA	1225
AD-526995.1	gsasauguCfuAfUfAfuaguguauuaL96	1040	VPusAfsauaCfaCfUfauauAfgAfcauucsasc	1133	GUGAAUGUCUAUAUAGUGUAUUG	1226
AD-526298.1	ascsgcugGfcUfUfGfugaucuuaaaL96	1041	VPusUfsuaaGfaUfCfacaaGfcCfagcgusgsc	1134	GCACGCUGGCUUGUGAUCUUAAA	1227
AD-524718.1	gscsuaacCfaGfUfUfcucuuuguaaL96	1042	VPusUfsacaAfaGfAfgaacUfgGfuuagcscsc	1135	GGGCUAACCAGUUCUCUUUGUAA	1228
AD-526392.1	csusgacuCfaCfUfUfuaucaauagaL96	1043	VPusCfsuauUfgAfUfaaagUfgAfgucagscsa	1136	UGCUGACUCACUUUAUCAAUAGU	1229
AD-526985.1	ususcuguCfuGfUfGfaaugucuauaL96	1044	VPusAfsuagAfcAfUfucacAfgAfcagaasasg	1137	CUUUCUGUCUGUGAAUGUCUAUA	1230
AD-527011.1	asusugugUfgUfUfUfuaacaaaugaL96	1045	VPusCfsauuUfgUfUfaaaaCfaCfacaausasc	1138	GUAUUGUGUGUUUUAACAAAUGA	1231
AD-525341.1	usasucuuGfaAfAfUfgcuuguaaaaL96	1046	VPusUfsuuaCfaAfGfcauuUfcAfagauascsa	1139	UGUAUCUUGAAAUGCUUGUAAAG	1232
AD-525265.1	gsgsagcaGfcUfGfAfacauauacaaL96	1047	VPusUfsguaUfaUfGfucaGfcUfgcuccsasg	1140	CUGGAGCAGCUGAACAUAUACAU	1233
AD-527004.1	asusagugUfaUfUfGfuguguuuuaaL96	1048	VPusUfsaaaAfcAfCfacaaUfaCfacuausasu	1141	AUAUAGUGUAUUGUGUGUUUUAA	1234

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-525336.1	gscsauguAfuCfUfUfgaaaugcuuaL96	1049	VPusAfsagcAfuUfUfcaagAfuAfcaugcsgsu	1142	ACGCAUGUAUCUUGAAAUGCUUG	1235
AD-525353.1	csusuguaAfaGfAfGfguuucuaacaL96	1050	VPusGfsuuaGfaAfAfccucUfuUfacaagscsa	1143	UGCUUGUAAAGAGGUUUCUAACC	1236
AD-525273.1	usgsaacaUfaUfAfCfauagauguuaL96	1051	VPusAfsacaUfcUfAfuguaUfaUfguucasgsc	1144	GCUGAACAUAUACAUAGAUGUUG	1237
AD-524638.1	uscscacaGfaAfAfCfccuguuuuaaL96	1052	VPusUfsaaaAfcAfGfgguuUfcUfguggasgsc	1145	GCUCCACAGAAACCCUGUUUUAU	1238
AD-526350.1	gsgscuagAfuAfGfGfauauacuguaL96	1053	VPusAfscagUfaUfAfuccuAfuCfuagccscsa	1146	UGGGCUAGAUAGGAUAUACUGUA	1239
AD-526962.1	csasugaaAfuCfAfUfcuuagcuuaaL96	1054	VPusUfsaagCfuAfAfgaugAfuUfucaugsusc	1147	GACAUGAAAUCAUCUUAGCUUAG	1240
AD-527005.1	usasguguAfuUfGfUfguguuuuaaaL96	1055	VPusUfsuaaAfaCfAfcacaAfuAfcacuasusa	1148	UAUAGUGUAUUGUGUGUUUUAAC	1241
AD-525269.1	csasgcugAfaCfAfUfauacauagaaL96	1056	VPusUfscuaUfgUfAfuaugUfuCfagcugscsu	1149	AGCAGCUGAACAUAUACAUAGAU	1242
AD-524715.1	asgsggcuAfaCfCfAfgucucuuuaL96	1057	VPusAfsaagAfgAfAfcuggUfuAfgcccusasa	1150	UUAGGGCUAACCAGUUCUCUUUG	1243
AD-395454.1	asgsgacgCfaUfGfUfaucuugaaaaL96	1058	VPusUfsuucAfaGfAfuacaUfgCfguccususu	1151	AAAGGACGCAUGUAUCUUGAAAU	1244

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-525307.1	usgsgauuUfgUfCfUfguuuaugcuaL96	1059	VPusAfsgcaUfaAfAfcagaCfaAfauccasasc	1152	GUUGGAUUUGUCUGUUUAUGCUU	1245
AD-525352.1	gscsuuguAfaAfGfAfgguuucuaaaL96	1060	VPusUfsuagAfaAfCfcucuUfuAfcaagcsasu	1153	AUGCUUGUAAAGAGGUUUCUAAC	1246
AD-524641.1	ascsagaaAfcCfCfUfguuuuauugaL96	1061	VPusCfsaauAfaAfAfcaggGfuUfucugusgsg	1154	CCACAGAAACCCUGUUUUAUUGA	1247
AD-526297.1	csascgcuGfgCfUfUfgugaucuuaaL96	1062	VPusUfsaagAfuCfAfcaagCfcAfgcgugscsc	1155	GGCACGCUGGCUUGUGAUCUUAA	1248
AD-525268.1	gscsagcuGfaAfCfAfuauacauagaL96	1063	VPusCfsuauGfuAfUfauguUfcAfgcugcsusc	1156	GAGCAGCUGAACAUAUACAUAGA	1249
AD-526997.1	asusgucuAfuAfUfAfguguauuguaL96	1064	VPusAfscaaUfaCfAfcuauAfuAfgacaususc	1157	GAAUGUCUAUAUAGUGUAUUGUG	1250
AD-526991.1	csusgugaAfuGfUfCfuauauagugaL96	1065	VPusCfsacuAfuAfUfagacAfuUfcacagsasc	1158	GUCUGUGAAUGUCUAUAUAGUGU	1251
AD-527012.1	ususguguGfuUfUfUfaacaaaugaaL96	1066	VPusUfscauUfuGfUfuaaaAfcAfcacaasusa	1159	UAUUGUGUGUUUUAACAAAUGAU	1252
AD-524720.1	usasaccaGfuUfCfUfcuuuguaagaL96	1067	VPusCfsuuaCfaAfAfgagaAfcUfgguuasgsc	1160	GCUAACCAGUUCUCUUUGUAAGG	1253
AD-525303.1	usasguugGfaUfUfUfgucuguuuaaL96	1068	VPusUfsaaaCfaGfAfcaaaUfcCfaacuascsa	1161	UGUAGUUGGAUUUGUCUGUUUAU	1254

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-526289.1	usgsaaaaGfgCfAfCfgcuggcuugaL96	1069	VPusCfsaagCfcAfGfcgugCfcUfuuucasasu	1162	AUUGAAAAGGCACGCUGGCUUGU	1255
AD-526992.1	usgsugaaUfgUfCfUfauauaguguaL96	1070	VPusAfscacUfaUfAfuagaCfaUfucacasgsa	1163	UCUGUGAAUGUCUAUAUAGUGUA	1256
AD-525333.1	gsascgcaUfgUfAfUfcuugaaaugaL96	1071	VPusCfsauuUfcAfAfgauaCfaUfgcgucscsu	1164	AGGACGCAUGUAUCUUGAAAUGC	1257
AD-524335.1	csasacaaAfgGfAfUfuugaaacuuaL96	1072	VPusAfsaguUfuCfAfaaucCfuUfuguugscsu	1165	AGCAACAAAGGAUUUGAAACUUG	1258
AD-526990.1	uscsugugAfaUfGfUfcuauauaguaL96	1073	VPusAfscuaUfaUfAfgacaUfuCfacagascsa	1166	UGUCUGUGAAUGUCUAUAUAGUG	1259
AD-527006.1	asgsuguaUfuGfUfGfuguuuuaacaL96	1074	VPusGfsuuaAfaAfCfacacAfaUfacacusasu	1167	AUAGUGUAUUGUGUGUUUUAACA	1260
AD-526505.1	gsasuuucAfaCfCfAfcauuugcuaaL96	1075	VPusUfsagcAfaAfUfguggUfuGfaaaucsasu	1168	AUGAUUUCAACCACAUUUGCUAG	1261
AD-525309.1	ususcaccAfgAfGfUfgacuaugauaL96	1076	VPusAfsucaUfaGfUfcacuCfuGfgugaasusc	1169	GAUUCACCAGAGUGACUAUGAUA	1262
AD-524328.1	gsusggcaGfcAfAfCfaaaggauuuaL96	1077	VPusAfsaauCfcUfUfuguuGfcUfgccacsusg	1170	CAGUGGCAGCAACAAAGGAUUUG	1263
AD-395455.1	gsgsacgcAfuGfUfAfucuugaaauaL96	1078	VPusAfsuuuCfaAfGfauacAfuGfcguccsusu	1171	AAGGACGCAUGUAUCUUGAAAUA	1264

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-526428.1	usasuccuGfuUfUfGfcuauugcuuaL96	1079	VPusAfsagcAfaUfAfgcaaAfcAfggauascsa	1172	UGUAUCCUGUUUGCUAUUGCUUG	1265
AD-526847.1	ususcucuUfcAfGfCfuugaaaagaL96	1080	VPusCfsuuuUfcAfAfagcuGfaAfgagaasasu	1173	AUUUCUCUUCAGCUUUGAAAAGG	1266
AD-525957.1	uscsugguUfuGfGfGfuacaguuaaaL96	1081	VPusUfsuaaCfuGfUfaccAfaAfccagasasg	1174	CUUCUGGUUUGGGUACAGUUAAA	1267
AD-524332.1	csasgcaaCfaAfAfGfgauuugaaaaL96	1082	VPusUfsuucAfaAfUfccuuUfgUfugcugscsc	1175	GGCAGCAACAAAGGAUUUGAAAC	1268
AD-526291.1	asasaaggCfaCfGfCfuggcuugugaL96	1083	VPusCfsacaAfgCfCfagcgUfgCfcuuuuscsa	1176	UGAAAAGGCACGCUGGCUUGUGA	1269
AD-526485.1	usgsccucGfuAfAfCfccuuuucauaL96	1084	VPusAfsugaAfaAfGfgguuAfcGfaggcasgsu	1177	ACUGCCUCGUAACCCUUUUCAUG	1270
AD-526292.1	asasaggcAfcGfCfUfggcuugugaaL96	1085	VPusUfscacAfaGfCfcagcGfuGfccuuususc	1178	GAAAAGGCACGCUGGCUUGUGAU	1271
AD-524642.1	csasgaaaCfcCfUfGfuuuuauugaaL96	1086	VPusUfscaaUfaAfAfacagGfgUfuucugsusg	1179	CACAGAAACCCUGUUUUAUUGAG	1272
AD-526290.1	gsasaaagGfcAfCfGfcuggcuuguaL96	1087	VPusAfscaaGfcCfAfgcguGfcCfuuuucsasa	1180	UUGAAAAGGCACGCUGGCUUGUG	1273
AD-525959.1	usgsguuuGfgGfUfAfcaguuaaagaL96	1088	VPusCfsuuuAfaCfUfguacCfcAfaaccasgsa	1181	UCUGGUUUGGGUACAGUUAAAGG	1274

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-526293.1	asasggcaCfgCfUfGfgcuugugauaL96	1089	VPusAfsucaCfaAfGfccagCfgUfgccuususu	1182	AAAAGGCACGCUGGCUUGUGAUC	1275
AD-524899.1	csasuacuGfaGfGfGfugaaauuaaaL96	1090	VPusUfsuaaUfuUfCfaccUfcAfguaugsgsa	1183	UCCAUACUGAGGGUGAAAUUAAG	1276
AD-526391.1	gscsugacUfcAfCfUfuuaucaauaaL96	1091	VPusUfsauuGfaUfAfaaguGfaGfucagcsasg	1184	CUGCUGACUCACUUUAUCAAUAG	1277
AD-525956.1	ususcuggUfuUfGfGfguacaguuaaL96	1092	VPusUfsaacUfgUfAfccaAfaCfcagaasgsu	1185	ACUUCUGGUUUGGGUACAGUUAA	1278
AD-525958.1	csusgguuUfgGfGfUfacaguuaaaaL96	1093	VPusUfsuuaAfcUfGfuaccCfaAfaccagsasa	1186	UUCUGGUUUGGGUACAGUUAAAG	1279
AD-526351.1	gscsuagaUfaGfGfAfuauacuguaaL96	1094	VPusUfsacaGfuAfUfauccUfaUfcuagcscsc	1187	GGGCUAGAUAGGAUAUACUGUAU	1280
AD-526138.1	csuscauuAfcUfGfCfcaacaguuuaL96	1095	VPusAfsaacUfgUfUfggcaGfuAfaugagsgsg	1188	CCCUCAUUACUGCCAACAGUUUC	1281
AD-524898.1	cscsauacUfgAfGfGfgugaaauuaaL96	1096	VPusUfsaauUfuCfAfcccuCfaGfuauggsasg	1189	CUCCAUACUGAGGGUGAAAUUAA	1282
AD-526244.1	csasgccuAfaGfAfUfcaugguuuaaL96	1097	VPusUfsaaaCfcAfUfgaucUfuAfggcugsgsc	1190	GCCAGCCUAAGAUCAUGGUUUAG	1283
AD-525359.1	asasgaggUfuUfCfUfaacccacccaL96	1098	VPusGfsgguGfgGfUfuagaAfaCfcucuususa	1191	UAAAGAGGUUUCUAACCCACCCU	1284

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-526393.1	usgsacucAfcUfUfUfaucaauaguaL96	1099	VPusAfscuaUfuGfAfuaaaGfuGfagucasgsc	1192	GCUGACUCACUUUAUCAAUAGUU	1285
AD-525355.1	usgsuaaaGfaGfGfUfuucuaacccaL96	1100	VPusGfsgguUfaGfAfaaccUfcUfuuacasasg	1193	CUUGUAAAGAGGUUUCUAACCCA	1286
AD-526288.1	ususgaaaAfgGfCfAfcgcuggcuuaL96	1101	VPusAfsagcCfaGfCfgugcCfuUfuucaasusu	1194	AAUUGAAAAGGCACGCUGGCUUG	1287
AD-524897.1	uscscauaCfuGfAfGfggugaaauuaL96	1102	VPusAfsauuUfcAfCfccucAfgUfauggasgsu	1195	ACUCCAUACUGAGGGUGAAAUUA	1288
AD-526796.1	gsasucacCfuGfCfGfugucccaucaL96	1103	VPusGfsaugGfgAfCfacgcAfgGfugaucsasc	1196	GUGAUCACCUGCGUGUCCCAUCU	1289
AD-526295.1	gsgscacgCfuGfGfCfuugugaucuaL96	1104	VPusAfsgauCfaCfAfagccAfgCfgugccsusu	1197	AAGGCACGCUGGCUUGUGAUCUU	1290
AD-526294.1	asgsgcacGfcUfGfGfcuugugaucaL96	1105	VPusGfsaucAfcAfAfgccaGfcGfugccususu	1198	AAAGGCACGCUGGCUUGUGAUCU	1291
AD-525356.1	gsusaaagAfgGfUfUfucuaacccaaL96	1106	VPusUfsgggUfuAfGfaaacCfuCfuuuacsasa	1199	UUGUAAAGAGGUUUCUAACCCAC	1292

Таблица 9. Скрининги разовой дозы MAPT в клетках BE(2)C - Скрининг 1

	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO
AD-	17,36	3,97	11,83	1,28	17,00	3,42	33,86	5,82

	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO
523799.1								
AD-523802.1	24,65	6,12	14,26	4,22	17,60	1,38	37,77	4,80
AD-523795.1	15,06	1,14	14,32	4,31	19,43	2,63	49,55	5,88
AD-523810.1	22,03	2,01	15,54	0,42	24,58	3,23	66,10	9,27
AD-523809.1	22,64	1,86	16,37	1,29	22,27	1,48	51,72	4,70
AD-1019331.1	22,45	6,03	17,14	2,18	18,12	5,03	46,43	8,15
AD-523801.1	30,34	5,46	17,25	1,28	23,02	0,44	50,53	3,94
AD-523823.1	32,84	3,33	17,73	1,68	30,11	4,13	52,21	5,32
AD-523798.1	20,68	2,76	17,96	1,61	21,10	2,03	38,97	3,21
AD-523816.1	24,91	6,18	18,77	1,88	29,33	5,29	54,12	7,24
AD-523824.1	34,17	4,53	18,89	1,66	27,31	3,46	60,77	7,82
AD-523800.1	27,52	5,67	19,43	2,27	27,63	3,56	60,07	5,86
AD-523796.1	19,03	6,36	20,64	3,71	21,27	3,35	54,11	3,40
AD-523803.1	25,88	7,39	21,13	2,70	26,60	1,32	67,90	18,26
AD-523817.1	37,63	2,85	21,47	2,78	29,58	4,88	69,18	10,99

	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO
AD-523825.1	23,52	3,91	22,27	6,00	30,65	8,26	69,55	14,02
AD-523811.1	23,44	3,46	23,39	1,57	31,07	4,77	80,50	9,46
AD-523854.1	38,58	6,09	23,51	4,93	41,01	4,24	82,38	10,53
AD-523797.1	34,14	5,08	25,19	1,67	31,86	1,84	66,73	4,15
AD-523805.1	39,86	2,59	25,33	2,96	34,54	6,80	72,34	9,00
AD-523814.1	31,62	5,51	25,33	3,91	38,60	1,56	66,76	9,04
AD-523804.1	34,84	5,59	25,45	1,55	32,22	6,74	68,98	4,43
AD-1019356.1	30,49	5,19	25,70	1,16	37,22	3,05	83,40	4,07
AD-523846.1	29,77	3,31	25,92	2,07	41,48	6,52	82,33	5,66
AD-523808.1	41,79	5,30	26,76	2,40	33,67	3,71	74,54	4,14
AD-523835.1	30,93	7,93	26,84	2,16	39,37	2,31	62,21	4,90
AD-1019357.1	36,22	1,99	26,90	3,71	37,60	3,98	76,42	5,26
AD-523853.1	27,78	6,30	28,49	4,67	43,46	5,81	88,34	9,82
AD-523819.1	N/A	N/A	28,54	3,64	42,29	7,21	93,19	4,81
AD-	34,94	3,25	29,70	1,93	46,68	9,09	84,11	14,32

	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО
523830.1								
AD-523834.1	31,77	2,15	29,97	0,78	50,66	10,05	79,85	15,25
AD-523850.1	35,59	7,65	30,23	0,56	32,27	2,34	72,88	4,06
AD-523820.1	41,60	4,75	30,69	3,92	63,61	3,48	86,22	4,77
AD-523849.1	36,88	6,27	30,74	9,03	65,52	11,32	117,05	8,49
AD-523845.1	41,26	4,71	31,05	3,90	52,35	9,41	87,04	13,11
AD-393758.3	102,71	7,60	31,14	9,50	48,85	7,58	94,84	5,35
AD-523848.1	38,58	0,98	31,32	4,94	30,21	6,74	82,58	19,58
AD-523840.1	38,40	3,17	31,47	5,14	49,17	3,50	80,62	7,66
AD-523828.1	38,31	0,88	31,80	1,25	56,98	11,05	96,66	8,50
AD-523822.1	40,68	3,68	32,06	7,63	48,94	5,35	73,53	9,58
AD-523806.1	42,23	3,39	33,39	4,10	38,73	4,97	76,41	7,34
AD-523831.1	45,89	4,78	33,75	4,48	36,69	5,48	76,20	6,09
AD-393757.1	28,66	5,31	33,83	4,47	45,96	8,04	90,16	7,54
AD-523839.1	47,43	3,54	34,37	2,50	54,71	3,17	87,09	7,01

	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO
AD-523815.1	51,86	3,12	34,40	4,52	43,71	10,84	78,90	3,64
AD-523856.1	47,69	9,26	34,49	1,24	49,13	4,20	106,48	4,88
AD-1019330.1	42,05	8,45	34,61	5,05	45,07	5,15	88,42	8,85
AD-523829.1	46,44	4,53	38,58	3,44	61,47	4,02	84,88	9,60
AD-523855.1	58,26	9,58	38,87	5,19	58,64	6,76	91,31	33,98
AD-523836.1	46,88	8,29	39,08	4,02	60,37	8,65	84,60	12,08
AD-1019329.1	46,82	5,33	40,62	4,47	50,55	6,13	79,08	7,40
AD-523843.1	44,23	2,98	41,23	4,16	56,43	7,41	83,33	14,89
AD-523807.1	53,76	7,43	41,33	7,22	53,88	6,20	76,36	8,12
AD-523821.1	57,09	5,83	43,35	3,19	68,52	7,26	96,94	7,49
AD-523826.1	66,07	3,43	43,54	4,85	85,29	8,12	113,96	30,15
AD-523847.1	62,91	2,16	44,18	5,29	65,26	11,48	99,54	8,60
AD-523786.1	57,38	1,50	47,58	10,57	59,96	6,62	107,01	4,44
AD-523812.1	N/A	N/A	47,59	4,50	61,83	2,47	107,93	3,85
AD-	62,22	4,24	48,54	3,90	74,19	9,00	114,87	3,91

	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO
523827.1								
AD-523844.1	60,08	3,38	50,30	5,01	75,30	8,54	84,25	8,63
AD-523851.1	60,77	13,33	53,50	4,43	74,46	6,10	112,55	11,72
AD-523818.1	57,31	6,99	53,83	6,54	69,76	6,65	101,09	12,70
AD-523832.1	54,56	8,91	56,40	7,44	79,87	12,26	122,46	16,33
AD-523813.1	86,63	8,22	65,84	5,07	74,62	9,81	86,86	8,21
AD-523841.1	70,75	1,45	71,81	17,54	100,34	11,20	126,55	3,27
AD-1019352.1	90,08	4,18	81,29	7,58	82,18	8,87	106,93	10,34
AD-1019354.1	100,85	16,07	84,77	8,38	84,08	14,32	115,08	11,91
AD-523852.1	104,45	6,49	85,75	5,16	105,39	7,11	124,46	13,53
AD-523842.1	101,86	4,42	86,70	6,16	104,06	5,91	117,32	12,82
AD-523833.1	66,80	6,03	88,60	33,58	80,46	22,83	100,71	19,71
AD-1019328.1	100,92	11,47	90,93	7,76	93,23	13,25	100,56	4,59
AD-1019355.1	89,32	13,16	99,94	15,77	90,59	5,30	95,12	3,94
AD-1019353.1	118,09	10,16	100,93	9,24	92,43	3,47	109,80	3,42

	Доза 50 нМ		Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO
AD-1019350.1	123,59	27,60	119,47	14,52	110,74	9,75	107,58	8,73
AD-1019351.1	126,66	52,81	138,14	16,24	121,09	3,59	112,83	10,46

Таблица 10. Скрининги разовой дозы MAPT в клетках BE(2)C - Скрининг 2

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO
AD-535094.1	35,76	3,97	46,85	7,73	73,63	8,23
AD-535095.1	47,10	5,31	57,17	5,03	84,07	8,69
AD-538647.1	48,79	1,19	51,77	5,37	69,46	5,30
AD-535922.1	49,19	4,51	58,00	3,65	66,15	4,62
AD-536317.1	52,43	6,66	67,63	16,86	76,08	4,48
AD-536911.1	52,76	7,29	73,99	19,66	60,59	12,06
AD-538626.1	52,98	4,51	67,94	7,88	87,83	11,34
AD-535864.1	53,86	1,57	53,45	4,96	58,45	7,29
AD-535925.1	54,21	16,94	55,64	7,40	67,07	14,57
AD-538012.1	54,39	5,16	68,15	11,29	80,64	10,99
AD-536872.1	56,50	3,43	63,99	5,43	74,55	7,14
AD-536954.1	57,36	6,40	67,98	5,59	64,86	5,82
AD-536964.1	57,85	7,00	63,81	9,50	78,27	9,12
AD-536318.1	58,28	5,21	74,33	10,15	74,24	3,98
AD-536976.1	58,40	5,31	69,37	6,99	77,16	8,95

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО
AD-538630.1	58,93	4,10	71,69	5,10	80,90	5,93
AD-538624.1	59,72	3,62	76,16	7,62	88,40	6,89
AD-538594.1	60,04	5,54	68,11	3,65	96,64	8,71
AD-536915.1	60,28	4,41	66,46	5,44	81,81	15,47
AD-536870.1	60,55	6,78	67,17	5,88	67,38	7,16
AD-536236.1	60,81	4,65	72,33	2,87	81,77	6,44
AD-536319.1	60,97	3,59	78,50	6,73	82,85	5,52
AD-536966.1	61,25	8,38	65,89	5,53	85,73	15,42
AD-538643.1	61,41	7,04	67,98	5,76	82,79	8,84
AD-536873.1	62,21	2,32	72,29	7,01	78,21	10,07
AD-536952.1	62,32	6,66	65,83	7,80	76,44	11,24
AD-536959.1	62,62	22,64	71,73	16,89	63,72	16,30
AD-537921.1	62,72	6,15	77,86	6,92	101,16	7,46
AD-538652.1	62,75	2,52	66,45	5,20	85,73	7,62
AD-538649.1	62,78	5,41	69,25	5,14	79,92	5,74
AD-538623.1	62,95	4,71	77,45	4,67	93,85	10,54
AD-538573.1	63,02	10,35	71,64	4,35	96,74	7,54
AD-537920.1	63,37	11,00	69,38	5,51	96,52	13,11
AD-536939.1	63,57	5,74	71,47	5,84	83,48	16,47
AD-538015.1	63,70	8,95	85,29	13,45	94,52	15,51
AD-536953.1	63,93	7,91	66,90	6,78	72,74	4,40
AD-536237.1	64,02	4,11	72,66	8,39	82,24	11,96
AD-538628.1	64,33	5,43	70,86	3,41	87,75	6,31
AD-538632.1	64,48	4,39	73,73	9,24	97,61	8,34
AD-536975.1	64,98	9,64	70,42	9,15	69,13	7,30
AD-538599.1	65,71	6,32	66,54	8,25	93,84	5,77

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО
AD-536978.1	66,37	7,47	65,89	5,50	77,09	7,81
AD-536956.1	67,30	6,10	77,35	9,48	80,58	7,54
AD-538571.1	68,13	20,52	84,47	18,75	102,13	30,34
AD-535921.1	68,19	8,02	73,24	7,87	74,22	6,27
AD-538593.1	68,56	3,04	81,22	2,63	104,96	4,62
AD-537974.1	68,68	2,97	71,22	5,75	97,28	5,14
AD-537973.1	69,43	10,63	81,52	8,52	112,03	1,48
AD-536982.1	69,89	19,69	85,54	37,34	82,26	33,94
AD-535918.1	70,04	7,81	75,07	4,56	78,75	6,80
AD-538627.1	70,23	7,23	77,23	7,74	95,64	5,67
AD-536913.1	70,95	13,00	73,73	15,50	98,54	13,42
AD-536869.1	71,88	6,62	84,66	2,07	80,49	10,02
AD-536965.1	72,02	4,46	76,02	5,30	99,07	7,12
AD-537914.1	72,08	5,66	82,07	2,69	107,92	8,77
AD-536504.1	72,23	3,63	83,85	15,57	103,03	9,41
AD-538013.1	72,37	7,91	87,46	5,78	98,39	7,19
AD-537579.1	72,49	6,16	82,27	12,01	100,88	8,48
AD-538629.1	73,44	5,16	79,31	3,85	104,68	9,84
AD-536233.1	73,57	12,33	79,27	11,10	92,54	15,86
AD-538141.1	73,58	2,10	79,05	4,13	104,80	16,39
AD-538622.1	73,71	5,63	79,32	3,90	99,78	7,36
AD-537580.1	73,92	12,56	91,82	8,93	114,56	10,74

	Доза 10 нМ		**Доза 1 нМ**		**Доза 0,1 нМ**	
Дуплекс	**Ср. % оставшейся мРНК МАРТ**	**СО**	**Ср. % оставшейся мРНК МАРТ**	**СО**	**Ср. % оставшейся мРНК МАРТ**	**СО**
AD-536505.1	76,21	3,52	91,14	8,18	102,96	13,26
AD-537918.1	76,41	5,11	82,87	15,29	101,61	13,29
AD-537913.1	76,78	6,94	89,67	10,98	116,55	13,66
AD-538642.1	76,78	10,38	78,85	1,90	94,35	11,27
AD-536877.1	77,42	6,51	89,31	13,19	90,03	16,22
AD-538650.1	77,44	7,13	82,05	11,20	103,07	6,80
AD-538625.1	77,58	29,08	92,50	30,50	105,00	26,42
AD-537911.1	78,19	6,04	84,02	5,02	102,26	10,54
AD-538014.1	78,92	8,65	91,67	10,62	103,65	7,94
AD-538634.1	79,38	5,33	92,21	11,29	102,96	11,07
AD-536979.1	80,06	7,58	83,89	9,75	83,49	9,04
AD-538641.1	82,10	16,21	108,21	33,90	106,27	20,95
AD-537912.1	82,11	8,49	90,65	7,62	117,90	9,60
AD-537761.1	82,92	9,96	89,07	9,42	96,90	3,72
AD-537917.1	83,41	6,99	93,61	12,88	94,23	7,10
AD-537916.1	83,48	8,36	93,61	6,79	100,30	3,39
AD-538432.1	84,04	12,10	88,02	4,69	118,69	12,50
AD-538529.1	86,01	6,49	100,18	3,64	110,99	17,88
AD-537867.1	86,51	7,59	104,38	17,2	98,08	7,46

	Доза 10 нМ		**Доза 1 нМ**		**Доза 0,1 нМ**	
Дуплекс	**Ср. % оставшейся мРНК MAPT**	**СО**	**Ср. % оставшейся мРНК MAPT**	**СО**	**Ср. % оставшейся мРНК MAPT**	**СО**
				2		
AD-536503.1	89,05	17,95	96,08	13,91	80,32	18,37
AD-537582.1	89,85	4,17	114,48	4,03	110,08	14,89
AD-537915.1	90,25	14,83	109,37	7,19	128,31	18,33
AD-537919.1	91,79	17,57	102,61	16,28	118,80	34,98
AD-537581.1	94,66	8,07	98,82	12,41	116,58	8,07
AD-538483.1	100,69	3,19	110,69	9,92	104,44	11,39

Таблица 11. Скрининги разовой дозы MAPT в клетках BE(2)C - Скрининг 3

	Доза 10 нМ		**Доза 1 нМ**		**Доза 0,1 нМ**	
Дуплекс	**Ср. % оставшейся мРНК MAPT**	**СО**	**Ср. % оставшейся мРНК MAPT**	**СО**	**Ср. % оставшейся мРНК MAPT**	**СО**
AD-523561.1	24,25	4,75	41,99	4,98	82,19	23,42
AD-523565.1	27,04	2,31	38,72	1,37	64,07	18,18
AD-523562.1	31,34	4,59	63,36	2,89	79,88	8,60
AD-526914.1	51,27	5,89	68,78	8,49	73,60	10,78
AD-526394.1	51,80	4,57	68,62	7,93	85,80	13,09
AD-395452.1	52,02	6,28	70,03	2,56	71,84	2,62
AD-525343.1	53,14	2,47	73,00	9,09	65,65	5,26
AD-524274.1	53,18	11,25	73,03	13,76	74,86	16,82
AD-526956.1	55,49	2,40	69,19	3,74	83,47	5,73
AD-526986.1	55,75	12,71	67,26	6,74	82,19	5,91
AD-526296.1	57,10	7,67	62,13	1,83	88,80	5,26
AD-526988.1	57,17	4,10	68,30	1,72	70,09	2,53

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО
AD-526957.1	57,35	2,66	71,03	6,52	83,66	8,91
AD-526993.1	57,49	2,34	73,71	10,34	74,47	7,49
AD-527013.1	59,03	9,70	78,09	9,74	83,15	9,66
AD-526936.1	59,58	2,95	76,70	5,34	82,47	1,93
AD-395453.1	59,92	9,75	76,90	5,81	79,27	1,57
AD-526989.1	60,47	8,42	79,80	9,09	79,67	9,60
AD-524719.1	60,48	1,36	76,63	2,48	95,71	6,15
AD-526423.1	60,79	7,37	71,34	2,60	80,78	2,42
AD-527010.1	60,86	8,24	71,48	7,52	76,33	6,19
AD-525305.1	61,31	9,29	101,55	49,60	71,50	3,58
AD-526987.1	61,65	7,18	101,29	40,95	93,55	14,50
AD-524331.1	61,89	7,55	69,03	4,56	96,90	9,09
AD-525266.1	62,38	0,43	81,15	9,74	78,98	10,39
AD-525342.1	62,96	2,46	73,61	4,98	67,30	3,67
AD-526995.1	63,38	5,58	73,78	4,08	79,53	10,96
AD-526298.1	63,43	9,00	61,85	5,32	89,31	8,65
AD-524718.1	63,50	2,14	92,54	9,33	105,11	6,99
AD-526392.1	63,79	9,35	65,84	9,52	75,66	3,01
AD-526985.1	63,91	14,65	76,32	2,35	78,06	6,17
AD-527011.1	64,03	3,23	78,11	8,73	78,45	5,83
AD-525341.1	64,23	5,92	72,27	5,91	67,06	7,45
AD-525265.1	64,79	6,18	75,73	10,69	87,89	9,59
AD-527004.1	64,82	7,28	63,29	4,61	76,33	3,53
AD-525336.1	64,83	11,12	80,03	20,95	67,48	5,03
AD-525353.1	64,90	5,94	85,77	10,42	91,67	11,10
AD-525273.1	65,56	5,72	78,29	12,90	78,31	19,70
AD-524638.1	65,61	1,80	92,33	21,29	90,73	7,19
AD-526350.1	65,71	6,19	63,29	4,00	87,15	5,74

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО
AD-526962.1	65,96	10,41	75,90	7,41	89,12	5,59
AD-527005.1	65,99	4,44	64,80	10,69	75,15	6,07
AD-525269.1	66,10	2,88	83,00	6,51	69,89	10,33
AD-524715.1	66,47	3,71	84,61	15,13	89,26	15,60
AD-395454.1	66,86	7,80	87,90	3,70	64,50	14,56
AD-525307.1	66,97	6,41	74,53	7,67	65,62	4,65
AD-525352.1	67,17	13,74	73,45	9,77	74,40	6,13
AD-524641.1	67,37	2,96	69,97	9,15	81,33	9,62
AD-526297.1	67,73	3,10	61,09	2,81	81,82	3,96
AD-525268.1	67,83	5,44	78,87	12,21	96,08	2,23
AD-526997.1	68,00	9,39	92,04	34,36	102,14	18,87
AD-526991.1	68,04	5,87	79,31	8,41	83,68	3,96
AD-527012.1	68,67	4,36	76,25	4,13	78,09	6,83
AD-524720.1	68,77	2,59	82,86	10,38	112,52	15,70
AD-525303.1	69,44	15,86	107,37	33,92	123,02	51,68
AD-526289.1	69,83	4,96	84,13	9,96	86,99	5,63
AD-526992.1	69,85	6,36	76,94	7,30	83,97	12,58
AD-525333.1	69,96	8,49	110,83	33,93	123,94	65,67
AD-524335.1	70,15	22,32	74,57	26,56	82,47	9,69
AD-526990.1	70,16	2,78	88,92	9,37	82,68	8,97
AD-527006.1	70,32	9,10	73,70	7,13	77,32	4,98
AD-526505.1	71,05	1,71	68,69	10,79	89,52	9,27
AD-525309.1	71,25	6,44	74,02	14,37	75,43	12,20
AD-524328.1	71,41	4,91	75,62	9,86	91,35	14,35
AD-395455.1	71,54	12,98	86,22	6,66	79,04	11,18

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО
AD-526428.1	72,21	3,20	68,14	8,91	82,27	4,63
AD-526847.1	72,53	5,07	78,38	4,07	94,95	12,28
AD-525957.1	72,71	3,10	73,73	4,87	82,24	6,38
AD-524332.1	73,34	3,13	86,68	9,09	121,33	17,30
AD-526291.1	73,45	10,45	82,25	9,88	82,01	7,79
AD-526485.1	75,46	7,07	88,92	17,06	110,64	6,07
AD-526292.1	76,34	3,87	84,96	5,08	91,33	6,41
AD-524642.1	76,36	4,44	89,36	5,71	78,17	9,16
AD-526290.1	76,40	0,35	81,85	2,77	93,57	6,41
AD-525959.1	80,21	5,70	78,87	10,19	94,76	11,52
AD-526293.1	80,56	4,21	87,13	12,23	90,70	13,76
AD-524899.1	80,63	7,75	99,24	7,93	96,78	3,60
AD-526391.1	81,11	11,53	67,87	4,96	88,18	5,14
AD-525956.1	81,17	12,92	82,75	4,11	76,04	7,59
AD-525958.1	81,48	5,89	97,77	16,51	86,08	9,55
AD-526351.1	81,74	7,87	80,06	6,54	83,31	5,66
AD-526138.1	82,32	1,60	78,42	13,50	86,18	3,40
AD-524898.1	83,75	11,29	133,26	47,06	89,58	15,95
AD-526244.1	85,72	8,98	81,31	12,02	88,47	4,25
AD-525359.1	88,09	37,42	79,82	4,76	78,34	2,90
AD-526393.1	90,24	27,07	77,17	13,67	83,78	12,77
AD-525355.1	91,77	20,82	95,83	12,89	91,45	4,65
AD-526288.1	93,76	43,3	71,19	8,02	94,88	12,86

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	**Ср. % оставшейся мРНК MAPT**	**CO**	**Ср. % оставшейся мРНК MAPT**	**CO**	**Ср. % оставшейся мРНК MAPT**	**CO**
		4				
AD-524897.1	96,55	23,90	129,17	45,05	96,85	22,02
AD-526796.1	104,68	6,01	94,28	11,15	105,95	5,95
AD-526295.1	107,65	29,68	103,40	23,46	98,05	19,18
AD-526294.1	112,78	6,67	99,54	7,26	89,79	6,44
AD-525356.1	129,10	42,23	111,99	33,71	82,86	5,42

Таблица 12. Не модифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепи MAPT дцРНК агентов - Скрининг 4

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5'-3'**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_001038609.2**	**Антисмысловая последовательность 5'-3'**	**SEQ ID NO:**	**Источник и диапазон**	**Диапазон в NM_001038609.2**
AD-393758.1	AGUGUGCAAAUAGUCUACAAA	1293	NM_001038609.2_1065-1085_G21U_s	1065-1085	UUUGUAGACUAUUUGCACACUGC	1341	NM_001038609.2_1063-1085_C1A_as	1063-1085
AD-393888.1	ACAGAGUCCAGUCGAAGAUUA	1294	NM_001038609.2_1195-1215_G21U_s	1195-1215	UAAUCUUCGACUGGACUCUGUCC	1342	NM_001038609.2_1193-1215_C1A_as	1193-1215
AD-393759.1	GUGUGCAAAUAGUCUACAAGA	1295	NM_001038609.2_1066-1086_C21U_s	1066-1086	UCUUGUAGACUAUUUGCACACUG	1343	NM_001038609.2_1064-1086_G1A_as	1064-1086

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2
AD-393761.1	GUGCAAAUAGUCUACAAGCCA	1296	NM_001038609.2_1068-1088_G21U_s	1068-1088	UGGCUUGUAGACUAUUUGCACAC	1344	NM_001038609.2_1066-1088_C1A_as	1066-1088
AD-393495.1	UCAGGUGAACCACCAAAAUCA	1297	NM_001038609.2_705-725_C21U_s	705-725	UGAUUUUGGUGGUUCACCUGACC	1345	NM_001038609.2_703-725_G1A_as	703-725
AD-393760.1	UGUGCAAAUAGUCUACAAGCA	1298	NM_001038609.2_1067-1087_C21U_s	1067-1087	UGCUUGUAGACUAUUUGCACACU	1346	NM_001038609.2_1065-1087_G1A_as	1065-1087
AD-396425.1	UUUAUCAAUAGUUCCAUUUAA	1299	NM_001038609.2_4520-4540_s	4520-4540	UUAAAUGGAACUAUUGAUAAAGU	1347	NM_001038609.2_4518-4540_as	4518-4540
AD-395441.1	ACCAGAGUGACUAUGAUAGUA	1300	NM_001038609.2_3341-3361_G21U_s	3341-3361	UACUAUCAUAGUCACUCUGGUGA	1348	NM_001038609.2_3339-3361_C1A_as	3339-3361
AD-396420.1	UUCACUUUAUCAAUAGUUCCA	1301	NM_001038609.2_4515-4535_s	4515-4535	UGGAACUAUUGAUAAAGUGAAUU	1349	NM_001038609.2_4513-4535_as	4513-4535
AD-397103.1	UGUGAAUGUCCAUAUAGUGUA	1302	NM_001038609.2_5284-5304_s	5284-5304	UACACUAUAUGGACAUUCACAGA	1350	NM_001038609.2_5282-5304_as	5282-5304

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2
AD-397104.1	GUGAAUGUCCAUAUAGUGUAA	1303	NM_001038609.2_5285-5305_s	5285-5305	UUACACUAUAUGGACAUUCACAG	1351	NM_001038609.2_5283-5305_as	5283-5305
AD-393239.1	CGAUGCUAAGAGCACUCCAAA	1304	NM_001038609.2_344-364_C21U_s	344-364	UUUGGAGUGCUCUUAGCAUCGGA	1352	NM_001038609.2_342-364_G1A_as	342-364
AD-397102.1	CUGUGAAUGUCCAUAUAGUGA	1305	NM_001038609.2_5283-5303_s	5283-5303	UCACUAUAUGGACAUUCACAGAC	1353	NM_001038609.2_5281-5303_as	5281-5303
AD-397167.1	UGGAAAUAAAGUUAUUACUCA	1306	NM_001038609.2_5354-5374_s	5354-5374	UGAGUAAUAACUUUAUUUCCAAA	1354	NM_001038609.2_5352-5374_as	5352-5374
AD-394791.1	UGGGACUUUAGGGCUAACCAA	1307	NM_001038609.2_2459-2479_G21U_s	2459-2479	UUGGUUAGCCCUAAAGUCCCAGG	1355	NM_001038609.2_2457-2479_C1A_as	2457-2479
AD-393754.1	AGGCAGUGUGCAAAUAGUCUA	1308	NM_001038609.2_1061-1081_s	1061-1081	UAGACUAUUUGCACACUGCCUCC	1356	NM_001038609.2_1059-1081_as	1059-1081
AD-393496.1	CAGGUGAACCACCAAAAUCCA	1309	NM_001038609.2_706-726_G21U_s	706-726	UGGAUUUUGGUGGUUCACCUGAC	1357	NM_001038609.2_704-726_C1A_as	704-726
AD-393667.	AAGGUGCAGAUAAUUAAUAA	1310	NM_001038609.2_972-	972-992	UUUAUUAAUUAUCUGCACC	1358	NM_001038609.2_970	970-992

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2
1	A		992_G21U_s		UUGC		-992_C1A_as	
AD-396467.1	AUCCCAUUUGAGAUUGCUUGA	1311	NM_001038609.2_4564-4584_C21U_s	4564-4584	UCAAGCAAUCUCAAAUGGGAUAC	1359	NM_001038609.2_4562-4584_G1A_as	4562-4584
AD-393690.1	GCUGGAUCUUAGCAACGUCCA	1312	NM_001038609.2_995-1015_s	995-1015	UGGACGUUGCUAAGAUCCAGCUU	1360	NM_001038609.2_993-1015_as	993-1015
AD-396449.1	CUUCAAUGAUAAGAGUGUAUA	1313	NM_001038609.2_4546-4566_C21U_s	4546-4566	UAUACACUCUUAUCAUUGAAGUC	1361	NM_001038609.2_4544-4566_G1A_as	4544-4566
AD-393663.1	UGGCAAGGUGCAGAUAAUUAA	1314	NM_001038609.2_968-988_s	968-988	UUAAUUAUCUGCACCUUGCCACC	1362	NM_001038609.2_966-988_as	966-988
AD-393820.1	AGGGAACAUCCAUCACAAGCA	1315	NM_001038609.2_1127-1147_C21U_s	1127-1147	UGCUUGUGAUGGAUGUUCCCUAA	1363	NM_001038609.2_1125-1147_G1A_as	1125-1147
AD-396437.1	CAUUUAAAUUGACUUCAAUGA	1316	NM_001038609.2_4534-4554_s	4534-4554	UCAUUGAAGUCAAUUUAAAUGGA	1364	NM_001038609.2_4532-4554_as	4532-4554
AD-393084.	UCUGUCGAUUAUCAGGCUUU	1317	NM_001038609.2_158-	158-178	UAAAGCCUGAUAAUCGACAG	1365	NM_001038609.2_156-	156-178

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2
1	A		178_s		AAG		-178_as	
AD-396401.1	CUGGUUCCUCCAAGCUCUUAA	1318	NM_001038609.2_4494-4514_s	4494-4514	UUAAGAGCUUGGAGGAACCAGGC	1366	NM_001038609.2_4492-4514_as	4492-4514
AD-394296.1	CCAAAUUGAUUUGUGGGCUAA	1319	NM_001038609.2_1691-1711_s	1691-1711	UUAGCCCACAAAUCAAUUUGGAA	1367	NM_001038609.2_1689-1711_as	1689-1711
AD-395574.1	AUGUUUUGAAGGGUUUCUUCA	1320	NM_001038609.2_3544-3564_s	3544-3564	UGAAGAAACCCUUCAAAACAUGG	1368	NM_001038609.2_3542-3564_as	3542-3564
AD-393124.1	CGCCAGGAGUUUGACACAAUA	1321	NM_001038609.2_198-218_G21U_s	198-218	UAUUGUGUCAAACUCCUGGCGAG	1369	NM_001038609.2_196-218_C1A_as	196-218
AD-393674.1	AGAUAAUUAAUAAGAAGCUGA	1322	NM_001038609.2_979-999_G21U_s	979-999	UCAGCUUCUUAUUAAUUAUCUGC	1370	NM_001038609.2_977-999_C1A_as	977-999
AD-396451.1	UCAAUGAUAAGAGUGUAUCCA	1323	NM_001038609.2_4548-4568_C21U_s	4548-4568	UGGAUACACUCUUAUCAUUGAAG	1371	NM_001038609.2_4546-4568_G1A_as	4546-4568
AD-396454.1	AUGAUAAGAGUGUAUCCCAUA	1324	NM_001038609.2_4551-4571_s	4551-4571	UAUGGGAUACACUCUUAUCAUUG	1372	NM_001038609.2_4549-4571_as	4549-4571
AD-	GACAGGACAG	132	NM_001038	543-563	UUCGUCAUUU	137	NM_00103	541-

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2
393376.1	GAAAUGACGAA	5	609.2_543-563_G21U_s		CCUGUCCUGUCUU	3	8609.2_541-563_C1A_as	563
AD-393505.1	CACCAAAAUCCGGAGAACGAA	1326	NM_001038609.2_715-735_s	715-735	UUCGUUCUCCGGAUUUUGGUGGU	1374	NM_001038609.2_713-735_as	713-735
AD-393375.1	AGACAGGACAGGAAAUGACGA	1327	NM_001038609.2_542-562_s	542-562	UCGUCAUUUCCUGUCCUGUCUUU	1375	NM_001038609.2_540-562_as	540-562
AD-393247.1	AGAGCACUCCAACUGCUGAAA	1328	NM_001038609.2_352-372_G21U_s	352-372	UUUCAGCAGUUGGAGUGCUCUUA	1376	NM_001038609.2_350-372_C1A_as	350-372
AD-393257.1	AACUGCUGAAGACGUGACUGA	1329	NM_001038609.2_362-382_C21U_s	362-382	UCAGUCACGUCUUCAGCAGUUGG	1377	NM_001038609.2_360-382_G1A_as	360-382
AD-396459.1	AAGAGUGUAUCCCAUUUGAGA	1330	NM_001038609.2_4556-4576_s	4556-4576	UCUCAAAUGGGAUACACUCUUAU	1378	NM_001038609.2_4554-4576_as	4554-4576
AD-396450.1	UUCAAUGAUAAGAGUGUAUCA	1331	NM_001038609.2_4547-4567_C21U_s	4547-4567	UGAUACACUCUUAUCAUUGAAGU	1379	NM_001038609.2_4545-4567_G1A_as	4545-4567
AD-	UUGACUUCAA	133	NM_001038	4542-	UACUCUUAUC	138	NM_00103	4540-

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2
396445.1	UGAUAAGAGUA	2	609.2_4542-4562_G21U_s	4562	AUUGAAGUCAAUU	0	8609.2_4540-4562_C1A_as	4562
AD-396461.1	GAGUGUAUCCCAUUUGAGAUA	1333	NM_001038609.2_4558-4578_s	4558-4578	UAUCUCAAAUGGGAUACACUCUU	1381	NM_001038609.2_4556-4578_as	4556-4578
AD-396452.1	CAAUGAUAAGAGUGUAUCCCA	1334	NM_001038609.2_4549-4569_s	4549-4569	UGGGAUACACUCUUAUCAUUGAA	1382	NM_001038609.2_4547-4569_as	4547-4569
AD-396913.1	AUCUGUGGCUUUAUGAGCCUA	1335	NM_001038609.2_5074-5094_s	5074-5094	UAGGCUCAUAAAGCCACAGAUCU	1383	NM_001038609.2_5072-5094_as	5072-5094
AD-396455.1	UGAUAAGAGUGUAUCCCAUUA	1336	NM_001038609.2_4552-4572_s	4552-4572	UAAUGGGAUACACUCUUAUCAUU	1384	NM_001038609.2_4550-4572_as	4550-4572
AD-396912.1	GAUCUGUGGCUUUAUGAGCCA	1337	NM_001038609.2_5073-5093_s	5073-5093	UGGCUCAUAAAGCCACAGAUCUA	1385	NM_001038609.2_5071-5093_as	5071-5093
AD-396915.1	CUGUGGCUUUAUGAGCCUUCA	1338	NM_001038609.2_5076-5096_s	5076-5096	UGAAGGCUCAUAAAGCCACAGAU	1386	NM_001038609.2_5074-5096_as	5074-5096
AD-396453.1	AAUGAUAAGAGUGUAUCCCAA	1339	NM_001038609.2_4550-4570_s	4550-4570	UUGGGAUACACUCUUAUCAUUGA	1387	NM_001038609.2_4548-4570_as	4548-4570
AD-394991.1	CAAUAUCUGCUCUACACUAGA	1340	NM_001038609.2_2753-2773_G21U_s	2753-2773	UCUAGUGUAGAGCAGAUAUUGCC	1388	NM_001038609.2_2751-2773_C1A	2751-2773

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник и диапазон	Диапазон в NM_001038609.2
							_as	

Таблица 13. Модифицированные последовательности смысловой и антимысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 4

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-393758.1	asgsugugCfaAfAfUfagucuacaaaL96	1389	VPusUfsuguAfgAfCfuauuUfgCfacacusgsc	1437	GCAGUGUGCAAAUAGUCUACAAG	1485
AD-393888.1	ascsagagUfcCfAfGfucgaagauuaL96	1390	VPusAfsaucUfuCfGfacugGfaCfucuguscsc	1438	GGACAGAGUCCAGUCGAAGAUUG	1486
AD-393759.1	gsusgugcAfaAfUfAfgucuacaagaL96	1391	VPusCfsuugUfaGfAfcuauUfuGfcacacsusg	1439	CAGUGUGCAAAUAGUCUACAAGC	1487
AD-393761.1	gsusgcaaAfuAfGfUfcuacaagccaL96	1392	VPusGfsgcuUfgUfAfgacuAfuUfugcacsasc	1440	GUGUGCAAAUAGUCUACAAGCCG	1488
AD-393495.1	uscsagguGfaAfCfCfaccaaaaucaL96	1393	VPusGfsauuUfuGfGfuggguUfcAfccugascsc	1441	GGUCAGGUGAACCACCAAAAUCC	1489
AD-393760.1	usgsugcaAfaUfAfGfucuacaagcaL96	1394	VPusGfscuuGfuAfGfacuaUfuUfgcacascsu	1442	AGUGUGCAAAUAGUCUACAAGCC	1490
AD-396425.1	ususuaucAfaUfAfGfuuccauuuaaL96	1395	VPusUfsaaaUfgGfAfacuaUfuGfauaaasgsu	1443	ACUUUAUCAAUAGUUCCAUUUAA	1491
AD-395441.1	ascscagaGfuGfAfCfuaugauaguaL96	1396	VPusAfscuaUfcAfUfagucAfcUfcuggusgsa	1444	UCACCAGAGUGACUAUGAUAGUG	1492

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-396420.1	ususcacuUfuAfUfCfaauaguuccaL96	1397	VPusGfsgaaCfuAfUfugauAfaAfgugaasusu	1445	AAUUCACUUUAUCAAUAGUUCCA	1493
AD-397103.1	usgsugaaUfgUfCfCfauauaguguaL96	1398	VPusAfscacUfaUfAfuggaCfaUfucacasgsa	1446	UCUGUGAAUGUCCAUAUAGUGUA	1494
AD-397104.1	gsusgaauGfuCfCfAfuauaguguaaL96	1399	VPusUfsacaCfuAfUfauggAfcAfuucacsasg	1447	CUGUGAAUGUCCAUAUAGUGUAU	1495
AD-393239.1	csgsaugcUfaAfGfAfgcacuccaaaL96	1400	VPusUfsuggAfgUfGfcucuUfaGfcaucgsgsa	1448	UCCGAUGCUAAGAGCACUCCAAC	1496
AD-397102.1	csusgugaAfuGfUfCfcauauagugaL96	1401	VPusCfsacuAfuAfUfggacAfuUfcacagsasc	1449	GUCUGUGAAUGUCCAUAUAGUGU	1497
AD-397167.1	usgsgaaaUfaAfAfGfuuauuacucaL96	1402	VPusGfsaguAfaUfAfacuuUfaUfuuccasasa	1450	UUUGGAAAUAAAGUUAUUACUCU	1498
AD-394791.1	usgsggacUfuUfAfGfggcuaaccaaL96	1403	VPusUfsgguUfaGfCfccuaAfaGfucccasgsg	1451	CCUGGGACUUUAGGGCUAACCAG	1499
AD-393754.1	asgsgcagUfgUfGfCfaaauagucuaL96	1404	VPusAfsgacUfaUfUfugcaCfaCfugccuscsc	1452	GGAGGCAGUGUGCAAAUAGUCUA	1500
AD-393496.1	csasggugAfaCfCfAfccaaaauccaL96	1405	VPusGfsgauUfuUfGfguggUfuCfaccugsasc	1453	GUCAGGUGAACCACCAAAAUCCG	1501
AD-393667.1	asasggugCfaGfAfUfaauuaauaaaL96	1406	VPusUfsuauUfaAfUfuaucUfgCfaccuusgsc	1454	GCAAGGUGCAGAUAAUUAAUAAG	1502

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-396467.1	asuscccaUfuUfGfAfgauugcuugaL96	1407	VPusCfsaagCfaAfUfcucaAfaUfgggausasc	1455	GUAUCCCAUUUGAGAUUGCUUGC	1503
AD-393690.1	gscsuggaUfcUfUfAfgcaacguccaL96	1408	VPusGfsgacGfuUfGfcuaaGfaUfccagcsusu	1456	AAGCUGGAUCUUAGCAACGUCCA	1504
AD-396449.1	csusucaaUfgAfUfAfagaguguauaL96	1409	VPusAfsuacAfcUfCfuuauCfaUfugaagsusc	1457	GACUUCAAUGAUAAGAGUGUAUC	1505
AD-393663.1	usgsgcaaGfgUfGfCfagauaauuaaL96	1410	VPusUfsaauUfaUfCfugcaCfcUfugccascsc	1458	GGUGGCAAGGUGCAGAUAAUUAA	1506
AD-393820.1	asgsggaaCfaUfCfCfaucacaagcaL96	1411	VPusGfscuuGfuGfAfuggaUfgUfucccusasa	1459	UUAGGGAACAUCCAUCACAAGCC	1507
AD-396437.1	csasuuuaAfaUfUfGfacuucaaugaL96	1412	VPusCfsauuGfaAfGfucaaUfuUfaaaugsgsa	1460	UCCAUUUAAAUUGACUUCAAUGA	1508
AD-393084.1	uscsugucGfaUfUfAfucaggcuuuaL96	1413	VPusAfsaagCfcUfGfauaaUfcGfacagasasg	1461	CUUCUGUCGAUUAUCAGGCUUUG	1509
AD-396401.1	csusgguuCfcUfCfCfaagcucuuaaL96	1414	VPusUfsaagAfgCfUfuggaGfgAfaccagsgsc	1462	GCCUGGUUCCUCCAAGCUCUUAA	1510
AD-394296.1	cscsaaauUfgAfUfUfuggugggcuaaL96	1415	VPusUfsagcCfcAfCfaaauCfaAfuuuggsasa	1463	UUCCAAAUUGAUUUGUGGGCUAA	1511
AD-395574.1	asusguuuUfgAfAfGfgguuucuucaL96	1416	VPusGfsaagAfaAfCfccuuCfaAfaacausgsg	1464	CCAUGUUUUGAAGGGUUUCUUCU	1512

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-393124.1	csgsccagGfaGfUfUfugacacaauaL96	1417	VPusAfsuugUfgUfCfaaacUfcCfuggcgsasg	1465	CUCGCCAGGAGUUUGACACAAUG	1513
AD-393674.1	asgsauaaUfuAfAfUfaagaagcugaL96	1418	VPusCfsagcUfuCfUfuauuAfaUfuaucusgsc	1466	GCAGAUAAUUAAUAAGAAGCUGG	1514
AD-396451.1	uscsaaugAfuAfAfGfaguguauccaL96	1419	VPusGfsgauAfcAfCfucuuAfuCfauugasasg	1467	CUUCAAUGAUAAGAGUGUAUCCC	1515
AD-396454.1	asusgauaAfgAfGfUfguaucccauaL96	1420	VPusAfsuggGfaUfAfcacuCfuUfaucaususg	1468	CAAUGAUAAGAGUGUAUCCCAUU	1516
AD-393376.1	gsascaggAfcAfGfGfaaaugacgaaL96	1421	VPusUfscguCfaUfUfuccuGfuCfcugucsusu	1469	AAGACAGGACAGGAAAUGACGAG	1517
AD-393505.1	csasccaaAfaUfCfCfggagaacgaaL96	1422	VPusUfscguUfcUfCfcggaUfuUfuggugsgsu	1470	ACCACCAAAAUCCGGAGAACGAA	1518
AD-393375.1	asgsacagGfaCfAfGfgaaaugacgaL96	1423	VPusCfsgucAfuUfUfccugUfcCfugucususu	1471	AAAGACAGGACAGGAAAUGACGA	1519
AD-393247.1	asgsagcaCfuCfCfAfacugcugaaaL96	1424	VPusUfsucaGfcAfGfuuggAfgUfgcucususa	1472	UAAGAGCACUCCAACUGCUGAAG	1520
AD-393257.1	asascugcUfgAfAfGfacgugacugaL96	1425	VPusCfsaguCfaCfGfucuuCfaGfcaguusgsg	1473	CCAACUGCUGAAGACGUGACUGC	1521
AD-396459.1	asasgaguGfuAfUfCfccauuugagaL96	1426	VPusCfsucaAfaUfGfggauAfcAfcucuusasu	1474	AUAAGAGUGUAUCCCAUUUGAGA	1522

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-396450.1	ususcaauGfaUfAfAfgaguguaucaL96	1427	VPusGfsauaCfaCfUfcuuaUfcAfuugaasgsu	1475	ACUUCAAUGAUAAGAGUGUAUCC	1523
AD-396445.1	ususgacuUfcAfAfUfgauaagaguaL96	1428	VPusAfscucUfuAfUfcauuGfaAfgucaasusu	1476	AAUUGACUUCAAUGAUAAGAGUG	1524
AD-396461.1	gsasguguAfuCfCfCfauuugagauaL96	1429	VPusAfsucuCfaAfAfugggAfuAfcacucsusu	1477	AAGAGUGUAUCCCAUUUGAGAUU	1525
AD-396452.1	csasaugaUfaAfGfAfguguaucccaL96	1430	VPusGfsggaUfaCfAfcucuUfaUfcauugsasa	1478	UUCAAUGAUAAGAGUGUAUCCCA	1526
AD-396913.1	asuscuguGfgCfUfUfuaugagccuaL96	1431	VPusAfsggcUfcAfUfaaagCfcAfcagauscsu	1479	AGAUCUGUGGCUUUAUGAGCCUU	1527
AD-396455.1	usgsauaaGfaGfUfGfuaucccauuaL96	1432	VPusAfsaugGfgAfUfacacUfcUfuaucasusu	1480	AAUGAUAAGAGUGUAUCCCAUUU	1528
AD-396912.1	gsasucugUfgGfCfUfuuaugagccaL96	1433	VPusGfsgcuCfaUfAfaagcCfaCfagaucsusa	1481	UAGAUCUGUGGCUUUAUGAGCCU	1529
AD-396915.1	csusguggCfuUfUfAfugagccuucaL96	1434	VPusGfsaagGfcUfCfauaaAfgCfcacagsasu	1482	AUCUGUGGCUUUAUGAGCCUUCA	1530
AD-396453.1	asasugauAfaGfAfGfuguaucccaaL96	1435	VPusUfsgggAfuAfCfacucUfuAfucauusgsa	1483	UCAAUGAUAAGAGUGUAUCCCAU	1531
AD-394991.1	csasauauCfuGfCfUfcuacacuagaL96	1436	VPusCfsuagUfgUfAfgagcAfgAfuauugscsc	1484	GGCAAUAUCUGCUCUACACUAGG	1532

Таблица 14. Скрининги разовой дозы MAPT в клетках BE(2)C (человек) - Скрининг 4

	Доза 10 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО
AD-393758.1	4,4	1,1	41,8	7,3
AD-393888.1	6,8	0,4	50,8	4,0
AD-393759.1	8,0	1,0	43,5	6,4
AD-393761.1	14,0	2,0	72,3	13,3
AD-393495.1	14,0	1,7	33,5	7,0
AD-393760.1	19,0	2,1	67,3	3,6
AD-396425.1	24,9	4,2	40,9	7,1
AD-395441.1	26,3	6,9	39,2	7,5
AD-396420.1	30,5	6,3	41,5	7,2
AD-397103.1	40,9	6,4	55,8	7,4
AD-397104.1	41,8	8,9	62,1	4,6
AD-393239.1	42,5	7,2	74,1	5,9
AD-397102.1	44,8	4,6	59,6	4,8
AD-397167.1	45,9	12,3	53,6	5,2
AD-394791.1	47,4	10,1	78,5	4,3
AD-393754.1	50,7	3,3	81,5	20,2
AD-393496.1	51,5	4,4	85,4	10,1
AD-393667.1	54,1	12,4	78,0	6,5
AD-396467.1	58,0	9,1	90,8	7,3
AD-393690.1	58,3	3,2	78,3	13,8
AD-396449.1	60,0	10,9	82,7	11,5
AD-393663.1	61,0	12,9	76,1	9,5
AD-393820.1	61,2	10,3	93,5	11,4
AD-396437.1	64,3	7,0	80,5	9,7
AD-393084.1	68,9	9,0	92,4	4,9
AD-396401.1	70,8	7,2	94,3	3,6
AD-394296.1	77,3	5,0	93,7	7,5
AD-395574.1	77,7	11,0	80,0	6,3
AD-393124.1	78,7	18,8	97,3	3,1
AD-393674.1	79,4	15,1	82,3	11,7
AD-396451.1	79,8	11,9	102,6	7,8

	Доза 10 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	**Ср. % оставшейся мРНК MAPT**	**CO**	**Ср. % оставшейся мРНК MAPT**	**CO**
AD-396454.1	87,3	4,4	99,4	5,4
AD-393376.1	88,4	14,9	106,2	17,8
AD-393505.1	91,4	0,9	105,9	13,2
AD-393375.1	92,2	14,6	98,6	7,8
AD-393247.1	94,4	14,8	103,4	4,0
AD-393257.1	96,2	9,4	101,5	6,0
AD-396459.1	96,4	9,3	104,6	6,7
AD-396450.1	97,5	13,8	99,5	4,6
AD-396445.1	98,6	10,3	97,9	8,8
AD-396461.1	102,7	15,3	105,9	2,4
AD-396452.1	104,4	8,2	99,4	5,6
AD-396913.1	105,9	10,8	91,7	4,1
AD-396455.1	106,3	4,4	100,2	5,5
AD-396912.1	108,0	13,8	95,6	6,8
AD-396915.1	110,6	11,4	98,6	0,8
AD-396453.1	113,6	20,1	101,5	6,3
AD-394991.1	115,6	6,5	101,7	9,5

Таблица 15. Скрининги разовой дозы MAPT в клетках NEuro2a (мышь) - Скрининг 4

	Доза 10 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	**Ср. % оставшейся мРНК MAPT**	**CO**	**Ср. % оставшейся мРНК MAPT**	**CO**
AD-393758.1	13,0	1,9	83,3	33,8
AD-393888.1	18,2	1,8	85,7	14,5
AD-393759.1	14,0	3,5	71,5	13,1
AD-393761.1	20,3	1,9	74,0	13,5
AD-393495.1	17,6	3,2	77,0	11,7
AD-393760.1	21,3	4,1	89,0	10,8
AD-396425.1	9,4	0,9	34,3	8,1
AD-395441.1	13,7	3,8	34,1	4,4
AD-396420.1	16,5	2,5	38,7	7,6

	Доза 10 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	CO
AD-397103.1	25,0	3,6	50,5	15,8
AD-397104.1	17,7	4,3	49,6	9,1
AD-393239.1	40,3	10,7	96,4	15,0
AD-397102.1	20,3	3,4	56,6	7,7
AD-397167.1	26,8	2,8	49,6	11,2
AD-394791.1	48,0	6,0	103,5	21,6
AD-393754.1	32,9	4,5	86,0	23,0
AD-393496.1	13,9	3,7	59,5	10,5
AD-393667.1	14,7	2,5	85,0	18,5
AD-396467.1	17,5	3,9	54,5	12,9
AD-393690.1	58,6	15,7	114,5	31,9
AD-396449.1	16,9	2,0	51,3	16,8
AD-393663.1	21,9	6,2	88,8	20,0
AD-393820.1	31,6	3,0	96,0	23,0
AD-396437.1	34,0	4,2	93,0	9,3
AD-393084.1	10,6	1,5	49,0	16,7
AD-396401.1	29,2	1,7	78,9	16,3
AD-394296.1	19,2	3,1	78,3	17,2
AD-395574.1	22,0	2,4	65,4	21,1
AD-393124.1	13,7	3,4	45,9	8,3
AD-393674.1	38,1	13,3	109,3	28,4
AD-396451.1	33,1	4,5	72,5	5,9
AD-396454.1	25,9	4,4	52,2	18,0
AD-393376.1	24,6	6,6	95,6	21,9
AD-393505.1	23,8	1,5	86,4	16,8
AD-393375.1	13,8	0,6	74,5	14,4
AD-393247.1	40,5	3,8	93,2	18,7
AD-393257.1	65,3	5,3	93,0	18,7
AD-396459.1	17,9	1,4	50,9	5,6
AD-396450.1	18,4	1,1	44,0	8,4
AD-396445.1	28,4	3,7	71,9	22,4

	Доза 10 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО
AD-396461.1	18,8	2,1	56,7	16,7
AD-396452.1	14,8	1,0	50,1	13,0
AD-396913.1	28,4	3,6	92,6	14,1
AD-396455.1	33,3	6,4	91,5	29,3
AD-396912.1	37,9	2,4	96,0	10,0
AD-396915.1	31,6	4,8	108,7	28,2
AD-396453.1	17,5	1,5	49,1	9,6
AD-394991.1	45,0	5,7	113,4	17,1

Таблица 16. Не модифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепи MAPT дцРНК агентов - Скрининг 5

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1397070.1	ACGUGACCCAAGCUCGCAUGA	1538	512-532	UCAUGCGAGCUTGGGUCACGUGA	1627	510-532
AD-1397071.1	CGUGACCCAAGCUCGCAUGGA	1539	513-533	UCCATGCGAGCUUGGGUCACGUG	1628	511-533
AD-1397072.1	GUGACCCAAGCUCGCAUGGUA	1540	514-534	UACCAUGCGAGCUUGGGUCACGU	1629	512-534
AD-1397073.1	UGACCCAAGCUCGCAUGGUCA	1541	515-535	UGACCATGCGAGCUUGGGUCACG	1630	513-535
AD-1397074.1	GACCCAAGCUCGCAUGGUCAA	1542	516-536	UUGACCAUGCGAGCUUGGGUCAC	1631	514-536
AD-1397075.1	ACCCAAGCUCGCAUGGUCAGA	1543	517-537	UCUGACCAUGCGAGCUUGGGUCA	1632	515-537

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**
AD-1397076.1	CCCAAGCUCGCAUGGUCAGUA	1544	518-538	UACUGACCAUGCGAGCUUGGGUC	1633	516-538
AD-1397077.1	CCAAGCUCGCAUGGUCAGUAA	1545	519-539	UUACTGACCAUGCGAGCUUGGGU	1634	517-539
AD-1397078.1	CAAGCUCGCAUGGUCAGUAAA	1546	520-540	UUUACUGACCAUGCGAGCUUGGG	1635	518-540
AD-1397079.1	AGUGUGCAAAUAGUCUACAAA	1547	1063-1083	UUUGTAGACUAUUUGCACACUGC	1636	1061-1083
AD-1397080.1	UGCAAAUAGUCUACAAACCAA	1548	1067-1087	UUGGTUTGUAGACUAUUUGCACA	1637	1065-1087
AD-1397081.1	AUAGUCUACAAACCAGUUGAA	1549	1072-1092	UUCAACTGGUUUGUAGACUAUUU	1638	1070-1092
AD-1397082.1	AGUCUACAAACCAGUUGACCA	1550	1074-1094	UGGUCAACUGGUUUGUAGACUAU	1639	1072-1094
AD-1397083.1	GUCUACAAACCAGUUGACCUA	1551	1075-1095	UAGGTCAACUGGUUUGUAGACUA	1640	1073-1095
AD-1397084.1	AGGCAACAUCCAUCAUAAACA	1552	1125-1145	UGUUTATGAUGGAUGUUGCCUAA	1641	1123-1145
AD-1397085.1	GGCAACAUCCAUCAUAAACCA	1553	1126-1146	UGGUTUAUGAUGGAUGUUGCCUA	1642	1124-1146

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**
AD-1397086.1	GCAACAUCCAUCAUAAACCAA	1554	1127-1147	UUGGUUAUGAUGGAUGUUGCCU	1643	1125-1147
AD-1397087.1	AACAUCCAUCAUAAACCAGGA	1555	1129-1149	UCCUGGUUUAUGAUGGAUGUUGC	1644	1127-1149
AD-1397088.1	AUCUGAGAAGCUUGACUUCAA	1556	1170-1190	UUGAAGUCAAGCUUCUCAGAUUU	1645	1168-1190
AD-1397089.1	CAGCAUCGACAUGGUAGACUA	1557	1395-1415	UAGUCUACCAUGUCGAUGCUGCC	1646	1393-1415
AD-1397090.1	UGGCAGCAACAAAGGAUUUGA	1558	1905-1925	UCAAAUCCUUUGUUGCUGCCACU	1647	1903-1925
AD-1397091.1	GGCAGCAACAAAGGAUUUGAA	1559	1906-1926	UTCAAATCCUUTGUUGCUGCCAC	1648	1904-1926
AD-1397092.1	AGCAACAAAGGAUUUGAAACA	1560	1909-1929	UGUUUCAAAUCCUUUGUUGCUGC	1649	1907-1929
AD-1397093.1	CAACAAAGGAUUUGAAACUUA	1561	1911-1931	UAAGUUTCAAAUCCUUUGUUGCU	1650	1909-1931
AD-1397094.1	AACAAAGGAUUUGAAACUUGA	1562	1912-1932	UCAAGUUTCAAAUCCUUUGUUGC	1651	1910-1932
AD-1397095.1	ACAAAGGAUUUGAAACUUGGA	1563	1913-1933	UCCAAGUUUCAAAUCCUUUGUUG	1652	1911-1933
AD-	CAAAGGAUUUGA	1564	1914-1934	UACCAAGUUUC	1653	1912-1934

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**
1397096.1	AACUUGGUA			AAAUCCUUUGUU		
AD-1397097.1	AAAGGAUUUGAAACUUGGUGA	1565	1915-1935	UCACCAAGUUUCAAAUCCUUUGU	1654	1913-1935
AD-1397098.1	AAGGAUUUGAAACUUGGUGUA	1566	1916-1936	UACACCAAGUUTCAAAUCCUUUG	1655	1914-1936
AD-1397099.1	GAUUUGAAACUUGGUGUGUUA	1567	1919-1939	UAACACACCAAGUUUCAAAUCCU	1656	1917-1939
AD-1397101.1	GGCAGACGAUGUCAACCUUGA	1568	1951-1971	UCAAGGTUGACAUCGUCUGCCUG	1657	1949-1971
AD-1397102.1	AGACGAUGUCAACCUUGUGUA	1569	1954-1974	UACACAAGGUUGACAUCGUCUGC	1658	1952-1974
AD-1397103.1	GAUGUCAACCUUGUGUGAGUA	1570	1958-1978	UACUCACACAAGGUUGACAUCGU	1659	1956-1978
AD-1397104.1	GCUCCACAGAAACCCUGUUUA	1571	2387-2407	UAAACAGGGUUUCUGUGGAGCAG	1660	2385-2407
AD-1397105.1	UUGAGUUCUGAAGGUUGGAAA	1572	2409-2429	UUUCCAACCUUCAGAACUCAAUA	1661	2407-2429
AD-1397106.1	UGAGUUCUGAAGGUUGGAACA	1573	2410-2430	UGUUCCAACCUUCAGAACUCAAU	1662	2408-2430
AD-	UAGGGCUAACCA	1574	2469-2489	UAAGAGAACUG	1663	2467-2489

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**
1397107.1	GUUCUCUUA			GUUAGCCCUAAA		
AD-1397108.1	GGGCUAACCAGUUCUCUUUGA	1575	2471-2491	UCAAAGAGAACTGGUUAGCCCUA	1664	2469-2491
AD-1397109.1	GGCUAACCAGUUCUCUUUGUA	1576	2472-2492	UACAAAGAGAACUGGUUAGCCCU	1665	2470-2492
AD-1397110.1	AACCAGUUCUCUUUGUAAGGA	1577	2476-2496	UCCUTACAAAGAGAACUGGUUAG	1666	2474-2496
AD-1397111.1	ACCAGUUCUCUUUGUAAGGAA	1578	2477-2497	UUCCTUACAAAGAGAACUGGUUA	1667	2475-2497
AD-1397112.1	CCAGUUCUCUUUGUAAGGACA	1579	2478-2498	UGUCCUTACAAAGAGAACUGGUU	1668	2476-2498
AD-1397113.1	AGUUCUCUUUGUAAGGACUUA	1580	2480-2500	UAAGTCCUUACAAAGAGAACUGG	1669	2478-2500
AD-1397114.1	GUUCUCUUUGUAAGGACUUGA	1581	2481-2501	UCAAGUCCUUACAAAGAGAACUG	1670	2479-2501
AD-1397115.1	UUCUCUUUGUAAGGACUUGUA	1582	2482-2502	UACAAGTCCUUACAAAGAGAACU	1671	2480-2502
AD-1397116.1	CUCUUUGUAAGGACUUGUGCA	1583	2484-2504	UGCACAAGUCCTUACAAAGAGAA	1672	2482-2504
AD-1397117.1	CCAUACUGAGGGUGAAAUUAA	1584	2762-2782	UUAATUTCACCCUCAGUAUGGAG	1673	2760-2782

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**
AD-1397118.1	AUACUGAGGGUGAAAUUAAGA	1585	2764-2784	UCUUAATUUCACCCUCAGUAUGG	1674	2762-2784
AD-1397119.1	ACUGAGGGUGAAAUUAAGGGA	1586	2766-2786	UCCCTUAAUUUCACCCUCAGUAU	1675	2764-2786
AD-1397120.1	CUGAGGGUGAAAUUAAGGGAA	1587	2767-2787	UTCCCUTAAUUTCACCCUCAGUA	1676	2765-2787
AD-1397121.1	UGAGGGUGAAAUUAAGGGAAA	1588	2768-2788	UUUCCCTUAAUUUCACCCUCAGU	1677	2766-2788
AD-1397122.1	GAGGGUGAAAUUAAGGGAAGA	1589	2769-2789	UCUUCCCUUAAUUUCACCCUCAG	1678	2767-2789
AD-1397123.1	GCCUCUCACUCUCAGUUCCAA	1590	2819-2839	UUGGAACUGAGAGUGAGAGGCUG	1679	2817-2839
AD-1397124.1	CUCUCACUCUCAGUUCCACUA	1591	2821-2841	UAGUGGAACUGAGAGUGAGAGGC	1680	2819-2841
AD-1397125.1	UCUCAGUUCCACUCAUCCAAA	1592	2828-2848	UUUGGATGAGUGGAACUGAGAGU	1681	2826-2848
AD-1397126.1	UAGGUGUUUCUGCCUUGUUGA	1593	2943-2963	UCAACAAGGCAGAAACACCUAGG	1682	2941-2963
AD-1397127.1	AGGUGUUUCUGCCUUGUUGAA	1594	2944-2964	UTCAACAAGGCAGAAACACCUAG	1683	2942-2964
AD-1397128.1	GUGUUUCUGCCUUGUUGACAA	1595	2946-2966	UUGUCAACAAGGCAGAAACACC	1684	2944-2966

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**
				U		
AD-1397129.1	UGUUUCUGCCUUGUUGACAUA	1596	2947-2967	UAUGUCAACAAGGCAGAAACAC C	1685	2945-2967
AD-1397130.1	GAAGCCAUGCUGUCUGUUCUA	1597	3252-3272	UAGAACAGACAGCAUGGCUUCC A	1686	3250-3272
AD-1397131.1	AGCAGCUGAACAUAUACAUAA	1598	3277-3297	UUAUGUAUAUGUUCAGCUGCUC C	1687	3275-3297
AD-1397132.1	AGCUGAACAUAUACAUAGAUA	1599	3280-3300	UAUCUATGUAUAUGUUCAGCUG C	1688	3278-3300
AD-1397133.1	GCUGAACAUAUACAUAGAUGA	1600	3281-3301	UCAUCUAUGUATAUGUUCAGCU G	1689	3279-3301
AD-1397134.1	CUGAACAUAUACAUAGAUGUA	1601	3282-3302	UACATCTAUGUAUAUGUUCAGCU	1690	3280-3302
AD-1397135.1	GAACAUAUACAUAGAUGUUGA	1602	3284-3304	UCAACATCUAUGUAUAUGUUCA G	1691	3282-3304
AD-1397136.1	AACAUAUACAUAGAUGUUGCA	1603	3285-3305	UGCAACAUCUAUGUAUAUGUUC A	1692	3283-3305
AD-1397137.1	ACAUAUACAUAGAUGUUGCCA	1604	3286-3306	UGGCAACAUCUAUGUAUAUGUU C	1693	3284-3306
AD-1397138.1	GAGUUGUAGUUGGAUUUGUCA	1605	3331-3351	UGACAAAUCCAACUACAACUCA A	1694	3329-3351

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**
AD-1397139.1	AGUUGUAGUUGGAUUUGUCUA	1606	3332-3352	UAGACAAAUCCAACUACAACUCA	1695	3330-3352
AD-1397140.1	GUUGUAGUUGGAUUUGUCUGA	1607	3333-3353	UCAGACAAAUCCAACUACAACUC	1696	3331-3353
AD-1397141.1	UUGUAGUUGGAUUUGUCUGUA	1608	3334-3354	UACAGACAAAUCCAACUACAACU	1697	3332-3354
AD-1397142.1	UGUAGUUGGAUUUGUCUGUUA	1609	3335-3355	UAACAGACAAAUCCAACUACAAC	1698	3333-3355
AD-1397143.1	GUAGUUGGAUUUGUCUGUUUA	1610	3336-3356	UAAACAGACAAAUCCAACUACAA	1699	3334-3356
AD-1397144.1	AGUUGGAUUUGUCUGUUUAUA	1611	3338-3358	UAUAAACAGACAAAUCCAACUAC	1700	3336-3358
AD-1397145.1	UUGGAUUUGUCUGUUUAUGCA	1612	3340-3360	UGCATAAACAGACAAAUCCAACU	1701	3338-3360
AD-1397146.1	GGAUUUGUCUGUUUAUGCUUA	1613	3342-3362	UAAGCATAAACAGACAAAUCCAA	1702	3340-3362
AD-1397147.1	GAUUUGUCUGUUUAUGCUUGA	1614	3343-3363	UCAAGCAUAAACAGACAAAUCCA	1703	3341-3363
AD-1397148.1	AUUUGUCUGUUUAUGCUUGGA	1615	3344-3364	UCCAAGCAUAAACAGACAAAUCC	1704	3342-3364

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**
AD-1397149.1	UUUGUCUGUUUAUGCUUGGAA	1616	3345-3365	UUCCAAGCAUAAACAGACAAAUC	1705	3343-3365
AD-1397150.1	UUGUCUGUUUAUGCUUGGAUA	1617	3346-3366	UAUCCAAGCAUAAACAGACAAAU	1706	3344-3366
AD-1397151.1	UGUCUGUUUAUGCUUGGAUUA	1618	3347-3367	UAAUCCAAGCAUAAACAGACAAA	1707	3345-3367
AD-1397152.1	UCUGUUUAUGCUUGGAUUCAA	1619	3349-3369	UUGAAUCCAAGCAUAAACAGACA	1708	3347-3369
AD-1397153.1	CUGUUUAUGCUUGGAUUCACA	1620	3350-3370	UGUGAATCCAAGCAUAAACAGAC	1709	3348-3370
AD-1397154.1	UUUAUGCUUGGAUUCACCAGA	1621	3353-3373	UCUGGUGAAUCCAAGCAUAAACA	1710	3351-3373
AD-1397155.1	AUUCACCAGAGUGACUAUGAA	1622	3364-3384	UUCATAGUCACUCUGGUGAAUCC	1711	3362-3384
AD-1397156.1	UCACCAGAGUGACUAUGAUAA	1623	3366-3386	UUAUCATAGUCACUCUGGUGAAU	1712	3364-3386
AD-1397157.1	CACCAGAGUGACUAUGAUAGA	1624	3367-3387	UCUATCAUAGUCACUCUGGUGAA	1713	3365-3387
AD-1397158.1	ACCAGAGUGACUAUGAUAGUA	1625	3368-3388	UACUAUCAUAGUCACUCUGGUGA	1714	3366-3388

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1397159.1	CCAGAGUGACUAUGAUAGUGA	1626	3369-3389	UCACTATCAUAGUCACUCUGGUG	1715	3367-3389

Таблица 17. Модифицированные последовательности смысловой и антимысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 5

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-1397070.1	ascsgug(Ahd)ccCfAfAfgcucgcaugaL96	1716	VPusdCsaudGcdGagcudTgGfgucacgusgsa	1805	UCACGUGACCCAAGCUCGCAUGG	1894
AD-1397071.1	csgsuga(Chd)ccAfAfGfcucgcauggaL96	1717	VPusCfscadTg(C2p)gagcuuGfgGfucacgsusg	1806	CACGUGACCCAAGCUCGCAUGGU	1895
AD-1397072.1	gsusgac(Chd)caAfGfCfucgcaugguaL96	1718	VPusAfsccdAu(G2p)cgagcuUfgGfgucacsgsu	1807	ACGUGACCCAAGCUCGCAUGGUC	1896
AD-1397073.1	usgsacc(Chd)aaGfCfUfcgcauggucaL96	1719	VPusdGsacdCadTgcgadGcUfugggucascsg	1808	CGUGACCCAAGCUCGCAUGGUCA	1897
AD-1397074.1	gsasccc(Ahd)agCfUfCfgcauggucaaL96	1720	VPusUfsgadCc(Agn)ugcgagCfuUfgggucsasc	1809	GUGACCCAAGCUCGCAUGGUCAG	1898
AD-1397075.1	ascscca(Ahd)gcUfCfGfcauggucagaL96	1721	VPusdCsugdAcdCaugcdGaGfcuuggguscsa	1810	UGACCCAAGCUCGCAUGGUCAGU	1899
AD-1397076.1	cscscaa(Ghd)cuCfGfCfauggucaguaL96	1722	VPusAfscudGa(C2p)caugcgAfgCfuugggsusc	1811	GACCCAAGCUCGCAUGGUCAGUA	1900

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397077.1	cscsaag(Chd)ucGfCfAfuggucaguaaL96	1723	VPusUfsacdTg(Agn)ccaugcGfaGfcuuggsgsu	1812	ACCCAAGCUCGCAUGGUCAGUAA	1901
AD-1397078.1	csasagc(Uhd)cgCfAfUfggucaguaaaL96	1724	VPusUfsuadCu(G2p)accaugCfgAfgcuugsgsg	1813	CCCAAGCUCGCAUGGUCAGUAAA	1902
AD-1397079.1	asgsugu(Ghd)caAfAfUfagucuacaaaL96	1725	VPusUfsugdTa(G2p)acuauuUfgCfacacusgsc	1814	GCAGUGUGCAAAUAGUCUACAAA	1903
AD-1397080.1	usgscaa(Ahd)uaGfUfCfuacaaaccaaL96	1726	VPusUfsggdTu(Tgn)guagacUfaUfuugcascsa	1815	UGUGCAAAUAGUCUACAAACCAG	1904
AD-1397081.1	asusagu(Chd)uaCfAfAfaccaguugaaL96	1727	VPusUfscadAc(Tgn)gguuugUfaGfacuaususu	1816	AAAUAGUCUACAAACCAGUUGAC	1905
AD-1397082.1	asgsucu(Ahd)caAfAfCfcaguugaccaL96	1728	VPusGfsgudCa(Agn)cugguuUfgUfagacusasu	1817	AUAGUCUACAAACCAGUUGACCU	1906
AD-1397083.1	gsuscua(Chd)aaAfCfCfaguugaccuaL96	1729	VPusAfsggdTc(Agn)acugguUfuGfuagacsusa	1818	UAGUCUACAAACCAGUUGACCUG	1907
AD-1397084.1	asgsgca(Ahd)caUfCfCfaucauaaacaL96	1730	VPusGfsuudTa(Tgn)gauggaUfgUfugccusasa	1819	UUAGGCAACAUCCAUCAUAAACC	1908
AD-1397085.1	gsgscaa(Chd)auCfCfAfucauaaaccaL96	1731	VPusGfsgudTu(Agn)ugauggAfuGfuugccsusa	1820	UAGGCAACAUCCAUCAUAAACCA	1909
AD-1397086.1	gscsaac(Ahd)ucCfAfUfcauaaaccaaL96	1732	VPusUfsggdTu(Tgn)augaugGfaUfguugcscsu	1821	AGGCAACAUCCAUCAUAAACCAG	1910

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397087.1	asascau(Chd)caUfCfAfuaaaccaggaL96	1733	VPusCfscudGg(Tgn)uuaugaUfgGfauguusgsc	1822	GCAACAUCCAUCAUAAACCAGGA	1911
AD-1397088.1	asuscug(Ahd)gaAfGfCfuugacuucaaL96	1734	VPusUfsgadAg(Tgn)caagcuUfcUfcagaususu	1823	AAAUCUGAGAAGCUUGACUUCAA	1912
AD-1397089.1	csasgca(Uhd)cgAfCfAfugguagacuaL96	1735	VPusAfsgudCu(Agn)ccauguCfgAfugcugscsc	1824	GGCAGCAUCGACAUGGUAGACUC	1913
AD-1397090.1	usgsgca(Ghd)caAfCfAfaaggauuugaL96	1736	VPusdCsaadAudCcuuudGuUfgcugccascsu	1825	AGUGGCAGCAACAAAGGAUUUGA	1914
AD-1397091.1	gsgscag(Chd)aaCfAfAfaggauuugaaL96	1737	VPusdTscadAadTccuudTgUfugcugccsasc	1826	GUGGCAGCAACAAAGGAUUUGAA	1915
AD-1397092.1	asgscaa(Chd)aaAfGfGfauuugaaacaL96	1738	VPusGfsuudTc(Agn)aauccuUfuGfuugcusgsc	1827	GCAGCAACAAAGGAUUUGAAACU	1916
AD-1397093.1	csasaca(Ahd)agGfAfUfuugaaacuuaL96	1739	VPusAfsagdTu(Tgn)caaaucCfuUfuguugscsu	1828	AGCAACAAAGGAUUUGAAACUUG	1917
AD-1397094.1	asascaa(Ahd)ggAfUfUfugaaacuugaL96	1740	VPusdCsaadGudTucaadAuCfcuuuguusgsc	1829	GCAACAAAGGAUUUGAAACUUGG	1918
AD-1397095.1	ascsaaa(Ghd)gaUfUfUfgaaacuuggaL96	1741	VPusdCscadAgdTuucadAaUfccuuugususg	1830	CAACAAAGGAUUUGAAACUUGGU	1919
AD-1397096.1	csasaag(Ghd)auUfUfGfaaacuugguaL96	1742	VPusdAsccdAadGuuucdAaAfuccuuugsusu	1831	AACAAAGGAUUUGAAACUUGGUG	1920

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397097.1	asasagg(Ahd)uuUfGfAfaacuuggugaL96	1743	VPusdCsacdCadAguuudCaAfauccuuusgsu	1832	ACAAAGGAUUUGAAACUUGGUGU	1921
AD-1397098.1	asasgga(Uhd)uuGfAfAfacuugguguaL96	1744	VPusdAscadCcdAaguudTcAfaauccuususg	1833	CAAAGGAUUUGAAACUUGGUGUG	1922
AD-1397099.1	gsasuuu(Ghd)aaAfCfUfuggugguguuaL96	1745	VPusAfsacdAc(Agn)ccaaguUfuCfaaaucscsu	1834	AGGAUUUGAAACUUGGUGUGUUC	1923
AD-1397101.1	gsgscag(Ahd)cgAfUfGfucaaccuugaL96	1746	VPusCfsaadGg(Tgn)ugacauCfgUfcugccsusg	1835	CAGGCAGACGAUGUCAACCUUGU	1924
AD-1397102.1	asgsacg(Ahd)ugUfCfAfaccuuguguaL96	1747	VPusdAscadCadAgguudGaCfaucgucusgsc	1836	GCAGACGAUGUCAACCUUGUGUG	1925
AD-1397103.1	gsasugu(Chd)aaCfCfUfugugugaguaL96	1748	VPusAfscudCa(C2p)acaaggUfuGfacaucsgsu	1837	ACGAUGUCAACCUUGUGUGAGUG	1926
AD-1397104.1	gscsucc(Ahd)caGfAfAfacccuguuuaL96	1749	VPusAfsaadCa(G2p)gguuucUfgUfggagcsasg	1838	CUGCUCCACAGAAACCCUGUUUU	1927
AD-1397105.1	ususgag(Uhd)ucUfGfAfagguuggaaaL96	1750	VPusUfsucdCa(Agn)ccuucaGfaAfcucaasusa	1839	UAUUGAGUUCUGAAGGUUGGAAC	1928
AD-1397106.1	usgsagu(Uhd)cuGfAfAfgguuggaacaL96	1751	VPusGfsuudCc(Agn)accuucAfgAfacucasasu	1840	AUUGAGUUCUGAAGGUUGGAACU	1929
AD-1397107.1	usasggg(Chd)uaAfCfCfaguucucuuaL96	1752	VPusdAsagdAgdAacugdGuUfagcccuasasa	1841	UUUAGGGCUAACCAGUUCUCUUU	1930

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397108.1	gsgsgcu(Ahd)acCfAfGfuucucuuugaL96	1753	VPusdCsaadAgdAgaacdTgGfuuagcccsusa	1842	UAGGGCUAACCAGUUCUCUUUGU	1931
AD-1397109.1	gsgscua(Ahd)ccAfGfUfucucuuuguaL96	1754	VPusdAscadAadGagaadCuGfguuagccscsu	1843	AGGGCUAACCAGUUCUCUUUGUA	1932
AD-1397110.1	asascca(Ghd)uuCfUfCfuuuguaaggaL96	1755	VPusdCscudTadCaaagdAgAfacugguusasg	1844	CUAACCAGUUCUCUUUGUAAGGA	1933
AD-1397111.1	ascscag(Uhd)ucUfCfUfuuguaaggaaL96	1756	VPusUfsccdTu(Agn)caaagaGfaAfcuggususa	1845	UAACCAGUUCUCUUUGUAAGGAC	1934
AD-1397112.1	cscsagu(Uhd)cuCfUfUfuguaaggacaL96	1757	VPusGfsucdCu(Tgn)acaaagAfgAfacuggsusu	1846	AACCAGUUCUCUUUGUAAGGACU	1935
AD-1397113.1	asgsuuc(Uhd)cuUfUfGfuaaggacuuaL96	1758	VPusAfsagdTc(C2p)uuacaaAfgAfgaacusgsg	1847	CCAGUUCUCUUUGUAAGGACUUG	1936
AD-1397114.1	gsusucu(Chd)uuUfGfUfaaggacuugaL96	1759	VPusCfsaadGu(C2p)cuuacaAfaGfagaacsusg	1848	CAGUUCUCUUUGUAAGGACUUGU	1937
AD-1397115.1	ususcuc(Uhd)uuGfUfAfaggacuuguaL96	1760	VPusAfscadAg(Tgn)ccuuacAfaAfgagaascsu	1849	AGUUCUCUUUGUAAGGACUUGUG	1938
AD-1397116.1	csuscuu(Uhd)guAfAfGfgacuugugcaL96	1761	VPusdGscadCadAguccdTuAfcaaagagsasa	1850	UUCUCUUUGUAAGGACUUGUGCC	1939
AD-1397117.1	cscsaua(Chd)ugAfGfGfgugaaauuaaL96	1762	VPusUfsaadTu(Tgn)cacccuCfaGfuauggsasg	1851	CUCCAUACUGAGGGUGAAAUUAA	1940

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397118.1	asusacu(Ghd)agGfGfUfgaaauuaagaL96	1763	VPusdCsuudAadTuucadCcCfucaguausgsg	1852	CCAUACUGAGGGUGAAAUUAAGG	1941
AD-1397119.1	ascsuga(Ghd)ggUfGfAfaauuaagggaL96	1764	VPusdCsccdTudAauuudCaCfccucagusasu	1853	AUACUGAGGGUGAAAUUAAGGGA	1942
AD-1397120.1	csusgag(Ghd)guGfAfAfauuaagggaaL96	1765	VPusdTsccdCudTaauudTcAfcccucagsusa	1854	UACUGAGGGUGAAAUUAAGGGAA	1943
AD-1397121.1	usgsagg(Ghd)ugAfAfAfuuaagggaaaL96	1766	VPusUfsucdCc(Tgn)uaauuuCfaCfccucasgsu	1855	ACUGAGGGUGAAAUUAAGGGAAG	1944
AD-1397122.1	gsasggg(Uhd)gaAfAfUfuaagggaagaL96	1767	VPusCfsuudCc(C2p)uuaauuUfcAfcccucsasg	1856	CUGAGGGUGAAAUUAAGGGAAGG	1945
AD-1397123.1	gscscuc(Uhd)caCfUfCfucaguuccaaL96	1768	VPusUfsggdAa(C2p)ugagagUfgAfgaggcsusg	1857	CAGCCUCUCACUCUCAGUUCCAC	1946
AD-1397124.1	csuscuc(Ahd)cuCfUfCfaguuccacuaL96	1769	VPusAfsgudGg(Agn)acugagAfgUfgagagsgsc	1858	GCCUCUCACUCUCAGUUCCACUC	1947
AD-1397125.1	uscsuca(Ghd)uuCfCfAfcucauccaaaL96	1770	VPusUfsugdGa(Tgn)gaguggAfaCfugagasgsu	1859	ACUCUCAGUUCCACUCAUCCAAC	1948
AD-1397126.1	usasggu(Ghd)uuUfCfUfgccuuguugaL96	1771	VPusdCsaadCadAggcadGaAfacaccuasgsg	1860	CCUAGGUGUUUCUGCCUUGUUGA	1949
AD-1397127.1	asgsgug(Uhd)uuCfUfGfccuuguugaaL96	1772	VPusdTscadAcdAaggcdAgAfaacaccusasg	1861	CUAGGUGUUUCUGCCUUGUUGAC	1950

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397128.1	gsusguu(Uhd)cuGfCfCfuuguugacaaL96	1773	VPusUfsgudCa(Agn)caaggcAfgAfaacacscsu	1862	AGGUGUUUCUGCCUUGUUGACAU	1951
AD-1397129.1	usgsuuu(Chd)ugCfCfUfuguugacauaL96	1774	VPusAfsugdTc(Agn)acaaggCfaGfaaacascsc	1863	GGUGUUUCUGCCUUGUUGACAUG	1952
AD-1397130.1	gsasagc(Chd)auGfCfUfgucuguucuaL96	1775	VPusAfsgadAc(Agn)gacagcAfuGfgcuucscsa	1864	UGGAAGCCAUGCUGUCUGUUCUG	1953
AD-1397131.1	asgscag(Chd)ugAfAfCfauauacauaaL96	1776	VPusUfsaudGu(Agn)uauguuCfaGfcugcuscsc	1865	GGAGCAGCUGAACACAUAUACAUAG	1954
AD-1397132.1	asgscug(Ahd)acAfUfAfuacauagauaL96	1777	VPusdAsucdTadTguaudAuGfuucagcusgsc	1866	GCAGCUGAACAUAUACAUAGAUG	1955
AD-1397133.1	gscsuga(Ahd)caUfAfUfacauagaugaL96	1778	VPusdCsaudCudAuguadTaUfguucagcsusg	1867	CAGCUGAACAUAUACAUAGAUGU	1956
AD-1397134.1	csusgaa(Chd)auAfUfAfcauagauguaL96	1779	VPusAfscadTc(Tgn)auguauAfuGfuucagscsu	1868	AGCUGAACAUAUACAUAGAUGUU	1957
AD-1397135.1	gsasaca(Uhd)auAfCfAfuagauguugaL96	1780	VPusdCsaadCadTcuaudGuAfuauguucsasg	1869	CUGAACAUAUACAUAGAUGUUGC	1958
AD-1397136.1	asascau(Ahd)uaCfAfUfagauguugcaL96	1781	VPusGfscadAc(Agn)ucuaugUfaUfauguuscsa	1870	UGAACAUAUACAUAGAUGUUGCC	1959
AD-1397137.1	ascsaua(Uhd)acAfUfAfgauguugccaL96	1782	VPusGfsgcdAa(C2p)aucuauGfuAfuaugususc	1871	GAACAUAUACAUAGAUGUUGCCC	1960

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397138.1	gsasguu(Ghd)uaGfUfUfggauuugucaL96	1783	VPusdGsacdAadAuccadAcUfacaacucsasa	1872	UUGAGUUGUAGUUGGAUUUGUCU	1961
AD-1397139.1	asgsuug(Uhd)agUfUfGfgauuugucuaL96	1784	VPusdAsgadCadAauccdAaCfuacaacuscsa	1873	UGAGUUGUAGUUGGAUUUGUCUG	1962
AD-1397140.1	gsusugu(Ahd)guUfGfGfauuugucugaL96	1785	VPusdCsagdAcdAaaucdCaAfcuacaacsusc	1874	GAGUUGUAGUUGGAUUUGUCUGU	1963
AD-1397141.1	ususgua(Ghd)uuGfGfAfuuugucuguaL96	1786	VPusAfscadGa(C2p)aaauccAfaCfuacaascsu	1875	AGUUGUAGUUGGAUUUGUCUGUU	1964
AD-1397142.1	usgsuag(Uhd)ugGfAfUfuugucuguuaL96	1787	VPusAfsacdAg(Agn)caaaucCfaAfcuacasasc	1876	GUUGUAGUUGGAUUUGUCUGUUU	1965
AD-1397143.1	gsusagu(Uhd)ggAfUfUfugucuguuuaL96	1788	VPusAfsaadCa(G2p)acaaauCfcAfacuacsasa	1877	UUGUAGUUGGAUUUGUCUGUUUA	1966
AD-1397144.1	asgsuug(Ghd)auUfUfGfucuguuuauaL96	1789	VPusdAsuadAadCagacdAaAfuccaacusasc	1878	GUAGUUGGAUUUGUCUGUUUAUG	1967
AD-1397145.1	ususgga(Uhd)uuGfUfCfuguuuaugcaL96	1790	VPusdGscadTadAacagdAcAfaauccaascsu	1879	AGUUGGAUUUGUCUGUUUAUGCU	1968
AD-1397146.1	gsgsauu(Uhd)guCfUfGfuuuaugcuuaL96	1791	VPusAfsagdCa(Tgn)aaacagAfcAfaauccsasa	1880	UUGGAUUUGUCUGUUUAUGCUUG	1969
AD-1397147.1	gsasuuu(Ghd)ucUfGfUfuuaugcuugaL96	1792	VPusCfsaadGc(Agn)uaaacaGfaCfaaaucscsa	1881	UGGAUUUGUCUGUUUAUGCUUGG	1970

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397148.1	asusuug(Uhd)cuGfUfUfuaugcuuggaL96	1793	VPusCfscadAg(C2p)auaaacAfgAfcaaauscsc	1882	GGAUUUGUCUGUUUAUGCUUGGA	1971
AD-1397149.1	ususugu(Chd)ugUfUfUfaugcuuggaaL96	1794	VPusUfsccdAa(G2p)cauaaaCfaGfacaaasusc	1883	GAUUUGUCUGUUUAUGCUUGGAU	1972
AD-1397150.1	ususguc(Uhd)guUfUfAfugcuuggauaL96	1795	VPusdAsucdCadAgcaudAaAfcagacaasasu	1884	AUUUGUCUGUUUAUGCUUGGAUU	1973
AD-1397151.1	usgsucu(Ghd)uuUfAfUfgcuuggauuaL96	1796	VPusAfsaudCc(Agn)agcauaAfaCfagacasasa	1885	UUUGUCUGUUUAUGCUUGGAUUC	1974
AD-1397152.1	uscsugu(Uhd)uaUfGfCfuuggauucaaL96	1797	VPusUfsgadAu(C2p)caagcaUfaAfacagascsa	1886	UGUCUGUUUAUGCUUGGAUUCAC	1975
AD-1397153.1	csusguu(Uhd)auGfCfUfuggauucacaL96	1798	VPusGfsugdAa(Tgn)ccaagcAfuAfaacagsasc	1887	GUCUGUUUAUGCUUGGAUUCACC	1976
AD-1397154.1	ususuau(Ghd)cuUfGfGfauucaccagaL96	1799	VPusCfsugdGu(G2p)aauccaAfgCfauaaascsa	1888	UGUUUAUGCUUGGAUUCACCAGA	1977
AD-1397155.1	asusuca(Chd)caGfAfGfugacuaugaaL96	1800	VPusUfscadTa(G2p)ucacucUfgGfugaauscsc	1889	GGAUUCACCAGAGUGACUAUGAU	1978
AD-1397156.1	uscsacc(Ahd)gaGfUfGfacuaugauaaL96	1801	VPusUfsaudCa(Tgn)agucacUfcUfggugasasu	1890	AUUCACCAGAGUGACUAUGAUAG	1979
AD-1397157.1	csascca(Ghd)agUfGfAfcuaugauagaL96	1802	VPusCfsuadTc(Agn)uagucaCfuCfuggugsasa	1891	UUCACCAGAGUGACUAUGAUAGU	1980

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397158.1	ascscag(Ahd)guGfAfCfuaugauaguaL96	1803	VPusAfscudAu(C2p)auagucAfcUfcuggusgsa	1892	UCACCAGAGUGACUAUGAUAGUG	1981
AD-1397159.1	cscsaga(Ghd)ugAfCfUfaugauagugaL96	1804	VPusdCsacdTadTcauadGuCfacucuggsusg	1893	CACCAGAGUGACUAUGAUAGUGA	1982

Таблица 18. Не модифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 6

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1397160.1	CAGAGUGACUAUGAUAGUGAA	1983	3370-3390	UTCACUAUCAUAGUCACUCUGGU	2073	3368-3390
AD-1397161.1	GGACGCAUGUAUCUUGAAAUA	1984	3412-3432	UAUUTCAAGAUACAUGCGUCCUU	2074	3410-3432
AD-1397162.1	ACGCAUGUAUCUUGAAAUGCA	1985	3414-3434	UGCATUTCAAGAUACAUGCGUCC	2075	3412-3434
AD-1397163.1	CGCAUGUAUCUUGAAAUGCUA	1986	3415-3435	UAGCAUTUCAAGAUACAUGCGUC	2076	3413-3435
AD-1397164.1	GCAUGUAUCUUGAAAUGCUUA	1987	3416-3436	UAAGCATUUCAAGAUACAUGCGU	2077	3414-3436
AD-1397165.1	CAUGUAUCUUGAAAUGCUUGA	1988	3417-3437	UCAAGCAUUUCAAGAUACAUGCG	2078	3415-3437
AD-1397166.1	UGUAUCUUGAAAUGCUUGUAA	1989	3419-3439	UUACAAGCAUUUCAAGAUACAUG	2079	3417-3439
AD-1397167.1	GUAUCUUGAAAUGCUUGUAAA	1990	3420-3440	UUUACAAGCAUUUCAAGAUACAU	2080	3418-3440
AD-1397168.1	CUUGAAAUGCUUGUAAAGAGA	1991	3424-3444	UCUCTUTACAAGCAUUUCAAGAU	2081	3422-3444
AD-	UUGAAAUGCUU	1992	3425-3445	UCCUCUTUACAAGC	2082	3423-3445

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
1397169.1	GUAAAGAGGA			AUUUCAAGA		
AD-1397170.1	UGAAAUGCUUGUAAAGAGGUA	1993	3426-3446	UACCTCTUUACAAGCAUUUCAAG	2083	3424-3446
AD-1397171.1	GAAAUGCUUGUAAAGAGGUUA	1994	3427-3447	UAACCUCUUUACAAGCAUUUCAA	2084	3425-3447
AD-1397172.1	AAAUGCUUGUAAAGAGGUUUA	1995	3428-3448	UAAACCTCUUUACAAGCAUUUCA	2085	3426-3448
AD-1397173.1	AAUGCUUGUAAAGAGGUUUCA	1996	3429-3449	UGAAACCUCUUUACAAGCAUUUC	2086	3427-3449
AD-1397174.1	AUGCUUGUAAAGAGGUUUCUA	1997	3430-3450	UAGAAACCUCUTUACAAGCAUUU	2087	3428-3450
AD-1397175.1	UGCUUGUAAAGAGGUUUCUAA	1998	3431-3451	UTAGAAACCUCTUUACAAGCAUU	2088	3429-3451
AD-1397176.1	UUGUAAAGAGGUUUCUAACCA	1999	3434-3454	UGGUTAGAAACCUCUUUACAAGC	2089	3432-3454
AD-1397177.1	AUUGCUGCCUAAAGAAACUCA	2000	4132-4152	UGAGTUTCUUUAGGCAGCAAUGU	2090	4130-4152
AD-1397178.1	UGCUGCCUAAAGAAACUCAGA	2001	4134-4154	UCUGAGTUUCUUUAGGCAGCAAU	2091	4132-4154
AD-1397179.1	UCUGGUUUGGGUACAGUUAAA	2002	4179-4199	UUUAACTGUACCCAAACCAGAAG	2092	4177-4199
AD-1397180.1	GGUUUGGGUACAGUUAAAGGA	2003	4182-4202	UCCUTUAACUGTACCCAAACCAG	2093	4180-4202
AD-1397181.1	UUUGGGUACAGUUAAAGGCAA	2004	4184-4204	UUGCCUTUAACUGUACCCAAACC	2094	4182-4204
AD-1397182.1	GAUUUGGUGGUGGUUAGAGAA	2005	4395-4415	UTCUCUAACCACCACCAAAUCUA	2095	4393-4415
AD-1397183.1	UCAUUACUGCCAACAGUUUCA	2006	4425-4445	UGAAACTGUUGGCAGUAAUGAGG	2096	4423-4445
AD-	CAUUACUGCCA	2007	4426-4446	UCGAAACUGUUGGC	2097	4424-4446

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
1397184.1	ACAGUUUCGA			AGUAAUGAG		
AD-1397185.1	UACUGCCAACAGUUUCGGCUA	2008	4429-4449	UAGCCGAAACUGUUGGCAGUAAU	2098	4427-4449
AD-1397186.1	GUUCCUCUUCCUGAAGUUCUA	2009	4469-4489	UAGAACTUCAGGAAGAGGAACCG	2099	4467-4489
AD-1397187.1	UUCCUCUUCCUGAAGUUCUUA	2010	4470-4490	UAAGAACUUCAGGAAGAGGAACC	2100	4468-4490
AD-1397188.1	UCCUCUUCCUGAAGUUCUUGA	2011	4471-4491	UCAAGAACUUCAGGAAGAGGAAC	2101	4469-4491
AD-1397189.1	CCUCUUCCUGAAGUUCUUGUA	2012	4472-4492	UACAAGAACUUCAGGAAGAGGAA	2102	4470-4492
AD-1397190.1	CUCUUCCUGAAGUUCUUGUGA	2013	4473-4493	UCACAAGAACUTCAGGAAGAGGA	2103	4471-4493
AD-1397191.1	UCUUCCUGAAGUUCUUGUGCA	2014	4474-4494	UGCACAAGAACTUCAGGAAGAGG	2104	4472-4494
AD-1397192.1	CCAGCCUAAGAUCAUGGUUUA	2015	4569-4589	UAAACCAUGAUCUUAGGCUGGCC	2105	4567-4589
AD-1397193.1	AGCCUAAGAUCAUGGUUUAGA	2016	4571-4591	UCUAAACCAUGAUCUUAGGCUGG	2106	4569-4591
AD-1397194.1	GCCUAAGAUCAUGGUUUAGGA	2017	4572-4592	UCCUAAACCAUGAUCUUAGGCUG	2107	4570-4592
AD-1397195.1	UCAGUGCUGGCAGAUAAAUUA	2018	4596-4616	UAAUTUAUCUGCCAGCACUGAUC	2108	4594-4616
AD-1397196.1	CACGCUGGCUUGUGAUCUUAA	2019	4623-4643	UUAAGATCACAAGCCAGCGUGCC	2109	4621-4643
AD-1397197.1	UGGGCUAGAUAGGAUAUACUA	2020	4721-4741	UAGUAUAUCCUAUCUAGCCCACC	2110	4719-4741
AD-1397198.1	GGGCUAGAUAGGAUAUACUGA	2021	4722-4742	UCAGTATAUCCTAUCUAGCCCAC	2111	4720-4742
AD-	CUAGAUAGGAU	2022	4725-4745	UAUACAGUAUAUCC	2112	4723-4745

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
1397199.1	AUACUGUAUA			UAUCUAGCC		
AD-1397200.1	UAGAUAGGAUAUACUGUAUGA	2023	4726-4746	UCAUACAGUAUAUCCUAUCUAGC	2113	4724-4746
AD-1397201.1	ACUCACUUUAUCAAUAGUUCA	2024	4766-4786	UGAACUAUUGATAAAGUGAGUCA	2114	4764-4786
AD-1397202.1	CUCACUUUAUCAAUAGUUCCA	2025	4767-4787	UGGAACTAUUGAUAAAGUGAGUC	2115	4765-4787
AD-1397203.1	UCACUUUAUCAAUAGUUCCAA	2026	4768-4788	UUGGAACUAUUGAUAAAGUGAGU	2116	4766-4788
AD-1397204.1	CACUUUAUCAAUAGUUCCAUA	2027	4769-4789	UAUGGAACUAUUGAUAAAGUGAG	2117	4767-4789
AD-1397205.1	ACUUUAUCAAUAGUUCCAUUA	2028	4770-4790	UAAUGGAACUAUUGAUAAAGUGA	2118	4768-4790
AD-1397206.1	AUAGUUCCAUUUAAAUUGACA	2029	4779-4799	UGUCAATUUAAAUGGAACUAUUG	2119	4777-4799
AD-1397207.1	GGUGAGACUGUAUCCUGUUUA	2030	4805-4825	UAAACAGGAUACAGUCUCACCAC	2120	4803-4825
AD-1397208.1	GUGAGACUGUAUCCUGUUUGA	2031	4806-4826	UCAAACAGGAUACAGUCUCACCA	2121	4804-4826
AD-1397209.1	UGAGACUGUAUCCUGUUUGCA	2032	4807-4827	UGCAAACAGGATACAGUCUCACC	2122	4805-4827
AD-1397210.1	GAGACUGUAUCCUGUUUGCUA	2033	4808-4828	UAGCAAACAGGAUACAGUCUCAC	2123	4806-4828
AD-1397211.1	AGACUGUAUCCUGUUUGCUAA	2034	4809-4829	UTAGCAAACAGGAUACAGUCUCA	2124	4807-4829
AD-1397212.1	CUGUAUCCUGUUUGCUAUUGA	2035	4812-4832	UCAATAGCAAACAGGAUACAGUC	2125	4810-4832
AD-1397213.1	UGUAUCCUGUUUGCUAUUGCA	2036	4813-4833	UGCAAUAGCAAACAGGAUACAGU	2126	4811-4833
AD-	GUAUCCUGUUU	2037	4814-4834	UAGCAATAGCAAAC	2127	4812-4834

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
1397214.1	GCUAUUGCUA			AGGAUACAG		
AD-1397215.1	UGAUUUCAACCACAUUUGCUA	2038	4936-4956	UAGCAAAUGUGGUUGAAAUCAUG	2128	4934-4956
AD-1397216.1	UAUGGACAUCUGGUUGCUUUA	2039	5072-5092	UAAAGCAACCAGAUGUCCAUAUU	2129	5070-5092
AD-1397217.1	AUGGACAUCUGGUUGCUUUGA	2040	5073-5093	UCAAAGCAACCAGAUGUCCAUAU	2130	5071-5093
AD-1397218.1	ACUUCUGAUUUCUCUUCAGCA	2041	5345-5365	UGCUGAAGAGAAAUCAGAAGUUU	2131	5343-5365
AD-1397219.1	CUUCUGAUUUCUCUUCAGCUA	2042	5346-5366	UAGCTGAAGAGAAAUCAGAAGUU	2132	5344-5366
AD-1397220.1	CUGAUUUCUCUUCAGCUUUGA	2043	5349-5369	UCAAAGCUGAAGAGAAAUCAGAA	2133	5347-5369
AD-1397221.1	UGAUUUCUCUUCAGCUUUGAA	2044	5350-5370	UUCAAAGCUGAAGAGAAAUCAGA	2134	5348-5370
AD-1397222.1	GAUUUCUCUUCAGCUUUGAAA	2045	5351-5371	UTUCAAAGCUGAAGAGAAAUCAG	2135	5349-5371
AD-1397223.1	ACUUGCAAGUCCCAUGAUUUA	2046	5460-5480	UAAATCAUGGGACUUGCAAGUGC	2136	5458-5480
AD-1397224.1	CUUGCAAGUCCCAUGAUUUCA	2047	5461-5481	UGAAAUCAUGGGACUUGCAAGUG	2137	5459-5481
AD-1397225.1	UGCAAGUCCCAUGAUUUCUUA	2048	5463-5483	UAAGAAAUCAUGGGACUUGCAAG	2138	5461-5483
AD-1397226.1	CAAGUCCCAUGAUUUCUUCGA	2049	5465-5485	UCGAAGAAAUCAUGGGACUUGCA	2139	5463-5485
AD-1397227.1	AGUCCCAUGAUUUCUUCGGUA	2050	5467-5487	UACCGAAGAAATCAUGGGACUUG	2140	5465-5487
AD-1397228.1	GUCCCAUGAUUUCUUCGGUAA	2051	5468-5488	UTACCGAAGAAAUCAUGGGACUU	2141	5466-5488
AD-	UCCCAUGAUUU	2052	5469-5489	UTUACCGAAGAAAU	2142	5467-5489

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
1397229.1	CUUCGGUAAA			CAUGGGACU		
AD-1397230.1	CCCAUGAUUUCUUCGGUAAUA	2053	5470-5490	UAUUACCGAAGAAAUCAUGGGAC	2143	5468-5490
AD-1397231.1	CCAUGAUUUCUUCGGUAAUUA	2054	5471-5491	UAAUTACCGAAGAAAUCAUGGGA	2144	5469-5491
AD-1397232.1	AGGGACAUGAAAUCAUCUUAA	2055	5505-5525	UUAAGATGAUUUCAUGUCCCUCC	2145	5503-5525
AD-1397233.1	GGGACAUGAAAUCAUCUUAGA	2056	5506-5526	UCUAAGAUGAUTUCAUGUCCCUC	2146	5504-5526
AD-1397234.1	GGACAUGAAAUCAUCUUAGCA	2057	5507-5527	UGCUAAGAUGATUUCAUGUCCCU	2147	5505-5527
AD-1397235.1	GACAUGAAAUCAUCUUAGCUA	2058	5508-5528	UAGCTAAGAUGAUUUCAUGUCCC	2148	5506-5528
AD-1397236.1	ACAUGAAAUCAUCUUAGCUUA	2059	5509-5529	UAAGCUAAGAUGAUUUCAUGUCC	2149	5507-5529
AD-1397237.1	AUGAAAUCAUCUUAGCUUAGA	2060	5511-5531	UCUAAGCUAAGAUGAUUUCAUGU	2150	5509-5531
AD-1397238.1	GAAAUCAUCUUAGCUUAGCUA	2061	5513-5533	UAGCTAAGCUAAGAUGAUUUCAU	2151	5511-5533
AD-1397239.1	AAAUCAUCUUAGCUUAGCUUA	2062	5514-5534	UAAGCUAAGCUAAGAUGAUUUCA	2152	5512-5534
AD-1397240.1	GUGAAUGUCUAUAGUGUAA	2063	5541-5561	UUACACTAUAUAGACAUUCACAG	2153	5539-5561
AD-1397241.1	AAUGUCUAUAUAGUGUAUUGA	2064	5544-5564	UCAATACACUATAUAGACAUUCA	2154	5542-5564
AD-1397242.1	UGUCUAUAUAGUGUAUUGUGA	2065	5546-5566	UCACAATACACTAUAUAGACAUU	2155	5544-5566
AD-1397243.1	GUCUAUAUAGUGUAUUGUGUA	2066	5547-5567	UACACAAUACACUAUAUAGACAU	2156	5545-5567
AD-	UCUAUAUAGUG	2067	5548-5568	UCACACAAUACACU	2157	5546-5568

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
1397244.1	UAUUGUGUGA			AUAUAGACA		
AD-1397245.1	UAUAUAGUGUAUUGUGUGUUA	2068	5550-5570	UAACACACAAUACACUAUAUAGA	2158	5548-5570
AD-1397246.1	AUAUAGUGUAUUGUGUGUUUA	2069	5551-5571	UAAACACACAAUACACUAUAUAG	2159	5549-5571
AD-1397247.1	CAAAUGAUUUACACUGACUGA	2070	5574-5594	UCAGTCAGUGUAAAUCAUUUGUU	2160	5572-5594
AD-1397248.1	AAUGAUUUACACUGACUGUUA	2071	5576-5596	UAACAGTCAGUGUAAAUCAUUUG	2161	5574-5596
AD-1397249.1	GAAAUAAAGUUAUUACUCUGA	2072	5614-5634	UCAGAGTAAUAACUUUAUUUCCA	2162	5612-5634

Таблица 19. Модифицированные последовательности смысловой и антимысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 6

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-1397160.1	csasgag(Uhd)gaCfUfAfugauagugaaL96	2163	VPusdCsaudGcdGagcudTgGfgucacgusgsa	2253	ACCAGAGUGACUAUGAUAGUGAA	2343
AD-1397161.1	gsgsacg(Chd)auGfUfAfucuugaaauaL96	2164	VPusCfscadTg(C2p)gagcuuGfgGfucacgsusg	2254	AAGGACGCAUGUAUCUUGAAAUG	2344
AD-1397162.1	ascsgca(Uhd)guAfUfCfuugaaaugcaL96	2165	VPusAfsccdAu(G2p)cgagcuUfgGfgucacsgsu	2255	GGACGCAUGUAUCUUGAAAUGCU	2345
AD-1397163.1	csgscau(Ghd)uaUfCfUfugaaaugcuaL96	2166	VPusdGsacdCadTgcgadGcUfugggucascsg	2256	GACGCAUGUAUCUUGAAAUGCUU	2346

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397164.1	gscsaug(Uhd)auCfUfUfgaaaugcuuaL96	2167	VPusUfsgadCc(Agn)ugcgagCfuUfgggucsasc	2257	ACGCAUGUAUCUUGAAAUGCUUG	2347
AD-1397165.1	csasugu(Ahd)ucUfUfGfaaaugcuugaL96	2168	VPusdCsugdAcdCaugcdGaGfcuuggguscsa	2258	CGCAUGUAUCUUGAAAUGCUUGU	2348
AD-1397166.1	usgsuau(Chd)uuGfAfAfaugcuuguaaL96	2169	VPusAfscudGa(C2p)caugcgAfgCfuugggsusc	2259	CAUGUAUCUUGAAAUGCUUGUAA	2349
AD-1397167.1	gsusauc(Uhd)ugAfAfAfugcuuguaaaL96	2170	VPusUfsacdTg(Agn)ccaugcGfaGfcuuggsgsu	2260	AUGUAUCUUGAAAUGCUUGUAAA	2350
AD-1397168.1	csusuga(Ahd)auGfCfUfuguaaagagaL96	2171	VPusUfsuadCu(G2p)accaugCfgAfgcuugsgsg	2261	AUCUUGAAAUGCUUGUAAAGAGG	2351
AD-1397169.1	ususgaa(Ahd)ugCfUfUfguaaagaggaL96	2172	VPusUfsugdTa(G2p)acuauuUfgCfacacusgsc	2262	UCUUGAAAUGCUUGUAAAGAGGU	2352
AD-1397170.1	usgsaaa(Uhd)gcUfUfGfuaaagagguaL96	2173	VPusUfsggdTu(Tgn)guagacUfaUfuugcascsa	2263	CUUGAAAUGCUUGUAAAGAGGUU	2353
AD-1397171.1	gsasaau(Ghd)cuUfGfUfaaagagguuaL96	2174	VPusUfscadAc(Tgn)gguuugUfaGfacuaususu	2264	UUGAAAUGCUUGUAAAGAGGUUU	2354
AD-1397172.1	asasaug(Chd)uuGfUfAfaagagguuuaL96	2175	VPusGfsgudCa(Agn)cugguuUfgUfagacusasu	2265	UGAAAUGCUUGUAAAGAGGUUUC	2355
AD-1397173.1	asasugc(Uhd)ugUfAfAfagagguuucaL96	2176	VPusAfsggdTc(Agn)acugguUfuGfuagacsusa	2266	GAAAUGCUUGUAAAGAGGUUUCU	2356

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397174.1	asusgcu(Uhd)guAfAfAfgagguuucuaL96	2177	VPusGfsuudTa(Tgn)gauggaUfgUfugccusasa	2267	AAAUGCUUGUAAAGAGGUUUCUA	2357
AD-1397175.1	usgscuu(Ghd)uaAfAfGfagguuucuaaL96	2178	VPusGfsgudTu(Agn)ugauggAfuGfuugccsusa	2268	AAUGCUUGUAAAGAGGUUUCUAA	2358
AD-1397176.1	ususgua(Ahd)agAfGfGfuuucuaaccaL96	2179	VPusUfsggdTu(Tgn)augaugGfaUfguugcscsu	2269	GCUUGUAAAGAGGUUUCUAACCC	2359
AD-1397177.1	asusugc(Uhd)gcCfUfAfaagaaacucaL96	2180	VPusCfscudGg(Tgn)uuaugaUfgGfauguusgsc	2270	ACAUUGCUGCCUAAAGAAACUCA	2360
AD-1397178.1	usgscug(Chd)cuAfAfAfgaaacucagaL96	2181	VPusUfsgadAg(Tgn)caagcuUfcUfcagaususu	2271	AUUGCUGCCUAAAGAAACUCAGC	2361
AD-1397179.1	uscsugg(Uhd)uuGfGfGfuacaguuaaaL96	2182	VPusAfsgudCu(Agn)ccauguCfgAfugcugscsc	2272	CUUCUGGUUUGGGUACAGUUAAA	2362
AD-1397180.1	gsgsuuu(Ghd)ggUfAfCfaguuaaaggaL96	2183	VPusdCsaadAudCcuuudGuUfgcugccascsu	2273	CUGGUUUGGGUACAGUUAAAGGC	2363
AD-1397181.1	ususugg(Ghd)uaCfAfGfuuaaaggcaaL96	2184	VPusdTscadAadTccuudTgUfugcugccsasc	2274	GGUUUGGGUACAGUUAAAGGCAA	2364
AD-1397182.1	gsasuuu(Ghd)guGfGfUfgguuagagaaL96	2185	VPusGfsuudTc(Agn)aauccuUfuGfuugcusgsc	2275	UAGAUUUGGUGGUGGUUAGAGAU	2365
AD-1397183.1	uscsauu(Ahd)cuGfCfCfaacaguuucaL96	2186	VPusAfsagdTu(Tgn)caaaucCfuUfuguugscsu	2276	CCUCAUUACUGCCAACAGUUUCG	2366

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397184.1	csasuua(Chd)ugCfCfAfacaguuucgaL96	2187	VPusdCsaadGudTucaadAuCfcuuuguusgsc	2277	CUCAUUACUGCCAACAGUUUCGG	2367
AD-1397185.1	usascug(Chd)caAfCfAfguuucggcuaL96	2188	VPusdCscadAgdTuucadAaUfccuuugususg	2278	AUUACUGCCAACAGUUUCGGCUG	2368
AD-1397186.1	gsusucc(Uhd)cuUfCfCfugaaguucuaL96	2189	VPusdAsccdAadGuucdAaAfuccuuugsusu	2279	CGGUUCCUCUUCCUGAAGUUCUU	2369
AD-1397187.1	ususccu(Chd)uuCfCfUfgaaguucuuaL96	2190	VPusdCsacdCadAguuudCaAfauccuuusgsu	2280	GGUUCCUCUUCCUGAAGUUCUUG	2370
AD-1397188.1	uscscuc(Uhd)ucCfUfGfaaguucuugaL96	2191	VPusdAscadCcdAaguudTcAfaauccuususg	2281	GUUCCUCUUCCUGAAGUUCUUGU	2371
AD-1397189.1	cscsucu(Uhd)ccUfGfAfaguucuuguaL96	2192	VPusAfsacdAc(Agn)ccaaguUfuCfaaaucscsu	2282	UUCCUCUUCCUGAAGUUCUUGUG	2372
AD-1397190.1	csuscuu(Chd)cuGfAfAfguucuugugaL96	2193	VPusCfsaadGg(Tgn)ugacauCfgUfcugccsusg	2283	UCCUCUUCCUGAAGUUCUUGUGC	2373
AD-1397191.1	uscsuuc(Chd)ugAfAfGfuucuugugcaL96	2194	VPusdAscadCadAgguudGaCfaucgucusgsc	2284	CCUCUUCCUGAAGUUCUUGUGCC	2374
AD-1397192.1	cscsagc(Chd)uaAfGfAfucaugguuuaL96	2195	VPusAfscudCa(C2p)acaaggUfuGfacaucsgsu	2285	GGCCAGCCUAAGAUCAUGGUUUA	2375
AD-1397193.1	asgsccu(Ahd)agAfUfCfaugguuuagaL96	2196	VPusAfsaadCa(G2p)gguuucUfgUfggagcsasg	2286	CCAGCCUAAGAUCAUGGUUUAGG	2376

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397194.1	gscscua(Ahd)gaUfCfAfugguuuaggaL96	2197	VPusUfsucdCa(Agn)ccuucaGfaAfcucaasusa	2287	CAGCCUAAGAUCAUGGUUUAGGG	2377
AD-1397195.1	uscsagu(Ghd)cuGfGfCfagauaaauuaL96	2198	VPusGfsuudCc(Agn)accuucAfgAfacucasasu	2288	GAUCAGUGCUGGCAGAUAAAUUG	2378
AD-1397196.1	csascgc(Uhd)ggCfUfUfgugaucuuaaL96	2199	VPusdAsagdAgdAacugdGuUfagcccuasasa	2289	GGCACGCUGGCUUGUGAUCUUAA	2379
AD-1397197.1	usgsggc(Uhd)agAfUfAfggauauacuaL96	2200	VPusdTscadCudAucaudAgUfcacucugsgsu	2290	GGUGGGCUAGAUAGGAUAUACUG	2380
AD-1397198.1	gsgsgcu(Ahd)gaUfAfGfgauauacugaL96	2201	VPusAfsuudTc(Agn)agauacAfuGfcguccsusu	2291	GUGGGCUAGAUAGGAUAUACUGU	2381
AD-1397199.1	csusaga(Uhd)agGfAfUfauacuguauaL96	2202	VPusGfscadTu(Tgn)caagauAfcAfugcgusccsc	2292	GGCUAGAUAGGAUAUACUGUAUG	2382
AD-1397200.1	usasgau(Ahd)ggAfUfAfuacuguaugaL96	2203	VPusdAsgcdAudTucaadGaUfacaugcgsusc	2293	GCUAGAUAGGAUAUACUGUAUGC	2383
AD-1397201.1	ascsuca(Chd)uuUfAfUfcaauaguucaL96	2204	VPusAfsagdCa(Tgn)uucaagAfuAfcaugcsgsu	2294	UGACUCACUUUAUCAAUAGUUCC	2384
AD-1397202.1	csuscac(Uhd)uuAfUfCfaauaguuccaL96	2205	VPusCfsaadGc(Agn)uuucaaGfaUfacaugscsg	2295	GACUCACUUUAUCAAUAGUUCCA	2385
AD-1397203.1	uscsacu(Uhd)uaUfCfAfauaguuccaaL96	2206	VPusUfsacdAa(G2p)cauuucAfaGfauacasusg	2296	ACUCACUUUAUCAAUAGUUCCAU	2386

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397204.1	csascuu(Uhd)auCfAfAfuaguuccauaL96	2207	VPusUfsuadCa(Agn)gcauuuCfaAfgauacsasu	2297	CUCACUUUAUCAAUAGUUCCAUU	2387
AD-1397205.1	ascsuuu(Ahd)ucAfAfUfaguuccauuaL96	2208	VPusdCsucdTudTacaadGcAfuuucaagsasu	2298	UCACUUUAUCAAUAGUUCCAUUU	2388
AD-1397206.1	asusagu(Uhd)ccAfUfUfuaaauugacaL96	2209	VPusdCscudCudTuacadAgCfauuucaasgsa	2299	CAAUAGUUCCAUUUAAAUUGACU	2389
AD-1397207.1	gsgsuga(Ghd)acUfGfUfauccuguuuaL96	2210	VPusAfsccdTc(Tgn)uuacaaGfcAfuuucasasg	2300	GUGGUGAGACUGUAUCCUGUUUG	2390
AD-1397208.1	gsusgag(Ahd)cuGfUfAfuccuguuugaL96	2211	VPusAfsacdCu(C2p)uuuacaAfgCfauuucsasa	2301	UGGUGAGACUGUAUCCUGUUUGC	2391
AD-1397209.1	usgsaga(Chd)ugUfAfUfccuguuugcaL96	2212	VPusAfsaadCc(Tgn)cuuuacAfaGfcauuuscsa	2302	GGUGAGACUGUAUCCUGUUUGCU	2392
AD-1397210.1	gsasgac(Uhd)guAfUfCfcuguuugcuaL96	2213	VPusGfsaadAc(C2p)ucuuuaCfaAfgcauususc	2303	GUGAGACUGUAUCCUGUUUGCUA	2393
AD-1397211.1	asgsacu(Ghd)uaUfCfCfuguuugcuaaL96	2214	VPusdAsgadAadCcucudTuAfcaagcaususu	2304	UGAGACUGUAUCCUGUUUGCUAU	2394
AD-1397212.1	csusgua(Uhd)ccUfGfUfuugcuauugaL96	2215	VPusdTsagdAadAccucdTuUfacaagcasusu	2305	GACUGUAUCCUGUUUGCUAUUGC	2395
AD-1397213.1	usgsuau(Chd)cuGfUfUfugcuauugcaL96	2216	VPusGfsgudTa(G2p)aaaccuCfuUfuacaasgsc	2306	ACUGUAUCCUGUUUGCUAUUGCU	2396

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397214.1	gsusauc(Chd)ugUfUfUfgcuauugcuaL96	2217	VPusGfsagdTu(Tgn)cuuuagGfcAfgcaausgsu	2307	CUGUAUCCUGUUUGCUAUUGCUU	2397
AD-1397215.1	usgsauu(Uhd)caAfCfCfacauuugcuaL96	2218	VPusCfsugdAg(Tgn)uucuuuAfgGfcagcasasu	2308	CAUGAUUUCAACCACAUUUGCUA	2398
AD-1397216.1	usasugg(Ahd)caUfCfUfgguugcuuuaL96	2219	VPusUfsuadAc(Tgn)guacccAfaAfccagasasg	2309	AAUAUGGACAUCUGGUUGCUUUG	2399
AD-1397217.1	asusgga(Chd)auCfUfGfguugcuuugaL96	2220	VPusdCscudTudAacugdTaCfccaaaccsasg	2310	AUAUGGACAUCUGGUUGCUUUGG	2400
AD-1397218.1	ascsuuc(Uhd)gaUfUfUfcucuucagcaL96	2221	VPusUfsgcdCu(Tgn)uaacugUfaCfccaaascsc	2311	AAACUUCUGAUUUCUCUUCAGCU	2401
AD-1397219.1	csusucu(Ghd)auUfUfCfucuucagcuaL96	2222	VPusdTscudCudAaccadCcAfccaaaucsusa	2312	AACUUCUGAUUUCUCUUCAGCUU	2402
AD-1397220.1	csusgau(Uhd)ucUfCfUfucagcuuugaL96	2223	VPusGfsaadAc(Tgn)guuggcAfgUfaaugasgsg	2313	UUCUGAUUUCUCUUCAGCUUUGA	2403
AD-1397221.1	usgsauu(Uhd)cuCfUfUfcagcuuugaaL96	2224	VPusdCsgadAadCuguudGgCfaguaaugsasg	2314	UCUGAUUUCUCUUCAGCUUUGAA	2404
AD-1397222.1	gsasuuu(Chd)ucUfUfCfagcuuugaaaL96	2225	VPusdAsgcdCgdAaacudGuUfggcaguasasu	2315	CUGAUUUCUCUUCAGCUUUGAAA	2405
AD-1397223.1	ascsuug(Chd)aaGfUfCfccaugauuuaL96	2226	VPusAfsgadAc(Tgn)ucaggaAfgAfggaacscsg	2316	GCACUUGCAAGUCCCAUGAUUUC	2406

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397224.1	csusugc(Ahd)agUfCfCfcaugauuucaL96	2227	VPusdAsagdAadCuucadGgAfagaggaascsc	2317	CACUUGCAAGUCCCAUGAUUUCU	2407
AD-1397225.1	usgscaa(Ghd)ucCfCfAfugauuucuuaL96	2228	VPusdCsaadGadAcuucdAgGfaagaggasasc	2318	CUUGCAAGUCCCAUGAUUUCUUC	2408
AD-1397226.1	csasagu(Chd)ccAfUfGfauuucuucgaL96	2229	VPusdAscadAgdAacuudCaGfgaagaggsasa	2319	UGCAAGUCCCAUGAUUUCUUCGG	2409
AD-1397227.1	asgsucc(Chd)auGfAfUfuucuucgguaL96	2230	VPusdCsacdAadGaacudTcAfggaagagsgsa	2320	CAAGUCCCAUGAUUUCUUCGGUA	2410
AD-1397228.1	gsusccc(Ahd)ugAfUfUfucuucgguaaL96	2231	VPusdGscadCadAgaacdTuCfaggaagasgsg	2321	AAGUCCCAUGAUUUCUUCGGUAA	2411
AD-1397229.1	uscscca(Uhd)gaUfUfUfcuucgguaaaL96	2232	VPusAfsaadCc(Agn)ugaucuUfaGfgcuggscsc	2322	AGUCCCAUGAUUUCUUCGGUAAU	2412
AD-1397230.1	cscscau(Ghd)auUfUfCfuucgguaauaL96	2233	VPusdCsuadAadCcaugdAuCfuuaggcusgsg	2323	GUCCCAUGAUUUCUUCGGUAAUU	2413
AD-1397231.1	cscsaug(Ahd)uuUfCfUfucgguaauuaL96	2234	VPusdCscudAadAccaudGaUfcuuaggcsusg	2324	UCCCAUGAUUUCUUCGGUAAUUC	2414
AD-1397232.1	asgsgga(Chd)auGfAfAfaucaucuuaaL96	2235	VPusdAsaudTudAucugdCcAfgcacugasusc	2325	GGAGGGACAUGAAAUCAUCUUAG	2415
AD-1397233.1	gsgsgac(Ahd)ugAfAfAfucaucuuagaL96	2236	VPusUfsaadGa(Tgn)cacaagCfcAfgcgugscsc	2326	GAGGGACAUGAAAUCAUCUUAGC	2416

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397234.1	gsgsaca(Uhd)gaAfAfUfcaucuuagcaL96	2237	VPusdAsgudAudAuccudAuCfuagcccascsc	2327	AGGGACAUGAAAUCAUCUUAGCU	2417
AD-1397235.1	gsascau(Ghd)aaAfUfCfaucuuagcuaL96	2238	VPusdCsagdTadTauccdTaUfcuagcccsasc	2328	GGGACAUGAAAUCAUCUUAGCUU	2418
AD-1397236.1	ascsaug(Ahd)aaUfCfAfucuuagcuuaL96	2239	VPusAfsuadCa(G2p)uauaucCfuAfucuagscsc	2329	GGACAUGAAAUCAUCUUAGCUUA	2419
AD-1397237.1	asusgaa(Ahd)ucAfUfCfuuagcuuagaL96	2240	VPusdCsaudAcdAguaudAuCfcuaucuasgsc	2330	ACAUGAAAUCAUCUUAGCUUAGC	2420
AD-1397238.1	gsasaau(Chd)auCfUfUfagcuuagcuaL96	2241	VPusdGsaadCudAuugadTaAfagugaguscsa	2331	AUGAAAUCAUCUUAGCUUAGCUU	2421
AD-1397239.1	asasauc(Ahd)ucUfUfAfgcuuagcuuaL96	2242	VPusGfsgadAc(Tgn)auugauAfaAfgugagsusc	2332	UGAAAUCAUCUUAGCUUAGCUUU	2422
AD-1397240.1	gsusgaa(Uhd)guCfUfAfuauaguguaaL96	2243	VPusUfsggdAa(C2p)uauugaUfaAfagugasgsu	2333	CUGUGAAUGUCUAUAUAGUGUAU	2423
AD-1397241.1	asasugu(Chd)uaUfAfUfaguguauugaL96	2244	VPusAfsugdGa(Agn)cuauugAfuAfaagugsasg	2334	UGAAUGUCUAUAUAGUGUAUUGU	2424
AD-1397242.1	usgsucu(Ahd)uaUfAfGfuguauugugaL96	2245	VPusAfsaudGg(Agn)acuauuGfaUfaaagusgsa	2335	AAUGUCUAUAUAGUGUAUUGUGU	2425
AD-1397243.1	gsuscua(Uhd)auAfGfUfguauuguguaL96	2246	VPusdGsucdAadTuuaadAuGfgaacuaususg	2336	AUGUCUAUAUAGUGUAUUGUGUG	2426

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397244.1	uscsuau(Ahd)uaGfUfGfuauugugugaL96	2247	VPusAfsaadCa(G2p)gauacaGfuCfucaccsasc	2337	UGUCUAUAUAGUGUAUUGUGUGU	2427
AD-1397245.1	usasuau(Ahd)guGfUfAfuugugugguuaL96	2248	VPusdCsaadAcdAggaudAcAfgucucacscsa	2338	UCUAUAUAGUGUAUUGUGUGUU	2428
AD-1397246.1	asusaua(Ghd)ugUfAfUfugugugguuuaL96	2249	VPusdGscadAadCaggadTaCfagucucascsc	2339	CUAUAUAGUGUAUUGUGUGUUU	2429
AD-1397247.1	csasaau(Ghd)auUfUfAfcacugacugaL96	2250	VPusdAsgcdAadAcaggdAuAfcagucucsasc	2340	AACAAAUGAUUUACACUGACUGU	2430
AD-1397248.1	asasuga(Uhd)uuAfCfAfcugacuguuaL96	2251	VPusdTsagdCadAacagdGaUfacagucuscsa	2341	CAAAUGAUUUACACUGACUGUUG	2431
AD-1397249.1	gsasaau(Ahd)aaGfUfUfauuacucugaL96	2252	VPusdCsaadTadGcaaadCaGfgauacagsusc	2342	UGGAAAUAAAGUUAUUACUCUGA	2432

Таблица 20. Не модифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 7

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1397070.2	ACGUGACCCAAGCUCGCAUGA	2433	512-532	UCAUGCGAGCUTGGGUCACGUGA	2521	510-532
AD-1397071.2	CGUGACCCAAGCUCGCAUGGA	2434	513-533	UCCATGCGAGCUUGGGUCACGUG	2522	511-533
AD-1397072.2	GUGACCCAAGCUCGCAUGGUA	2435	514-534	UACCAUGCGAGCUUGGGUCACGU	2523	512-534
AD-	UGACCCAAGCUC	2436	515-535	UGACCATGCGAG	2524	513-535

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**
1397073.2	GCAUGGUCA			CUUGGGUCACG		
AD-1397074.2	GACCCAAGCUCGCAUGGUCAA	2437	516-536	UUGACCAUGCGAGCUUGGGUCAC	2525	514-536
AD-1397075.2	ACCCAAGCUCGCAUGGUCAGA	2438	517-537	UCUGACCAUGCGAGCUUGGGUCA	2526	515-537
AD-1397076.2	CCCAAGCUCGCAUGGUCAGUA	2439	518-538	UACUGACCAUGCGAGCUUGGGUC	2527	516-538
AD-1397077.2	CCAAGCUCGCAUGGUCAGUAA	2440	519-539	UUACTGACCAUGCGAGCUUGGGU	2528	517-539
AD-1397078.2	CAAGCUCGCAUGGUCAGUAAA	2441	520-540	UUUACUGACCAUGCGAGCUUGGG	2529	518-540
AD-1397250.1	AAGCUCGCAUGGUCAGUAAAA	2442	521-541	UUUUACTGACCAUGCGAGCUUGG	2530	519-541
AD-1397251.1	AGCUCGCAUGGUCAGUAAAAA	2443	522-542	UUUUTACUGACCAUGCGAGCUUG	2531	520-542
AD-1397252.1	GCUCGCAUGGUCAGUAAAAGA	2444	523-543	UCUUTUACUGACCAUGCGAGCUU	2532	521-543
AD-1397253.1	CUCGCAUGGUCAGUAAAAGCA	2445	524-544	UGCUTUTACUGACCAUGCGAGCU	2533	522-544
AD-1397254.1	UCGCAUGGUCAGUAAAAGCAA	2446	525-545	UUGCTUTUACUGACCAUGCGAGC	2534	523-545
AD-1397255.1	CGCAUGGUCAGUAAAAGCAAA	2447	526-546	UUUGCUTUUACUGACCAUGCGAG	2535	524-546
AD-1397256.1	GCAUGGUCAGUAAAAGCAAAA	2448	527-547	UUUUGCTUUUACUGACCAUGCGA	2536	525-547
AD-1397257.1	CAUGGUCAGUAAAAGCAAAGA	2449	528-548	UCUUTGCUUUUACUGACCAUGCG	2537	526-548
AD-1397258.1	AUGGUCAGUAAAAGCAAAGAA	2450	529-549	UUCUTUGCUUUUACUGACCAUGC	2538	527-549
AD-	UGGUCAGUAAAA	2451	530-550	UGUCTUTGCUUU	2539	528-550

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
1397259.1	GCAAAGACA			UACUGACCAUG		
AD-1397260.1	GGUCAGUAAAAGCAAAGACGA	2452	531-551	UCGUCUTUGCUUUUACUGACCAU	2540	529-551
AD-1397261.1	GUCAGUAAAAGCAAAGACGGA	2453	532-552	UCCGTCTUUGCTUUUACUGACCA	2541	530-552
AD-1397262.1	UCAGUAAAAGCAAAGACGGGA	2454	533-553	UCCCGUCUUUGCUUUUACUGACC	2542	531-553
AD-1397263.1	CAGUAAAAGCAAAGACGGGAA	2455	534-554	UTCCCGTCUUUGCUUUUACUGAC	2543	532-554
AD-1397264.1	AGUAAAAGCAAAGACGGGACA	2456	535-555	UGUCCCGUCUUUGCUUUUACUGA	2544	533-555
AD-1397265.1	GUAAAAGCAAAGACGGGACUA	2457	536-556	UAGUCCCGUCUUUGCUUUUACUG	2545	534-556
AD-1397266.1	AUAAUAUCAAACACGUCCCGA	2458	1034-1054	UCGGGACGUGUTUGAUAUUAUCC	2546	1032-1054
AD-1397267.1	UAAUAUCAAACACGUCCCGGA	2459	1035-1055	UCCGGGACGUGUUUGAUAUUAUC	2547	1033-1055
AD-1397268.1	AAUAUCAAACACGUCCCGGGA	2460	1036-1056	UCCCGGGACGUGUUUGAUAUUAU	2548	1034-1056
AD-1397269.1	AUAUCAAACACGUCCCGGGAA	2461	1037-1057	UUCCCGGGACGUGUUUGAUAUUA	2549	1035-1057
AD-1397270.1	UAUCAAACACGUCCCGGGAGA	2462	1038-1058	UCUCCCGGGACGUGUUUGAUAUU	2550	1036-1058
AD-1397271.1	AUCAAACACGUCCCGGGAGGA	2463	1039-1059	UCCUCCCGGGACGUGUUUGAUAU	2551	1037-1059
AD-1397272.1	UCAAACACGUCCCGGGAGGCA	2464	1040-1060	UGCCTCCCGGGACGUGUUUGAUA	2552	1038-1060
AD-1397273.1	CAAACACGUCCCGGGAGGCGA	2465	1041-1061	UCGCCUCCCGGGACGUGUUUGAU	2553	1039-1061
AD-	AAACACGUCCCG	2466	1042-1062	UCCGCCTCCCGGG	2554	1040-1062

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
1397274.1	GGAGGCGGA			ACGUGUUUGA		
AD-1397275.1	AACACGUCCCGGGAGGCGGCA	2467	1043-1063	UGCCGCCUCCCGGGACGUGUUUG	2555	1041-1063
AD-1397276.1	ACACGUCCCGGGAGGCGGCAA	2468	1044-1064	UUGCCGCCUCCCGGGACGUGUUU	2556	1042-1064
AD-1397277.1	CACGUCCCGGGAGGCGGCAGA	2469	1045-1065	UCUGCCGCCUCCCGGGACGUGUU	2557	1043-1065
AD-1397278.1	ACGUCCCGGGAGGCGGCAGUA	2470	1046-1066	UACUGCCGCCUCCCGGGACGUGU	2558	1044-1066
AD-1397279.1	CGUCCCGGGAGGCGGCAGUGA	2471	1047-1067	UCACTGCCGCCUCCCGGGACGUG	2559	1045-1067
AD-1397280.1	GUCCCGGGAGGCGGCAGUGUA	2472	1048-1068	UACACUGCCGCCUCCCGGGACGU	2560	1046-1068
AD-1397281.1	UCCCGGGAGGCGGCAGUGUGA	2473	1049-1069	UCACACTGCCGCCUCCCGGGACG	2561	1047-1069
AD-1397282.1	CCCGGGAGGCGGCAGUGUGCA	2474	1050-1070	UGCACACUGCCGCCUCCCGGGAC	2562	1048-1070
AD-1397283.1	CCGGGAGGCGGCAGUGUGCAA	2475	1051-1071	UUGCACACUGCCGCCUCCCGGGA	2563	1049-1071
AD-1397284.1	CGGGAGGCGGCAGUGUGCAAA	2476	1052-1072	UUUGCACACUGCCGCCUCCCGGG	2564	1050-1072
AD-1397285.1	GGGAGGCGGCAGUGUGCAAAA	2477	1053-1073	UUUUGCACACUGCCGCCUCCCGG	2565	1051-1073
AD-1397286.1	GGAGGCGGCAGUGUGCAAAUA	2478	1054-1074	UAUUTGCACACUGCCGCCUCCCG	2566	1052-1074
AD-1397287.1	CAGUGUGCAAAUAGUCUACAA	2479	1062-1082	UUGUAGACUAUUUGCACACUGCC	2567	1060-1082
AD-1397079.2	AGUGUGCAAAUAGUCUACAAA	2480	1063-1083	UUUGTAGACUAUUUGCACACUGC	2568	1061-1083
AD-	GUGUGCAAAUAG	2481	1064-1084	UUUUGUAGACUA	2569	1062-1084

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
1397288.1	UCUACAAAA			UUUGCACACUG		
AD-1397289.1	UGUGCAAAUAGUCUACAAACA	2482	1065-1085	UGUUTGTAGACUAUUUGCACACU	2570	1063-1085
AD-1397290.1	GUGCAAAUAGUCUACAAACCA	2483	1066-1086	UGGUTUGUAGACUAUUUGCACAC	2571	1064-1086
AD-1397080.2	UGCAAAUAGUCUACAAACCAA	2484	1067-1087	UUGGTUTGUAGACUAUUUGCACA	2572	1065-1087
AD-1397291.1	GCAAAUAGUCUACAAACCAGA	2485	1068-1088	UCUGGUTUGUAGACUAUUUGCAC	2573	1066-1088
AD-1397292.1	CAAAUAGUCUACAAACCAGUA	2486	1069-1089	UACUGGTUUGUAGACUAUUUGCA	2574	1067-1089
AD-1397293.1	AAAUAGUCUACAAACCAGUUA	2487	1070-1090	UAACTGGUUUGUAGACUAUUUGC	2575	1068-1090
AD-1397294.1	AAUAGUCUACAAACCAGUUGA	2488	1071-1091	UCAACUGGUUUGUAGACUAUUUG	2576	1069-1091
AD-1397081.2	AUAGUCUACAAACCAGUUGAA	2489	1072-1092	UUCAACTGGUUUGUAGACUAUUU	2577	1070-1092
AD-1397295.1	UAGUCUACAAACCAGUUGACA	2490	1073-1093	UGUCAACUGGUTUGUAGACUAUU	2578	1071-1093
AD-1397082.2	AGUCUACAAACCAGUUGACCA	2491	1074-1094	UGGUCAACUGGUUUGUAGACUAU	2579	1072-1094
AD-1397083.2	GUCUACAAACCAGUUGACCUA	2492	1075-1095	UAGGTCAACUGGUUUGUAGACUA	2580	1073-1095
AD-1397296.1	UCUACAAACCAGUUUGACCUGA	2493	1076-1096	UCAGGUCAACUGGUUUGUAGACU	2581	1074-1096
AD-1397297.1	CUACAAACCAGUUGACCUGAA	2494	1077-1097	UUCAGGTCAACUGGUUUGUAGAC	2582	1075-1097
AD-1397298.1	UACAAACCAGUUGACCUGAGA	2495	1078-1098	UCUCAGGUCAACUGGUUUGUAGA	2583	1076-1098
AD-	ACAAACCAGUUG	2496	1079-1099	UGCUCAGGUCAA	2584	1077-1099

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
1397299.1	ACCUGAGCA			CUGGUUUGUAG		
AD-1397300.1	CAAACCAGUUGACCUGAGCAA	2497	1080-1100	UUGCTCAGGUCAACUGGUUUGUA	2585	1078-1100
AD-1397301.1	AAACCAGUUGACCUGAGCAAA	2498	1081-1101	UUUGCUCAGGUCAACUGGUUUGU	2586	1079-1101
AD-1397302.1	AACCAGUUGACCUGAGCAAGA	2499	1082-1102	UCUUGCTCAGGUCAACUGGUUUG	2587	1080-1102
AD-1397303.1	CAACAUCCAUCAUAAACCAGA	2500	1128-1148	UCUGGUTUAUGAUGGAUGUUGCC	2588	1126-1148
AD-1397087.2	AACAUCCAUCAUAAACCAGGA	2501	1129-1149	UCCUGGTUUAUGAUGGAUGUUGC	2589	1127-1149
AD-1397304.1	ACAUCCAUCAUAAACCAGGAA	2502	1130-1150	UUCCTGGUUUAUGAUGGAUGUUG	2590	1128-1150
AD-1397305.1	CAUCCAUCAUAAACCAGGAGA	2503	1131-1151	UCUCCUGGUUUAUGAUGGAUGUU	2591	1129-1151
AD-1397306.1	AUCCAUCAUAAACCAGGAGGA	2504	1132-1152	UCCUCCTGGUUTAUGAUGGAUGU	2592	1130-1152
AD-1397307.1	UCCAUCAUAAACCAGGAGGUA	2505	1133-1153	UACCTCCUGGUUUAUGAUGGAUG	2593	1131-1153
AD-1397308.1	CCAUCAUAAACCAGGAGGUGA	2506	1134-1154	UCACCUCCUGGTUUAUGAUGGAU	2594	1132-1154
AD-1397309.1	CAUCAUAAACCAGGAGGUGGA	2507	1135-1155	UCCACCTCCUGGUUUAUGAUGGA	2595	1133-1155
AD-1397310.1	AUCAUAAACCAGGAGGUGGCA	2508	1136-1156	UGCCACCUCCUGGUUUAUGAUGG	2596	1134-1156
AD-1397311.1	UCAUAAACCAGGAGGUGGCCA	2509	1137-1157	UGGCCACCUCCUGGUUUAUGAUG	2597	1135-1157
AD-1397312.1	CAUAAACCAGGAGGUGGCCAA	2510	1138-1158	UUGGCCACCUCCUGGUUUAUGAU	2598	1136-1158
AD-	AUAAACCAGGAG	2511	1139-1159	UCUGGCCACCUC	2599	1137-1159

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
1397313.1	GUGGCCAGA			CUGGUUUAUGA		
AD-1397314.1	UAAACCAGGAGGUGGCCAGGA	2512	1140-1160	UCCUGGCCACCUCCUGGUUUAUG	2600	1138-1160
AD-1397315.1	AAACCAGGAGGUGGCCAGGUA	2513	1141-1161	UACCTGGCCACCUCCUGGUUUAU	2601	1139-1161
AD-1397316.1	AACCAGGAGGUGGCCAGGUGA	2514	1142-1162	UCACCUGGCCACCUCCUGGUUUA	2602	1140-1162
AD-1397317.1	ACCAGGAGGUGGCCAGGUGGA	2515	1143-1163	UCCACCTGGCCACCUCCUGGUUU	2603	1141-1163
AD-1397318.1	CCAGGAGGUGGCCAGGUGGAA	2516	1144-1164	UUCCACCUGGCCACCUCCUGGUU	2604	1142-1164
AD-1397319.1	CAGGAGGUGGCCAGGUGGAAA	2517	1145-1165	UUUCCACCUGGCCACCUCCUGGU	2605	1143-1165
AD-1397320.1	AGGAGGUGGCCAGGUGGAAGA	2518	1146-1166	UCUUCCACCUGGCCACCUCCUGG	2606	1144-1166
AD-1397321.1	GGAGGUGGCCAGGUGGAAGUA	2519	1147-1167	UACUTCCACCUGGCCACCUCCUG	2607	1145-1167
AD-1397322.1	GAGGUGGCCAGGUGGAAGUAA	2520	1148-1168	UUACTUCCACCUGGCCACCUCCU	2608	1146-1168

Таблица 21. Модифицированные последовательности смысловой и антимысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 7

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397070.2	ascsgug(Ahd)ccCfAfAfgcucgcaugaL96	2609	VPusdCsaudGcdGagcudTgGfgucacgusgsa	2697	UCACGUGACCCAAGCUCGCAUGG	2785
AD-1397071.2	csgsuga(Chd)ccAfAfGfcucgcauggaL96	2610	VPusCfscadTg(C2p)gagcuuGfgGfucacgsusg	2698	CACGUGACCCAAGCUCGCAUGGU	2786

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397072.2	gsusgac(Chd)caAfGfCfucgcaugguaL96	2611	VPusAfsccdAu(G2p)cgagcuUfgGfgucacsgsu	2699	ACGUGACCCAAGCUCGCAUGGUC	2787
AD-1397073.2	usgsacc(Chd)aaGfCfUfcgcauggucaL96	2612	VPusdGsacdCadTgcgadGcUfugggucascsg	2700	CGUGACCCAAGCUCGCAUGGUCA	2788
AD-1397074.2	gsasccc(Ahd)agCfUfCfgcauggucaaL96	2613	VPusUfsgadCc(Agn)ugcgagCfuUfgggucsasc	2701	GUGACCCAAGCUCGCAUGGUCAG	2789
AD-1397075.2	ascscca(Ahd)gcUfCfGfcauggucagaL96	2614	VPusdCsugdAcdCaugcdGaGfcuuggguscsa	2702	UGACCCAAGCUCGCAUGGUCAGU	2790
AD-1397076.2	cscscaa(Ghd)cuCfGfCfauggucaguaL96	2615	VPusAfscudGa(C2p)caugcgAfgCfuugggsusc	2703	GACCCAAGCUCGCAUGGUCAGUA	2791
AD-1397077.2	cscsaag(Chd)ucGfCfAfuggucaguaaL96	2616	VPusUfsacdTg(Agn)ccaugcGfaGfcuuggsgsu	2704	ACCCAAGCUCGCAUGGUCAGUAA	2792
AD-1397078.2	csasagc(Uhd)cgCfAfUfggucaguaaaL96	2617	VPusUfsuadCu(G2p)accaugCfgAfgcuugsgsg	2705	CCCAAGCUCGCAUGGUCAGUAAA	2793
AD-1397250.1	asasgcu(Chd)gcAfUfGfgucaguaaaaL96	2618	VPusUfsuudAc(Tgn)gaccauGfcGfagcuusgsg	2706	CCAAGCUCGCAUGGUCAGUAAAA	2794
AD-1397251.1	asgscuc(Ghd)caUfGfGfucaguaaaaaL96	2619	VPusUfsuudTa(C2p)ugaccaUfgCfgagcususg	2707	CAAGCUCGCAUGGUCAGUAAAAG	2795
AD-1397252.1	gscsucg(Chd)auGfGfUfcaguaaaagaL96	2620	VPusdCsuudTudAcugadCcAfugcgagcsusu	2708	AAGCUCGCAUGGUCAGUAAAAGC	2796

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397253.1	csuscgc(Ahd)ugGfUfCfaguaaaagcaL96	2621	VPusdGscudTudTacugdAcCfaugcgagscsu	2709	AGCUCGCAUGGUCAGUAAAAGCA	2797
AD-1397254.1	uscsgca(Uhd)ggUfCfAfguaaaagcaaL96	2622	VPusUfsgcdTu(Tgn)uacugaCfcAfugcgasgsc	2710	GCUCGCAUGGUCAGUAAAAGCAA	2798
AD-1397255.1	csgscau(Ghd)guCfAfGfuaaaagcaaaL96	2623	VPusUfsugdCu(Tgn)uuacugAfcCfaugcgsasg	2711	CUCGCAUGGUCAGUAAAAGCAAA	2799
AD-1397256.1	gscsaug(Ghd)ucAfGfUfaaaagcaaaaL96	2624	VPusUfsuudGc(Tgn)uuuacuGfaCfcaugcsgsa	2712	UCGCAUGGUCAGUAAAAGCAAAG	2800
AD-1397257.1	csasugg(Uhd)caGfUfAfaaagcaaagaL96	2625	VPusCfsuudTg(C2p)uuuuacUfgAfccaugscsg	2713	CGCAUGGUCAGUAAAAGCAAAGA	2801
AD-1397258.1	asusggu(Chd)agUfAfAfaagcaaagaaL96	2626	VPusUfscudTu(G2p)cuuuuaCfuGfaccausgsc	2714	GCAUGGUCAGUAAAAGCAAAGAC	2802
AD-1397259.1	usgsguc(Ahd)guAfAfAfagcaaagacaL96	2627	VPusGfsucdTu(Tgn)gcuuuuAfcUfgaccasusg	2715	CAUGGUCAGUAAAAGCAAAGACG	2803
AD-1397260.1	gsgsuca(Ghd)uaAfAfAfgcaaagacgaL96	2628	VPusCfsgudCu(Tgn)ugcuuuUfaCfugaccsasu	2716	AUGGUCAGUAAAAGCAAAGACGG	2804
AD-1397261.1	gsuscag(Uhd)aaAfAfGfcaaagacggaL96	2629	VPusdCscgdTcdTuugcdTuUfuacugacscsa	2717	UGGUCAGUAAAAGCAAAGACGGG	2805
AD-1397262.1	uscsagu(Ahd)aaAfGfCfaaagacgggaL96	2630	VPusdCsccdGudCuugdCuUfuuacugascsc	2718	GGUCAGUAAAAGCAAAGACGGGA	2806

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397263.1	csasgua(Ahd)aaGfCfAfaagacgggaaL96	2631	VPusdTsccdCgdTcuuudGcUfuuuacugsasc	2719	GUCAGUAAAAGCAAAGACGGGAC	2807
AD-1397264.1	asgsuaa(Ahd)agCfAfAfagacgggacaL96	2632	VPusGfsucdCc(G2p)ucuuugCfuUfuuacusgsa	2720	UCAGUAAAAGCAAAGACGGGACU	2808
AD-1397265.1	gsusaaa(Ahd)gcAfAfAfgacgggacuaL96	2633	VPusAfsgudCc(C2p)gucuuuGfcUfuuuacsusg	2721	CAGUAAAAGCAAAGACGGGACUG	2809
AD-1397266.1	asusaau(Ahd)ucAfAfAfcacgucccgaL96	2634	VPusdCsggdGadCgugudTuGfauauuauscsc	2722	GGAUAAUAUCAAACACGUCCCGG	2810
AD-1397267.1	usasaua(Uhd)caAfAfCfacgucccggaL96	2635	VPusCfscgdGg(Agn)cguguuUfgAfuauuasusc	2723	GAUAAUAUCAAACACGUCCCGGG	2811
AD-1397268.1	asasuau(Chd)aaAfCfAfcgucccgggaL96	2636	VPusdCsccdGgdGacgudGuUfugauauusasu	2724	AUAAUAUCAAACACGUCCCGGGA	2812
AD-1397269.1	asusauc(Ahd)aaCfAfCfgucccgggaaL96	2637	VPusUfsccdCg(G2p)gacgugUfuUfgauaususa	2725	UAAUAUCAAACACGUCCCGGGAG	2813
AD-1397270.1	usasuca(Ahd)acAfCfGfucccgggagaL96	2638	VPusdCsucdCcdGggacdGuGfuuugauasusu	2726	AAUAUCAAACACGUCCCGGGAGG	2814
AD-1397271.1	asuscaa(Ahd)caCfGfUfcccgggaggaL96	2639	VPusdCscudCcdCgggadCgUfguuugausasu	2727	AUAUCAAACACGUCCCGGGAGGC	2815
AD-1397272.1	uscsaaa(Chd)acGfUfCfccgggaggcaL96	2640	VPusGfsccdTc(C2p)cgggacGfuGfuuugasusa	2728	UAUCAAACACGUCCCGGGAGGCG	2816

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397273.1	csasaac(Ahd)cgUfCfCfcgggaggcgaL96	2641	VPusCfsgcdCu(C2p)ccgggaCfgUfguuugsasu	2729	AUCAAACACGUCCCGGGAGGCGG	2817
AD-1397274.1	asasaca(Chd)guCfCfCfgggaggcggaL96	2642	VPusCfscgdCc(Tgn)cccgggAfcGfuguuusgsa	2730	UCAAACACGUCCCGGGAGGCGGC	2818
AD-1397275.1	asascac(Ghd)ucCfCfGfggaggcggcaL96	2643	VPusGfsccdGc(C2p)ucccggGfaCfguguususg	2731	CAAACACGUCCCGGGAGGCGGCA	2819
AD-1397276.1	ascsacg(Uhd)ccCfGfGfgaggcggcaaL96	2644	VPusUfsgcdCg(C2p)cucccgGfgAfcgugususu	2732	AAACACGUCCCGGGAGGCGGCAG	2820
AD-1397277.1	csascgu(Chd)ccGfGfGfaggcggcagaL96	2645	VPusdCsugdCcdGccucdCcGfggacgugsusu	2733	AACACGUCCCGGGAGGCGGCAGU	2821
AD-1397278.1	ascsguc(Chd)cgGfGfAfggcggcaguaL96	2646	VPusAfscudGc(C2p)gccuccCfgGfgacgusgsu	2734	ACACGUCCCGGGAGGCGGCAGUG	2822
AD-1397279.1	csgsucc(Chd)ggGfAfGfgcggcagugaL96	2647	VPusCfsacdTg(C2p)cgccucCfcGfggacgsusg	2735	CACGUCCCGGGAGGCGGCAGUGU	2823
AD-1397280.1	gsusccc(Ghd)ggAfGfGfcggcaguguaL96	2648	VPusAfscadCu(G2p)ccgccuCfcCfgggacsgsu	2736	ACGUCCCGGGAGGCGGCAGUGUG	2824
AD-1397281.1	uscsccg(Ghd)gaGfGfCfggcagugugaL96	2649	VPusdCsacdAcdTgccgdCcUfcccgggascsg	2737	CGUCCCGGGAGGCGGCAGUGUGC	2825
AD-1397282.1	cscscgg(Ghd)agGfCfGfgcagugugcaL96	2650	VPusGfscadCa(C2p)ugccgcCfuCfccgggsasc	2738	GUCCCGGGAGGCGGCAGUGUGCA	2826

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397283.1	cscsggg(Ahd)ggCfGfGfcagugugcaaL96	2651	VPusUfsgcdAc(Agn)cugccgCfcUfcccggsgsa	2739	UCCCGGGAGGCGGCAGUGUGCAA	2827
AD-1397284.1	csgsgga(Ghd)gcGfGfCfagugugcaaaL96	2652	VPusUfsugdCa(C2p)acugccGfcCfucccgsgsg	2740	CCCGGGAGGCGGCAGUGUGCAAA	2828
AD-1397285.1	gsgsgag(Ghd)cgGfCfAfgugugcaaaaL96	2653	VPusUfsuudGc(Agn)cacugcCfgCfcucccsgsg	2741	CCGGGAGGCGGCAGUGUGCAAAU	2829
AD-1397286.1	gsgsagg(Chd)ggCfAfGfugugcaaauaL96	2654	VPusAfsuudTg(C2p)acacugCfcGfccucccscsg	2742	CGGGAGGCGGCAGUGUGCAAAUA	2830
AD-1397287.1	csasgug(Uhd)gcAfAfAfuagucuacaaL96	2655	VPusUfsgudAg(Agn)cuauuuGfcAfcacugscsc	2743	GGCAGUGUGCAAAUAGUCUACAA	2831
AD-1397079.2	asgsugu(Ghd)caAfAfUfagucuacaaaL96	2656	VPusUfsugdTa(G2p)acuauuUfgCfacacusgsc	2744	GCAGUGUGCAAAUAGUCUACAAA	2832
AD-1397288.1	gsusgug(Chd)aaAfUfAfgucuacaaaaL96	2657	VPusUfsuudGu(Agn)gacuauUfuGfcacacsusg	2745	CAGUGUGCAAAUAGUCUACAAAC	2833
AD-1397289.1	usgsugc(Ahd)aaUfAfGfucuacaaacaL96	2658	VPusGfsuudTg(Tgn)agacuaUfuUfgcacascsu	2746	AGUGUGCAAAUAGUCUACAAACC	2834
AD-1397290.1	gsusgca(Ahd)auAfGfUfcuacaaaccaL96	2659	VPusGfsgudTu(G2p)uagacuAfuUfugcacsasc	2747	GUGUGCAAAUAGUCUACAAACCA	2835
AD-1397080.2	usgscaa(Ahd)uaGfUfCfuacaaaccaaL96	2660	VPusUfsggdTu(Tgn)guagacUfaUfuugcascsa	2748	UGUGCAAAUAGUCUACAAACCAG	2836

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397291.1	gscsaaa(Uhd)agUfCfUfacaaaccagaL96	2661	VPusdCsugdGudTuguadGaCfuauuugcsasc	2749	GUGCAAAUAGUCUACAAACCAGU	2837
AD-1397292.1	csasaau(Ahd)guCfUfAfcaaaccaguaL96	2662	VPusAfscudGg(Tgn)uuguagAfcUfauuugscsa	2750	UGCAAAUAGUCUACAAACCAGUU	2838
AD-1397293.1	asasaua(Ghd)ucUfAfCfaaaccaguuaL96	2663	VPusAfsacdTg(G2p)uuuguaGfaCfuauuusgsc	2751	GCAAAUAGUCUACAAACCAGUUG	2839
AD-1397294.1	asasuag(Uhd)cuAfCfAfaaccaguugaL96	2664	VPusdCsaadCudGguuudGuAfgacuauususg	2752	CAAAUAGUCUACAAACCAGUUGA	2840
AD-1397081.2	asusagu(Chd)uaCfAfAfaccaguugaaL96	2665	VPusUfscadAc(Tgn)gguuugUfaGfacuaususu	2753	AAAUAGUCUACAAACCAGUUGAC	2841
AD-1397295.1	usasguc(Uhd)acAfAfAfccaguugacaL96	2666	VPusdGsucdAadCuggudTuGfuagacuasusu	2754	AAUAGUCUACAAACCAGUUGACC	2842
AD-1397082.2	asgsucu(Ahd)caAfAfCfcaguugaccaL96	2667	VPusGfsgudCa(Agn)cugguuUfgUfagacusasu	2755	AUAGUCUACAAACCAGUUGACCU	2843
AD-1397083.2	gsuscua(Chd)aaAfCfCfaguugaccuaL96	2668	VPusAfsggdTc(Agn)acugguUfuGfuagacsusa	2756	UAGUCUACAAACCAGUUGACCUG	2844
AD-1397296.1	uscsuac(Ahd)aaCfCfAfguugaccugaL96	2669	VPusCfsagdGu(C2p)aacuggUfuUfguagascsu	2757	AGUCUACAAACCAGUUGACCUGA	2845
AD-1397297.1	csusaca(Ahd)acCfAfGfuugaccugaaL96	2670	VPusUfscadGg(Tgn)caacugGfuUfuguagsasc	2758	GUCUACAAACCAGUUGACCUGAG	2846

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397298.1	usascaa(Ahd)ccAfGfUfugaccugagaL96	2671	VPusCfsucdAg(G2p)ucaacuGfgUfuuguasgsa	2759	UCUACAAACCAGUUGACCUGAGC	2847
AD-1397299.1	ascsaaa(Chd)caGfUfUfgaccugagcaL96	2672	VPusGfscudCa(G2p)gucaacUfgGfuuugusasg	2760	CUACAAACCAGUUGACCUGAGCA	2848
AD-1397300.1	csasaac(Chd)agUfUfGfaccugagcaaL96	2673	VPusUfsgcdTc(Agn)ggucaaCfuGfguuugsusa	2761	UACAAACCAGUUGACCUGAGCAA	2849
AD-1397301.1	asasacc(Ahd)guUfGfAfccugagcaaaL96	2674	VPusUfsugdCu(C2p)aggucaAfcUfgguuusgsu	2762	ACAAACCAGUUGACCUGAGCAAG	2850
AD-1397302.1	asascca(Ghd)uuGfAfCfcugagcaagaL96	2675	VPusCfsuudGc(Tgn)caggucAfaCfugguususg	2763	CAAACCAGUUGACCUGAGCAAGG	2851
AD-1397303.1	csasaca(Uhd)ccAfUfCfauaaaccagaL96	2676	VPusdCsugdGudTuaugdAuGfgauguugscsc	2764	GGCAACAUCCAUCAUAAACCAGG	2852
AD-1397087.2	asascau(Chd)caUfCfAfuaaaccaggaL96	2677	VPusCfscudGg(Tgn)uuaugaUfgGfauguusgsc	2765	GCAACAUCCAUCAUAAACCAGGA	2853
AD-1397304.1	ascsauc(Chd)auCfAfUfaaaccaggaaL96	2678	VPusUfsccdTg(G2p)uuuaugAfuGfgaugususg	2766	CAACAUCCAUCAUAAACCAGGAG	2854
AD-1397305.1	csasucc(Ahd)ucAfUfAfaaccaggagaL96	2679	VPusCfsucdCu(G2p)guuuauGfaUfggaugsusu	2767	AACAUCCAUCAUAAACCAGGAGG	2855
AD-1397306.1	asuscca(Uhd)caUfAfAfaccaggaggaL96	2680	VPusdCscudCcdTgguudTaUfgauggausgsu	2768	ACAUCCAUCAUAAACCAGGAGGU	2856

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397307.1	uscscau(Chd)auAfAfAfccaggagguaL96	2681	VPusAfsccdTc(C2p)ugguuuAfuGfauggasusg	2769	CAUCCAUCAUAAACCAGGAGGUG	2857
AD-1397308.1	cscsauc(Ahd)uaAfAfCfcaggaggugaL96	2682	VPusdCsacdCudCcuggdTuUfaugauggsasu	2770	AUCCAUCAUAAACCAGGAGGUGG	2858
AD-1397309.1	csasuca(Uhd)aaAfCfCfaggagguggaL96	2683	VPusdCscadCcdTccugdGuUfuaugaugsgsa	2771	UCCAUCAUAAACCAGGAGGUGGC	2859
AD-1397310.1	asuscau(Ahd)aaCfCfAfggagguggcaL96	2684	VPusGfsccdAc(C2p)uccuggUfuUfaugausgsg	2772	CCAUCAUAAACCAGGAGGUGGCC	2860
AD-1397311.1	uscsaua(Ahd)acCfAfGfgagguggccaL96	2685	VPusGfsgcdCa(C2p)cuccugGfuUfuaugasusg	2773	CAUCAUAAACCAGGAGGUGGCCA	2861
AD-1397312.1	csasuaa(Ahd)ccAfGfGfagguggccaaL96	2686	VPusUfsggdCc(Agn)ccuccuGfgUfuuaugsasu	2774	AUCAUAAACCAGGAGGUGGCCAG	2862
AD-1397313.1	asusaaa(Chd)caGfGfAfgguggccagaL96	2687	VPusCfsugdGc(C2p)accuccUfgGfuuuausgsa	2775	UCAUAAACCAGGAGGUGGCCAGG	2863
AD-1397314.1	usasaac(Chd)agGfAfGfguggccaggaL96	2688	VPusCfscudGg(C2p)caccucCfuGfguuuasusg	2776	CAUAAACCAGGAGGUGGCCAGGU	2864
AD-1397315.1	asasacc(Ahd)ggAfGfGfuggccagguaL96	2689	VPusAfsccdTg(G2p)ccaccuCfcUfgguuusasu	2777	AUAAACCAGGAGGUGGCCAGGUG	2865
AD-1397316.1	asascca(Ghd)gaGfGfUfggccaggugaL96	2690	VPusCfsacdCu(G2p)gccaccUfcCfugguususa	2778	UAAACCAGGAGGUGGCCAGGUGG	2866

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397317.1	ascscag(Ghd)agGfUfGfgccagguggaL96	2691	VPusdCscadCcdTggccdAcCfuccuggususu	2779	AAACCAGGAGGUGGCCAGGUGGA	2867
AD-1397318.1	cscsagg(Ahd)ggUfGfGfccagguggaaL96	2692	VPusUfsccdAc(C2p)uggccaCfcUfccuggsusu	2780	AACCAGGAGGUGGCCAGGUGGAA	2868
AD-1397319.1	csasgga(Ghd)guGfGfCfcagguggaaaL96	2693	VPusUfsucdCa(C2p)cuggccAfcCfuccugsgsu	2781	ACCAGGAGGUGGCCAGGUGGAAG	2869
AD-1397320.1	asgsgag(Ghd)ugGfCfCfagguggaagaL96	2694	VPusCfsuudCc(Agn)ccuggcCfaCfcuccusgsg	2782	CCAGGAGGUGGCCAGGUGGAAGU	2870
AD-1397321.1	gsgsagg(Uhd)ggCfCfAfgguggaaguaL96	2695	VPusAfscudTc(C2p)accuggCfcAfccuccsusg	2783	CAGGAGGUGGCCAGGUGGAAGUA	2871
AD-1397322.1	gsasggu(Ghd)gcCfAfGfguggaaguaaL96	2696	VPusUfsacdTu(C2p)caccugGfcCfaccucscsu	2784	AGGAGGUGGCCAGGUGGAAGUAA	2872

Таблица 22. Не модифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 8

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1423242.1	GCAGAUAAUUAAUAAGAAGCA	2873	975-995	UGCUTCTUAUUAAUUAUCUGCAC	2943	973-995
AD-1423243.1	CAGAUAAUUAAUAAGAAGCUA	2874	976-996	UAGCTUCUUAUTAAUUAUCUGCA	2944	974-996
AD-1423244.1	AGAUAAUUAAUAAGAAGCUGA	2875	977-997	UCAGCUTCUUATUAAUUAUCUGC	2945	975-997
AD-1423245.1	GAUAAUUAAUAAGAAGCUGGA	2876	978-998	UCCAGCTUCUUAUUAAUUAUCUG	2946	976-998

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**
AD-1423246.1	AUAAUUAAUAAGAAGCUGGAA	2877	979-999	UTCCAGCUUCUTAUUAAUUAUCU	2947	977-999
AD-1423247.1	UAAUUAAUAAGAAGCUGGAUA	2878	980-1000	UAUCCAGCUUCTUAUUAAUUAUC	2948	978-1000
AD-1423248.1	AAUUAAUAAGAAGCUGGAUCA	2879	981-1001	UGAUCCAGCUUCUUAUUAAUUAU	2949	979-1001
AD-1423249.1	AUUAAUAAGAAGCUGGAUCUA	2880	982-1002	UAGATCCAGCUTCUUAUUAAUUA	2950	980-1002
AD-1423250.1	UUAAUAAGAAGCUGGAUCUUA	2881	983-1003	UAAGAUCCAGCTUCUUAUUAAUU	2951	981-1003
AD-1423251.1	UAAUAAGAAGCUGGAUCUUAA	2882	984-1004	UTAAGATCCAGCUUCUUAUUAAU	2952	982-1004
AD-1423252.1	AAUAAGAAGCUGGAUCUUAGA	2883	985-1005	UCUAAGAUCCAGCUUCUUAUUAA	2953	983-1005
AD-1423253.1	AUAAGAAGCUGGAUCUUAGCA	2884	986-1006	UGCUAAGAUCCAGCUUCUUAUUA	2954	984-1006
AD-1423254.1	UAAGAAGCUGGAUCUUAGCAA	2885	987-1007	UTGCTAAGAUCCAGCUUCUUAUU	2955	985-1007
AD-1423255.1	AAGAAGCUGGAUCUUAGCAAA	2886	988-1008	UTUGCUAAGAUCCAGCUUCUUAU	2956	986-1008
AD-1423256.1	AGAAGCUGGAUCUUAGCAACA	2887	989-1009	UGUUGCTAAGATCCAGCUUCUUA	2957	987-1009
AD-1423257.1	GAAGCUGGAUCUUAGCAACGA	2888	990-1010	UCGUTGCUAAGAUCCAGCUUCUU	2958	988-1010

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1423258.1	AAGCUGGAUCUUAGCAACGUA	2889	991-1011	UACGTUGCUAAGAUCCAGCUUCU	2959	989-1011
AD-1423259.1	AGCUGGAUCUUAGCAACGUCA	2890	992-1012	UGACGUTGCUAAGAUCCAGCUUC	2960	990-1012
AD-1423260.1	GCUGGAUCUUAGCAACGUCCA	2891	993-1013	UGGACGTUGCUAAGAUCCAGCUU	2961	991-1013
AD-1423261.1	CUGGAUCUUAGCAACGUCCAA	2892	994-1014	UTGGACGUUGCTAAGAUCCAGCU	2962	992-1014
AD-1423262.1	UGGAUCUUAGCAACGUCCAGA	2893	995-1015	UCUGGACGUUGCUAAGAUCCAGC	2963	993-1015
AD-1423263.1	GGAUCUUAGCAACGUCCAGUA	2894	996-1016	UACUGGACGUUGCUAAGAUCCAG	2964	994-1016
AD-1423264.1	GAUCUUAGCAACGUCCAGUCA	2895	997-1017	UGACTGGACGUTGCUAAGAUCCA	2965	995-1017
AD-1423265.1	AUCUUAGCAACGUCCAGUCCA	2896	998-1018	UGGACUGGACGTUGCUAAGAUCC	2966	996-1018
AD-1423266.1	UCUUAGCAACGUCCAGUCCAA	2897	999-1019	UTGGACTGGACGUUGCUAAGAUC	2967	997-1019
AD-1423267.1	CUUAGCAACGUCCAGUCCAAA	2898	1000-1020	UTUGGACUGGACGUUGCUAAGAU	2968	998-1020
AD-1423268.1	UUAGCAACGUCCAGUCCAAGA	2899	1001-1021	UCUUGGACUGGACGUUGCUAAGA	2969	999-1021

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5'-3'**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**	**Антисмысловая последовательность 5'-3'**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**
AD-1423269.1	UAGCAACGUCCAGUCCAAGUA	2900	1002-1022	UACUTGGACUGGACGUUGCUAAG	2970	1000-1022
AD-1423270.1	AGCAACGUCCAGUCCAAGUGA	2901	1003-1023	UCACTUGGACUGGACGUUGCUAA	2971	1001-1023
AD-1423271.1	GCAACGUCCAGUCCAAGUGUA	2902	1004-1024	UACACUTGGACTGGACGUUGCUA	2972	1002-1024
AD-1423272.1	CAACGUCCAGUCCAAGUGUGA	2903	1005-1025	UCACACTUGGACUGGACGUUGCU	2973	1003-1025
AD-1423273.1	AACGUCCAGUCCAAGUGUGGA	2904	1006-1026	UCCACACUUGGACUGGACGUUGC	2974	1004-1026
AD-1423274.1	ACGUCCAGUCCAAGUGUGGCA	2905	1007-1027	UGCCACACUUGGACUGGACGUUG	2975	1005-1027
AD-1423275.1	CGUCCAGUCCAAGUGUGGCUA	2906	1008-1028	UAGCCACACUUGGACUGGACGUU	2976	1006-1028
AD-1423276.1	GUCCAGUCCAAGUGUGGCUCA	2907	1009-1029	UGAGCCACACUTGGACUGGACGU	2977	1007-1029
AD-1423277.1	UCCAGUCCAAGUGUGGCUCAA	2908	1010-1030	UTGAGCCACACTUGGACUGGACG	2978	1008-1030
AD-1423278.1	CCAGUCCAAGUGUGGCUCAAA	2909	1011-1031	UTUGAGCCACACUUGGACUGGAC	2979	1009-1031
AD-1423279.1	CAGUCCAAGUGUGGCUCAAAA	2910	1012-1032	UTUUGAGCCACACUUGGACUGGA	2980	1010-1032
AD-1423280.1	AGUCCAAGUGUGGCUCAAAGA	2911	1013-1033	UCUUTGAGCCACACUUGGACUGG	2981	1011-1033

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1423281.1	GUCCAAGUGUGGCUCAAAGGA	2912	1014-1034	UCCUTUGAGCCACACUUGGACUG	2982	1012-1034
AD-1423282.1	UCCAAGUGUGGCUCAAAGGAA	2913	1015-1035	UTCCTUTGAGCCACACUUGGACU	2983	1013-1035
AD-1423283.1	CCAAGUGUGGCUCAAAGGAUA	2914	1016-1036	UAUCCUTUGAGCCACACUUGGAC	2984	1014-1036
AD-1423284.1	CAAGUGUGGCUCAAAGGAUAA	2915	1017-1037	UTAUCCTUUGAGCCACACUUGGA	2985	1015-1037
AD-1423285.1	AAGUGUGGCUCAAAGGAUAAA	2916	1018-1038	UTUATCCUUUGAGCCACACUUGG	2986	1016-1038
AD-1423286.1	AGUGUGGCUCAAAGGAUAAUA	2917	1019-1039	UAUUAUCCUUUGAGCCACACUUG	2987	1017-1039
AD-1423287.1	GUGUGGCUCAAAGGAUAAUAA	2918	1020-1040	UTAUTATCCUUTGAGCCACACUU	2988	1018-1040
AD-1423288.1	UGUGGCUCAAAGGAUAAUAUA	2919	1021-1041	UAUATUAUCCUTUGAGCCACACU	2989	1019-1041
AD-1423289.1	GUGGCUCAAAGGAUAAUAUCA	2920	1022-1042	UGAUAUTAUCCTUUGAGCCACAC	2990	1020-1042
AD-1423290.1	UGGCUCAAAGGAUAAUAUCAA	2921	1023-1043	UTGATATUAUCCUUUGAGCCACA	2991	1021-1043
AD-1423291.1	GGCUCAAAGGAUAAUAUCAAA	2922	1024-1044	UTUGAUAUUAUCCUUUGAGCCAC	2992	1022-1044
AD-1423292.1	GCUCAAAGGAUAAUAUCAAAA	2923	1025-1045	UTUUGATAUUATCCUUUGAGCCA	2993	1023-1045
AD-1423293.1	CUCAAAGGAUAAUAUCAAACA	2924	1026-1046	UGUUTGAUAUUAUCCUUUGAGCC	2994	1024-1046

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Диапазон в NM_005910.6**
AD-1423294.1	UCAAAGGAUAAUAUCAAACAA	2925	1027-1047	UTGUTUGAUAUTAUCCUUUGAGC	2995	1025-1047
AD-1423295.1	CAAAGGAUAAUAUCAAACACA	2926	1028-1048	UGUGTUTGAUATUAUCCUUUGAG	2996	1026-1048
AD-1423296.1	AAAGGAUAAUAUCAAACACGA	2927	1029-1049	UCGUGUTUGAUAUUAUCCUUUGA	2997	1027-1049
AD-1423297.1	AAGGAUAAUAUCAAACACGUA	2928	1030-1050	UACGTGTUUGATAUUAUCCUUUG	2998	1028-1050
AD-1423298.1	AGGAUAAUAUCAAACACGUCA	2929	1031-1051	UGACGUGUUUGAUAUUAUCCUUU	2999	1029-1051
AD-1423299.1	GGAUAAUAUCAAACACGUCCA	2930	1032-1052	UGGACGTGUUUGAUAUUAUCCUU	3000	1030-1052
AD-1423300.1	GAUAAUAUCAAACACGUCCCA	2931	1033-1053	UGGGACGUGUUTGAUAUUAUCCU	3001	1031-1053
AD-1397266.2	AUAAUAUCAAACACGUCCCGA	2932	1034-1054	UCGGGACGUGUTUGAUAUUAUCC	3002	1032-1054
AD-1423301.1	UAAUAUCAAACACGUCCCGGA	2933	1035-1055	UCCGGGACGUGTUUGAUAUUAUC	3003	1033-1055
AD-1397268.2	AAUAUCAAACACGUCCCGGGA	2934	1036-1056	UCCCGGGACGUGUUUGAUAUUAU	3004	1034-1056
AD-1423302.1	AUAUCAAACACGUCCCGGGAA	2935	1037-1057	UTCCCGGGACGTGUUUGAUAUUA	3005	1035-1057
AD-	UAUCAAACACG	2936	1038-1058	UCUCCCGGGAC	3006	1036-1058

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
1397270.2	UCCCGGGAGA			GUGUUUGAUAUU		
AD-1397271.2	AUCAAACACGUCCCGGGAGGA	2937	1039-1059	UCCUCCCGGGACGUGUUUGAUAU	3007	1037-1059
AD-1423303.1	UCAAACACGUCCCGGGAGGCA	2938	1040-1060	UGCCTCCCGGGACGUGUUUGAUA	3008	1038-1060
AD-1423304.1	CAAACACGUCCCGGGAGGCGA	2939	1041-1061	UCGCCUCCCGGGACGUGUUUGAU	3009	1039-1061
AD-1423305.1	AAACACGUCCCGGGAGGCGGA	2940	1042-1062	UCCGCCTCCCGGGACGUGUUUGA	3010	1040-1062
AD-1423306.1	AACACGUCCCGGGAGGCGGCA	2941	1043-1063	UGCCGCCUCCCGGGACGUGUUUG	3011	1041-1063
AD-1397277.2	CACGUCCCGGGAGGCGGCAGA	2942	1045-1065	UCUGCCGCCUCCCGGGACGUGUU	3012	1043-1065

Таблица 23. Модифицированные последовательности смысловой и антимысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 8

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1423242.1	gscsaga(Uhd)aaUfUfAfauaagaagcaL96	3013	VPusdGscudTc(Tgn)uauudAaUfuaucugcsasc	3083	GUGCAGAUAAUUAAUAAGAAGCU	3153
AD-1423243.1	csasgau(Ahd)auUfAfAfuaagaagcuaL96	3014	VPusdAsgcdTu(C2p)uuaudTaAfuuaucugscsa	3084	UGCAGAUAAUUAAUAAGAAGCUG	3154
AD-1423244.1	asgsaua(Ahd)uuAfAfUfaagaagcugaL96	3015	VPusdCsagdCudTcuuadTuAfauuaucusgsc	3085	GCAGAUAAUUAAUAAGAAGCUGG	3155
AD-1423245.1	gsasuaa(Uhd)uaAfUfAfagaagcuggaL96	3016	VPusdCscadGc(Tgn)ucuudAuUfaauuaucsusg	3086	CAGAUAAUUAAUAAGAAGCUGGA	3156

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1423246.1	asusaau(Uhd)aaUfAfAfgaagcuggaaL96	3017	VPusdTsccdAg(C2p)uucudTaUfuaauuauscsu	3087	AGAUAAUUAAUAAGAAGCUGGAU	3157
AD-1423247.1	usasauu(Ahd)auAfAfGfaagcuggauaL96	3018	VPusdAsucdCa(G2p)cuucdTuAfuuaauuasusc	3088	GAUAAUUAAUAAGAAGCUGGAUC	3158
AD-1423248.1	asasuua(Ahd)uaAfGfAfagcuggaucaL96	3019	VPusdGsaudCc(Agn)gcuudCuUfauuaaaussasu	3089	AUAAUUAAUAAGAAGCUGGAUCU	3159
AD-1423249.1	asusuaa(Uhd)aaGfAfAfgcuggaucuaL96	3020	VPusdAsgadTc(C2p)agcudTcUfuauuaaususa	3090	UAAUUAAUAAGAAGCUGGAUCUU	3160
AD-1423250.1	ususaau(Ahd)agAfAfGfcuggaucuuaL96	3021	VPusdAsagdAudCcagcdTuCfuuauuaasusu	3091	AAUUAAUAAGAAGCUGGAUCUUA	3161
AD-1423251.1	usasaua(Ahd)gaAfGfCfuggaucuuaaL96	3022	VPusdTsaadGa(Tgn)ccagdCuUfcuuauuasasu	3092	AUUAAUAAGAAGCUGGAUCUUAG	3162
AD-1423252.1	asasuaa(Ghd)aaGfCfUfggaucuuagaL96	3023	VPusdCsuadAg(Agn)uccadGcUfucuuauussasa	3093	UUAAUAAGAAGCUGGAUCUUAGC	3163
AD-1423253.1	asusaag(Ahd)agCfUfGfgaucuuagcaL96	3024	VPusdGscudAadGauccdAgCfuucuuaususa	3094	UAAUAAGAAGCUGGAUCUUAGCA	3164
AD-1423254.1	usasaga(Ahd)gcUfGfGfaucuuagcaaL96	3025	VPusdTsgcdTa(Agn)gaucdCaGfcuucuuasusu	3095	AAUAAGAAGCUGGAUCUUAGCAA	3165
AD-1423255.1	asasgaa(Ghd)cuGfGfAfucuuagcaaaL96	3026	VPusdTsugdCu(Agn)agaudCcAfgcuucuusasu	3096	AUAAGAAGCUGGAUCUUAGCAAC	3166

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1423256.1	asgsaag(Chd)ugGfAfUfcuuagcaacaL96	3027	VPusdGsuudGc(Tgn)aagadTcCfagcuucususa	3097	UAAGAAGCUGGAUCUUAGCAACG	3167
AD-1423257.1	gsasagc(Uhd)ggAfUfCfuuagcaacgaL96	3028	VPusdCsgudTg(C2p)uaagdAuCfcagcuucsusu	3098	AAGAAGCUGGAUCUUAGCAACGU	3168
AD-1423258.1	asasgcu(Ghd)gaUfCfUfuagcaacguaL96	3029	VPusdAscgdTu(G2p)cuaadGaUfccagcuuscsu	3099	AGAAGCUGGAUCUUAGCAACGUC	3169
AD-1423259.1	asgscug(Ghd)auCfUfUfagcaacgucaL96	3030	VPusdGsacdGudTgcuadAgAfuccagcususc	3100	GAAGCUGGAUCUUAGCAACGUCC	3170
AD-1423260.1	gscsugg(Ahd)ucUfUfAfgcaacguccaL96	3031	VPusdGsgadCgdTugcudAaGfauccagcsusu	3101	AAGCUGGAUCUUAGCAACGUCCA	3171
AD-1423261.1	csusgga(Uhd)cuUfAfGfcaacguccaaL96	3032	VPusdTsggdAc(G2p)uugcdTaAfgauccagscsu	3102	AGCUGGAUCUUAGCAACGUCCAG	3172
AD-1423262.1	usgsgau(Chd)uuAfGfCfaacguccagaL96	3033	VPusdCsugdGadCgugdCuAfagauccasgsc	3103	GCUGGAUCUUAGCAACGUCCAGU	3173
AD-1423263.1	gsgsauc(Uhd)uaGfCfAfacguccaguaL96	3034	VPusdAscudGg(Agn)cguudGcUfaagauccsasg	3104	CUGGAUCUUAGCAACGUCCAGUC	3174
AD-1423264.1	gsasucu(Uhd)agCfAfAfcguccagucaL96	3035	VPusdGsacdTg(G2p)acgudTgCfuaagaucscsa	3105	UGGAUCUUAGCAACGUCCAGUCC	3175
AD-1423265.1	asuscuu(Ahd)gcAfAfCfguccaguccaL96	3036	VPusdGsgadCu(G2p)gacgdTuGfcuaagauscsc	3106	GGAUCUUAGCAACGUCCAGUCCA	3176

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1423266.1	uscsuua(Ghd)caAfCfGfuccaguccaaL96	3037	VPusdTsggdAc(Tgn)ggacdGuUfgcuaagasusc	3107	GAUCUUAGCAACGUCCAGUCCAA	3177
AD-1423267.1	csusuag(Chd)aaCfGfUfccaguccaaaL96	3038	VPusdTsugdGa(C2p)uggadCgUfugcuaagsasu	3108	AUCUUAGCAACGUCCAGUCCAAG	3178
AD-1423268.1	ususagc(Ahd)acGfUfCfcaguccaagaL96	3039	VPusdCsuudGg(Agn)cuggdAcGfuugcuaasgsa	3109	UCUUAGCAACGUCCAGUCCAAGU	3179
AD-1423269.1	usasgca(Ahd)cgUfCfCfaguccaaguaL96	3040	VPusdAscudTg(G2p)acugdGaCfguugcuasasg	3110	CUUAGCAACGUCCAGUCCAAGUG	3180
AD-1423270.1	asgscaa(Chd)guCfCfAfguccaagugaL96	3041	VPusdCsacdTu(G2p)gacudGgAfcguugcusasa	3111	UUAGCAACGUCCAGUCCAAGUGU	3181
AD-1423271.1	gscsaac(Ghd)ucCfAfGfuccaaguguaL96	3042	VPusdAscadCudTggacdTgGfacguugcsusa	3112	UAGCAACGUCCAGUCCAAGUGUG	3182
AD-1423272.1	csasacg(Uhd)ccAfGfUfccaagugugaL96	3043	VPusdCsacdAcdTuggadCuGfgacguugscsu	3113	AGCAACGUCCAGUCCAAGUGUGG	3183
AD-1423273.1	asascgu(Chd)caGfUfCfcaaguguggaL96	3044	VPusdCscadCadCuuggdAcUfggacguusgsc	3114	GCAACGUCCAGUCCAAGUGUGGC	3184
AD-1423274.1	ascsguc(Chd)agUfCfCfaaguguggcaL96	3045	VPusdGsccdAc(Agn)cuugdGaCfuggacgususg	3115	CAACGUCCAGUCCAAGUGUGGCU	3185
AD-1423275.1	csgsucc(Ahd)guCfCfAfaguguggcuaL96	3046	VPusdAsgcdCa(C2p)acuudGgAfcuggacgsusu	3116	AACGUCCAGUCCAAGUGUGGCUC	3186

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1423276.1	gsuscca(Ghd)ucCfAfAfguguggcucaL96	3047	VPusdGsagdCc(Agn)cacudTgGfacuggacsgsu	3117	ACGUCCAGUCCAAGUGUGGCUCA	3187
AD-1423277.1	uscscag(Uhd)ccAfAfGfuguggcucaaL96	3048	VPusdTsgadGc(C2p)acacdTuGfgacuggascsg	3118	CGUCCAGUCCAAGUGUGGCUCAA	3188
AD-1423278.1	cscsagu(Chd)caAfGfUfguggcucaaaL96	3049	VPusdTsugdAg(C2p)cacadCuUfggacuggsasc	3119	GUCCAGUCCAAGUGUGGCUCAAA	3189
AD-1423279.1	csasguc(Chd)aaGfUfGfuggcucaaaaL96	3050	VPusdTsuudGa(G2p)ccacdAcUfuggacugsgsa	3120	UCCAGUCCAAGUGUGGCUCAAAG	3190
AD-1423280.1	asgsucc(Ahd)agUfGfUfggcucaaagaL96	3051	VPusdCsuudTg(Agn)gccadCaCfuuggacusgsg	3121	CCAGUCCAAGUGUGGCUCAAAGG	3191
AD-1423281.1	gsuscca(Ahd)guGfUfGfgcucaaaggaL96	3052	VPusdCscudTudGagccdAcAfcuuggacsusg	3122	CAGUCCAAGUGUGGCUCAAAGGA	3192
AD-1423282.1	uscscaa(Ghd)ugUfGfGfcucaaaggaaL96	3053	VPusdTsccdTudTgagcdCaCfacuuggascsu	3123	AGUCCAAGUGUGGCUCAAAGGAU	3193
AD-1423283.1	cscsaag(Uhd)guGfGfCfucaaaggauaL96	3054	VPusdAsucdCudTugagdCcAfcacuuggsascsa	3124	GUCCAAGUGUGGCUCAAAGGAUA	3194
AD-1423284.1	csasagu(Ghd)ugGfCfUfcaaaggauaaL96	3055	VPusdTsaudCc(Tgn)uugadGcCfacacuugsgsa	3125	UCCAAGUGUGGCUCAAAGGAUAA	3195
AD-1423285.1	asasgug(Uhd)ggCfUfCfaaaggauaaaL96	3056	VPusdTsuadTc(C2p)uuugdAgCfcacacuusgsg	3126	CCAAGUGUGGCUCAAAGGAUAAU	3196

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1423286.1	asgsugu(Ghd)gcUfCfAfaaggauaauaL96	3057	VPusdAsuudAu(C2p)cuuudGaGfccacacususg	3127	CAAGUGUGGCUCAAAGGAUAAUA	3197
AD-1423287.1	gsusgug(Ghd)cuCfAfAfaggauaauaaL96	3058	VPusdTsaudTa(Tgn)ccuudTgAfgccacacsusu	3128	AAGUGUGGCUCAAAGGAUAAUAU	3198
AD-1423288.1	usgsugg(Chd)ucAfAfAfggauaauauaL96	3059	VPusdAsuadTu(Agn)uccudTuGfagccacascsu	3129	AGUGUGGCUCAAAGGAUAAUAUC	3199
AD-1423289.1	gsusggc(Uhd)caAfAfGfgauaauaucaL96	3060	VPusdGsaudAudTauccdTuUfgagccacsasc	3130	GUGUGGCUCAAAGGAUAAUAUCA	3200
AD-1423290.1	usgsgcu(Chd)aaAfGfGfauaauaucaaL96	3061	VPusdTsgadTa(Tgn)uaucdCuUfugagccascsa	3131	UGUGGCUCAAAGGAUAAUAUCAA	3201
AD-1423291.1	gsgscuc(Ahd)aaGfGfAfuaauaucaaaL96	3062	VPusdTsugdAudAuuaudCcUfuugagccsasc	3132	GUGGCUCAAAGGAUAAUAUCAAA	3202
AD-1423292.1	gscsuca(Ahd)agGfAfUfaauaucaaaaL96	3063	VPusdTsuudGa(Tgn)auuadTcCfuuugagcscsa	3133	UGGCUCAAAGGAUAAUAUCAAAC	3203
AD-1423293.1	csuscaa(Ahd)ggAfUfAfauaucaaacaL96	3064	VPusdGsuudTg(Agn)uauudAuCfcuuugagscsc	3134	GGCUCAAAGGAUAAUAUCAAACA	3204
AD-1423294.1	uscsaaa(Ghd)gaUfAfAfuaucaaacaaL96	3065	VPusdTsgudTu(G2p)auaudTaUfccuuugasgsc	3135	GCUCAAAGGAUAAUAUCAAACAC	3205
AD-1423295.1	csasaag(Ghd)auAfAfUfaucaaacacaL96	3066	VPusdGsugdTu(Tgn)gauadTuAfuccuuugsasg	3136	CUCAAAGGAUAAUAUCAAACACG	3206

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1423296.1	asasagg(Ahd)uaAfUfAfucaaacacgaL96	3067	VPusdCsgudGu(Tgn)ugaudAuUfauccuuusgsa	3137	UCAAAGGAUAAUAUCAAACACGU	3207
AD-1423297.1	asasgga(Uhd)aaUfAfUfcaaacacguaL96	3068	VPusdAscgdTg(Tgn)uugadTaUfuauccuususg	3138	CAAAGGAUAAUAUCAAACACGUC	3208
AD-1423298.1	asgsgau(Ahd)auAfUfCfaaacacgucaL96	3069	VPusdGsacdGu(G2p)uuugdAuAfuuauccususu	3139	AAAGGAUAAUAUCAAACACGUCC	3209
AD-1423299.1	gsgsaua(Ahd)uaUfCfAfaacacguccaL96	3070	VPusdGsgadCgdTguuudGaUfauuauccsusu	3140	AAGGAUAAUAUCAAACACGUCCC	3210
AD-1423300.1	gsasuaa(Uhd)auCfAfAfacacgucccaL96	3071	VPusdGsggdAc(G2p)uguudTgAfuauuaucscsu	3141	AGGAUAAUAUCAAACACGUCCCG	3211
AD-1397266.2	asusaau(Ahd)ucAfAfAfcacgucccgaL96	3072	VPusdCsggdGadCgugudTuGfauauuauscsc	3142	GGAUAAUAUCAAACACGUCCCGG	3212
AD-1423301.1	usasaua(Uhd)caAfAfCfacgucccggaL96	3073	VPusdCscgdGg(Agn)cgugdTuUfgauauuasusc	3143	GAUAAUAUCAAACACGUCCCGGG	3213
AD-1397268.2	asasuau(Chd)aaAfCfAfcgucccgggaL96	3074	VPusdCsccdGgdGacgudGuUfugauauusasu	3144	AUAAUAUCAAACACGUCCCGGGA	3214
AD-1423302.1	asusauc(Ahd)aaCfAfCfgucccgggaaL96	3075	VPusdTsccdCg(G2p)gacgdTgUfuugauaususa	3145	UAAUAUCAAACACGUCCCGGGAG	3215
AD-1397270.2	usasuca(Ahd)acAfCfGfucccgggagaL96	3076	VPusdCsucdCcdGggacdGuGfuuugauasusu	3146	AAUAUCAAACACGUCCCGGGAGG	3216

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397271.2	asuscaa(Ahd)caCfGfUfcccgggaggaL96	3077	VPusdCscudCcdCgggadCgUfguuugausasu	3147	AUAUCAAACACGUCCCGGGAGGC	3217
AD-1423303.1	uscsaaa(Chd)acGfUfCfccgggaggcaL96	3078	VPusdGsccdTc(C2p)cgggdAcGfuguuugasusa	3148	UAUCAAACACGUCCCGGGAGGCG	3218
AD-1423304.1	csasaac(Ahd)cgUfCfCfcgggaggcgaL96	3079	VPusdCsgcdCu(C2p)ccggdGaCfguguuugsasu	3149	AUCAAACACGUCCCGGGAGGCGG	3219
AD-1423305.1	asasaca(Chd)guCfCfCfgggaggcggaL96	3080	VPusdCscgdCc(Tgn)cccgdGgAfcguguuusgsa	3150	UCAAACACGUCCCGGGAGGCGGC	3220
AD-1423306.1	asascac(Ghd)ucCfCfGfggaggcggcaL96	3081	VPusdGsccdGc(C2p)ucccdGgGfacguguususg	3151	CAAACACGUCCCGGGAGGCGGCA	3221
AD-1397277.2	csascgu(Chd)ccGfGfGfaggcggcagaL96	3082	VPusdCsugdCcdGccucdCcGfggacgugsusu	3152	AACACGUCCCGGGAGGCGGCAGU	3222

Таблица 24. Скрининги разовой дозы MAPT в клетках BE(2)C - Скрининги 5-8

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО
AD-1397070.1	29	4	37	18	76	4
AD-1397070.2	35	2	48	6	45	7
AD-1397071.1	28	6	44	9	84	10
AD-1397071.2	41	6	54	12	50	5
AD-1397072.1	12	3	16	2	44	3
AD-1397072.2	19	3	24	7	25	8
AD-1397073.1	20	10	26	4	79	4
AD-1397073.2	25	2	30	5	30	5

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО
AD-1397074.1	52	14	55	12	93	16
AD-1397074.2	53	4	73	17	67	17
AD-1397075.1	47	10	59	25	80	4
AD-1397075.2	56	5	63	9	48	4
AD-1397076.1	16	6	29	10	65	5
AD-1397076.2	21	4	29	3	39	5
AD-1397077.1	17	6	24	5	79	13
AD-1397077.2	20	2	33	5	44	7
AD-1397078.1	22	5	28	7	75	13
AD-1397078.2	34	8	36	8	52	16
AD-1397250.1	75	10	69	11	76	18
AD-1397251.1	15	3	37	21	24	8
AD-1397252.1	24	6	24	7	35	12
AD-1397253.1	31	5	56	5	69	23
AD-1397254.1	40	8	41	2	49	9
AD-1397255.1	36	17	40	17	49	10
AD-1397256.1	53	7	65	11	75	15
AD-1397257.1	19	5	25	11	30	18
AD-1397258.1	17	2	24	6	32	11
AD-1397259.1	22	6	26	3	32	9
AD-1397260.1	41	11	54	10	75	11
AD-1397261.1	35	12	34	13	65	19
AD-1397262.1	34	16	44	19	45	10
AD-1397263.1	23	4	29	4	86	23
AD-1397264.1	27	7	26	3	58	15
AD-1397265.1	52	13	56	13	85	11
AD-1423242.1	130	30	96	27	84	15
AD-1423243.1	76	17	89	20	90	20
AD-1423244.1	85	8	90	26	90	10
AD-1423245.1	86	23	79	15	86	9

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО
AD-1423246.1	83	8	85	27	83	10
AD-1423247.1	81	16	97	25	94	9
AD-1423248.1	90	21	84	24	91	16
AD-1423249.1	83	13	97	25	92	21
AD-1423250.1	88	19	85	24	92	11
AD-1423251.1	78	9	93	24	92	19
AD-1423252.1	81	14	94	22	94	20
AD-1423253.1	75	13	88	15	105	16
AD-1423254.1	90	10	104	27	97	20
AD-1423255.1	75	7	96	30	89	16
AD-1423256.1	130	34	126	33	149	34
AD-1423257.1	105	21	104	28	90	12
AD-1423258.1	89	19	105	33	89	20
AD-1423259.1	69	14	78	13	84	18
AD-1423260.1	78	10	93	27	86	17
AD-1423261.1	110	23	112	22	116	28
AD-1423262.1	115	39	117	37	94	22
AD-1423263.1	84	20	93	23	97	18
AD-1423264.1	97	25	95	20	98	23
AD-1423265.1	85	25	100	31	94	18
AD-1423266.1	95	15	107	29	95	21
AD-1423267.1	101	17	106	23	104	22
AD-1423268.1	102	29	115	30	110	23
AD-1423269.1	87	15	110	25	97	27
AD-1423270.1	117	36	133	31	118	36
AD-1423271.1	127	30	143	41	103	26
AD-1423272.1	98	26	89	23	109	28
AD-1423273.1	74	15	89	20	91	15
AD-1423274.1	89	12	92	20	98	17
AD-1423275.1	79	10	88	17	97	21

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО
AD-1423276.1	92	20	102	13	120	27
AD-1423277.1	85	11	120	24	129	35
AD-1423278.1	38	7	79	10	114	21
AD-1423279.1	41	8	78	11	115	15
AD-1423280.1	89	21	96	28	99	23
AD-1423281.1	79	15	96	19	94	15
AD-1423282.1	79	13	86	12	103	18
AD-1423283.1	47	6	76	15	97	17
AD-1423284.1	62	8	91	17	113	18
AD-1423285.1	98	20	110	23	125	25
AD-1423286.1	121	28	133	27	152	16
AD-1423287.1	105	21	97	24	125	28
AD-1423288.1	86	17	89	14	92	11
AD-1423289.1	47	6	69	13	95	18
AD-1423290.1	91	18	89	25	99	23
AD-1423291.1	86	16	88	15	101	27
AD-1423292.1	110	22	109	18	130	29
AD-1423293.1	123	23	105	24	139	30
AD-1423294.1	159	19	132	22	130	33
AD-1423295.1	97	27	89	21	91	20
AD-1423296.1	75	13	89	22	83	7
AD-1423297.1	72	10	86	15	89	14
AD-1423298.1	69	10	91	20	84	6
AD-1423299.1	96	28	84	21	108	27
AD-1423300.1	93	24	93	19	105	24
AD-1397266.1	70		82	22	91	32
AD-1397266.2	94	10	104	16	113	21
AD-1397267.1	89	27	107	41	113	33
AD-1423301.1	131	18	112	27	135	33
AD-1397268.1	133	45	98	34	116	39

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО
AD-1397268.2	87	17	95	20	108	20
AD-1397269.1	104	49	115	42	128	34
AD-1423302.1	85	13	98	19	102	13
AD-1397270.1	86	12	103	35	112	25
AD-1397270.2	99	19	94	19	92	19
AD-1397271.1	110	30	89	31	124	42
AD-1397271.2	84	16	106	25	108	18
AD-1397272.1	91	7	86	24	95	28
AD-1423303.1	93	18	111	24	102	16
AD-1397273.1	102	15	101	24	87	12
AD-1423304.1	108	24	124	32	123	23
AD-1397274.1	86	7	90	14	119	19
AD-1423305.1	114	19	135	14	136	16
AD-1397275.1	109	36	107	29	124	8
AD-1423306.1	72	10	95	26	82	13
AD-1397276.1	128	42	135	27	142	22
AD-1397277.1	137	29	117	30	131	17
AD-1397277.2	76	16	81	13	80	8
AD-1397278.1	166	21	156	33	167	24
AD-1397279.1	99	36	92	27	105	27
AD-1397280.1	99	21	80	13	87	6
AD-1397281.1	100	14	89	29	88	29
AD-1397282.1	104	25	99	17	80	19
AD-1397283.1	118	18	115	35	122	7
AD-1397284.1	120	24	118	37	133	20
AD-1397285.1	175	25	161	32	151	37
AD-1397286.1	130	43	130	27	128	14
AD-1397287.1	79	11	72	20	91	19
AD-1397079.1	25	5	37	12	85	22
AD-1397079.2	34	6	46	17	58	12

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО
AD-1397288.1	48	10	60	16	66	9
AD-1397289.1	57	16	46	10	52	12
AD-1397290.1	44	11	57	15	76	13
AD-1397080.1	12	5	14	3	77	12
AD-1397080.2	23	9	34	8	35	9
AD-1397291.1	33	5	46	14	61	11
AD-1397292.1	65	7	74	17	66	14
AD-1397293.1	17	3	20	4	22	3
AD-1397294.1	21	7	31	10	32	6
AD-1397081.1	14	4	19	7	67	15
AD-1397081.2	22	4	26	5	25	5
AD-1397295.1	18	4	34	10	40	10
AD-1397082.1	25	9	38	8	86	4
AD-1397082.2	49	13	50	12	62	20
AD-1397083.1	15	4	26	16	80	2
AD-1397083.2	31	6	50	7	63	20
AD-1397296.1	52	11	68	22	87	9
AD-1397297.1	28	8	42	9	60	13
AD-1397298.1	19	5	25	3	20	3
AD-1397299.1	18	5	27	5	34	9
AD-1397300.1	73	28	89	15	87	14
AD-1397301.1	51	12	49	15	61	19
AD-1397302.1	42	7	47	6	57	17
AD-1397084.1	18	6	26	4	100	20
AD-1397085.1	16	5	27	10	79	6
AD-1397086.1	65	12	62	16	85	5
AD-1397303.1	45	8	72	11	89	24
AD-1397087.1	18	5	31	7	90	11
AD-1397087.2	23	6	36	3	49	16
AD-1397304.1	33	3	36	6	38	2

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО
AD-1397305.1	75	21	69	5	61	5
AD-1397306.1	28	6	41	3	44	10
AD-1397307.1	32	8	33	3	50	15
AD-1397308.1	33	7	44	10	51	14
AD-1397309.1	84	16	83	29	92	30
AD-1397310.1	37	11	39	11	54	18
AD-1397311.1	63	18	64	10	60	11
AD-1397312.1	59	4	56	10	58	16
AD-1397313.1	72	11	55	5	60	16
AD-1397314.1	75	7	68	9	58	10
AD-1397315.1	30	11	40	8	52	22
AD-1397316.1	70	13	74	22	86	19
AD-1397317.1	111	4	130	12	99	32
AD-1397318.1	39	6	65	21	60	9
AD-1397319.1	43	29	37	7	42	6
AD-1397320.1	68	12	77	21	59	13
AD-1397321.1	81	17	74	18	63	14
AD-1397322.1	53	10	57	8	67	13
AD-1397088.1	11	3	13	2	62	2
AD-1397089.1	19	5	27	7	110	29
AD-1397090.1	54	15	42	13	73	15
AD-1397091.1	42	9	43	8	89	29
AD-1397092.1	41	12	44	11	105	2
AD-1397093.1	37	8	49	19	102	25
AD-1397094.1	43	9	40	14	74	6
AD-1397095.1	54	13	46	15	83	5
AD-1397096.1	54	13	63	27	84	13
AD-1397097.1	59	17	58	23	117	28
AD-1397098.1	52	15	44	16	96	23
AD-1397099.1	51	14	48	16	107	31

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО
AD-1397101.1	50	12	39	7	73	11
AD-1397102.1	52	13	47	16	78	5
AD-1397103.1	56	16	54	22	92	16
AD-1397104.1	68	22	69	31	92	10
AD-1397105.1	72	20	68	33	111	18
AD-1397106.1	82	25	84	37	97	12
AD-1397107.1	75	28	78	38	86	4
AD-1397108.1	52	19	59	38	95	24
AD-1397109.1	48	2	45	24	81	11
AD-1397110.1	51	3	40	18	79	3
AD-1397111.1	63	6	63	35	98	8
AD-1397112.1	57	13	57	29	114	23
AD-1397113.1	57	5	59	36	113	19
AD-1397114.1	58	15	81	51	134	14
AD-1397115.1	80	15	85	33	121	17
AD-1397116.1	65	16	63	26	82	11
AD-1397117.1	57	17	54	16	100	14
AD-1397118.1	64	15	68	24	98	21
AD-1397119.1	71	25	85	35	103	24
AD-1397120.1	73	20	75	32	118	28
AD-1397121.1	82	25	99	39	119	19
AD-1397122.1	81	24	89	28	156	17
AD-1397123.1	83	22	57	10	104	24
AD-1397124.1	73	20	59	16	89	5
AD-1397125.1	46	6	49	15	94	13
AD-1397126.1	55	13	46	12	81	2
AD-1397127.1	63	16	49	9	95	14
AD-1397128.1	78	22	56	25	87	13
AD-1397129.1	79	20	73	28	118	24
AD-1397130.1	86	29	81	42	116	24

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО
AD-1397131.1	62	17	49	15	86	12
AD-1397132.1	46	10	42	18	73	8
AD-1397133.1	66	19	41	11	64	5
AD-1397134.1	47	12	51	16	83	12
AD-1397135.1	53	15	42	10	92	20
AD-1397136.1	54	16	52	13	106	30
AD-1397137.1	65	17	65	24	84	11
AD-1397138.1	39	10	33	7	62	15
AD-1397139.1	39	7	33	9	56	4
AD-1397140.1	44	13	57	23	79	31
AD-1397141.1	43	8	101	29	119	
AD-1397142.1	49	15	39	13	59	6
AD-1397143.1	45	14	38	14	52	3
AD-1397144.1	49	16	60	23	61	1
AD-1397145.1	50	14	36	11	52	2
AD-1397146.1	45	12	34	6	57	7
AD-1397147.1	42	13	38	14	61	1
AD-1397148.1	38	8	31	8	47	5
AD-1397149.1	42	13	37	14	54	3
AD-1397150.1	46	12	43	16	52	6
AD-1397151.1	52	16	57	29	80	13
AD-1397152.1	63	19	57	28	53	6
AD-1397153.1	43	12	37	13	79	9
AD-1397154.1	41	13	35	13	51	7
AD-1397155.1	39	10	30	5	50	4
AD-1397156.1	43	8	37	9	66	10
AD-1397157.1	50	17	35	6	64	4
AD-1397158.1	51	14	41	16	57	8
AD-1397159.1	50	12	41	17	62	11
AD-1397160.1	55	12	54	10	61	7

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО
AD-1397161.1	63	17	53	7	66	13
AD-1397162.1	52	11	53	11	56	4
AD-1397163.1	57	20	58	16	51	4
AD-1397164.1	60	21	45	4	57	5
AD-1397165.1	57	13	52	8	54	6
AD-1397166.1	44	6	46	6	52	7
AD-1397167.1	55	7	54	8	62	11
AD-1397168.1	57	17	55	10	65	15
AD-1397169.1	54	11	53	9	65	9
AD-1397170.1	63	13	58	13	77	17
AD-1397171.1	63	17	59	14	64	15
AD-1397172.1	61	20	53	10	57	7
AD-1397173.1	59	23	50	5	54	6
AD-1397174.1	51	8	57	18	82	13
AD-1397175.1	54	10	55	9	66	7
AD-1397176.1	52	7	54	11	71	19
AD-1397177.1	81	14	80	13	86	13
AD-1397178.1	76	10	76	8	85	6
AD-1397179.1	63	11	81	12	107	29
AD-1397180.1	68	16	93	30	134	37
AD-1397181.1	71	11	63	9	79	12
AD-1397182.1	64	16	65	12	91	18
AD-1397183.1	59	13	61	14	76	19
AD-1397184.1	53	10	56	8	76	11
AD-1397185.1	43	11	51	7	76	14
AD-1397186.1	77	23	63	12	82	19
AD-1397187.1	67	9	63	10	86	20
AD-1397188.1	70	21	72	25	80	20
AD-1397189.1	64	17	70	21	93	25
AD-1397190.1	47	17	55	11	69	11

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО	Ср. % оставшейся мРНК MAPT	СО
AD-1397191.1	58	10	58	10	75	11
AD-1397192.1	65	13	72	10	89	10
AD-1397193.1	69	19	71	10	87	15
AD-1397194.1	93	22	91	16	102	11
AD-1397195.1	84	26	71	16	117	26
AD-1397196.1	80	22	77	16	100	18
AD-1397197.1	91	13	101	21	146	35
AD-1397198.1	59	12	70	17	101	25
AD-1397199.1	56	8	57	8	79	13
AD-1397200.1	64	8	58	6	68	9
AD-1397201.1	57	8	51	8	64	11
AD-1397202.1	72	17	63	14	82	22
AD-1397203.1	69	22	62	11	86	19
AD-1397204.1	84	24	74	23	129	23
AD-1397205.1	82	16	82	16	123	17
AD-1397206.1	57	15	55	10	62	12
AD-1397207.1	56	9	64	10	88	13
AD-1397208.1	58	10	53	6	70	6
AD-1397209.1	58	11	60	10	75	12
AD-1397210.1	64	12	66	17	85	11
AD-1397211.1	71	17	73	17	90	24
AD-1397212.1	71	15	72	16	97	10
AD-1397213.1	56	19	52	10	73	20
AD-1397214.1	49	9	49	4	67	11
AD-1397215.1	51	8	56	13	68	11
AD-1397216.1	66	6	75	11	92	12
AD-1397217.1	71	9	81	17	98	15
AD-1397218.1	80	24	87	17	104	17
AD-1397219.1	61	19	71	13	98	18
AD-1397220.1	76	19	76	17	107	18

	Доза 10 нМ		Доза 1 нМ		Доза 0,1 нМ	
Дуплекс	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО	Ср. % оставшейся мРНК МАРТ	СО
AD-1397221.1	54	12	62	15	79	16
AD-1397222.1	52	11	55	12	75	12
AD-1397223.1	58	12	63	16	84	19
AD-1397224.1	60	11	58	10	68	10
AD-1397225.1	61	15	55	11	68	11
AD-1397226.1	61	17	64	14	72	19
AD-1397227.1	66	15	72	16	84	22
AD-1397228.1	47	7	53	6	62	12
AD-1397229.1	49	9	48	8	53	4
AD-1397230.1	65	25	51	9	61	10
AD-1397231.1	67	26	57	16	61	5
AD-1397232.1	59	25	61	9	75	16
AD-1397233.1	61	15	66	17	93	27
AD-1397234.1	64	17	71	19	88	18
AD-1397235.1	61	19	56	11	90	23
AD-1397236.1	47	11	49	7	57	6
AD-1397237.1	45	9	48	4	61	9
AD-1397238.1	46	7	48	9	51	4
AD-1397239.1	49	10	47	7	55	3
AD-1397240.1	49	11	48	10	68	18
AD-1397241.1	66	23	57	13	72	12
AD-1397242.1	64	15	69	17	91	22
AD-1397243.1	65	28	62	14	78	19
AD-1397244.1	52	20	42	5	64	31
AD-1397245.1	55	12	50	10	66	12
AD-1397246.1	46	12	49	10	54	8
AD-1397247.1	45	10	42	5	47	8
AD-1397248.1	52	13	50	10	55	11
AD-1397249.1	56	13	52	12	58	8

Таблица 25. Не модифицированные последовательности смысловой и

антисмысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 9

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник**	**Диапазон**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник**	**Диапазон**
AD-397167.1	UGGAAAUAAAGUUAUUACUCA	3223	NM_001038609.2_5354-5374_s	5354-5374	UGAGUAAUAACUUUAUUUCCAAA	3252	NM_001038609.2_5352-5374_as	5352-5374
AD-393758.4	AGUGUGCAAAUAGUCUACAAA	3224	NM_001038609.2_1065-1085_G21U_s	1065-1085	UUUGUAGACUAUUUGCACACUGC	3253	NM_001038609.2_1063-1085_C1A_as	1063-1085
AD-1397080.3	UGCAAAUAGUCUACAAACCAA	3225	NM_005910.6	1067-1087	UUGGTUTGUAGACUAUUUGCACA	3254	NM_005910.6	1065-1087
AD-1397293.2	AAAUAGUCUACAAACCAGUUA	3226	NM_005910.6	1070-1090	UAACTGGUUUGUAGACUAUUUGC	3255	NM_005910.6	1068-1090
AD-1397294.2	AAUAGUCUACAAACCAGUUGA	3227	NM_005910.6	1071-1091	UCAACUGGUUUGUAGACUAUUUG	3256	NM_005910.6	1069-1091
AD-1397081.3	AUAGUCUACAAACCAGUUGAA	3228	NM_005910.6	1072-1092	UUCAACTGGUUUGUAGACUAUUU	3257	NM_005910.6	1070-1092
AD-1397083.3	GUCUACAAACCAGUUGACCUA	3229	NM_005910.6	1075-1095	UAGGTCAACUGGUUUGUAGACUA	3258	NM_005910.6	1073-1095
AD-1397298.2	UACAAACCAGUUGACCUGAGA	3230	NM_005910.6	1078-1098	UCUCAGGUCAACUGGUUUGUAGA	3259	NM_005910.6	1076-1098
AD-1397299.2	ACAAACCAGUUGACCUGAGCA	3231	NM_005910.6	1079-1099	UGCUCAGGUCAACUGGUUUGUAG	3260	NM_005910.6	1077-1099

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Источник	Диапазон	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Источник	Диапазон
AD-1397084.2	AGGCAACAUCCAUCAUAAACA	3232	NM_005910.6	1125-1145	UGUUTATGAUGGAUGUUGCCUAA	3261	NM_005910.6	1123-1145
AD-1397085.2	GGCAACAUCCAUCAUAAACCA	3233	NM_005910.6	1126-1146	UGGUTUAUGAUGGAUGUUGCCUA	3262	NM_005910.6	1124-1146
AD-1397087.3	AACAUCCAUCAUAAACCAGGA	3234	NM_005910.6	1129-1149	UCCUGGTUUAUGAUGGAUGUUGC	3263	NM_005910.6	1127-1149
AD-1397306.2	AUCCAUCAUAAACCAGGAGGA	3235	NM_005910.6	1132-1152	UCCUCCTGGUUTAUGAUGGAUGU	3264	NM_005910.6	1130-1152
AD-1397307.2	UCCAUCAUAAACCAGGAGGUA	3236	NM_005910.6	1133-1153	UACCTCCUGGUUUAUGAUGGAUG	3265	NM_005910.6	1131-1153
AD-1397308.2	CCAUCAUAAACCAGGAGGUGA	3237	NM_005910.6	1134-1154	UCACCUCCUGGTUUAUGAUGGAU	3266	NM_005910.6	1132-1154
AD-1397088.2	AUCUGAGAAGCUUGACUUCAA	3238	NM_005910.6	1170-1190	UUGAAGTCAAGCUUCUCAGAUUU	3267	NM_005910.6	1168-1190
AD-523565.1	CGCAUGGUCAGUAAAAGCAAA	3239	NM_016841.4_524-544_A21U_s	524-544	UUUGCUUUUACUGACCAUGCGAG	3268	NM_016841.4_522-544_U1A_as	522-544
AD-1397072.3	GUGACCCAAGCUCGCAUGGUA	3240	NM_005910.6	514-534	UACCAUGCGAGCUUGGGUCACGU	3269	NM_005910.6	512-534
AD-	UGACCCAAGCU	324	NM_00591	515-535	UGACCATGCG	327	NM_00591	513-535

Имя дуплекса	**Смысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник**	**Диапазон**	**Антисмысловая последовательность 5’-3’**	**SEQ ID NO:**	**Источник**	**Диапазон**
1397073.3	CGCAUGGUCA	1	0.6		AGCUUGGGUCACG	0	0.6	
AD-1397076.3	CCCAAGCUCGCAUGGUCAGUA	3242	NM_005910.6	518-538	UACUGACCAUGCGAGCUUGGGUC	3271	NM_005910.6	516-538
AD-1397077.3	CCAAGCUCGCAUGGUCAGUAA	3243	NM_005910.6	519-539	UUACUGACCAUGCGAGCUUGGGU	3272	NM_005910.6	517-539
AD-1397078.3	CAAGCUCGCAUGGUCAGUAAA	3244	NM_005910.6	520-540	UUUACUGACCAUGCGAGCUUGGG	3273	NM_005910.6	518-540
AD-1397252.2	GCUCGCAUGGUCAGUAAAAGA	3245	NM_005910.6	523-543	UCUUTUACUGACCAUGCGAGCUU	3274	NM_005910.6	521-543
AD-1397257.2	CAUGGUCAGUAAAAGCAAAGA	3246	NM_005910.6	528-548	UCUUTGCUUUUACUGACCAUGCG	3275	NM_005910.6	526-548
AD-1397258.2	AUGGUCAGUAAAAGCAAAGAA	3247	NM_005910.6	529-549	UUCUTUGCUUUUACUGACCAUGC	3276	NM_005910.6	527-549
AD-1397259.2	UGGUCAGUAAAAGCAAAGACA	3248	NM_005910.6	530-550	UGUCTUTGCUUUUACUGACCAUG	3277	NM_005910.6	528-550
AD-1397263.2	CAGUAAAAGCAAAGACGGGAA	3249	NM_005910.6	534-554	UTCCCGTCUUUGCUUUUACUGAC	3278	NM_005910.6	532-554
AD-1397264.2	AGUAAAAGCAAAGACGGGACA	3250	NM_005910.6	535-555	UGUCCCGUCUUUGCUUUUACUGA	3279	NM_005910.6	533-555

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник	Диапазон	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Источник	Диапазон
AD-1397309.2	CAUCAUAAACCAGGAGGUGGA	3251	NM_005910.6	1135-1155	UCCACCTCCUGGUUUAUGAUGGA	3280	NM_005910.6	1133-1155

Таблица 26. Модифицированные последовательности смысловой и антимысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 9

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-397167.1	usgsgaaaUfaAfAfGfuuauuacucaL96	3281	VPusGfsaguAfaUfAfacuuUfaUfuuccasasa	3310	UUUGGAAAUAAAGUUAUUACUCU	3339
AD-393758.4	asgsugugCfaAfAfUfagucuacaaaL96	3282	VPusUfsuguAfgAfCfuauuUfgCfacacusgsc	3311	GCAGUGUGCAAAUAGUCUACAAG	3340
AD-1397080.3	usgscaa(Ahd)uaGfUfCfuacaaaccaaL96	3283	VPusUfsggdTu(Tgn)guagacUfaUfuugcascsa	3312	UGUGCAAAUAGUCUACAAACCAG	3341
AD-1397293.2	asasaua(Ghd)ucUfAfCfaaaccaguuaL96	3284	VPusAfsacdTg(G2p)uuuguaGfaCfuauuusgsc	3313	GCAAAUAGUCUACAAACCAGUUG	3342
AD-1397294.2	asasuag(Uhd)cuAfCfAfaaccaguugaL96	3285	VPusdCsaadCudGguuudGuAfgacuauususg	3314	CAAAUAGUCUACAAACCAGUUGA	3343
AD-1397081.3	asusagu(Chd)uaCfAfAfaccaguugaaL96	3286	VPusUfscadAc(Tgn)gguuugUfaGfacuaususu	3315	AAAUAGUCUACAAACCAGUUGAC	3344
AD-1397083.3	gsuscua(Chd)aaAfCfCfaguugaccuaL96	3287	VPusAfsggdTc(Agn)acugguUfuGfuagacsusa	3316	UAGUCUACAAACCAGUUGACCUG	3345

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397298.2	usascaa(Ahd)ccAfGfUfugaccugagaL96	3288	VPusCfsucdAg(G2p)ucaacuGfgUfuuguasgsa	3317	UCUACAAACCAGUUGACCUGAGC	3346
AD-1397299.2	ascsaaa(Chd)caGfUfUfgaccugagcaL96	3289	VPusGfscudCa(G2p)gucaacUfgGfuuugusasg	3318	CUACAAACCAGUUGACCUGAGCA	3347
AD-1397084.2	asgsgca(Ahd)caUfCfCfaucauaaacaL96	3290	VPusGfsuudTa(Tgn)gauggaUfgUfugccusasa	3319	UUAGGCAACAUCCAUCAUAAACC	3348
AD-1397085.2	gsgscaa(Chd)auCfCfAfucauaaaccaL96	3291	VPusGfsgudTu(Agn)ugauggAfuGfuugccsusa	3320	UAGGCAACAUCCAUCAUAAACCA	3349
AD-1397087.3	asascau(Chd)caUfCfAfuaaaccaggaL96	3292	VPusCfscudGg(Tgn)uuaugaUfgGfauguusgsc	3321	GCAACAUCCAUCAUAAACCAGGA	3350
AD-1397306.2	asuscca(Uhd)caUfAfAfaccaggaggaL96	3293	VPusdCscudCcdTgguudTaUfgauggausgsu	3322	ACAUCCAUCAUAAACCAGGAGGU	3351
AD-1397307.2	uscscau(Chd)auAfAfAfccaggagguaL96	3294	VPusAfsccdTc(C2p)ugguuuAfuGfauggasusg	3323	CAUCCAUCAUAAACCAGGAGGUG	3352
AD-1397308.2	cscsauc(Ahd)uaAfAfCfcaggaggugaL96	3295	VPusdCsacdCudCcuggdTuUfaugauggsasu	3324	AUCCAUCAUAAACCAGGAGGUGG	3353
AD-1397088.2	asuscug(Ahd)gaAfGfCfuugacuucaaL96	3296	VPusUfsgadAg(Tgn)caagcuUfcUfcagaususu	3325	AAAUCUGAGAAGCUUGACUUCAA	3354
AD-523565.1	csgscaugGfuCfAfGfuaaaagcaaaL96	3297	VPusUfsugcUfuUfUfUfacugAfcCfaugcgsasg	3326	CUCGCAUGGUCAGUAAAAGCAAA	3355

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397072.3	gsusgac(Chd)caAfGfCfucgcaugguaL96	3298	VPusAfsccdAu(G2p)cgagcuUfgGfgucacsgsu	3327	ACGUGACCCAAGCUCGCAUGGUC	3356
AD-1397073.3	usgsacc(Chd)aaGfCfUfcgcauggucaL96	3299	VPusdGsacdCadTgcgadGcUfugggucascsg	3328	CGUGACCCAAGCUCGCAUGGUCA	3357
AD-1397076.3	cscscaa(Ghd)cuCfGfCfauggucaguaL96	3300	VPusAfscudGa(C2p)caugcgAfgCfuugggsusc	3329	GACCCAAGCUCGCAUGGUCAGUA	3358
AD-1397077.3	cscsaag(Chd)ucGfCfAfuggucaguaaL96	3301	VPusUfsacdTg(Agn)ccaugcGfaGfcuuggsgsu	3330	ACCCAAGCUCGCAUGGUCAGUAA	3359
AD-1397078.3	csasagc(Uhd)cgCfAfUfggucaguaaaL96	3302	VPusUfsuadCu(G2p)accaugCfgAfgcuugsgsg	3331	CCCAAGCUCGCAUGGUCAGUAAA	3360
AD-1397252.2	gscsucg(Chd)auGfGfUfcaguaaaagaL96	3303	VPusdCsuudTudAcugadCcAfugcgagcsusu	3332	AAGCUCGCAUGGUCAGUAAAAGC	3361
AD-1397257.2	csasugg(Uhd)caGfUfAfaaagcaaagaL96	3304	VPusCfsuudTg(C2p)uuuuacUfgAfccaugscsg	3333	CGCAUGGUCAGUAAAAGCAAAGA	3362
AD-1397258.2	asusggu(Chd)agUfAfAfafaagcaaagaaL96	3305	VPusUfscudTu(G2p)cuuuuaCfuGfaccausgsc	3334	GCAUGGUCAGUAAAAGCAAAGAC	3363
AD-1397259.2	usgsguc(Ahd)guAfAfAfafagcaaagacaL96	3306	VPusGfsucdTu(Tgn)gcuuuuAfcUfgaccasusg	3335	CAUGGUCAGUAAAAGCAAAGACG	3364
AD-1397263.2	csasgua(Ahd)aaGfCfAfaagacgggaaL96	3307	VPusdTsccdCgdTcuudGcUfuuuacugsasc	3336	GUCAGUAAAAGCAAAGACGGGAC	3365

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1397264.2	asgsuaa(Ahd)agCfAfAfagacgggacaL96	3308	VPusGfsucdCc(G2p)ucuuugCfuUfuuacusgsa	3337	UCAGUAAAAGCAAAGACGGGACU	3366
AD-1397309.2	csasuca(Uhd)aaAfCfCfaggagguggaL96	3309	VPusdCscadCcdTccugdGuUfuaugaugsgsa	3338	UCCAUCAUAAACCAGGAGGUGGC	3367

Таблица 27. Не модифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепи MAPT дцРНК агентов - Скрининг 10

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1566238	ACGUGACCCAAGCUCGCAUGA	3368	512-532	UCAUGCGAGCUUGGGUCACGUGA	3457	510-532
AD-1566239	CGUGACCCAAGCUCGCAUGGA	3369	513-533	UCCAUGCGAGCUUGGGUCACGUG	3458	511-533
AD-1566240	GUGACCCAAGCUCGCAUGGUA	3370	514-534	UACCAUGCGAGCUUGGGUCACGU	3459	512-534
AD-1566241	UGACCCAAGCUCGCAUGGUCA	3371	515-535	UGACCAUGCGAGCUUGGGUCACG	3460	513-535
AD-1566242	GACCCAAGCUCGCAUGGUCAA	3372	516-536	UUGACCAUGCGAGCUUGGGUCAC	3461	514-536
AD-1566243	ACCCAAGCUCGCAUGGUCAGA	3373	517-537	UCUGACCAUGCGAGCUUGGGUCA	3462	515-537
AD-1566244	CCCAAGCUCGCAUGGUCAGUA	3374	518-538	UACUGACCAUGCGAGCUUGGGUC	3463	516-538
AD-1566245	CCAAGCUCGCAUGGUCAGUAA	3375	519-539	UUACUGACCAUGCGAGCUUGGGU	3464	517-539
AD-1566246	CAAGCUCGCAUGGUCAGUAAA	3376	520-540	UUUACUGACCAUGCGAGCUUGGG	3465	518-540
AD-1091965	AGCUCGCAUGGUCAGUAAAAA	3377	522-542	UUUUUACUGACCAUGCGAGCUUG	3466	520-542

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1566248	GCUCGCAUGGUCAGUAAAAGA	3378	523-543	UCUUUUACUGACCAUGCGAGCUU	3467	521-543
AD-1566249	CUCGCAUGGUCAGUAAAAGCA	3379	524-544	UGCUUUUACUGACCAUGCGAGCU	3468	522-544
AD-1566250	UCGCAUGGUCAGUAAAAGCAA	3380	525-545	UUGCUUUUACUGACCAUGCGAGC	3469	523-545
AD-1091966	CGCAUGGUCAGUAAAAGCAAA	3381	526-546	UUUGCUUUUACUGACCAUGCGAG	3470	524-546
AD-1566251	GCAUGGUCAGUAAAAGCAAAA	3382	527-547	UUUUGCUUUUACUGACCAUGCGA	3471	525-547
AD-1566252	CAUGGUCAGUAAAAGCAAAGA	3383	528-548	UCUUUGCUUUUACUGACCAUGCG	3472	526-548
AD-1566253	AUGGUCAGUAAAAGCAAAGAA	3384	529-549	UUCUUUGCUUUUACUGACCAUGC	3473	527-549
AD-1566254	UGGUCAGUAAAAGCAAAGACA	3385	530-550	UGUCUUUGCUUUUACUGACCAUG	3474	528-550
AD-1566255	GGUCAGUAAAAGCAAAGACGA	3386	531-551	UCGUCUUUGCUUUUACUGACCAU	3475	529-551
AD-1566256	GUCAGUAAAAGCAAAGACGGA	3387	532-552	UCCGUCUUUGCUUUUACUGACCA	3476	530-552
AD-1566257	UCAGUAAAAGCAAAGACGGGA	3388	533-553	UCCCGUCUUUGCUUUUACUGACC	3477	531-553
AD-1566258	CAGUAAAAGCAAAGACGGGAA	3389	534-554	UUCCCGUCUUUGCUUUUACUGAC	3478	532-554
AD-1566259	AGUAAAAGCAAAGACGGGACA	3390	535-555	UGUCCCGUCUUUGCUUUUACUGA	3479	533-555
AD-692906	AGUGUGCAAAUAGUCUACAAA	3391	1063-1083	UUUGUAGACUAUUUGCACACUGC	3480	1061-1083
AD-1566575	GUGCAAAUAGUCUACAAACCA	3392	1066-1086	UGGUUUGUAGACUAUUUGCACAC	3481	1064-1086

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1566576	UGCAAAUAGUCUACAAACCAA	3393	1067-1087	UUGGUUUGUAGACUAUUUGCACA	3482	1065-1087
AD-1566577	GCAAAUAGUCUACAAACCAGA	3394	1068-1088	UCUGGUUUGUAGACUAUUUGCAC	3483	1066-1088
AD-1566580	AAUAGUCUACAAACCAGUUGA	3395	1071-1091	UCAACUGGUUUGUAGACUAUUUG	3484	1069-1091
AD-1566581	AUAGUCUACAAACCAGUUGAA	3396	1072-1092	UUCAACUGGUUUGUAGACUAUUU	3485	1070-1092
AD-1566582	UAGUCUACAAACCAGUUGACA	3397	1073-1093	UGUCAACUGGUUUGUAGACUAUU	3486	1071-1093
AD-1566583	AGUCUACAAACCAGUUGACCA	3398	1074-1094	UGGUCAACUGGUUUGUAGACUAU	3487	1072-1094
AD-1566584	GUCUACAAACCAGUUGACCUA	3399	1075-1095	UAGGUCAACUGGUUUGUAGACUA	3488	1073-1095
AD-1566586	CUACAAACCAGUUGACCUGAA	3400	1077-1097	UUCAGGUCAACUGGUUUGUAGAC	3489	1075-1097
AD-1566587	UACAAACCAGUUGACCUGAGA	3401	1078-1098	UCUCAGGUCAACUGGUUUGUAGA	3490	1076-1098
AD-1566588	ACAAACCAGUUGACCUGAGCA	3402	1079-1099	UGCUCAGGUCAACUGGUUUGUAG	3491	1077-1099
AD-1566590	AAACCAGUUGACCUGAGCAAA	3403	1081-1101	UUUGCUCAGGUCAACUGGUUUGU	3492	1079-1101
AD-1566591	AACCAGUUGACCUGAGCAAGA	3404	1082-1102	UCUUGCUCAGGUCAACUGGUUUG	3493	1080-1102
AD-1566634	AGGCAACAUCCAUCAUAAACA	3405	1125-1145	UGUUUAUGAUGGAUGUUGCCUAA	3494	1123-1145
AD-1566635	GGCAACAUCCAUCAUAAACCA	3406	1126-1146	UGGUUUAUGAUGGAUGUUGCCUA	3495	1124-1146
AD-1566638	AACAUCCAUCAUAAACCAGGA	3407	1129-1149	UCCUGGUUUAUGAUGGAUGUUGC	3496	1127-1149

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1566639	ACAUCCAUCAUAAACCAGGAA	3408	1130-1150	UUCCUGGUUUAUGAUGGAUGUUG	3497	1128-1150
AD-1566641	AUCCAUCAUAAACCAGGAGGA	3409	1132-1152	UCCUCCUGGUUUAUGAUGGAUGU	3498	1130-1152
AD-1566642	UCCAUCAUAAACCAGGAGGUA	3410	1133-1153	UACCUCCUGGUUUAUGAUGGAUG	3499	1131-1153
AD-1566643	CCAUCAUAAACCAGGAGGUGA	3411	1134-1154	UCACCUCCUGGUUUAUGAUGGAU	3500	1132-1154
AD-1566679	AUCUGAGAAGCUUGACUUCAA	3412	1170-1190	UUGAAGUCAAGCUUCUCAGAUUU	3501	1168-1190
AD-1566861	CAGCAUCGACAUGGUAGACUA	3413	1395-1415	UAGUCUACCAUGUCGAUGCUGCC	3502	1393-1415
AD-1567153	UGGCAGCAACAAAGGAUUUGA	3414	1905-1925	UCAAAUCCUUUGUUGCUGCCACU	3503	1903-1925
AD-1567154	GGCAGCAACAAAGGAUUUGAA	3415	1906-1926	UUCAAAUCCUUUGUUGCUGCCAC	3504	1904-1926
AD-1567157	AGCAACAAAGGAUUUGAAACA	3416	1909-1929	UGUUUCAAAUCCUUUGUUGCUGC	3505	1907-1929
AD-1567159	CAACAAAGGAUUUGAAACUUA	3417	1911-1931	UAAGUUUCAAAUCCUUUGUUGCU	3506	1909-1931
AD-1567160	AACAAAGGAUUUGAAACUUGA	3418	1912-1932	UCAAGUUUCAAAUCCUUUGUUGC	3507	1910-1932
AD-1567161	ACAAAGGAUUUGAAACUUGGA	3419	1913-1933	UCCAAGUUUCAAAUCCUUUGUUG	3508	1911-1933
AD-1567164	AAGGAUUUGAAACUUGGUGUA	3420	1916-1936	UACACCAAGUUUCAAAUCCUUUG	3509	1914-1936
AD-1567167	GAUUUGAAACUUGGUGUGUUA	3421	1919-1939	UAACACACCAAGUUUCAAAUCCU	3510	1917-1939
AD-1567199	GGCAGACGAUGUCAACCUUGA	3422	1951-1971	UCAAGGUUGACAUCGUCUGCCUG	3511	1949-1971

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1567202	AGACGAUGUCAACCUUGUGUA	3423	1954-1974	UACACAAGGUUGACAUCGUCUGC	3512	1952-1974
AD-1567550	GGCUAACCAGUUCUCUUUGUA	3424	2472-2492	UACAAAGAGAACUGGUUAGCCCU	3513	2470-2492
AD-1567554	AACCAGUUCUCUUUGUAAGGA	3425	2476-2496	UCCUUACAAAGAGAACUGGUUAG	3514	2474-2496
AD-1567784	UCUCAGUUCCACUCAUCCAAA	3426	2828-2848	UUUGGAUGAGUGGAACUGAGAGU	3515	2826-2848
AD-1567896	UAGGUGUUUCUGCCUUGUUGA	3427	2943-2963	UCAACAAGGCAGAAACACCUAGG	3516	2941-2963
AD-1567897	AGGUGUUUCUGCCUUGUUGAA	3428	2944-2964	UUCAACAAGGCAGAAACACCUAG	3517	2942-2964
AD-1568105	AGCAGCUGAACAUAUACAUAA	3429	3277-3297	UUAUGUAUAUGUUCAGCUGCUCC	3518	3275-3297
AD-1568108	AGCUGAACAUAUACAUAGAUA	3430	3280-3300	UAUCUAUGUAUAUGUUCAGCUGC	3519	3278-3300
AD-1568109	GCUGAACAUAUACAUAGAUGA	3431	3281-3301	UCAUCUAUGUAUAUGUUCAGCUG	3520	3279-3301
AD-1568139	GAGUUGUAGUUGGAUUUGUCA	3432	3331-3351	UGACAAAUCCAACUACAACUCAA	3521	3329-3351
AD-1568140	AGUUGUAGUUGGAUUUGUCUA	3433	3332-3352	UAGACAAAUCCAACUACAACUCA	3522	3330-3352
AD-1568143	UGUAGUUGGAUUUGUCUGUUA	3434	3335-3355	UAACAGACAAAUCCAACUACAAC	3523	3333-3355
AD-1568144	GUAGUUGGAUUUGUCUGUUUA	3435	3336-3356	UAAACAGACAAAUCCAACUACAA	3524	3334-3356
AD-1568148	UUGGAUUUGUCUGUUUAUGCA	3436	3340-3360	UGCAUAAACAGACAAAUCCAACU	3525	3338-3360
AD-1568150	GGAUUUGUCUGUUUAUGCUUA	3437	3342-3362	UAAGCAUAAACAGACAAAUCCAA	3526	3340-3362

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1568151	GAUUUGUCUGUUUAUGCUUGA	3438	3343-3363	UCAAGCAUAAACAGACAAAUCCA	3527	3341-3363
AD-1568152	AUUUGUCUGUUUAUGCUUGGA	3439	3344-3364	UCCAAGCAUAAACAGACAAAUCC	3528	3342-3364
AD-1568153	UUUGUCUGUUUAUGCUUGGAA	3440	3345-3365	UUCCAAGCAUAAACAGACAAAUC	3529	3343-3365
AD-1568154	UUGUCUGUUUAUGCUUGGAUA	3441	3346-3366	UAUCCAAGCAUAAACAGACAAAU	3530	3344-3366
AD-1568158	CUGUUUAUGCUUGGAUUCACA	3442	3350-3370	UGUGAAUCCAAGCAUAAACAGAC	3531	3348-3370
AD-1568161	UUUAUGCUUGGAUUCACCAGA	3443	3353-3373	UCUGGUGAAUCCAAGCAUAAACA	3532	3351-3373
AD-1568172	AUUCACCAGAGUGACUAUGAA	3444	3364-3384	UUCAUAGUCACUCUGGUGAAUCC	3533	3362-3384
AD-1568174	UCACCAGAGUGACUAUGAUAA	3445	3366-3386	UUAUCAUAGUCACUCUGGUGAAU	3534	3364-3386
AD-1568175	CACCAGAGUGACUAUGAUAGA	3446	3367-3387	UCUAUCAUAGUCACUCUGGUGAA	3535	3365-3387
AD-692908	ACCAGAGUGACUAUGAUAGUA	3447	3368-3388	UACUAUCAUAGUCACUCUGGUGA	3536	3366-3388
AD-1568176	CCAGAGUGACUAUGAUAGUGA	3448	3369-3389	UCACUAUCAUAGUCACUCUGGUG	3537	3367-3389
AD-1569830	ACAUGAAAUCAUCUUAGCUUA	3449	5509-5529	UAAGCUAAGAUGAUUUCAUGUCC	3538	5507-5529
AD-1569832	AUGAAAUCAUCUUAGCUUAGA	3450	5511-5531	UCUAAGCUAAGAUGAUUUCAUGU	3539	5509-5531
AD-1569834	GAAAUCAUCUUAGCUUAGCUA	3451	5513-5533	UAGCUAAGCUAAGAUGAUUUCAU	3540	5511-5533
AD-1569835	AAAUCAUCUUAGCUUAGCUUA	3452	5514-5534	UAAGCUAAGCUAAGAUGAUUUCA	3541	5512-5534

Имя дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_005910.6
AD-1569862	GUGAAUGUCUAUAUAGUGUAA	3453	5541-5561	UUACACUAUAUAGACAUUCACAG	3542	5539-5561
AD-1569872	AUAUAGUGUAUUGUGUGUUUA	3454	5551-5571	UAAACACACAAUACACUAUAUAG	3543	5549-5571
AD-1569890	CAAAUGAUUUACACUGACUGA	3455	5574-5594	UCAGUCAGUGUAAAUCAUUUGUU	3544	5572-5594
AD-1569892	AAUGAUUUACACUGACUGUUA	3456	5576-5596	UAACAGUCAGUGUAAAUCAUUUG	3545	5574-5596

Таблица 28. Модифицированные последовательности смысловой и антимысловой цепи МАРТ дцРНК агентов - Скрининг 10

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-1566238	ascsgug(Ahd)CfcCfAfAfgcucgcausgsa	3546	VPusCfsaugCfgAfGfcuugGfgUfcacgusgsa	3635	UCACGUGACCCAAGCUCGCAUGG	1894
AD-1566239	csgsuga(Chd)CfcAfAfGfcucgcaugsgsa	3547	VPusCfscauGfcGfAfgcuuGfgGfucacgsusg	3636	CACGUGACCCAAGCUCGCAUGGU	1895
AD-1566240	gsusgac(Chd)CfaAfGfCfucgcauggsusa	3548	VPusAfsccaUfgCfGfagcuUfgGfgucacsgsu	3637	ACGUGACCCAAGCUCGCAUGGUC	1896
AD-1566241	usgsacc(Chd)AfaGfCfUfcgcaugguscsa	3549	VPusGfsaccAfuGfCfgagcUfuGfggucascsg	3638	CGUGACCCAAGCUCGCAUGGUCA	1897
AD-1566242	gsasccc(Ahd)AfgCfUfCfgcauggucsasa	3550	VPusUfsgacCfaUfGfcgagCfuUfgggucsasc	3639	GUGACCCAAGCUCGCAUGGUCAG	1898
AD-1566243	ascscca(Ahd)GfcUfCfGfcauggucasgsa	3551	VPusCfsugaCfcAfUfgcgaGfcUfuggguscsa	3640	UGACCCAAGCUCGCAUGGUCAGU	1899

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1566244	cscscaa(Ghd)CfuCfGfCfauggucagsusa	3552	VPusAfscugAfcCfAfugcgAfgCfuugggsusc	3641	GACCCAAGCUCGCAUGGUCAGUA	1900
AD-1566245	cscsaag(Chd)UfcGfCfAfuggucagusasa	3553	VPusUfsacuGfaCfCfaugcGfaGfcuuggsgsu	3642	ACCCAAGCUCGCAUGGUCAGUAA	1901
AD-1566246	csasagc(Uhd)CfgCfAfUfggucaguasasa	3554	VPusUfsuacUfgAfCfcaugCfgAfgcuugsgsg	3643	CCCAAGCUCGCAUGGUCAGUAAA	1902
AD-1091965	asgscuc(Ghd)CfaUfGfGfucaguaaasasa	3555	VPusUfsuuuAfcUfGfaccaUfgCfgagcususg	3644	CAAGCUCGCAUGGUCAGUAAAG	740
AD-1566248	gscsucg(Chd)AfuGfGfUfcaguaaaasgsa	3556	VPusCfsuuuUfaCfUfgaccAfuGfcgagcsusu	3645	AAGCUCGCAUGGUCAGUAAAGC	741
AD-1566249	csuscgc(Ahd)UfgGfUfCfaguaaaagscsa	3557	VPusGfscuuUfuAfCfugacCfaUfgcgagscsu	3646	AGCUCGCAUGGUCAGUAAAGCA	2797
AD-1566250	uscsgca(Uhd)GfgUfCfAfguaaaagcsasa	3558	VPusUfsgcuUfuUfAfcugaCfcAfugcgasgsc	3647	GCUCGCAUGGUCAGUAAAAGCAA	2798
AD-1091966	csgscau(Ghd)GfuCfAfGfuaaaagcasasa	3559	VPusUfsugcUfuUfUfacugAfcCfaugcgsasg	3648	CUCGCAUGGUCAGUAAAAGCAAA	1201
AD-1566251	gscsaug(Ghd)UfcAfGfUfaaaagcaasasa	3560	VPusUfsuugCfuUfUfuacuGfaCfcaugcsgsa	3649	UCGCAUGGUCAGUAAAAGCAAAG	2800
AD-1566252	csasugg(Uhd)CfaGfUfAfaaagcaaasgsa	3561	VPusCfsuuuGfcUfUfuuacUfgAfccaugscsg	3650	CGCAUGGUCAGUAAAAGCAAAGA	2801

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1566253	asusggu(Chd)AfgUfAfAfaagcaaagsasa	3562	VPusUfscuuUfgCfUfuuuaCfuGfaccausgsc	3651	GCAUGGUCAGUAAAAGCAAGAC	2802
AD-1566254	usgsguc(Ahd)GfuAfAfAfagcaaagascsa	3563	VPusGfsucuUfuGfCfuuuuAfcUfgaccasusg	3652	CAUGGUCAGUAAAAGCAAAGACG	2803
AD-1566255	gsgsuca(Ghd)UfaAfAfAfgcaaagacsgsa	3564	VPusCfsgucUfuUfGfcuuuUfaCfugaccsasu	3653	AUGGUCAGUAAAAGCAAAGACGG	2804
AD-1566256	gsuscag(Uhd)AfaAfAfGfcaaagacgsgsa	3565	VPusCfscguCfuUfUfgcuuUfuAfcugacscsa	3654	UGGUCAGUAAAAGCAAAGACGGG	2805
AD-1566257	uscsagu(Ahd)AfaAfGfCfaaagacggsgsa	3566	VPusCfsccgUfcUfUfugcuUfuUfacugascsc	3655	GGUCAGUAAAAGCAAAGACGGGA	2806
AD-1566258	csasgua(Ahd)AfaGfCfAfaagacgggsasa	3567	VPusUfscccGfuCfUfugcUfuUfuacugsasc	3656	GUCAGUAAAAGCAAAGACGGGAC	2807
AD-1566259	asgsuaa(Ahd)AfgCfAfAfagacgggascsa	3568	VPusGfsuccCfgUfCfuuugCfuUfuuacusgsa	3657	UCAGUAAAAGCAAAGACGGGACU	2808
AD-692906	asgsugu(Ghd)CfaAfAfUfagucuacasasa	3569	VPusUfsuguAfgAfCfuauuUfgCfacacusgsc	3658	GCAGUGUGCAAAUAGUCUACAAA	1903
AD-1566575	gsusgca(Ahd)AfuAfGfUfcuacaaacscsa	3570	VPusGfsguuUfgUfAfgacuAfuUfugcacsasc	3659	GUGUGCAAAUAGUCUACAAACCA	2835
AD-1566576	usgscaa(Ahd)UfaGfUfCfuacaaaccsasa	3571	VPusUfsgguUfuGfUfagacUfaUfuugcascsa	3660	UGUGCAAAUAGUCUACAAACCAG	1904

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1566577	gscsaaa(Uhd)AfgUfCfUfacaaaccasgsa	3572	VPusCfsuggUfuUfGfuagaCfuAfuuugcsasc	3661	GUGCAAAUAGUCUACAAACCAGU	315
AD-1566580	asasuag(Uhd)CfuAfCfAfaaccaguusgsa	3573	VPusCfsaacUfgGfUfuuguAfgAfcuauususg	3662	CAAAUAGUCUACAAACCAGUUGA	321
AD-1566581	asusagu(Chd)UfaCfAfAfaccaguugsasa	3574	VPusUfscaaCfuGfGfuuugUfaGfacuaususu	3663	AAAUAGUCUACAAACCAGUUGAC	313
AD-1566582	usasguc(Uhd)AfcAfAfAfccaguugascsa	3575	VPusGfsucaAfcUfGfguuuGfuAfgacuasusu	3664	AAUAGUCUACAAACCAGUUGACC	324
AD-1566583	asgsucu(Ahd)CfaAfAfCfcaguugacscsa	3576	VPusGfsgucAfaCfUfgguuUfgUfagacusasu	3665	AUAGUCUACAAACCAGUUGACCU	319
AD-1566584	gsuscua(Chd)AfaAfCfCfaguugaccsusa	3577	VPusAfsgguCfaAfCfugguUfuGfuagacsusa	3666	UAGUCUACAAACCAGUUGACCUG	314
AD-1566586	csusaca(Ahd)AfcCfAfGfuugaccugsasa	3578	VPusUfscagGfuCfAfacugGfuUfuguagsasc	3667	GUCUACAAACCAGUUGACCUGAG	334
AD-1566587	usascaa(Ahd)CfcAfGfUfugaccugasgsa	3579	VPusCfsucaGfgUfCfaacuGfgUfuuguasgsa	3668	UCUACAAACCAGUUGACCUGAGC	332
AD-1566588	ascsaaa(Chd)CfaGfUfUfgaccugagscsa	3580	VPusGfscucAfgGfUfcaacUfgGfuuugusasg	3669	CUACAAACCAGUUGACCUGAGCA	353
AD-1566590	asasacc(Ahd)GfuUfGfAfccugagcasasa	3581	VPusUfsugcUfcAfGfgucaAfcUfgguuusgsu	3670	ACAAACCAGUUGACCUGAGCAAG	337

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1566591	asascca(Ghd)UfuGfAfCfcugagcaasgsa	3582	VPusCfsuugCfuCfAfggucAfaCfugguususg	3671	CAAACCAGUUGACCUGAGCAAGG	317
AD-1566634	asgsgca(Ahd)CfaUfCfCfaucauaaascsa	3583	VPusGfsuuuAfuGfAfuggaUfgUfugccusasa	3672	UUAGGCAACAUCCAUCAUAAACC	340
AD-1566635	gsgscaa(Chd)AfuCfCfAfucauaaacscsa	3584	VPusGfsguuUfaUfGfauggAfuGfuugccsusa	3673	UAGGCAACAUCCAUCAUAAACCA	330
AD-1566638	asascau(Chd)CfaUfCfAfuaaaccagsgsa	3585	VPusCfscugGfuUfUfaugaUfgGfauguusgsc	3674	GCAACAUCCAUCAUAAACCAGGA	1911
AD-1566639	ascsauc(Chd)AfuCfAfUfaaaccaggsasa	3586	VPusUfsccuGfgUfUfuaugAfuGfgaugususg	3675	CAACAUCCAUCAUAAACCAGGAG	2854
AD-1566641	asuscca(Uhd)CfaUfAfAfaccaggagsgsa	3587	VPusCfscucCfuGfGfuuuaUfgAfuggausgsu	3676	ACAUCCAUCAUAAACCAGGAGGU	2856
AD-1566642	uscscau(Chd)AfuAfAfUfccaggaggsusa	3588	VPusAfsccuCfcUfGfguuuAfuGfauggasusg	3677	CAUCCAUCAUAAACCAGGAGGUG	2857
AD-1566643	cscsauc(Ahd)UfaAfAfUfcaggaggusgsa	3589	VPusCfsaccUfcCfUfgguuUfaUfgauggsasu	3678	AUCCAUCAUAAACCAGGAGGUGG	2858
AD-1566679	asuscug(Ahd)GfaAfGfCfuugacuucsasa	3590	VPusUfsgaaGfuCfAfagcuUfcUfcagaususu	3679	AAAUCUGAGAAGCUUGACUUCAA	1912
AD-1566861	csasgca(Uhd)CfgAfCfAfugguagacsusa	3591	VPusAfsgucUfaCfCfaguuCfgAfugcugscsc	3680	GGCAGCAUCGACAUGGUAGACUC	1913

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1567153	usgsgca(Ghd)CfaAfCfAfaaggauuusgsa	3592	VPusCfsaaaUfcCfUfuuguUfgCfugccascsu	3681	AGUGGCAGCAACAAAGGAUUUGA	1914
AD-1567154	gsgscag(Chd)AfaCfAfAfaggauuugsasa	3593	VPusUfscaaAfuCfCfuuugUfuGfcugccsasc	3682	GUGGCAGCAACAAAGGAUUUGAA	1915
AD-1567157	asgscaa(Chd)AfaAfGfGfauuugaaascsa	3594	VPusGfsuuuCfaAfAfuccuUfuGfuugcusgsc	3683	GCAGCAACAAAGGAUUUGAAACU	1916
AD-1567159	csasaca(Ahd)AfgGfAfUfuugaaacususa	3595	VPusAfsaguUfuCfAfaaucCfuUfuguugscsu	3684	AGCAACAAAGGAUUUGAAACUUG	748
AD-1567160	asascaa(Ahd)GfgAfUfUfugaaacuusgsa	3596	VPusCfsaagUfuUfCfaaauCfcUfuuguusgsc	3685	GCAACAAAGGAUUUGAAACUUGG	1918
AD-1567161	ascsaaa(Ghd)GfaUfUfUfgaaacuugsgsa	3597	VPusCfscaaGfuUfUfcaaaUfcCfuuugususg	3686	CAACAAAGGAUUUGAAACUUGGU	1919
AD-1567164	asasgga(Uhd)UfuGfAfAfacuuggugsusa	3598	VPusAfscacCfaAfGfuuucAfaAfuccuususg	3687	CAAAGGAUUUGAAACUUGGUGUG	1922
AD-1567167	gsasuuu(Ghd)AfaAfCfUfuggugugususa	3599	VPusAfsacaCfaCfCfaaguUfuCfaaaucscsu	3688	AGGAUUUGAAACUUGGUGUGUUC	1923
AD-1567199	gsgscag(Ahd)CfgAfUfGfucaaccuusgsa	3600	VPusCfsaagGfuUfGfacauCfgUfcugccsusg	3689	CAGGCAGACGAUGUCAACCUUGU	1924
AD-1567202	asgsacg(Ahd)UfgUfCfAfaccuugugsusa	3601	VPusAfscacAfaGfGfugaCfaUfcgucusgsc	3690	GCAGACGAUGUCAACCUUGUGUG	1925

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1567550	gsgscua(Ahd)CfcAfGfUfucucuuugsusa	3602	VPusAfscaaAfgAfGfaacuGfgUfuagccscsu	3691	AGGGCUAACCAGUUCUCUUUGUA	1932
AD-1567554	asascca(Ghd)UfuCfUfCfuuuguaagsgsa	3603	VPusCfscuuAfcAfAfagagAfaCfugguusasg	3692	CUAACCAGUUCUCUUUGUAAGGA	1933
AD-1567784	uscsuca(Ghd)UfuCfCfCfAfcucauccasasa	3604	VPusUfsuggAfuGfAfguggAfaCfugagasgsu	3693	ACUCUCAGUUCCACUCAUCCAAC	1948
AD-1567896	usasggu(Ghd)UfuUfCfUfgccuuguusgsa	3605	VPusCfsaacAfaGfGfcagaAfaCfaccuasgsg	3694	CCUAGGUGUUUCUGCCUUGUUGA	1949
AD-1567897	asgsgug(Uhd)UfuCfUfGfccuuguugsasa	3606	VPusUfscaaCfaAfGfgcagAfaAfcaccusasg	3695	CUAGGUGUUUCUGCCUUGUUGAC	1950
AD-1568105	asgscag(Chd)UfgAfAfCfauauacausasa	3607	VPusUfsaugUfaUfAfuguuCfaGfcugcuscsc	3696	GGAGCAGCUGAACAUAUACAUAG	1954
AD-1568108	asgscug(Ahd)AfcAfUfAfuacauagasusa	3608	VPusAfsucuAfuGfUfauauGfuUfcagcusgsc	3697	GCAGCUGAACAUAUACAUAGAUG	1955
AD-1568109	gscsuga(Ahd)CfaUfAfUfacauagausgsa	3609	VPusCfsaucUfaUfGfuauaUfgUfucagcsusg	3698	CAGCUGAACAUAUACAUAGAUGU	1956
AD-1568139	gsasguu(Ghd)UfaGfUfUfggauuuguscsa	3610	VPusGfsacaAfaUfCfcaacUfaCfaacucsasa	3699	UUGAGUUGUAGUUGGAUUUGUCU	1961
AD-1568140	asgsuug(Uhd)AfgUfUfGfgauuugucsusa	3611	VPusAfsgacAfaAfUfccaaCfuAfcaacuscsa	3700	UGAGUUGUAGUUGGAUUUGUCUG	1962

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1568143	usgsuag(Uhd)UfgGfAfUfuugucugususa	3612	VPusAfsacaGfaCfAfaaucCfaAfcuacasasc	3701	GUUGUAGUUGGAUUUGUCUGUUU	1965
AD-1568144	gsusagu(Uhd)GfgAfUfUfugucuguususa	3613	VPusAfsaacAfgAfCfaaauCfcAfacuacsasa	3702	UUGUAGUUGGAUUUGUCUGUUUA	1966
AD-1568148	ususgga(Uhd)UfuGfUfCfuguuuaugscsa	3614	VPusGfscauAfaAfCfagacAfaAfuccaascsu	3703	AGUUGGAUUUGUCUGUUUAUGCU	1968
AD-1568150	gsgsauu(Uhd)GfuCfUfGfuuuaugcususa	3615	VPusAfsagcAfuAfAfacagAfcAfaauccsasa	3704	UUGGAUUUGUCUGUUUAUGCUUG	1969
AD-1568151	gsasuuu(Ghd)UfcUfGfUfuuaugcuusgsa	3616	VPusCfsaagCfaUfAfaacaGfaCfaaaucscsa	3705	UGGAUUUGUCUGUUUAUGCUUGG	1970
AD-1568152	asusuug(Uhd)CfuGfUfUfuaugcuugsgsa	3617	VPusCfscaaGfcAfUfaaacAfgAfcaaauscsc	3706	GGAUUUGUCUGUUUAUGCUUGGA	1971
AD-1568153	ususugu(Chd)UfgUfUfUfaugcuuggsasa	3618	VPusUfsccaAfgCfAfuaaaCfaGfacaaasusc	3707	GAUUUGUCUGUUUAUGCUUGGAU	1972
AD-1568154	ususguc(Uhd)GfuUfUfAfugcuuggasusa	3619	VPusAfsuccAfaGfCfauaaAfcAfgacaasasu	3708	AUUUGUCUGUUUAUGCUUGGAUU	1973
AD-1568158	csusguu(Uhd)AfuGfCfUfuggauucascsa	3620	VPusGfsugaAfuCfCfaagcAfuAfaacagsasc	3709	GUCUGUUUAUGCUUGGAUUCACC	1976
AD-1568161	ususuau(Ghd)CfuUfGfGfauucaccasgsa	3621	VPusCfsuggUfgAfAfuccaAfgCfauaaascsa	3710	UGUUUAUGCUUGGAUUCACCAGA	1977

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5’-3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5’-3’	SEQ ID NO:
AD-1568172	asusuca(Chd)CfaGfAfGfugacuaugsasa	3622	VPusUfscauAfgUfCfacucUfgGfugaauscsc	3711	GGAUUCACCAGAGUGACUAUGAU	1978
AD-1568174	uscsacc(Ahd)GfaGfUfGfacuaugausasa	3623	VPusUfsaucAfuAfGfucacUfcUfggugasasu	3712	AUUCACCAGAGUGACUAUGAUAG	1979
AD-1568175	csascca(Ghd)AfgUfGfAfcuaugauasgsa	3624	VPusCfsuauCfaUfAfgucaCfuCfuggugsasa	3713	UUCACCAGAGUGACUAUGAUAGU	1980
AD-692908	ascscag(Ahd)GfuGfAfCfuaugauagsusa	3625	VPusAfscuaUfcAfUfagucAfcUfcuggusgsa	3714	UCACCAGAGUGACUAUGAUAGUG	1492
AD-1568176	cscsaga(Ghd)UfgAfCfUfaugauagusgsa	3626	VPusCfsacuAfuCfAfuaguCfaCfucuggsusg	3715	CACCAGAGUGACUAUGAUAGUGA	1982
AD-1569830	ascsaug(Ahd)AfaUfCfAfucuuagcususa	3627	VPusAfsagcUfaAfGfaugaUfuUfcaguscsc	3716	GGACAUGAAAUCAUCUUAGCUUA	2419
AD-1569832	asusgaa(Ahd)UfcAfUfCfuuagcuuasgsa	3628	VPusCfsuaaGfcUfAfagauGfaUfuucausgsu	3717	ACAUGAAAUCAUCUUAGCUUAGC	2420
AD-1569834	gsasaau(Chd)AfuCfUfUfagcuuagcsusa	3629	VPusAfsgcuAfaGfCfuaagAfuGfauuucsasu	3718	AUGAAAUCAUCUUAGCUUAGCUU	2421
AD-1569835	asasauc(Ahd)UfcUfUfAfgcuuagcususa	3630	VPusAfsagcUfaAfGfcuaaGfaUfgauuuscsa	3719	UGAAAUCAUCUUAGCUUAGCUUU	2422
AD-1569862	gsusgaa(Uhd)GfuCfUfAfuauagugusasa	3631	VPusUfsacaCfuAfUfauagAfcAfuucacsasg	3720	CUGUGAAUGUCUAUAUAGUGUAU	755

ID дуплекса	Смысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность 5'-3'	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишени 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-1569872	asusaua(Ghd)UfgUfAfUfugugguususa	3632	VPusAfsaacAfcAfCfaauaCfaCfuauausasg	3721	CUAUAUAGUGUAUUGUGUGUUUU	2429
AD-1569890	csasaau(Ghd)AfuUfUfAfcacugacusgsa	3633	VPusCfsaguCfaGfUfguaaAfuCfauuugsusu	3722	AACAAAUGAUUUACACUGACUGU	2430
AD-1569892	asasuga(Uhd)UfuAfCfAfcugacugususa	3634	VPusAfsacaGfuCfAfguguAfaAfucauususg	3723	CAAAUGAUUUACACUGACUGUUG	2431

Пример 2. Оценка in vivo на трансгенных мышах.

В этом примере описаны способы оценки in vivo агентов РНКи MAPT у трансгенных мышей, экспрессирующих РНК MAPT человека.

Способность выбранных агентов дцРНК, разработанных и исследованных в примере 1, оценивают по их способности снижать уровень как смысловых, так и антисмысловых очагов у мышей, экспрессирующих РНК MAPT человека.

Коротко, представляющие интерес дуплексы, идентифицированные в ходе вышеуказанных исследований in vitro и представленные в таблицах 2-7 и 11-12, оценивают in vivo. В частности, на 14 день перед введением дозы, 8-недельных самок мышей дикого типа (C57BL/6) трансдуцируют путем ретроорбитального введения $2x10^{10}$ копий генома AAV, который экспрессирует часть гена MAPT человека. В частности, мышам вводят AAV, кодирующий часть кодирующей последовательности гена MAPT человека (323-1648) и часть 3'UTR (4473-5811) NM_016841.4, клонированные в нем.

Через две недели и в день 0, мышам подкожно вводят разовую дозу одного из представляющих интерес агентов дцРНК в количестве 3 мг/кг или PBS в качестве контроля. Вводимые дуплексы выбирают из AD-393752, AD-396420, AD-396425, AD-393239, AD-397167, AD-523561, AD-523565, AD-523562 и AD-535094. Через две недели после введения дуплексов и на 14 день животных умерщвляют, образцы печени собирают и быстро замораживают в жидком азоте. мРНК ткани экстрагируют и анализируют методом ОВ-КПЦР для экспрессии MAPT человека.

Уровни мРНК MAPT человека сравнивают с геном домашнего хозяйства GAPDH. Затем значения нормализуют к среднему значению для контрольной группы с носителем PBS. Данные выражают в процентах от исходного значения и представляют как среднее значение плюс стандартное отклонение. Результаты, перечисленные в Таблице 29 и показанные на Фигуре 1, демонстрируют, что протестированные типовые дуплексные агенты эффективно снижают уровень мРНК MAPT человека in vivo.

Таблица 29.

Группа	Среднее	Стандартное отклонение
PBS	100	19
AD-393758	48	5
AD-396420	30	10
AD-396425	16	4
AD-393239	41	19
AD-397167	11	8
AD-523561	40	10
AD-523565	26	5
AD-523562	67	20
AD-535094	74	33

Пример 3. ***Оценка подавления мРНК MAPT in vivo у мышей***

В этом примере описаны способы оценки in vivo агентов РНКи MAPT у трансгенных мышей, экспрессирующих MAPT РНК человека.

Способность выбранных агентов дцРНК, сконструированных и проанализированных в таблицах 25-26 в примере 1, оценивают по их способности снижать уровень как смысловых, так и антисмысловых фокусов у мышей, экспрессирующих РНК MAPT человека.

Коротко, представляющие интерес дуплексы, идентифицированные в ходе вышеуказанных исследований in vitro и показанные в таблицах 25-26, оценивают in vivo. В частности, первое исследование включает 72 самок мышей дикого типа в возрасте 6-8 недель (C57BL/6), которых трансдуцируют путем ретроорбитального введения $2x10^{10}$ копий генома AAV, экспрессирующих часть гена MAPT человека в день перед введением дозы. Второе исследование включает 60 самок мышей дикого типа в возрасте 6-8 недель (C57BL/6), которых трансдуцируют путем ретроорбитального введения $2x10^{10}$ копий генома AAV, экспрессирующих часть гена MAPT человека, в день перед введением дозы. Как в первом, так и во втором исследованиях, мышам вводят AAV, кодирующий часть гена MAPT человека, кодирующего последовательность NM_005910, клонированную в нем.

Через две недели, и в день 0, 48 мышам в первом исследовании, разделенным на 16 групп по 3 животных в каждой, вводят подкожно разовую дозу одного из представляющих интерес агентов дцРНК в количестве 3 мг/кг или PBS в качестве контроля. Вводимые дуплексы выбраны из AD-397167.1, AD-523565.1, AD-1397072.3, AD-1397073.3, AD-1397076.3, AD-1397077.3, AD-1397078.3, AD-1397252.2, AD-1397257.2, AD-1397258.2, AD-1397259.2, AD-1397263.2, AD-1397264.2, AD-1397309.2 и AD-64958.114. Аналогично, в день 0, 54 мышам во втором исследовании, разделенным на 18 групп по 3 животных в группе, вводят подкожно разовую дозу одного из представляющих

интерес агентов дцРНК в количестве 3 мг/кг или PBS в качестве контроля. Вводимые дуплексы выбраны из AD-397167.1, AD-393758.4, AD-1397080.3, AD-1397293.2, AD-1397294.2, AD-1397081.3, AD-1397083.3, AD-1397298.2, AD-1397299.2, AD-1397084.2, AD-1397085.2, AD-1397087.3, AD-1397306.2, AD-1397307.2, AD-1397308.2 и AD-1397088.2. Через две недели после введения дуплексов и на 14 день животных в обоих исследованиях умерщвляют, образцы печени собирают и мгновенно замораживают в жидком азоте. мРНК ткани экстрагируют и анализируют методом ОВ-КПЦР на экспрессию MAPT человека.

Уровни мРНК MAPT человека сравнивают с геном домашнего хозяйства GAPDH и нормализуют к среднему уровню уровней в соответствующей контрольной группе с носителем PBS. Данные выражают в процентах от исходного значения и представляют как среднее значение плюс стандартное отклонение. Результаты приведены в Таблицах 29 и 30, соответственно, и показаны на Фигурах 2 и 3, соответственно. Результаты демонстрируют, что выбранные типовые протестированные дуплексные агенты эффективно снижают уровень мРНК MAPT человека in vivo.

Таблица 29

Группа	Среднее	Стандартное отклонение
PBS	100,0	19
АД-397167.1	13,0	9
АД-523565.1	3,9	3
AD-1397072.3	29,3	1
AD-1397073.3	82,7	36
AD-1397076.3	34,8	6
AD-1397077.3	50,0	15
AD-1397078.3	53,6	35
AD-1397252.2	17,0	7
AD-1397257.2	29,0	9
AD-1397258.2	23,8	9
AD-1397259.2	33,7	11
AD-1397263.2	59,6	6
AD-1397264.2	45,6	16
AD-1397309.2	65,9	37
АД-64958.114	21,2	6

Таблица 30

Группа	Среднее	Стандартное отклонение
PBS	105	11

АД-397167.1	18	5
AD-393758.4	38	5
AD-1397080.3	14	4
AD-1397293.2	32	7
AD-1397294.2	57	18
AD-1397081.3	28	12
AD-1397083.3	48	29
AD-1397298.2	50	18
AD-1397299.2	22	5
AD-1397084.2	41	19
AD-1397085.2	20	4
AD-1397087.3	58	24
AD-1397306.2	111	34
AD-1397307.2	40	26
AD-1397308.2	64	11
AD-1397088.2	21	1
АД-64958.114	49	20

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретным вариантам осуществления и способам, описанным в настоящем изобретении. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются объемом следующей формулы изобретения.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ MAPT

SEQ ID NO:1

>NM_016841.4 Тау-белок, ассоциированный с микротрубочками Homo sapiens (MAPT), вариант транскрипта 4, мРНК

GGACGGCCGAGCGGCAGGGCGCTCGCGCGCGCCCACTAGTGGCCGGAGGAG
AAGGCTCCCGCGGAGGCCG

CGCTGCCCGCCCCCTCCCCTGGGGAGGCTCGCGTTCCCGCTGCTCGCGCCTGC
GCCGCCCGCCGGCCTCA

GGAACGCGCCCTCTTCGCCGGCGCGCGCCCTCGCAGTCACCGCCACCCACCA
GCTCCGGCACCAACAGCA

GCGCCGCTGCCACCGCCCACCTTCTGCCGCCGCCACCACAGCCACCTTCTCCT
CCTCCGCTGTCCTCTCC

CGTCCTCGCCTCTGTCGACTATCAGGTGAACTTTGAACCAGGATGGCTGAGCC
CCGCCAGGAGTTCGAAG

TGATGGAAGATCACGCTGGGACGTACGGGTTGGGGGACAGGAAAGATCAGG
GGGGCTACACCATGCACCA

AGACCAAGAGGGTGACACGGACGCTGGCCTGAAAGCTGAAGAAGCAGGCAT
TGGAGACACCCCCAGCCTG

GAAGACGAAGCTGCTGGTCACGTGACCCAAGCTCGCATGGTCAGTAAAAGCA
AAGACGGGACTGGAAGCG

ATGACAAAAAAGCCAAGGGGGCTGATGGTAAAACGAAGATCGCCACACCGC
GGGGAGCAGCCCCTCCAGG

CCAGAAGGGCCAGGCCAACGCCACCAGGATTCCAGCAAAAACCCCGCCCGC
TCCAAAGACACCACCCAGC

TCTGGTGAACCTCCAAAATCAGGGGATCGCAGCGGCTACAGCAGCCCCGGCT
CCCCAGGCACTCCCGGCA

GCCGCTCCCGCACCCCGTCCCTTCCAACCCCACCCACCCGGGAGCCCAAGAA
GGTGGCAGTGGTCCGTAC

TCCACCCAAGTCGCCGTCTTCCGCCAAGAGCCGCCTGCAGACAGCCCCCGTG
CCCATGCCAGACCTGAAG

AATGTCAAGTCCAAGATCGGCTCCACTGAGAACCTGAAGCACCAGCCGGGAG
GCGGGAAGGTGCAAATAG

TCTACAAACCAGTTGACCTGAGCAAGGTGACCTCCAAGTGTGGCTCATTAGG
CAACATCCATCATAAACC

AGGAGGTGGCCAGGTGGAAGTAAAATCTGAGAAGCTTGACTTCAAGGACAG
AGTCCAGTCGAAGATTGGG

TCCCTGGACAATATCACCCACGTCCCTGGCGGAGGAAATAAAAAGATTGAAA
CCCACAAGCTGACCTTCC

GCGAGAACGCCAAAGCCAAGACAGACCACGGGGCGGAGATCGTGTACAAGT
CGCCAGTGGTGTCTGGGGA

CACGTCTCCACGGCATCTCAGCAATGTCTCCTCCACCGGCAGCATCGACATG
GTAGACTCGCCCCAGCTC

GCCACGCTAGCTGACGAGGTGTCTGCCTCCCTGGCCAAGCAGGGTTTGTGAT
CAGGCCCCTGGGGCGGTC

AATAATTGTGGAGAGGAGAGAATGAGAGAGTGTGGAAAAAAAAAGAATAAT
GACCCGGCCCCCGCCCTCT

GCCCCCAGCTGCTCCTCGCAGTTCGGTTAATTGGTTAATCACTTAACCTGCTT
TTGTCACTCGGCTTTGG

CTCGGGACTTCAAAATCAGTGATGGGAGTAAGAGCAAATTTCATCTTTCCAA
ATTGATGGGTGGGCTAGT

AATAAAATATTTAAAAAAAAACATTCAAAAACATGGCCACATCCAACATTTC
CTCAGGCAATTCCTTTTG

ATTCTTTTTTCTTCCCCCTCCATGTAGAAGAGGGAGAAGGAGAGGCTCTGAA
AGCTGCTTCTGGGGGATT

TCAAGGGACTGGGGGTGCCAACCACCTCTGGCCCTGTTGTGGGGGTGTCACA
GAGGCAGTGGCAGCAACA

AAGGATTTGAAACTTGGTGTGTTCGTGGAGCCACAGGCAGACGATGTCAACC
TTGTGTGAGTGTGACGGG

GGTTGGGGTGGGGCGGGAGGCCACGGGGGAGGCCGAGGCAGGGGCTGGGCA
GAGGGGAGAGGAAGCACAA

GAAGTGGGAGTGGGAGAGGAAGCCACGTGCTGGAGAGTAGACATCCCCCTC
CTTGCCGCTGGGAGAGCCA

AGGCCTATGCCACCTGCAGCGTCTGAGCGGCCGCCTGTCCTTGGTGGCCGGG
GGTGGGGGCCTGCTGTGG

GTCAGTGTGCCACCCTCTGCAGGGCAGCCTGTGGGAGAAGGGACAGCGGGTA
AAAAGAGAAGGCAAGCTG

GCAGGAGGGTGGCACTTCGTGGATGACCTCCTTAGAAAAGACTGACCTTGAT
GTCTTGAGAGCGCTGGCC

TCTTCCTCCCTCCCTGCAGGGTAGGGGGCCTGAGTTGAGGGGCTTCCCTCTGC
TCCACAGAAACCCTGTT

TTATTGAGTTCTGAAGGTTGGAACTGCTGCCATGATTTTGGCCACTTTGCAGA
CCTGGGACTTTAGGGCT

AACCAGTTCTCTTTGTAAGGACTTGTGCCTCTTGGGAGACGTCCACCCGTTTC
CAAGCCTGGGCCACTGG

CATCTCTGGAGTGTGTGGGGGTCTGGGAGGCAGGTCCCGAGCCCCCTGTCCT
TCCCACGGCCACTGCAGT

CACCCCGTCTGCGCCGCTGTGCTGTTGTCTGCCGTGAGAGCCCAATCACTGCC
TATACCCCTCATCACAC

GTCACAATGTCCCGAATTCCCAGCCTCACCACCCCTTCTCAGTAATGACCCTG
GTTGGTTGCAGGAGGTA

CCTACTCCATACTGAGGGTGAAATTAAGGGAAGGCAAAGTCCAGGCACAAG
AGTGGGACCCCAGCCTCTC

ACTCTCAGTTCCACTCATCCAACTGGGACCCTCACCACGAATCTCATGATCTG
ATTCGGTTCCCTGTCTC

CTCCTCCCGTCACAGATGTGAGCCAGGGCACTGCTCAGCTGTGACCCTAGGT
GTTTCTGCCTTGTTGACA

TGGAGAGAGCCCTTTCCCCTGAGAAGGCCTGGCCCCTTCCTGTGCTGAGCCC
ACAGCAGCAGGCTGGGTG

TCTTGGTTGTCAGTGGTGGCACCAGGATGGAAGGGCAAGGCACCCAGGGCAG
GCCCACAGTCCCGCTGTC

CCCCACTTGCACCCTAGCTTGTAGCTGCCAACCTCCCAGACAGCCCAGCCCGC
TGCTCAGCTCCACATGC

ATAGTATCAGCCCTCCACACCCGACAAAGGGGAACACACCCCCTTGGAAATG
GTTCTTTTCCCCCAGTCC

CAGCTGGAAGCCATGCTGTCTGTTCTGCTGGAGCAGCTGAACATATACATAG
ATGTTGCCCTGCCCTCCC

CATCTGCACCCTGTTGAGTTGTAGTTGGATTTGTCTGTTTATGCTTGGATTCAC
CAGAGTGACTATGATA

GTGAAAAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGACGCATGTATCTTGAAATGCTTG
TAAAGAGGTTTCTAACCCA

CCCTCACGAGGTGTCTCTCACCCCCACACTGGGACTCGTGTGGCCTGTGTGGT
GCCACCCTGCTGGGGCC

TCCCAAGTTTTGAAAGGCTTTCCTCAGCACCTGGGACCCAACAGAGACCAGC
TTCTAGCAGCTAAGGAGG

CCGTTCAGCTGTGACGAAGGCCTGAAGCACAGGATTAGGACTGAAGCGATGA
TGTCCCCTTCCCTACTTC

CCCTTGGGGCTCCCTGTGTCAGGGCACAGACTAGGTCTTGTGGCTGGTCTGGC
TTGCGGCGCGAGGATGG

TTCTCTCTGGTCATAGCCCGAAGTCTCATGGCAGTCCCAAAGGAGGCTTACA
ACTCCTGCATCACAAGAA

AAAGGAAGCCACTGCCAGCTGGGGGGGATCTGCAGCTCCCAGAAGCTCCGTGA
GCCTCAGCCACCCCTCAG

ACTGGGTTCCTCTCCAAGCTCGCCCTCTGGAGGGGCAGCGCAGCCTCCCACC
AAGGGCCCTGCGACCACA

GCAGGGATTGGGATGAATTGCCTGTCCTGGATCTGCTCTAGAGGCCCAAGCT
GCCTGCCTGAGGAAGGAT

GACTTGACAAGTCAGGAGACACTGTTCCCAAAGCCTTGACCAGAGCACCTCA
GCCCGCTGACCTTGCACA

AACTCCATCTGCTGCCATGAGAAAAGGGAAGCCGCCTTTGCAAAACATTGCT
GCCTAAAGAAACTCAGCA

GCCTCAGGCCCAATTCTGCCACTTCTGGTTTGGGTACAGTTAAAGGCAACCCT
GAGGGACTTGGCAGTAG

AAATCCAGGGCCTCCCCTGGGGCTGGCAGCTTCGTGTGCAGCTAGAGCTTTA
CCTGAAAGGAAGTCTCTG

GGCCCAGAACTCTCCACCAAGAGCCTCCCTGCCGTTCGCTGAGTCCCAGCAA
TTCTCCTAAGTTGAAGGG

ATCTGAGAAGGAGAAGGAAATGTGGGGTAGATTTGGTGGTGGTTAGAGATAT
GCCCCCCTCATTACTGCC

AACAGTTTCGGCTGCATTTCTTCACGCACCTCGGTTCCTCTTCCTGAAGTTCTT
GTGCCCTGCTCTTCAG

CACCATGGGCCTTCTTATACGGAAGGCTCTGGGATCTCCCCCTTGTGGGGCAG
GCTCTTGGGGCCAGCCT

AAGATCATGGTTTAGGGTGATCAGTGCTGGCAGATAAATTGAAAAGGCACGC
TGGCTTGTGATCTTAAAT

GAGGACAATCCCCCCAGGGCTGGGCACTCCTCCCCTCCCCTCACTTCTCCCAC
CTGCAGAGCCAGTGTCC

TTGGGTGGGCTAGATAGGATATACTGTATGCCGGCTCCTTCAAGCTGCTGACT
CACTTTATCAATAGTTC

CATTTAAATTGACTTCAGTGGTGAGACTGTATCCTGTTTGCTATTGCTTGTTGT
GCTATGGGGGGAGGGG

GGAGGAATGTGTAAGATAGTTAACATGGGCAAAGGGAGATCTTGGGGTGCA
GCACTTAAACTGCCTCGTA

ACCCTTTTCATGATTTCAACCACATTTGCTAGAGGGAGGGAGCAGCCACGGA
GTTAGAGGCCCTTGGGGT

TTCTCTTTTCCACTGACAGGCTTTCCCAGGCAGCTGGCTAGTTCATTCCCTCCC
CAGCCAGGTGCAGGCG

TAGGAATATGGACATCTGGTTGCTTTGGCCTGCTGCCCTCTTTCAGGGGTCCT
AAGCCCACAATCATGCC

TCCCTAAGACCTTGGCATCCTTCCCTCTAAGCCGTTGGCACCTCTGTGCCACC
TCTCACACTGGCTCCAG

ACACACAGCCTGTGCTTTTGGAGCTGAGATCACTCGCTTCACCCTCCTCATCT
TTGTTCTCCAAGTAAAG

CCACGAGGTCGGGGCGAGGGCAGAGGTGATCACCTGCGTGTCCCATCTACAG
ACCTGCAGCTTCATAAAA

CTTCTGATTTCTCTTCAGCTTTGAAAAGGGTTACCCTGGGCACTGGCCTAGAG
CCTCACCTCCTAATAGA

CTTAGCCCCATGAGTTTGCCATGTTGAGCAGGACTATTTCTGGCACTTGCAAG
TCCCATGATTTCTTCGG

TAATTCTGAGGGTGGGGGGAGGGACATGAAATCATCTTAGCTTAGCTTTCTG
TCTGTGAATGTCTATATA

GTGTATTGTGTGTTTTAACAAATGATTTACACTGACTGTTGCTGTAAAAGTGA
ATTTGGAAATAAAGTTA

TTACTCTGATTAAA

SEQ ID NO:2

>Обратный комплемент SEQ ID NO:1

TTTAATCAGAGTAATAACTTTATTTCCAAATTCACTTTTACAGCAACAGTCAG
TGTAAATCATTTGTTAAAACACACAATACACTATATAGACATTCACAGACAGAAAG
CTAAGCTAAGATGATTTCATGTCCCTCCCCCCACCCTCAGAATTACCGAAGAAATCA
TGGGACTTGCAAGTGCCAGAAATAGTCCTGCTCAACATGGCAAACTCATGGGGCTA
AGTCTATTAGGAGGTGAGGCTCTAGGCCAGTGCCCAGGGTAACCCTTTTCAAAGCTG
AAGAGAAATCAGAAGTTTTATGAAGCTGCAGGTCTGTAGATGGGACACGCAGGTGA
TCACCTCTGCCCTCGCCCCGACCTCGTGGCTTTACTTGGAGAACAAAGATGAGGAGG
GTGAAGCGAGTGATCTCAGCTCCAAAAGCACAGGCTGTGTGTCTGGAGCCAGTGTG
AGAGGTGGCACAGAGGTGCCAACGGCTTAGAGGGAAGGATGCCAAGGTCTTAGGG

AGGCATGATTGTGGGCTTAGGACCCCTGAAAGAGGGCAGCAGGCCAAAGCAACCAG
ATGTCCATATTCCTACGCCTGCACCTGGCTGGGGAGGGAATGAACTAGCCAGCTGCC
TGGGAAAGCCTGTCAGTGGAAAAGAGAAACCCCAAGGGCCTCTAACTCCGTGGCTG
CTCCCTCCCTCTAGCAAATGTGGTTGAAATCATGAAAAGGGTTACGAGGCAGTTTAA
GTGCTGCACCCCAAGATCTCCCTTTGCCCATGTTAACTATCTTACACATTCCTCCCCC
CTCCCCCCCATAGCACAACAAGCAATAGCAAACAGGATACAGTCTCACCACTGAAGT
CAATTTAAATGGAACTATTGATAAAGTGAGTCAGCAGCTTGAAGGAGCCGGCATAC
AGTATATCCTATCTAGCCCACCCAAGGACACTGGCTCTGCAGGTGGGAGAAGTGAG
GGGAGGGGAGGAGTGCCCAGCCCTGGGGGGATTGTCCTCATTTAAGATCACAAGCC
AGCGTGCCTTTTCAATTTATCTGCCAGCACTGATCACCCTAAACCATGATCTTAGGCT
GGCCCCAAGAGCCTGCCCCACAAGGGGGAGATCCCAGAGCCTTCCGTATAAGAAGG
CCCATGGTGCTGAAGAGCAGGGCACAAGAACTTCAGGAAGAGGAACCGAGGTGCG
TGAAGAAATGCAGCCGAAACTGTTGGCAGTAATGAGGGGGGCATATCTCTAACCAC
CACCAAATCTACCCCACATTTCCTTCTCCTTCTCAGATCCCTTCAACTTAGGAGAATT
GCTGGGACTCAGCGAACGGCAGGGAGGCTCTTGGTGGAGAGTTCTGGGCCCAGAGA
CTTCCTTTCAGGTAAAGCTCTAGCTGCACACGAAGCTGCCAGCCCCAGGGGAGGCCC
TGGATTTCTACTGCCAAGTCCCTCAGGGTTGCCTTTAACTGTACCCAAACCAGAAGT
GGCAGAATTGGGCCTGAGGCTGCTGAGTTTCTTTAGGCAGCAATGTTTTGCAAAGGC
GGCTTCCCTTTTCTCATGGCAGCAGATGGAGTTTGTGCAAGGTCAGCGGGCTGAGGT
GCTCTGGTCAAGGCTTTGGGAACAGTGTCTCCTGACTTGTCAAGTCATCCTTCCTCA
GGCAGGCAGCTTGGGCCTCTAGAGCAGATCCAGGACAGGCAATTCATCCCAATCCC
TGCTGTGGTCGCAGGGCCCTTGGTGGGAGGCTGCGCTGCCCCTCCAGAGGGCGAGC
TTGGAGAGGAACCCAGTCTGAGGGGTGGCTGAGGCTCACGGAGCTTCTGGGAGCTG
CAGATCCCCCCAGCTGGCAGTGGCTTCCTTTTTCTTGTGATGCAGGAGTTGTAAGCC
TCCTTTGGGACTGCCATGAGACTTCGGGCTATGACCAGAGAGAACCATCCTCGCGCC
GCAAGCCAGACCAGCCACAAGACCTAGTCTGTGCCCTGACACAGGGAGCCCCAAGG
GGAAGTAGGGAAGGGGACATCATCGCTTCAGTCCTAATCCTGTGCTTCAGGCCTTCG
TCACAGCTGAACGGCCTCCTTAGCTGCTAGAAGCTGGTCTCTGTTGGGTCCCAGGTG
CTGAGGAAAGCCTTTCAAAACTTGGGAGGCCCCAGCAGGGTGGCACCACACAGGCC
ACACGAGTCCCAGTGTGGGGGTGAGAGACACCTCGTGAGGGTGGGTTAGAAACCTC
TTTACAAGCATTTCAAGATACATGCGTCCTTTTTTTTTTTTTTTTCTTTTCACTATC
ATAGTCACTCTGGTGAATCCAAGCATAAACAGACAAATCCAACTACAACTCAACAG
GGTGCAGATGGGGAGGGCAGGGCAACATCTATGTATATGTTCAGCTGCTCCAGCAG
AACAGACAGCATGGCTTCCAGCTGGGACTGGGGGAAAAGAACCATTTCCAAGGGGG
TGTGTTCCCCTTTGTCGGGTGTGGAGGGCTGATACTATGCATGTGGAGCTGAGCAGC
GGGCTGGGCTGTCTGGGAGGTTGGCAGCTACAAGCTAGGGTGCAAGTGGGGGACAG
CGGGACTGTGGGCCTGCCCTGGGTGCCTTGCCCTTCCATCCTGGTGCCACCACTGAC
AACCAAGACACCCAGCCTGCTGCTGTGGGCTCAGCACAGGAAGGGGCCAGGCCTTC
TCAGGGGAAAGGGCTCTCTCCATGTCAACAAGGCAGAAACACCTAGGGTCACAGCT
GAGCAGTGCCCTGGCTCACATCTGTGACGGGAGGAGGAGACAGGGAACCGAATCAG

ATCATGAGATTCGTGGTGAGGGTCCCAGTTGGATGAGTGGAACTGAGAGTGAGAGG
CTGGGGTCCCACTCTTGTGCCTGGACTTTGCCTTCCCTTAATTTCACCCTCAGTATGG
AGTAGGTACCTCCTGCAACCAACCAGGGTCATTACTGAGAAGGGGTGGTGAGGCTG
GGAATTCGGGACATTGTGACGTGTGATGAGGGGTATAGGCAGTGATTGGGCTCTCA
CGGCAGACAACAGCACAGCGGCGCAGACGGGGTGACTGCAGTGGCCGTGGGAAGG
ACAGGGGGCTCGGGACCTGCCTCCCAGACCCCCACACACTCCAGAGATGCCAGTGG
CCCAGGCTTGGAAACGGGTGGACGTCTCCCAAGAGGCACAAGTCCTTACAAAGAGA
ACTGGTTAGCCCTAAAGTCCCAGGTCTGCAAAGTGGCCAAAATCATGGCAGCAGTT
CCAACCTTCAGAACTCAATAAAACAGGGTTTCTGTGGAGCAGAGGGAAGCCCCTCA
ACTCAGGCCCCCTACCCTGCAGGGAGGGAGGAAGAGGCCAGCGCTCTCAAGACATC
AAGGTCAGTCTTTTCTAAGGAGGTCATCCACGAAGTGCCACCCTCCTGCCAGCTTGC
CTTCTCTTTTTACCCGCTGTCCCTTCTCCCACAGGCTGCCCTGCAGAGGGTGGCACAC
TGACCCACAGCAGGCCCCCACCCCCGGCCACCAAGGACAGGCGGCCGCTCAGACGC
TGCAGGTGGCATAGGCCTTGGCTCTCCCAGCGGCAAGGAGGGGGATGTCTACTCTCC
AGCACGTGGCTTCCTCTCCCACTCCCACTTCTTGTGCTTCCTCTCCCCTCTGCCCAGC
CCCTGCCTCGGCCTCCCCCGTGGCCTCCCGCCCCACCCCAACCCCCGTCACACTCAC
ACAAGGTTGACATCGTCTGCCTGTGGCTCCACGAACACACCAAGTTTCAAATCCTTT
GTTGCTGCCACTGCCTCTGTGACACCCCCACAACAGGGCCAGAGGTGGTTGGCACCC
CCAGTCCCTTGAAATCCCCCAGAAGCAGCTTTCAGAGCCTCTCCTTCTCCCTCTTCTA
CATGGAGGGGGAAGAAAAAAGAATCAAAAGGAATTGCCTGAGGAAATGTTGGATG
TGGCCATGTTTTTGAATGTTTTTTTTTAAATATTTTATTACTAGCCCACCCATCAATTT
GGAAAGATGAAATTTGCTCTTACTCCCATCACTGATTTTGAAGTCCCGAGCCAAAGC
CGAGTGACAAAAGCAGGTTAAGTGATTAACCAATTAACCGAACTGCGAGGAGCAGC
TGGGGGCAGAGGGCGGGGGCCGGGTCATTATTCTTTTTTTTTCCACACTCTCTCATTC
TCTCCTCTCCACAATTATTGACCGCCCCAGGGGCCTGATCACAAACCCTGCTTGGCC
AGGGAGGCAGACACCTCGTCAGCTAGCGTGGCGAGCTGGGGCGAGTCTACCATGTC
GATGCTGCCGGTGGAGGAGACATTGCTGAGATGCCGTGGAGACGTGTCCCCAGACA
CCACTGGCGACTTGTACACGATCTCCGCCCCGTGGTCTGTCTTGGCTTTGGCGTTCTC
GCGGAAGGTCAGCTTGTGGGTTTCAATCTTTTTATTTCCTCCGCCAGGGACGTGGGT
GATATTGTCCAGGGACCCAATCTTCGACTGGACTCTGTCCTTGAAGTCAAGCTTCTC
AGATTTTACTTCCACCTGGCCACCTCCTGGTTTATGATGGATGTTGCCTAATGAGCCA
CACTTGGAGGTCACCTTGCTCAGGTCAACTGGTTTGTAGACTATTTGCACCTTCCCGC
CTCCCGGCTGGTGCTTCAGGTTCTCAGTGGAGCCGATCTTGGACTTGACATTCTTCA
GGTCTGGCATGGGCACGGGGGCTGTCTGCAGGCGGCTCTTGGCGGAAGACGGCGAC
TTGGGTGGAGTACGGACCACTGCCACCTTCTTGGGCTCCCGGGTGGGTGGGGTTGGA
AGGGACGGGGTGCGGGAGCGGCTGCCGGGAGTGCCTGGGGAGCCGGGGCTGCTGT
AGCCGCTGCGATCCCCTGATTTTGGAGGTTCACCAGAGCTGGGTGGTGTCTTTGGAG
CGGGCGGGGTTTTTGCTGGAATCCTGGTGGCGTTGGCCTGGCCCTTCTGGCCTGGAG
GGGCTGCTCCCCGCGGTGTGGCGATCTTCGTTTTACCATCAGCCCCCTTGGCTTTTTT
GTCATCGCTTCCAGTCCCGTCTTTGCTTTTACTGACCATGCGAGCTTGGGTCACGTGA

CCAGCAGCTTCGTCTTCCAGGCTGGGGGTGTCTCCAATGCCTGCTTCTTCAGCTTTCA
GGCCAGCGTCCGTGTCACCCTCTTGGTCTTGGTGCATGGTGTAGCCCCCCTGATCTTT
CCTGTCCCCCAACCCGTACGTCCCAGCGTGATCTTCCATCACTTCGAACTCCTGGCG
GGGCTCAGCCATCCTGGTTCAAAGTTCACCTGATAGTCGACAGAGGCGAGGACGGG
AGAGGACAGCGGAGGAGGAGAAGGTGGCTGTGGTGGCGGCGGCAGAAGGTGGGCG
GTGGCAGCGGCGCTGCTGTTGGTGCCGGAGCTGGTGGGTGGCGGTGACTGCGAGGG
CGCGCGCCGGCGAAGAGGGCGCGTTCCTGAGGCCGGCGGGCGGCGCAGGCGCGAG
CAGCGGGAACGCGAGCCTCCCCAGGGGAGGGGGCGGGCAGCGCGGCCTCCGCGGG
AGCCTTCTCCTCCGGCCACTAGTGGGCGCGCGCGAGCGCCCTGCCGCTCGGCCGTCC

SEQ ID NO:3

>NM_005910.6 Тау-белок, ассоциированный с микротрубочками Homo sapiens (MAPT), вариант транскрипта 2, мРНК

GGACGGCCGAGCGGCAGGGCGCTCGCGCGCGCCCACTAGTGGCCGGAGGAG
AAGGCTCCCGCGGAGGCCG

CGCTGCCCGCCCCCTCCCCTGGGGAGGCTCGCGTTCCCGCTGCTCGCGCCTGC
GCCGCCCGCCGGCCTCA

GGAACGCGCCCTCTTCGCCGGCGCGCGCCCTCGCAGTCACCGCCACCCACCA
GCTCCGGCACCAACAGCA

GCGCCGCTGCCACCGCCCACCTTCTGCCGCCGCCACCACAGCCACCTTCTCCT
CCTCCGCTGTCCTCTCC

CGTCCTCGCCTCTGTCGACTATCAGGTGAACTTTGAACCAGGATGGCTGAGCC
CCGCCAGGAGTTCGAAG

TGATGGAAGATCACGCTGGGACGTACGGGTTGGGGGACAGGAAAGATCAGG
GGGGCTACACCATGCACCA

AGACCAAGAGGGTGACACGGACGCTGGCCTGAAAGAATCTCCCCTGCAGAC
CCCCACTGAGGACGGATCT

GAGGAACCGGGCTCTGAAACCTCTGATGCTAAGAGCACTCCAACAGCGGAA
GATGTGACAGCACCCTTAG

TGGATGAGGGAGCTCCCGGCAAGCAGGCTGCCGCGCAGCCCCACACGGAGA
TCCCAGAAGGAACCACAGC

TGAAGAAGCAGGCATTGGAGACACCCCCAGCCTGGAAGACGAAGCTGCTGG
TCACGTGACCCAAGCTCGC

ATGGTCAGTAAAAGCAAAGACGGGACTGGAAGCGATGACAAAAAAGCCAAG
GGGGCTGATGGTAAAACGA

AGATCGCCACACCGCGGGGAGCAGCCCCTCCAGGCCAGAAGGGCCAGGCCA
ACGCCACCAGGATTCCAGC

AAAAACCCCGCCCGCTCCAAAGACACCACCCAGCTCTGGTGAACCTCCAAAA
TCAGGGGATCGCAGCGGC

TACAGCAGCCCCGGCTCCCCAGGCACTCCCGGCAGCCGCTCCCGCACCCCGT
CCCTTCCAACCCCACCCA

CCCGGGAGCCCAAGAAGGTGGCAGTGGTCCGTACTCCACCCAAGTCGCCGTC
TTCCGCCAAGAGCCGCCT

GCAGACAGCCCCCGTGCCCATGCCAGACCTGAAGAATGTCAAGTCCAAGATC
GGCTCCACTGAGAACCTG

AAGCACCAGCCGGGAGGCGGGAAGGTGCAGATAATTAATAAGAAGCTGGAT
CTTAGCAACGTCCAGTCCA

AGTGTGGCTCAAAGGATAATATCAAACACGTCCCGGGAGGCGGCAGTGTGCA
AATAGTCTACAAACCAGT

TGACCTGAGCAAGGTGACCTCCAAGTGTGGCTCATTAGGCAACATCCATCAT
AAACCAGGAGGTGGCCAG

GTGGAAGTAAAATCTGAGAAGCTTGACTTCAAGGACAGAGTCCAGTCGAAG
ATTGGGTCCCTGGACAATA

TCACCCACGTCCCTGGCGGAGGAAATAAAAAGATTGAAACCCACAAGCTGAC
CTTCCGCGAGAACGCCAA

AGCCAAGACAGACCACGGGGCGGAGATCGTGTACAAGTCGCCAGTGGTGTCT
GGGGACACGTCTCCACGG

CATCTCAGCAATGTCTCCTCCACCGGCAGCATCGACATGGTAGACTCGCCCC
AGCTCGCCACGCTAGCTG

ACGAGGTGTCTGCCTCCCTGGCCAAGCAGGGTTTGTGATCAGGCCCCTGGGG
CGGTCAATAATTGTGGAG

AGGAGAGAATGAGAGAGTGTGGAAAAAAAAAAGAATAATGACCCGGCCCCCG
CCCTCTGCCCCCAGCTGCT

CCTCGCAGTTCGGTTAATTGGTTAATCACTTAACCTGCTTTTGTCACTCGGCTT
TGGCTCGGGACTTCAA

AATCAGTGATGGGAGTAAGAGCAAATTTCATCTTTCCAAATTGATGGGTGGG
CTAGTAATAAAATATTTA

AAAAAAAACATTCAAAAACATGGCCACATCCAACATTTCCTCAGGCAATTCC
TTTTGATTCTTTTTTCTT

CCCCCTCCATGTAGAAGAGGGAGAAGGAGAGGCTCTGAAAGCTGCTTCTGGG
GGATTTCAAGGGACTGGG

GGTGCCAACCACCTCTGGCCCTGTTGTGGGGGTGTCACAGAGGCAGTGGCAG
CAACAAAGGATTTGAAAC

TTGGTGTGTTCGTGGAGCCACAGGCAGACGATGTCAACCTTGTGTGAGTGTG
ACGGGGGTTGGGGTGGGG

CGGGAGGCCACGGGGGAGGCCGAGGCAGGGGCTGGGCAGAGGGGAGAGGA
AGCACAAGAAGTGGGAGTGG

GAGAGGAAGCCACGTGCTGGAGAGTAGACATCCCCCTCCTTGCCGCTGGGAG
AGCCAAGGCCTATGCCAC

CTGCAGCGTCTGAGCGGCCGCCTGTCCTTGGTGGCCGGGGGTGGGGGCCTGC
TGTGGGTCAGTGTGCCAC

CCTCTGCAGGGCAGCCTGTGGGAGAAGGGACAGCGGGTAAAAAGAGAAGGC
AAGCTGGCAGGAGGGTGGC

ACTTCGTGGATGACCTCCTTAGAAAAGACTGACCTTGATGTCTTGAGAGCGCT
GGCCTCTTCCTCCCTCC

CTGCAGGGTAGGGGGCCTGAGTTGAGGGGCTTCCCTCTGCTCCACAGAAACC
CTGTTTTATTGAGTTCTG

AAGGTTGGAACTGCTGCCATGATTTTGGCCACTTTGCAGACCTGGGACTTTAG
GGCTAACCAGTTCTCTT

TGTAAGGACTTGTGCCTCTTGGGAGACGTCCACCCGTTTCCAAGCCTGGGCCA
CTGGCATCTCTGGAGTG

TGTGGGGGTCTGGGAGGCAGGTCCCGAGCCCCCTGTCCTTCCCACGGCCACT
GCAGTCACCCCGTCTGCG

CCGCTGTGCTGTTGTCTGCCGTGAGAGCCCAATCACTGCCTATACCCCTCATC
ACACGTCACAATGTCCC

GAATTCCCAGCCTCACCACCCCTTCTCAGTAATGACCCTGGTTGGTTGCAGGA
GGTACCTACTCCATACT

GAGGGTGAAATTAAGGGAAGGCAAAGTCCAGGCACAAGAGTGGGACCCCAG
CCTCTCACTCTCAGTTCCA

CTCATCCAACTGGGACCCTCACCACGAATCTCATGATCTGATTCGGTTCCCTG
TCTCCTCCTCCCGTCAC

AGATGTGAGCCAGGGCACTGCTCAGCTGTGACCCTAGGTGTTTCTGCCTTGTT
GACATGGAGAGAGCCCT

TTCCCCTGAGAAGGCCTGGCCCCTTCCTGTGCTGAGCCCACAGCAGCAGGCT
GGGTGTCTTGGTTGTCAG

TGGTGGCACCAGGATGGAAGGGCAAGGCACCCAGGGCAGGCCCACAGTCCC
GCTGTCCCCCACTTGCACC

CTAGCTTGTAGCTGCCAACCTCCCAGACAGCCCAGCCCGCTGCTCAGCTCCAC
ATGCATAGTATCAGCCC

TCCACACCCGACAAAGGGGAACACACCCCCTTGGAAATGGTTCTTTTCCCCC
AGTCCCAGCTGGAAGCCA

TGCTGTCTGTTCTGCTGGAGCAGCTGAACATATACATAGATGTTGCCCTGCCC
TCCCCATCTGCACCCTG

TTGAGTTGTAGTTGGATTTGTCTGTTTATGCTTGGATTCACCAGAGTGACTAT
GATAGTGAAAAGAAAAA

AAAAAAAAAAAAAGGACGCATGTATCTTGAAATGCTTGTAAAGAGGTTTCTA
ACCCACCCTCACGAGGTG

TCTCTCACCCCCACACTGGGACTCGTGTGGCCTGTGTGGTGCCACCCTGCTGG
GGCCTCCCAAGTTTTGA

AAGGCTTTCCTCAGCACCTGGGACCCAACAGAGACCAGCTTCTAGCAGCTAA
GGAGGCCGTTCAGCTGTG

ACGAAGGCCTGAAGCACAGGATTAGGACTGAAGCGATGATGTCCCCTTCCCT
ACTTCCCCTTGGGGCTCC

CTGTGTCAGGGCACAGACTAGGTCTTGTGGCTGGTCTGGCTTGCGGCGCGAG
GATGGTTCTCTCTGGTCA

TAGCCCGAAGTCTCATGGCAGTCCCAAAGGAGGCTTACAACTCCTGCATCAC
AAGAAAAAGGAAGCCACT

GCCAGCTGGGGGGGATCTGCAGCTCCCAGAAGCTCCGTGAGCCTCAGCCACCC
CTCAGACTGGGTTCCTCT

CCAAGCTCGCCCTCTGGAGGGGCAGCGCAGCCTCCCACCAAGGGCCCTGCGA
CCACAGCAGGGATTGGGA

TGAATTGCCTGTCCTGGATCTGCTCTAGAGGCCCAAGCTGCCTGCCTGAGGA
AGGATGACTTGACAAGTC

AGGAGACACTGTTCCCAAAGCCTTGACCAGAGCACCTCAGCCCGCTGACCTT
GCACAAACTCCATCTGCT

GCCATGAGAAAAGGGAAGCCGCCTTTGCAAAACATTGCTGCCTAAAGAAACT
CAGCAGCCTCAGGCCCAA

TTCTGCCACTTCTGGTTTGGGTACAGTTAAAGGCAACCCTGAGGGACTTGGCA
GTAGAAATCCAGGGCCT

CCCCTGGGGCTGGCAGCTTCGTGTGCAGCTAGAGCTTTACCTGAAAGGAAGT
CTCTGGGCCCAGAACTCT

CCACCAAGAGCCTCCCTGCCGTTCGCTGAGTCCCAGCAATTCTCCTAAGTTGA
AGGGATCTGAGAAGGAG

AAGGAAATGTGGGGTAGATTTGGTGGTGGTTAGAGATATGCCCCCCTCATTA
CTGCCAACAGTTTCGGCT

GCATTTCTTCACGCACCTCGGTTCCTCTTCCTGAAGTTCTTGTGCCCTGCTCTT
CAGCACCATGGGCCTT

CTTATACGGAAGGCTCTGGGATCTCCCCCTTGTGGGGCAGGCTCTTGGGGCC
AGCCTAAGATCATGGTTT

AGGGTGATCAGTGCTGGCAGATAAATTGAAAAGGCACGCTGGCTTGTGATCT
TAAATGAGGACAATCCCC

CCAGGGCTGGGCACTCCTCCCCTCCCCTCACTTCTCCCACCTGCAGAGCCAGT
GTCCTTGGGTGGGCTAG

ATAGGATATACTGTATGCCGGCTCCTTCAAGCTGCTGACTCACTTTATCAATA
GTTCCATTTAAATTGAC

TTCAGTGGTGAGACTGTATCCTGTTTGCTATTGCTTGTTGTGCTATGGGGGGA
GGGGGGAGGAATGTGTA

AGATAGTTAACATGGGCAAAGGGAGATCTTGGGGTGCAGCACTTAAACTGCC
TCGTAACCCTTTTCATGA

TTTCAACCACATTTGCTAGAGGGAGGGAGCAGCCACGGAGTTAGAGGCCCTT
GGGGTTTCTCTTTTCCAC

TGACAGGCTTTCCCAGGCAGCTGGCTAGTTCATTCCCTCCCCAGCCAGGTGCA
GGCGTAGGAATATGGAC

ATCTGGTTGCTTTGGCCTGCTGCCCTCTTTCAGGGGTCCTAAGCCCACAATCA
TGCCTCCCTAAGACCTT

GGCATCCTTCCCTCTAAGCCGTTGGCACCTCTGTGCCACCTCTCACACTGGCT
CCAGACACACAGCCTGT

GCTTTTGGAGCTGAGATCACTCGCTTCACCCTCCTCATCTTTGTTCTCCAAGTA
AAGCCACGAGGTCGGG

GCGAGGGCAGAGGTGATCACCTGCGTGTCCCATCTACAGACCTGCAGCTTCA
TAAAACTTCTGATTTCTC

TTCAGCTTTGAAAAGGGTTACCCTGGGCACTGGCCTAGAGCCTCACCTCCTAA
TAGACTTAGCCCCATGA

GTTTGCCATGTTGAGCAGGACTATTTCTGGCACTTGCAAGTCCCATGATTTCT
TCGGTAATTCTGAGGGT

GGGGGGAGGGACATGAAATCATCTTAGCTTAGCTTTCTGTCTGTGAATGTCTA
TATAGTGTATTGTGTGT

TTTAACAAATGATTTACACTGACTGTTGCTGTAAAAGTGAATTTGGAAATAA
AGTTATTACTCTGATTAA

A

SEQ ID NO:4

>Обратный комплемент SEQ ID NO:3

TTTAATCAGAGTAATAACTTTATTTCCAAATTCACTTTTACAGCACAGTCAGT
GTAAATCATTTGTTAAA

ACACACAATACACTATATAGACATTCACAGACAGAAAGCTAAGCTAAGATGA
TTTCATGTCCCTCCCCCC

ACCCTCAGAATTACCGAAGAAATCATGGGACTTGCAAGTGCCAGAAATAGTC
CTGCTCAACATGGCAAAC

TCATGGGGCTAAGTCTATTAGGAGGTGAGGCTCTAGGCCAGTGCCCAGGGTA
ACCCTTTTCAAAGCTGAA

GAGAAATCAGAAGTTTTATGAAGCTGCAGGTCTGTAGATGGGACACGCAGGT
GATCACCTCTGCCCTCGC

CCCGACCTCGTGGCTTTACTTGGAGAACAAAGATGAGGAGGGTGAAGCGAGT
GATCTCAGCTCCAAAAGC

ACAGGCTGTGTGTCTGGAGCCAGTGTGAGAGGTGGCACAGAGGTGCCAACG
GCTTAGAGGGAAGGATGCC

AAGGTCTTAGGGAGGCATGATTGTGGGCTTAGGACCCCTGAAAGAGGGCAGC
AGGCCAAAGCAACCAGAT

GTCCATATTCCTACGCCTGCACCTGGCTGGGGAGGGAATGAACTAGCCAGCT
GCCTGGGAAAGCCTGTCA

GTGGAAAAGAGAAACCCCAAGGGCCTCTAACTCCGTGGCTGCTCCCTCCCTC

TAGCAAATGTGGTTGAAA

TCATGAAAAGGGTTACGAGGCAGTTTAAGTGCTGCACCCCAAGATCTCCCTT TGCCCATGTTAACTATCT

TACACATTCCTCCCCCCTCCCCCCCATAGCACAACAAGCAATAGCAAACAGGA TACAGTCTCACCACTGAA

GTCAATTTAAATGGAACTATTGATAAAGTGAGTCAGCAGCTTGAAGGAGCCG GCATACAGTATATCCTAT

CTAGCCCACCCAAGGACACTGGCTCTGCAGGTGGGAGAAGTGAGGGGAGGG GAGGAGTGCCCAGCCCTGG

GGGGATTGTCCTCATTTAAGATCACAAGCCAGCGTGCCTTTTCAATTTATCTG CCAGCACTGATCACCCT

AAACCATGATCTTAGGCTGGCCCCAAGAGCCTGCCCCACAAGGGGGAGATCC CAGAGCCTTCCGTATAAG

AAGGCCCATGGTGCTGAAGAGCAGGGCACAAGAACTTCAGGAAGAGGAACC GAGGTGCGTGAAGAAATGC

AGCCGAAACTGTTGGCAGTAATGAGGGGGGCATATCTCTAACCACCACCAAA TCTACCCCACATTTCCTT

CTCCTTCTCAGATCCCTTCAACTTAGGAGAATTGCTGGGACTCAGCGAACGGC AGGGAGGCTCTTGGTGG

AGAGTTCTGGGCCCAGAGACTTCCTTTCAGGTAAAGCTCTAGCTGCACACGA AGCTGCCAGCCCCAGGGG

AGGCCCTGGATTTCTACTGCCAAGTCCCTCAGGGTTGCCTTTAACTGTACCCA AACCAGAAGTGGCAGAA

TTGGGCCTGAGGCTGCTGAGTTTCTTTAGGCAGCAATGTTTTGCAAAGGCGGC TTCCCTTTTCTCATGGC

AGCAGATGGAGTTTGTGCAAGGTCAGCGGGCTGAGGTGCTCTGGTCAAGGCT TTGGGAACAGTGTCTCCT

GACTTGTCAAGTCATCCTTCCTCAGGCAGGCAGCTTGGGCCTCTAGAGCAGA TCCAGGACAGGCAATTCA

TCCCAATCCCTGCTGTGGTCGCAGGGCCCTTGGTGGGAGGCTGCGCTGCCCCT CCAGAGGGCGAGCTTGG

AGAGGAACCCAGTCTGAGGGGTGGCTGAGGCTCACGGAGCTTCTGGGAGCTG CAGATCCCCCCAGCTGGC

AGTGGCTTCCTTTTTCTTGTGATGCAGGAGTTGTAAGCCTCCTTTGGGACTGC CATGAGACTTCGGGCTA

TGACCAGAGAGAACCATCCTCGCGCCGCAAGCCAGACCAGCCACAAGACCT AGTCTGTGCCCTGACACAG

GGAGCCCCAAGGGGAAGTAGGGAAGGGGACATCATCGCTTCAGTCCTAATCC TGTGCTTCAGGCCTTCGT

CACAGCTGAACGGCCTCCTTAGCTGCTAGAAGCTGGTCTCTGTTGGGTCCCAG

GTGCTGAGGAAAGCCTT

TCAAAACTTGGGAGGCCCCAGCAGGGTGGCACCACACAGGCCACACGAGTC
CCAGTGTGGGGGTGAGAGA

CACCTCGTGAGGGTGGGTTAGAAACCTCTTTACAAGCATTTCAAGATACATG
CGTCCTTTTTTTTTTTTT

TTTTTCTTTTCACTATCATAGTCACTCTGGTGAATCCAAGCATAAACAGACAA
ATCCAACTACAACTCAA

CAGGGTGCAGATGGGGAGGGCAGGGCAACATCTATGTATATGTTCAGCTGCT
CCAGCAGAACAGACAGCA

TGGCTTCCAGCTGGGACTGGGGGAAAAGAACCATTTCCAAGGGGGTGTGTTC
CCCTTTGTCGGGTGTGGA

GGGCTGATACTATGCATGTGGAGCTGAGCAGCGGGCTGGGCTGTCTGGGAGG
TTGGCAGCTACAAGCTAG

GGTGCAAGTGGGGGACAGCGGGACTGTGGGCCTGCCCTGGGTGCCTTGCCCT
TCCATCCTGGTGCCACCA

CTGACAACCAAGACACCCAGCCTGCTGCTGTGGGCTCAGCACAGGAAGGGGC
CAGGCCTTCTCAGGGGAA

AGGGCTCTCTCCATGTCAACAAGGCAGAAACACCTAGGGTCACAGCTGAGCA
GTGCCCTGGCTCACATCT

GTGACGGGAGGAGGAGACAGGGAACCGAATCAGATCATGAGATTCGTGGTG
AGGGTCCCAGTTGGATGAG

TGGAACTGAGAGTGAGAGGCTGGGGTCCCACTCTTGTGCCTGGACTTTGCCTT
CCCTTAATTTCACCCTC

AGTATGGAGTAGGTACCTCCTGCAACCAACCAGGGTCATTACTGAGAAGGGG
TGGTGAGGCTGGGAATTC

GGGACATTGTGACGTGTGATGAGGGGTATAGGCAGTGATTGGGCTCTCACGG
CAGACAACAGCACAGCGG

CGCAGACGGGGTGACTGCAGTGGCCGTGGGAAGGACAGGGGGCTCGGGACC
TGCCTCCCAGACCCCCACA

CACTCCAGAGATGCCAGTGGCCCAGGCTTGGAAACGGGTGGACGTCTCCCAA
GAGGCACAAGTCCTTACA

AAGAGAACTGGTTAGCCCTAAAGTCCCAGGTCTGCAAAGTGGCCAAAATCAT
GGCAGCAGTTCCAACCTT

CAGAACTCAATAAAACAGGGTTTCTGTGGAGCAGAGGGAAGCCCCTCAACTC
AGGCCCCCTACCCTGCAG

GGAGGGAGGAAGAGGCCAGCGCTCTCAAGACATCAAGGTCAGTCTTTTCTAA
GGAGGTCATCCACGAAGT

GCCACCCTCCTGCCAGCTTGCCTTCTCTTTTTACCCGCTGTCCCTTCTCCCACA
GGCTGCCCTGCAGAGG

GTGGCACACTGACCCACAGCAGGCCCCCACCCCCGGCCACCAAGGACAGGC

GGCCGCTCAGACGCTGCAG

GTGGCATAGGCCTTGGCTCTCCCAGCGGCAAGGAGGGGGATGTCTACTCTCC
AGCACGTGGCTTCCTCTC

CCACTCCCACTTCTTGTGCTTCCTCTCCCCTCTGCCCAGCCCCTGCCTCGGCCT
CCCCCGTGGCCTCCCG

CCCCACCCCAACCCCCGTCACACTCACACAAGGTTGACATCGTCTGCCTGTGG
CTCCACGAACACACCAA

GTTTCAAATCCTTTGTTGCTGCCACTGCCTCTGTGACACCCCCACAACAGGGC
CAGAGGTGGTTGGCACC

CCCAGTCCCTTGAAATCCCCCAGAAGCAGCTTTCAGAGCCTCTCCTTCTCCCT
CTTCTACATGGAGGGGG

AAGAAAAAAGAATCAAAAGGAATTGCCTGAGGAAATGTTGGATGTGGCCAT
GTTTTTGAATGTTTTTTTT

TAAATATTTTATTACTAGCCCACCCATCAATTTGGAAAGATGAAATTTGCTCT
TACTCCCATCACTGATT

TTGAAGTCCCGAGCCAAAGCCGAGTGACAAAAGCAGGTTAAGTGATTAACCA
ATTAACCGAACTGCGAGG

AGCAGCTGGGGGCAGAGGGCGGGGGCCGGGTCATTATTCTTTTTTTTTCCAC
ACTCTCTCATTCTCTCCT

CTCCACAATTATTGACCGCCCCAGGGGCCTGATCACAAACCCTGCTTGGCCA
GGGAGGCAGACACCTCGT

CAGCTAGCGTGGCGAGCTGGGGCGAGTCTACCATGTCGATGCTGCCGGTGGA
GGAGACATTGCTGAGATG

CCGTGGAGACGTGTCCCCAGACACCACTGGCGACTTGTACACGATCTCCGCC
CCGTGGTCTGTCTTGGCT

TTGGCGTTCTCGCGGAAGGTCAGCTTGTGGGTTTCAATCTTTTTATTTCCTCCG
CCAGGGACGTGGGTGA

TATTGTCCAGGGACCCAATCTTCGACTGGACTCTGTCCTTGAAGTCAAGCTTC
TCAGATTTTACTTCCAC

CTGGCCACCTCCTGGTTTATGATGGATGTTGCCTAATGAGCCACACTTGGAGG
TCACCTTGCTCAGGTCA

ACTGGTTTGTAGACTATTTGCACACTGCCGCCTCCCGGGACGTGTTTGATATT
ATCCTTTGAGCCACACT

TGGACTGGACGTTGCTAAGATCCAGCTTCTTATTAATTATCTGCACCTTCCCG
CCTCCCGGCTGGTGCTT

CAGGTTCTCAGTGGAGCCGATCTTGGACTTGACATTCTTCAGGTCTGGCATGG
GCACGGGGGCTGTCTGC

AGGCGGCTCTTGGCGGAAGACGGCGACTTGGGTGGAGTACGGACCACTGCCA
CCTTCTTGGGCTCCCGGG

TGGGTGGGGTTGGAAGGGACGGGGTGCGGGAGCGGCTGCCGGGAGTGCCTG

GGGAGCCGGGGCTGCTGTA

GCCGCTGCGATCCCCTGATTTTGGAGGTTCACCAGAGCTGGGTGGTGTCTTTG
GAGCGGGCGGGGTTTTT

GCTGGAATCCTGGTGGCGTTGGCCTGGCCCTTCTGGCCTGGAGGGGCTGCTCC
CCGCGGTGTGGCGATCT

TCGTTTTACCATCAGCCCCCTTGGCTTTTTTGTCATCGCTTCCAGTCCCGTCTT
TGCTTTTACTGACCAT

GCGAGCTTGGGTCACGTGACCAGCAGCTTCGTCTTCCAGGCTGGGGGTGTCT
CCAATGCCTGCTTCTTCA

GCTGTGGTTCCTTCTGGGATCTCCGTGTGGGGCTGCGCGGCAGCCTGCTTGCC
GGGAGCTCCCTCATCCA

CTAAGGGTGCTGTCACATCTTCCGCTGTTGGAGTGCTCTTAGCATCAGAGGTT
TCAGAGCCCGGTTCCTC

AGATCCGTCCTCAGTGGGGGTCTGCAGGGGAGATTCTTTCAGGCCAGCGTCC
GTGTCACCCTCTTGGTCT

TGGTGCATGGTGTAGCCCCCCTGATCTTTCCTGTCCCCCAACCCGTACGTCCC
AGCGTGATCTTCCATCA

CTTCGAACTCCTGGCGGGGCTCAGCCATCCTGGTTCAAAGTTCACCTGATAGT
CGACAGAGGCGAGGACG

GGAGAGGACAGCGGAGGAGGAGAAGGTGGCTGTGGTGGCGGCGGCAGAAG
GTGGGCGGTGGCAGCGGCGC

TGCTGTTGGTGCCGGAGCTGGTGGGTGGCGGTGACTGCGAGGGCGCGCGCCG
GCGAAGAGGGCGCGTTCC

TGAGGCCGGCGGGCGGCGCAGGCGCGAGCAGCGGGAACGCGAGCCTCCCCA
GGGGAGGGGGCGGGCAGCG

CGGCCTCCGCGGGAGCCTTCTCCTCCGGCCACTAGTGGGCGCGCGCGAGCGC
CCTGCCGCTCGGCCGTCC

SEQ ID NO:5

>NM_001038609.2 Тау-белок, ассоциированный с микротрубочками Mus musculus (Mapt), вариант транскрипта 1, мРНК

CCGCCGGCCTCCAGAACGCGCTTTCTCGGCCGCGCGCGCTCTCAGTCTCCGCC
ACCCACCAGCTCCAGCA

CCAGCAGCAGCGCCGCCGCCACCGCCCACCTTCTGCCGCCGCCGCCACAACC
ACCTTCTCCTCCGCTGTC

CTCTTCTGTCCTCGCCTTCTGTCGATTATCAGGCTTTGAACCAGTATGGCTGA
CCCTCGCCAGGAGTTTG

ACACAATGGAAGACCATGCTGGAGATTACACTCTGCTCCAAGACCAAGAAGG
AGACATGGACCATGGCTT

AAAAGAGTCTCCCCCACAGCCCCCCGCCGATGATGGAGCGGAGGAACCAGG
GTCGGAGACCTCCGATGCT

AAGAGCACTCCAACTGCTGAAGACGTGACTGCGCCCCTAGTGGATGAGAGAG
CTCCCGACAAGCAGGCCG

CTGCCCAGCCCCACACGGAGATCCCAGAAGGAATTACAGCCGAAGAAGCAG
GCATCGGAGACACCCCGAA

CCAGGAGGACCAAGCCGCTGGGCATGTGACTCAAGCTCGTGTGGCCAGCAAA
GACAGGACAGGAAATGAC

GAGAAGAAAGCCAAGGGCGCTGATGGCAAAACCGGGGCGAAGATCGCCACA
CCTCGGGGAGCAGCCTCTC

CGGCCCAGAAGGGCACGTCCAACGCCACCAGGATCCCGGCCAAGACCACGC
CCAGCCCTAAGACTCCTCC

AGGGTCAGGTGAACCACCAAAATCCGGAGAACGAAGCGGCTACAGCAGCCC
CGGCTCTCCCGGAACGCCT

GGCAGTCGCTCGCGCACCCCATCCCTACCAACACCGCCCACCCGGGAGCCCA
AGAAGGTGGCAGTGGTCC

GCACTCCCCCTAAGTCACCATCAGCTAGTAAGAGCCGCCTGCAGACTGCCCC
TGTGCCCATGCCAGACCT

AAAGAATGTCAGGTCGAAGATTGGCTCTACTGAGAACCTGAAGCACCAGCCA
GGAGGTGGCAAGGTGCAG

ATAATTAATAAGAAGCTGGATCTTAGCAACGTCCAGTCCAAGTGTGGCTCGA
AGGATAATATCAAACACG

TCCCGGGTGGAGGCAGTGTGCAAATAGTCTACAAGCCGGTGGACCTGAGCAA
AGTGACCTCCAAGTGTGG

CTCGTTAGGGAACATCCATCACAAGCCAGGAGGTGGCCAGGTGGAAGTAAA
ATCAGAGAAGCTGGACTTC

AAGGACAGAGTCCAGTCGAAGATTGGCTCCTTGGATAATATCACCCACGTCC
CTGGAGGAGGGAATAAGA

AGATTGAAACCCACAAGCTGACCTTCAGGGAGAATGCCAAAGCCAAGACAG
ACCATGGAGCAGAAATTGT

GTATAAGTCACCCGTGGTGTCTGGGGACACATCTCCACGGCACCTCAGCAAT
GTGTCTTCCACGGGCAGC

ATCGACATGGTGGACTCACCACAGCTTGCCACACTAGCCGATGAAGTGTCTG
CTTCCTTGGCCAAGCAGG

GTTTGTGATCAGGCTCCCAGGGCAGTCAATAATCATGGAGAGAAGAGAGAGT
GAGAGTGTGGAAAAAAAA

AAAAAAAAAGAATGATCTGGCCCCTTGCCCTCTGCCCTCCCCGCTGCTCCTCA
TAGACAGGCTGACCTGC

TTGTCACCTAACCTGCTTTTGTGGCTCGGATTTGGCTCGGGACTTCAAAATCA
GTGATGGGAAAAGTACA

TTTCATCTTTCCAAATTGATTTGTGGGCTAAAAATAAAACATATTTAAGGGAA
AAAAAAACATGTAAAAA

CATGGCCAAAAAATTTCCTTGGGCAATTGCTAATTGATTTCCCCCCCCTGACC
CCGCCCTCCCTCTCTGA

GTATTAGAGGGTGAAGAAGGCTCTGGAGGCTGCTTCTGGGGAGTGGCTGAGG
GACTAGGGCAGCTAATTG

CCCATAGCCCCATCCTAGGGGCTTCAGGGACAGTGGCAGCAATGAGAGATTT
GAGACTTGGTGTGTTCGT

GGGGCCGTAGGCAGGTGCTGTTAACTTGTGTGGGTGTGAGTGGGGACTGAAA
CAGCGACAGCGAAGGCTG

AGAGATGGATGGGTGGACTGAGTTAGAGGACAGAGGTGAGGAAGGCAGGTT
GGGAGAGGGGACACTGGCT

CCTTGCCAAGTAGCTTGGGGAGGACAGGGTGCTGCAGCTGCCTGCAGCAGTC
CTAGCTAGCTCAGATGCC

TGCTTGATAAAGCACTGTGGGGGTAACGTGGGTGTGTGTGCCCCTTCTGCAG
GGCAGCCTGTGGGAGAAG

GGGTATTGGGCAGAAGGAAGGTAAGCCAGCAGGTGGTACCTTGTAGATTGGT
TCTCTTGAAGGCTGCTCT

TGACATCCCAGGGCACTGGCTTCTTCCTCCCTCCCCGCAAGGTGGGAGGTCCT
GAGCGAGGTGTTTCCCT

TCGCTCCCACAGGAAAAGCTGCTTTACTGAGTTCTCAAGTTTGGAACTACAGC
CATGATTTGGCCACCAT

TACAGACCTGGGACTTTAGGGCTAACCAGATCTTTGTAAGGACTTGTGCCTCT
TGGGGGACCTCTGCCTG

TTCTCATGCTTGGCCCTCTGGCACTTCTGTAGTGGGAGGGATGGGGGGTGGTA
TTCTGGGATGTGGGTCC

CAGGCCTCCCATCCCTCACACAGCCACTGTATCCCCTCTCTCTGTCCTATCAT
GCCCACGTCTGCCACGA

GAGCTAGTCACTGCCGTCCGTACATCACGTCTCACTGTCCTGAGTGCCATGCC
TCTCCCAGCCCCCATCC

CTGGCCCCTGGGTAGATATGGGCAATATCTGCTCTACACTAGGGGTTGGAGT
CCAGGGAAGGCAAAGATT

TGGGCCTCAGTCTCTAGTCCTACGTTCCACGAATCCAACCAGTGTGCCTCCCA
CAAGGAACCTTACGACC

TTGTTTGGTTCACTCCATTACTTCCTATCCTGGATGGGAACTGGTGTGTGCCT
GCCTGGGGATGACCTTG

GACCTCTGCCTTTTCTTTTATCTAAGTGGATGCCTCCTAGGCCTGACTCCTTGT
GTTGAGCTGGAGGCAG

CCAAGTCAGGTGCCAATGTCTTGGCATCAGTAAGAACAGTCAAGAGTCCCAG
GGCAGGGCCACACTTCTC

CCATCTTTCGCTTCCACCCCAGCTTGTGATCGCTAGCCTCCCAGAGCTCAGCT
GCCATTAAGTCCCCATG

CACGTAATCAGTCTCCACACCCCAGTTTGGGGAACATACCCCCTTGATTGAA
GTGTTTTTTTCCTCCGGT

CCCATGGAAACCATGCTGCCTGCCCTGCTGGAGCAGACGGCCACCTCCATAG
ATGCAGCCCTTTCTTTCC

CGTCTTCGCCCTGTTACGTTGTAGTTGGATTTGTCTGTTTGTCTGGGTTCACCA
GAGTGACTATGATAGT

GAAAAGAAAAGAAAGAAAAAGAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAAGAAAA
AGGAAAAAAAAAAGGACGCAT

GTATCTTGAAATATTTGTCAAAAGGTTCTAGCCCACCACGTGATGGAGAGTCT
GGATATCTCCTTCCTGA

CGTGGCTCCAGGCCAGTGCAGTGCTAACCTGCTGGGACATCCCATGTTTTGA
AGGGTTTCTTCTGCATCT

GGGACCTCACAGACACTGGATTGTGACATTGGAGGTCTGTGACATTGGAGGT
CAATGGCATTGGCCAAGG

CCTGAAGCACAGGACCAGCTAGAGGCAGCAGGCTCCGAGTGCCAGGGAGAG
CTTGTGGCTGGCCTGTTTT

GTATGAAGATGGTCCTTTCTGATCACGACTTCAAATCCCACAGTAGCCCTGAA
AGACATCTAAGAACTCC

TGCATCACAAGAGAAAAGGACACCAGTACCAGCAGGGAGAGCTGTGACCCT
AGAAATTCCATGACGACCC

AGTAGATATCCTTGGGCCCTCTCCAAGCCTGGGCCTTTTCACCATAGAGTTTG
GGATGGACTGTCCCACT

GATGAAGGGGACATCTTAGGAGACTCCCTTGGTTTCCAAGCTGTCAGCCCCC
TGAACTTGCACGACCTCC

TACAGCTTCAGGGACTAGGCCTTTGAAGATTAGGAACCTCAGGCCCACATCA
GCCACTTCTGATGTACAG

TTAAGGACAATGTGGAGACTAGGAGGAAGCAGCCAGCCTTTCCCATTAAAGA
ACTCTTGAGTGCCCAGGG

CTACCTATTGTGAGCTTCCCCACTGATAAGACTTTAGCTGTCCATAGAAGTGA
GTCCGAGGGAGGAAAAG

TGTGGTTTCTTCATCATGGTTACCTGTCGTGGTTCTCTCTCTTACACCCATTTA
CCCATCCCGCAGTTCC

TGTCCTTGAATGGGGGGTGGGGTGCTCTGCCTATCTCTTGTGGGGTGATCAGC
CCAAAAATCATGATTTG

GAGTGATCTGATCAGTGCTGATAGGCAGTTTACAAAGGGATTCTGGCTTGTG
ACTTCAGTGAGGACAATC

CCCCAGGGCCCTTTCTTTCCATGCCTCTCCAACTCAGAGCCAATGTCTTTGGG
TGGGCTAGATAGATAGG

GCATACAATTGGCCTGGTTCCTCCAAGCTCTTAATTCACTTTATCAATAGTTC
CATTTAAATTGACTTCA

ATGATAAGAGTGTATCCCATTTGAGATTGCTTGCGTTGTGGGGGAGGGGGAG
GAGGAACACATTAAGATA

ATTCACATGGGCAAAGGGAGGTCTTGGAGTGTAGCCGTTAAGCCATCTTGTA
ACCCCATTCATGATTTTG

ACCACCTGCTAGAGAGAAGAGGTGCCAAGAGACTAGAACTTGGAGGCTTGG
CTGTCCCACTAATAGGCTT

TCGCAAGGCAGAGGTAGCCAGCTAGGTCCCTGCCTTCCCAGCCAGGTACAGC
TCTCAGGTTTGTGGAGGT

AATCTGTGAACTTCTCTTCCTGCTGCCTTCTTGTGATGTCCAGAGCCCACAGT
CAAATACCTCCTAAGAA

CCCTGGCTTCCTTCCCTCTAATCCACTGGCACATGACTATCACCTCTGGATTG
ACCTCAGATCCATAGCC

TACACACTGCTAGCAGTGGCCAAGATCACTTCCTTTATCTCCATCTGTTCTGT
TCTCCAGGAAAGTAAGT

GGGGATGAGGGTGGAGGTGGTAATCAACTGTAGATCTGTGGCTTTATGAGCC
TTCAGACTTCTCTCTGGC

TTCTTCTGGAAGGGTTACTATTGGCAGTATTGCAATCTCACCCTCCTGATGAA
CTGTAGCCTGTGCCGTT

ACTGTGCTGGGCATGATCTCCAGTGCTTGCAAGTCCCATGATTTCTTTGGTGA
TTTTGAGGGTGGGGGGA

GGGACACAAATCAGCTTAGCTTAGCTTCCTGTCTGTGAATGTCCATATAGTGT
ATTGTGTTTTAACAAAT

GATCTACACTGACTGTTGCTGTAAAAGTGAATTTGGAAATAAAGTTATTACTC
TGAATAAAAAAAAAAAA

AAAAAA

SEQ ID NO:6

>Обратный комплемент SEQ ID NO:5

TTTTTTTTTTTTTTTTTTATTCAGAGTAATAACTTTATTTCCAAATTCACTTTTA
CAGCAACAGTCAGTGTAGATCATTTGTTAAAACACAATACACTATATGGACATTCAC
AGACAGGAAGCTAAGCTAAGCTGATTTGTGTCCCTCCCCCCACCCTCAAAATCACCA
AAGAAATCATGGGACTTGCAAGCACTGGAGATCATGCCCAGCACAGTAACGGCACA
GGCTACAGTTCATCAGGAGGGTGAGATTGCAATACTGCCAATAGTAACCCTTCCAG
AAGAAGCCAGAGAGAAGTCTGAAGGCTCATAAAGCCACAGATCTACAGTTGATTAC
CACCTCCACCCTCATCCCCACTTACTTTCCTGGAGAACAGAACAGATGGAGATAAAG
GAAGTGATCTTGGCCACTGCTAGCAGTGTGTAGGCTATGGATCTGAGGTCAATCCAG
AGGTGATAGTCATGTGCCAGTGGATTAGAGGGAAGGAAGCCAGGGTTCTTAGGAGG
TATTTGACTGTGGGCTCTGGACATCACAAGAAGGCAGCAGGAAGAGAAGTTCACAG
ATTACCTCCACAAACCTGAGAGCTGTACCTGGCTGGGAAGGCAGGGACCTAGCTGG
CTACCTCTGCCTTGCGAAAGCCTATTAGTGGGACAGCCAAGCCTCCAAGTTCTAGTC
TCTTGGCACCTCTTCTCTCTAGCAGGTGGTCAAAATCATGAATGGGGTTACAAGATG

GCTTAACGGCTACACTCCAAGACCTCCCTTTGCCCATGTGAATTATCTTAATGTGTTC
CTCCTCCCCCTCCCCCACAACGCAAGCAATCTCAAATGGGATACACTCTTATCATTG
AAGTCAATTTAAATGGAACTATTGATAAAGTGAATTAAGAGCTTGGAGGAACCAGG
CCAATTGTATGCCCTATCTATCTAGCCCACCCAAAGACATTGGCTCTGAGTTGGAGA
GGCATGGAAAGAAAGGGCCCTGGGGGATTGTCCTCACTGAAGTCACAAGCCAGAAT
CCCTTTGTAAACTGCCTATCAGCACTGATCAGATCACTCCAAATCATGATTTTTGGG
CTGATCACCCCACAAGAGATAGGCAGAGCACCCCACCCCCCATTCAAGGACAGGAA
CTGCGGGATGGGTAAATGGGTGTAAGAGAGAGAACCACGACAGGTAACCATGATG
AAGAAACCACACTTTTCCTCCCTCGGACTCACTTCTATGGACAGCTAAAGTCTTATC
AGTGGGGAAGCTCACAATAGGTAGCCCTGGGCACTCAAGAGTTCTTTAATGGGAAA
GGCTGGCTGCTTCCTCCTAGTCTCCACATTGTCCTTAACTGTACATCAGAAGTGGCTG
ATGTGGGCCTGAGGTTCCTAATCTTCAAAGGCCTAGTCCCTGAAGCTGTAGGAGGTC
GTGCAAGTTCAGGGGGCTGACAGCTTGGAAACCAAGGGAGTCTCCTAAGATGTCCC
CTTCATCAGTGGGACAGTCCATCCCAAACTCTATGGTGAAAAGGCCCAGGCTTGGA
GAGGGCCCAAGGATATCTACTGGGTCGTCATGGAATTTCTAGGGTCACAGCTCTCCC
TGCTGGTACTGGTGTCCTTTTCTCTTGTGATGCAGGAGTTCTTAGATGTCTTTCAGGG
CTACTGTGGGATTTGAAGTCGTGATCAGAAAGGACCATCTTCATACAAAACAGGCC
AGCCACAAGCTCTCCCTGGCACTCGGAGCCTGCTGCCTCTAGCTGGTCCTGTGCTTC
AGGCCTTGGCCAATGCCATTGACCTCCAATGTCACAGACCTCCAATGTCACAATCCA
GTGTCTGTGAGGTCCCAGATGCAGAAGAAACCCTTCAAAACATGGGATGTCCCAGC
AGGTTAGCACTGCACTGGCCTGGAGCCACGTCAGGAAGGAGATATCCAGACTCTCC
ATCACGTGGTGGGCTAGAACCTTTTGACAAATATTTCAAGATACATGCGTCCTTTTTT
TTTTCCTTTTTCTTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTCTTTTTCTTTCTTTTCTTTTCACTATC
ATAGTCACTCTGGTGAACCCAGACAAACAGACAAATCCAACTACAACGTAACAGGG
CGAAGACGGGAAAGAAAGGGCTGCATCTATGGAGGTGGCCGTCTGCTCCAGCAGGG
CAGGCAGCATGGTTTCCATGGGACCGGAGGAAAAAAACACTTCAATCAAGGGGGTA
TGTTCCCCAAACTGGGGTGTGGAGACTGATTACGTGCATGGGGACTTAATGGCAGCT
GAGCTCTGGGAGGCTAGCGATCACAAGCTGGGGTGGAAGCGAAAGATGGGAGAAG
TGTGGCCCTGCCCTGGGACTCTTGACTGTTCTTACTGATGCCAAGACATTGGCACCT
GACTTGGCTGCCTCCAGCTCAACACAAGGAGTCAGGCCTAGGAGGCATCCACTTAG
ATAAAAGAAAAGGCAGAGGTCCAAGGTCATCCCCAGGCAGGCACACACCAGTTCCC
ATCCAGGATAGGAAGTAATGGAGTGAACCAAACAAGGTCGTAAGGTTCCTTGTGGG
AGGCACACTGGTTGGATTCGTGGAACGTAGGACTAGAGACTGAGGCCCAAATCTTT
GCCTTCCCTGGACTCCAACCCCTAGTGTAGAGCAGATATTGCCCATATCTACCCAGG
GGCCAGGGATGGGGGCTGGGAGAGGCATGGCACTCAGGACAGTGAGACGTGATGT
ACGGACGGCAGTGACTAGCTCTCGTGGCAGACGTGGGCATGATAGGACAGAGAGAG
GGGATACAGTGGCTGTGTGAGGGATGGGAGGCCTGGGACCCACATCCCAGAATACC
ACCCCCCATCCCTCCCACTACAGAAGTGCCAGAGGGCCAAGCATGAGAACAGGCAG
AGGTCCCCCAAGAGGCACAAGTCCTTACAAAGATCTGGTTAGCCCTAAAGTCCCAG
GTCTGTAATGGTGGCCAAATCATGGCTGTAGTTCCAAACTTGAGAACTCAGTAAAGC

AGCTTTTCCTGTGGGAGCGAAGGGAAACACCTCGCTCAGGACCTCCCACCTTGCGGG
GAGGGAGGAAGAAGCCAGTGCCCTGGGATGTCAAGAGCAGCCTTCAAGAGAACCA
ATCTACAAGGTACCACCTGCTGGCTTACCTTCCTTCTGCCCAATACCCCTTCTCCCAC
AGGCTGCCCTGCAGAAGGGGCACACACACCCACGTTACCCCCACAGTGCTTTATCA
AGCAGGCATCTGAGCTAGCTAGGACTGCTGCAGGCAGCTGCAGCACCCTGTCCTCCC
CAAGCTACTTGGCAAGGAGCCAGTGTCCCCTCTCCCAACCTGCCTTCCTCACCTCTG
TCCTCTAACTCAGTCCACCCATCCATCTCTCAGCCTTCGCTGTCGCTGTTTCAGTCCC
CACTCACACCCACACAAGTTAACAGCACCTGCCTACGGCCCCACGAACACACCAAG
TCTCAAATCTCTCATTGCTGCCACTGTCCCTGAAGCCCCTAGGATGGGGCTATGGGC
AATTAGCTGCCCTAGTCCCTCAGCCACTCCCCAGAAGCAGCCTCCAGAGCCTTCTTC
ACCCTCTAATACTCAGAGAGGGAGGGCGGGGTCAGGGGGGGGAAATCAATTAGCA
ATTGCCCAAGGAAATTTTTTGGCCATGTTTTTACATGTTTTTTTTTCCCTTAAATATGT
TTTATTTTTAGCCCACAAATCAATTTGGAAAGATGAAATGTACTTTTCCCATCACTGA
TTTTGAAGTCCCGAGCCAAATCCGAGCCACAAAAGCAGGTTAGGTGACAAGCAGGT
CAGCCTGTCTATGAGGAGCAGCGGGGAGGGCAGAGGGCAAGGGGCCAGATCATTCT
TTTTTTTTTTTTTTTTCCACACTCTCACTCTCTCTTCTCTCCATGATTATTGACTGCCCT
GGGAGCCTGATCACAAACCCTGCTTGGCCAAGGAAGCAGACACTTCATCGGCTAGT
GTGGCAAGCTGTGGTGAGTCCACCATGTCGATGCTGCCCGTGGAAGACACATTGCTG
AGGTGCCGTGGAGATGTGTCCCCAGACACCACGGGTGACTTATACACAATTTCTGCT
CCATGGTCTGTCTTGGCTTTGGCATTCTCCCTGAAGGTCAGCTTGTGGGTTTCAATCT
TCTTATTCCCTCCTCCAGGGACGTGGGTGATATTATCCAAGGAGCCAATCTTCGACT
GGACTCTGTCCTTGAAGTCCAGCTTCTCTGATTTTACTTCCACCTGGCCACCTCCTGG
CTTGTGATGGATGTTCCCTAACGAGCCACACTTGGAGGTCACTTTGCTCAGGTCCAC
CGGCTTGTAGACTATTTGCACACTGCCTCCACCCGGGACGTGTTTGATATTATCCTTC
GAGCCACACTTGGACTGGACGTTGCTAAGATCCAGCTTCTTATTAATTATCTGCACC
TTGCCACCTCCTGGCTGGTGCTTCAGGTTCTCAGTAGAGCCAATCTTCGACCTGACA
TTCTTTAGGTCTGGCATGGGCACAGGGGCAGTCTGCAGGCGGCTCTTACTAGCTGAT
GGTGACTTAGGGGGAGTGCGGACCACTGCCACCTTCTTGGGCTCCCGGGTGGGCGG
TGTTGGTAGGGATGGGGTGCGCGAGCGACTGCCAGGCGTTCCGGGAGAGCCGGGGC
TGCTGTAGCCGCTTCGTTCTCCGGATTTTGGTGGTTCACCTGACCCTGGAGGAGTCTT
AGGGCTGGGCGTGGTCTTGGCCGGGATCCTGGTGGCGTTGGACGTGCCCTTCTGGGC
CGGAGAGGCTGCTCCCCGAGGTGTGGCGATCTTCGCCCCGGTTTTGCCATCAGCGCC
CTTGGCTTTCTTCTCGTCATTTCCTGTCCTGTCTTTGCTGGCCACACGAGCTTGAGTC
ACATGCCCAGCGGCTTGGTCCTCCTGGTTCGGGGTGTCTCCGATGCCTGCTTCTTCGG
CTGTAATTCCTTCTGGGATCTCCGTGTGGGGCTGGGCAGCGGCCTGCTTGTCGGGAG
CTCTCTCATCCACTAGGGGCGCAGTCACGTCTTCAGCAGTTGGAGTGCTCTTAGCAT
CGGAGGTCTCCGACCCTGGTTCCTCCGCTCCATCATCGGCGGGGGGCTGTGGGGGAG
ACTCTTTTAAGCCATGGTCCATGTCTCCTTCTTGGTCTTGGAGCAGAGTGTAATCTCC
AGCATGGTCTTCCATTGTGTCAAACTCCTGGCGAGGGTCAGCCATACTGGTTCAAAG
CCTGATAATCGACAGAAGGCGAGGACAGAAGAGGACAGCGGAGGAGAAGGTGGTT

GTGGCGGCGGCGGCAGAAGGTGGGCGGTGGCGGCGGCGCTGCTGCTGGTGCTGGAG
CTGGTGGGTGGCGGAGACTGAGAGCGCGCGCGGCCGAGAAAGCGCGTTCTGGAGGC
CGGCGG

SEQ ID NO:7

>XM_005584540.1 СПРОГНОЗИРОВАННЫЙ: тау-белок, ассоциированный с микротрубочками Macaca fascicularis (MAPT), вариант транскрипта X13, мРНК

GCCGAGCGGCAGGGCGCTCGCGCGCGCCCACTGGTGGCCGGAGGAGAAGGC
TCCCGCGGAGGCCGGGCTG

CCCGCCCCCTCCCCTGGGGAGGCTCGCGCTCCCGCTGCTCGCGCCTGCGCCGC
CTGCCGGCCTCGGGAAC

GCGCCCTCTTCCCCGGCGCGCGCCCTCGCAGTCACCGCCACCCACCAGCTCCG
GCACCAACAGCAGCGCC

GCTGCCACCGCCCACCTTCTGCCGCCGCCACCACAGCCACCTTCTCCTCCTCC
GCTGTCCTCTCCCGTCC

TCGCCTCTGTCGACTATCAGGCGAGCCTTGAACCAGGATGGCTGAGCCCCGC
CAGGAGTTCGATGTGATG

GAAGATCACGCTGGGACGTACGGGTTGGGGGACAGGAAAGATCAAGAGGGC
TACACCATGCTCCAAGACC

AAGAGGGTGACACGGACGCTGGCCTGAAAGAATCTCCCCTGCAGACCCCCGC
TGAGGATGGATCTGAGGA

ACTGGGCTCTGAAACCTCTGATGCTAAGAGCACTCCAACGGCGGAAGATGTG
ACAGCGCCCTTAGTGGAT

GAGAGAGCTCCCGGCGAGCAGGCTGCCGCCCAGCCCCACATGGAGATCCCA
GAAGGAACCACAGCTGAGG

AAGCAGGCATCGGAGACACCCCCAGCCTGGAAGACGAAGCTGCTGGTCACG
TGACCCAAGCTCGCATGGT

CAGTAAAAGCAAAGACGGGACTGGAAGCGATGACAAAAAAGCCAAGGGGG
CTGATGGGAAAACGAAGATC

GCCACACCCCGGGGAGCGGCCCCTCCAGGCCAGAAGGGCCAAGCCAACGCC
ACCAGGATTCCAGCAAAAA

CCCCGCCCGCCCCAAAGACACCACCCAGCTCTGGTGAACCTCCAAAATCAGG
GGATCGCAGTGGCTACAG

CAGCCCCGGCTCCCCGGGCACTCCCGGCAGCCGCTCCCGCACCCCGTCCCTTC
CAACCCCTCCAGCCCGG

GAGCCCAAGAAGGTGGCGGTGGTCCGTACTCCACCTAAGTCGCCGTCTTCCG
CCAAGAGCCGCCTGCAGA

CAGCCCCCGTGCCCATGCCAGACCTGAAGAACGTCAAGTCCAAGATCGGCTC
CACCGAGAACCTGAAGCA

CCAGCCGGGAGGCGGGAAGGTGCAGATAATTAATAAGAAGCTGGATCTTAG
CAACGTCCAGTCCAAGTGT

GGCTCAAAGGATAATATCAAACACGTCCCGGGAGGCGGCAGTGTGCAAATA
GTCTACAAACCAGTTGACC

TGAGCAAGGTGACCTCCAAGTGTGGCTCATTAGGCAACATCCATCATAAACC
AGGAGGTGGCCAGGTGGA

AGTAAAATCTGAGAAGCTGGACTTCAAGGACAGAGTGCAGTCGAAGATCGG
GTCCCTGGACAATATCACC

CATGTCCCTGGCGGAGGAAATAAAAAGATTGAAACCCACAAGCTGACCTTCC
GCGAGAACGCCAAAGCCA

AGACAGACCACGGGGCGGAAATCGTGTACAAGTCGCCGGTGGTGTCTGGGG
ACACGTCTCCACGGCACCT

CAGCAATGTCTCCTCCACCGGCAGCATCGACATGGTAGACTCGCCCCAGCTC
GCCACGCTAGCCGACGAG

GTGTCTGCCTCCCTGGCCAAGCAGGGTTTGTGATCAGGCCCCCGGGGCGGTC
AATAATCGTGGAGAGAAG

AGAGAGTGAGAGTGTGGAAAAAAAAAGAATAATGACCCGGCCCCGCCCTCT
GCCCCCAGCTGCTCCTCGC

AGTTCGGTTAATCGGTTCATCACTTAACCGGCTTTTATCGCTCGGCTTTGGCT
CGGGACTTCAAAATCAG

TGATGGGAATAAGAGCAAATTGCATCTTTCCAAATTGATCGGTGGGCTAATA
ATAAAATATTTTTTAAAA

AACATTCAAAAACATGGCCACACCCAACATTTCCTCGGGCAATTCCTTTTGAT
TCTTTTTTTTTCCCCCT

CCATGTAGAAGAGGGAGAAGGAGAGGCTGTGAAAGCTGCTTCGGGGGGATT
TCAAGAGACTGGGGGTGCC

CACCGCCTCTGGCCCTGTCGTGGGGGTGTCACAGAGGCAGCGGCAGCAACAA
AGGATTTGAAACTTGGTG

TGTTCGTGGAGCCACAGGCAGACGATGTCAACCTTGTGTGAGTGTGACGGGT
GGGGGTGGGGCGGGAGGC

CATGGGGGAGGCCAAGGCAGGGGCTGGGCAGAGGGGAGAGGAAGGACGAG
AAGGGGGAGTGGGAGAGGAA

GCCACATGCTGGAGAGGAGATGCCCTCCTCCGCGCCACTGGGAGGGCCAAGG
CCTCCGCCACCTGCAGTG

TCTCAGACTGAGCGGCTGCCTGTCCTTGGTGGCCAGGGTCTGCTGCGAGTTGA
TGTGCCACCCTCTGCAG

GGCAGCCTGTGGGAGAAGGGGCGGCGGGTAAGAAGAGAAGGCAAGCTGGCG
GGAGGGTGGCACCCCGTGG

ATGACCTCCTTGGAAAAGACTGACCTTGATGTCGGAGGGCGCTGGCCTCTTC
CTCCCTCCCTGCAGGGTA

GGGGGCCTGAGCCGAGGGGCTTCCCTCTGCTCCACAGAAACCCTGTTTTATTG
AGTTCTGAAGGTTGGAA

CTGCAGCCATGATTTTGGCCACTTTGCAGACCTGGGACTTTAGGGCTAACCAG
TTCTCTTTGTAAGGACT

TGTGCCTCTTGGGAGACGTCCACCCGTTTCCAAGCCTGGGCCACCGGCATCTC
TGGAGTGTGCAGGGGTC

TGGGAGGCGGGTCCCGAGCCCCCTGTCCTTCCCACGGCCACTGCAGTCACCC
CTGTCTGCCCCACTGTGC

TGTCGTCTGCCATGAGAACCCAGTCACTGCCTATACCCCTCATCACGTCACAA
TGTCCAAATTCCCAGCC

TCACCACCCCCCTTCTCAGTAAGGACCCTGGTTGGCTGTGGGAGGCACCTACT
CCATACTGAGGGTGAAA

TTAAGGGAAGGTAAAGTCCAGGCACAAGAGTGGGACCCCAGCCTCTCACTCT
CAGTTCCACTCATCCAAC

TGGGTCCCTCACCACGAATCTCACGACCTGATTCGGTTCCCTGCCTCCTCCTC
CCATCACAGATGTGAGC

CAGGGCACTGCTCAGCTGTGACCCTCGGTGTTTCTGCCTTGTTGACATAGAGA
GAGCCCTTTCCCCCCGA

GAAGGCCTGGCCCCTTCCTGTGCTGAGCCCGCAGCAGGAGGCTGGGTGTCCT
GGTTGTCGGTGACGGCAC

CAGGATGGGCGGGCAAGGCACCCAGGGCAGGCCCACAGTCCCGCTGTCCCCC
ACTTGCACCCCAGCTTGT

GGCTGCCAGCCTCCCAGACAGCCCAGCCCGCTGCTCAGCTCCACATGCATAG
AATCAGCCCTCCACATCC

CAAAAAGGGGAACACACCCCCTTCGAAATGGTTTTCTCCCCGGTCCCAGCTG
GAAGCCATGCTGTCTGTT

CTGCTGGAGCAGCTGAACATATACATAGATGTTGCCCTGCCCTCCCCATCTGC
ACCCTGTTGCGTTGTAG

TTGGATTTGTCTGTTTATGCTTGGATTCACCAGAGTGACTATGATAGTGAAAA
GAAAAAAAAAAAAAAAA

AAAGGACGCATGTATCTTGAAATGCTTGTAAAGAGGTTTCTAACCCACCCTC
ACAAGGTGTCTCTCACCC

CCACGCTGGGACGCGTGTGGCCTGTGTGGCGCCGCCCTGCTGGGGCCTCCCA
AGGTTTGAAAGGCTTTCC

TCAGCATCCGGGACCCAACAGAGACCAGATTCTAGCATCTAAGGAGGCCGTT
CAGCTGTGAAGAAGGCCT

GAAGCACAGGATTAGGACTGAAGCGATGACATCTCCTTCCCTACTTCCCCTTG
GGGCTCTCTGTGTCAGG

GCAGAGAGTAGGTCTTGTGGCTGGTCTGGCTTGCGGCACGAGGATGGTTCTC
TCTGGTCACAGCCCGAAG

TCCCACAGCAGTCCTAAAGGAGGCTTACAACTCCTGCATCACAAGAAGAAGG
AAGCCAGTGCCAGCTGGG

GGGATCTGCAGCTCCCAGAAGCTCCATGAGCCTCAGCCACCCCGCAGACTGG
GTTCCTCGCCAAGCTCGC

CCTCTGGAGGGGCAGCCAGCCTCCCACCAAGGGCCCTGCGACCACAGCAGGG
ATTGGGATGAATGGCCTA

TCCTGGATCTGCTCCAGAGGCCCGAGCCACCTGCCTGAGGAAGGATAAGTCA
GGAGACACCGTTCCCAAA

GCCTTGACCAGAGCACCTCAGCCCACTGACCTTGCACAAACTCCATCTGCTGC
CATGAGAAAAGGGAAGC

CGCCTTTGCAAAAAATTGCTGCCTAAAGAAACTCAGCAGCCTCAGGCTCAAT
TCTGCCGCTTCTGGTTTG

GGTACAGTTAAAGGCAACCCTGAGGGACTTGGCAGTAGAAATCCAGGGCATC
CCCTAGGGCTGGCAACTT

CGTGTGCAGCTAGAGCTTTCCCTGCAAGAAGTTTCTGGGCCCAGAACTCTCCA
CCAGGAAGCTCCCTGCT

GTTCGCTAAGTCCCAGCAATTCTCTAAGTGAAGGGATCTGAGAATGAGGAGG
AAATGTGGGGTAGAGATT

TGGTGGTGGTTAGAGACATGCCCCCCTCATTACTGCCAACAGTTTCGGCTGCA
TTTTTCACGTACCTCGG

TTCCTCTTCCTGAAGTTCTTGTGCCCTGCTCTTCAGCACCGTGGGCCTTATCCG
GTAGGCTCTGGGATCT

CCCCCTTGTGGGGCAGGCTCTTGGGGCCAGCCTAAGATCATGGTTTAGGGTG
ATCAGTGCTGGCAGATAA

ATTGCAAAGGCACGCTGGCTTGTGACCTCAAATGACAATCCCCCCAGGGCTG
GGCACTCCTCCCCTCCCC

TCACTTCTCCCACCTGCAGAGCCAGTGTCCGTGGGTGGGCTAGATAGGATAT
ACTGTATGCCGGCTCCTT

CAAGCTGTTGACTCACTTTATCAATAGTTCCATTTAAATTGACTTCAATGGTG
AGACTGTATCCTGTTTG

CTATTGCTTATTGTGCTATGGGGGGAGGGGGGAGGAATGTGTAACATAGTTA
ACATGGGTAAAGGGAGAT

CTTGGGGTGCAGCACTTCAATTGCCTCGTAACCCTTTTCATCATTTCAACCAC
ATTTGCTAAAGGGAGGG

AGCAGCCACGCGGTTAGAGGCCCTTGGGGTTTCTCTTTTCCACTGACAGCCTT
TCCCAGGCAGCTGGCCA

GTTCCCCATTCCCTCCCCAGCCAGGTGCAGGCGTAGCAATATGGACATCTGGT
TGCTTTGGCCTGCTGCC

CTCTTTCAGGGGTCCTAAGCCCACAATCATGCCTCCCTAAGACCCTGGCATCC
TTCCTTTTAAGCCGTTG

GCACCTCTGTGCCACCTCTCACACTGGCTCCAGACACAGCCTGTGCTTCTGGC
AGCTGAGATCACTCACT

TCCCCCTCCTCATCTTTGTTGGAGCTCCAAGTCAAGCCACGAGGTCAGGGCGA
GGGCAGAGGTGGTCACC

AGCGTGTCCCATCTACAGACCTGTGGCTTCGTAAGACTTCTGATTTCTCTTCA
GCTTTGAAAAGGGTTAC

CCTGGGCACTGGCCTAGAGTCTCACCTCCTAATAGACTTACCCCCATGAGTTT
GCCATGTTGAGCAGGAC

AATTTCTGGCACTTGCAAGTCCCATGATTTCTTCGGTAATTGTGAGGGTGGGG
GGAGGGACATGAAATCA

TCTTAGCTTAGCTTCCTGTCTGTGAATGTCTATATAGTGTATTGTGTGTTTTAA
CAAATGATTTACACTG

ACTGTTGCCGTAAAAGTGAATTTGGAAATAAAGTTATTACTCTGATTAAA

SEQ ID NO:8

>Обратный комплемент SEQ ID NO:7

TTTAATCAGAGTAATAACTTTATTTCCAAATTCACTTTTACGGCAACAGTCAG
TGTAAATCATTTGTTAAAACACACAATACACTATATAGACATTCACAGACAGGAAG
CTAAGCTAAGATGATTTCATGTCCCTCCCCCCACCCTCACAATTACCGAAGAAATCA
TGGGACTTGCAAGTGCCAGAAATTGTCCTGCTCAACATGGCAAACTCATGGGGGTA
AGTCTATTAGGAGGTGAGACTCTAGGCCAGTGCCCAGGGTAACCCTTTTCAAAGCTG
AAGAGAAATCAGAAGTCTTACGAAGCCACAGGTCTGTAGATGGGACACGCTGGTGA
CCACCTCTGCCCTCGCCCTGACCTCGTGGCTTGACTTGGAGCTCCAACAAAGATGAG
GAGGGGGAAGTGAGTGATCTCAGCTGCCAGAAGCACAGGCTGTGTCTGGAGCCAGT
GTGAGAGGTGGCACAGAGGTGCCAACGGCTTAAAAGGAAGGATGCCAGGGTCTTAG
GGAGGCATGATTGTGGGCTTAGGACCCCTGAAAGAGGGCAGCAGGCCAAAGCAACC
AGATGTCCATATTGCTACGCCTGCACCTGGCTGGGGAGGGAATGGGGAACTGGCCA
GCTGCCTGGGAAAGGCTGTCAGTGGAAAAGAGAAACCCCAAGGGCCTCTAACCGCG
TGGCTGCTCCCTCCCTTTAGCAAATGTGGTTGAAATGATGAAAAGGGTTACGAGGCA
ATTGAAGTGCTGCACCCCAAGATCTCCCTTTACCCATGTTAACTATGTTACACATTCC
TCCCCCCTCCCCCCATAGCACAATAAGCAATAGCAAACAGGATACAGTCTCACCATT
GAAGTCAATTTAAATGGAACTATTGATAAAGTGAGTCAACAGCTTGAAGGAGCCGG
CATACAGTATATCCTATCTAGCCCACCCACGGACACTGGCTCTGCAGGTGGGAGAA
GTGAGGGGAGGGGAGGAGTGCCCAGCCCTGGGGGGATTGTCATTTGAGGTCACAAG
CCAGCGTGCCTTTGCAATTTATCTGCCAGCACTGATCACCCTAAACCATGATCTTAG
GCTGGCCCCAAGAGCCTGCCCCACAAGGGGGAGATCCCAGAGCCTACCGGATAAGG
CCCACGGTGCTGAAGAGCAGGGCACAAGAACTTCAGGAAGAGGAACCGAGGTACG
TGAAAAATGCAGCCGAAACTGTTGGCAGTAATGAGGGGGGCATGTCTCTAACCACC
ACCAAATCTCTACCCCACATTTCCTCCTCATTCTCAGATCCCTTCACTTAGAGAATTG
CTGGGACTTAGCGAACAGCAGGGAGCTTCCTGGTGGAGAGTTCTGGGCCCAGAAAC
TTCTTGCAGGGAAAGCTCTAGCTGCACACGAAGTTGCCAGCCCTAGGGGATGCCCTG
GATTTCTACTGCCAAGTCCCTCAGGGTTGCCTTTAACTGTACCCAAACCAGAAGCGG
CAGAATTGAGCCTGAGGCTGCTGAGTTTCTTTAGGCAGCAATTTTTTGCAAAGGCGG

CTTCCCTTTTCTCATGGCAGCAGATGGAGTTTGTGCAAGGTCAGTGGGCTGAGGTGC
TCTGGTCAAGGCTTTGGGAACGGTGTCTCCTGACTTATCCTTCCTCAGGCAGGTGGC
TCGGGCCTCTGGAGCAGATCCAGGATAGGCCATTCATCCCAATCCCTGCTGTGGTCG
CAGGGCCCTTGGTGGGAGGCTGGCTGCCCCTCCAGAGGGCGAGCTTGGCGAGGAAC
CCAGTCTGCGGGGTGGCTGAGGCTCATGGAGCTTCTGGGAGCTGCAGATCCCCCCA
GCTGGCACTGGCTTCCTTCTTCTTGTGATGCAGGAGTTGTAAGCCTCCTTTAGGACTG
CTGTGGGACTTCGGGCTGTGACCAGAGAGAACCATCCTCGTGCCGCAAGCCAGACC
AGCCACAAGACCTACTCTCTGCCCTGACACAGAGAGCCCCAAGGGGAAGTAGGGAA
GGAGATGTCATCGCTTCAGTCCTAATCCTGTGCTTCAGGCCTTCTTCACAGCTGAAC
GGCCTCCTTAGATGCTAGAATCTGGTCTCTGTTGGGTCCCGGATGCTGAGGAAAGCC
TTTCAAACCTTGGGAGGCCCCAGCAGGGCGGCGCCACACAGGCCACACGCGTCCCA
GCGTGGGGGTGAGAGACACCTTGTGAGGGTGGGTTAGAAACCTCTTTACAAGCATT
TCAAGATACATGCGTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTCTTTTCACTATCATAGTCACTCT
GGTGAATCCAAGCATAAACAGACAAATCCAACTACAACGCAACAGGGTGCAGATGG
GGAGGGCAGGGCAACATCTATGTATATGTTCAGCTGCTCCAGCAGAACAGACAGCA
TGGCTTCCAGCTGGGACCGGGGAGAAAACCATTTCGAAGGGGGTGTGTTCCCCTTTT
TGGGATGTGGAGGGCTGATTCTATGCATGTGGAGCTGAGCAGCGGGCTGGGCTGTC
TGGGAGGCTGGCAGCCACAAGCTGGGGTGCAAGTGGGGGACAGCGGGACTGTGGG
CCTGCCCTGGGTGCCTTGCCCGCCCATCCTGGTGCCGTCACCGACAACCAGGACACC
CAGCCTCCTGCTGCGGGCTCAGCACAGGAAGGGGCCAGGCCTTCTCGGGGGGAAAG
GGCTCTCTCTATGTCAACAAGGCAGAAACACCGAGGGTCACAGCTGAGCAGTGCCC
TGGCTCACATCTGTGATGGGAGGAGGAGGCAGGGAACCGAATCAGGTCGTGAGATT
CGTGGTGAGGGACCCAGTTGGATGAGTGGAACTGAGAGTGAGAGGCTGGGGTCCCA
CTCTTGTGCCTGGACTTTACCTTCCCTTAATTTCACCCTCAGTATGGAGTAGGTGCCT
CCCACAGCCAACCAGGGTCCTTACTGAGAAGGGGGGTGGTGAGGCTGGGAATTTGG
ACATTGTGACGTGATGAGGGGTATAGGCAGTGACTGGGTTCTCATGGCAGACGACA
GCACAGTGGGGCAGACAGGGGTGACTGCAGTGGCCGTGGGAAGGACAGGGGGCTC
GGGACCCGCCTCCCAGACCCCTGCACACTCCAGAGATGCCGGTGGCCCAGGCTTGG
AAACGGGTGGACGTCTCCCAAGAGGCACAAGTCCTTACAAAGAGAACTGGTTAGCC
CTAAAGTCCCAGGTCTGCAAAGTGGCCAAAATCATGGCTGCAGTTCCAACCTTCAGA
ACTCAATAAAACAGGGTTTCTGTGGAGCAGAGGGAAGCCCCTCGGCTCAGGCCCCC
TACCCTGCAGGGAGGGAGGAAGAGGCCAGCGCCCTCCGACATCAAGGTCAGTCTTT
TCCAAGGAGGTCATCCACGGGGTGCCACCCTCCCGCCAGCTTGCCTTCTCTTCTTAC
CCGCCGCCCCTTCTCCCACAGGCTGCCCTGCAGAGGGTGGCACATCAACTCGCAGCA
GACCCTGGCCACCAAGGACAGGCAGCCGCTCAGTCTGAGACACTGCAGGTGGCGGA
GGCCTTGGCCCTCCCAGTGGCGCGGAGGAGGGCATCTCCTCTCCAGCATGTGGCTTC
CTCTCCCACTCCCCCTTCTCGTCCTTCCTCTCCCCTCTGCCCAGCCCCTGCCTTGGCCT
CCCCCATGGCCTCCCGCCCCACCCCCACCCGTCACACTCACACAAGGTTGACATCGT
CTGCCTGTGGCTCCACGAACACACCAAGTTTCAAATCCTTTGTTGCTGCCGCTGCCTC
TGTGACACCCCCACGACAGGGCCAGAGGCGGTGGGCACCCCCAGTCTCTTGAAATC

CCCCCGAAGCAGCTTTCACAGCCTCTCCTTCTCCCTCTTCTACATGGAGGGGGAAAA
AAAAAGAATCAAAAGGAATTGCCCGAGGAAATGTTGGGTGTGGCCATGTTTTTGAA
TGTTTTTTAAAAAATATTTTATTATTAGCCCACCGATCAATTTGGAAAGATGCAATTT
GCTCTTATTCCCATCACTGATTTTGAAGTCCCGAGCCAAAGCCGAGCGATAAAAGCC
GGTTAAGTGATGAACCGATTAACCGAACTGCGAGGAGCAGCTGGGGGCAGAGGGC
GGGGCCGGGTCATTATTCTTTTTTTTTCCACACTCTCACTCTCTCTTCTCTCCACGATT
ATTGACCGCCCCGGGGGCCTGATCACAAACCCTGCTTGGCCAGGGAGGCAGACACC
TCGTCGGCTAGCGTGGCGAGCTGGGGCGAGTCTACCATGTCGATGCTGCCGGTGGA
GGAGACATTGCTGAGGTGCCGTGGAGACGTGTCCCCAGACACCACCGGCGACTTGT
ACACGATTTCCGCCCCGTGGTCTGTCTTGGCTTTGGCGTTCTCGCGGAAGGTCAGCTT
GTGGGTTTCAATCTTTTTATTTCCTCCGCCAGGGACATGGGTGATATTGTCCAGGGA
CCCGATCTTCGACTGCACTCTGTCCTTGAAGTCCAGCTTCTCAGATTTTACTTCCACC
TGGCCACCTCCTGGTTTATGATGGATGTTGCCTAATGAGCCACACTTGGAGGTCACC
TTGCTCAGGTCAACTGGTTTGTAGACTATTTGCACACTGCCGCCTCCCGGGACGTGT
TTGATATTATCCTTTGAGCCACACTTGGACTGGACGTTGCTAAGATCCAGCTTCTTAT
TAATTATCTGCACCTTCCCGCCTCCCGGCTGGTGCTTCAGGTTCTCGGTGGAGCCGAT
CTTGGACTTGACGTTCTTCAGGTCTGGCATGGGCACGGGGGCTGTCTGCAGGCGGCT
CTTGGCGGAAGACGGCGACTTAGGTGGAGTACGGACCACCGCCACCTTCTTGGGCT
CCCGGGCTGGAGGGGTTGGAAGGGACGGGGTGCGGGAGCGGCTGCCGGGAGTGCC
CGGGGAGCCGGGGCTGCTGTAGCCACTGCGATCCCCTGATTTTGGAGGTTCACCAGA
GCTGGGTGGTGTCTTTGGGGCGGGCGGGGTTTTTGCTGGAATCCTGGTGGCGTTGGC
TTGGCCCTTCTGGCCTGGAGGGGCCGCTCCCCGGGGTGTGGCGATCTTCGTTTTCCC
ATCAGCCCCCTTGGCTTTTTTGTCATCGCTTCCAGTCCCGTCTTTGCTTTTACTGACCA
TGCGAGCTTGGGTCACGTGACCAGCAGCTTCGTCTTCCAGGCTGGGGGTGTCTCCGA
TGCCTGCTTCCTCAGCTGTGGTTCCTTCTGGGATCTCCATGTGGGGCTGGGCGGCAG
CCTGCTCGCCGGGAGCTCTCTCATCCACTAAGGGCGCTGTCACATCTTCCGCCGTTG
GAGTGCTCTTAGCATCAGAGGTTTCAGAGCCCAGTTCCTCAGATCCATCCTCAGCGG
GGGTCTGCAGGGGAGATTCTTTCAGGCCAGCGTCCGTGTCACCCTCTTGGTCTTGGA
GCATGGTGTAGCCCTCTTGATCTTTCCTGTCCCCCAACCCGTACGTCCCAGCGTGATC
TTCCATCACATCGAACTCCTGGCGGGGCTCAGCCATCCTGGTTCAAGGCTCGCCTGA
TAGTCGACAGAGGCGAGGACGGGAGAGGACAGCGGAGGAGGAGAAGGTGGCTGTG
GTGGCGGCGGCAGAAGGTGGGCGGTGGCAGCGGCGCTGCTGTTGGTGCCGGAGCTG
GTGGGTGGCGGTGACTGCGAGGGCGCGCGCCGGGGAAGAGGGCGCGTTCCCGAGG
CCGGCAGGCGGCGCAGGCGCGAGCAGCGGGAGCGCGAGCCTCCCCAGGGGAGGGG
GCGGGCAGCCCGGCCTCCGCGGGAGCCTTCTCCTCCGGCCACCAGTGGGCGCGCGC
GAGCGCCCTGCCGCTCGGC

SEQ ID NO:9

>XM_008768277.2 СПРОГНОЗИРОВАННЫЙ: тау-белок, ассоциированный с микротрубочками Rattus norvegicus (Mapt), вариант транскрипта X7, мРНК

ACCGCCCACCTTCTGCTGTCGCCGCCGCCACAACCACCTTCCCCTCCGCTGTC

CTCTTCTGTCCTCGCCT

CCTGTCGATTATCAGGCTTTGAAGCAGCATGGCTGAACCCCGCCAGGAGTTT
GACACAATGGAAGACCAG

GCCGGAGATTACACTATGCTCCAAGACCAAGAAGGAGACATGGACCATGGCT
TAAAAGAGTCTCCCCCAC

AGCCCCCAGCCGATGATGGATCAGAAGAACCAGGGTCGGAGACCTCTGATGC
TAAGAGCACTCCAACTGC

TGAAGACGTGACTGCGCCCCTAGTGGAAGAGAGAGCTCCCGACAAGCAGGC
GACTGCCCAGTCCCACACG

GAGATCCCAGAAGGCACCACAGCTGAAGAAGCAGGCATCGGAGACACCCCG
AACATGGAGGACCAAGCTG

CTGGGCATGTGACTCAAGCTCGAGTGGCCGGCGTAAGCAAAGACAGGACAG
GAAATGACGAGAAGAAAGC

CAAGGGCGCCGATGGCAAAACGGGGGCGAAGATCGCCACACCTCGGGGAGC
AGCCACTCCGGGCCAGAAA

GGCACATCCAATGCCACCAGGATCCCAGCCAAGACCACACCCAGCCCAAAG
ACTCCTCCAGGATCAGGTG

AACCACCAAAATCCGGAGAACGAAGCGGCTACAGCAGCCCCGGCTCGCCCG
GAACCCCTGGCAGTCGCTC

CCGTACCCCATCCCTACCAACGCCGCCCACCCGAGAGCCCAAAAAGGTGGCA
GTGGTTCGCACTCCCCCT

AAGTCACCGTCTGCCAGTAAGAGCCGCCTACAGACTGCCCCTGTGCCCATGC
CAGACCTAAAGAACGTCA

GGTCCAAGATTGGCTCCACTGAGAACCTGAAGCACCAGCCGGGAGGCGGCA
AGGTGCAGATAATTAATAA

GAAGCTGGATCTTAGCAACGTCCAGTCCAAGTGTGGCTCAAAGGACAATATC
AAACACGTCCCGGGCGGA

GGCAGTGTGCAAATAGTCTACAAGCCAGTGGACCTGAGCAAGGTGACCTCCA
AGTGTGGTTCCTTAGGGA

ACATCCATCACAAGCCAGGAGGTGGCCAGGTAGAAGTAAAATCAGAGAAGC
TGGACTTCAAGGATAGAGT

CCAGTCGAAGATTGGCTCCTTGGATAACATCACCCATGTCCCTGGAGGAGGG
AATAAGAAGATTGAAACC

CACAAGCTGACCTTCAGGGAGAATGCCAAAGCCAAGACAGACCATGGAGCA
GAAATCGTGTACAAGTCAC

CTGTGGTGTCTGGGGACACATCTCCACGGCACCTCAGCAACGTCTCCTCCACG
GGCAGCATCGACATGGT

GGACTCTCCACAGCTTGCCACGTTAGCCGATGAAGTGTCCGCCTCTTTGGCCA
AGCAGGGTTTGTGATCA

GGCCCCTGGGGCCGTCACTGATCATGGAGAGAAGAGAGAGTGAGAGTGTGG

AAAAAAAAAAAAAAAAAG

AATGACCTGGCCCCTCACCCTCTGCCCTCCCCGCTGCTCCTCATAGACAGGCT
GACCAGCTTGTCACCTA

ACCTGCTTTTGTGGCTCGGGTTTGGCTCGGGACTTCAAAATCAGTGATGGGAA
AAAGTAAATTTCATCTT

TCCAAATTGATTTGTGGGCTAGTAATAAAATATTTTTAAGGAAGGAAAAAAA
AAAAAACACGTAAAACCA

TGGCCAAACAAAACCCAACATTTCCTTGGCAATTGTTATTGACCCCGCCCCCC
CCCTCTGAGTTTTAGAG

GGTGAAGGAGGCTTTGGATGGAGGCTGCTTCTGGGGATTGGCTGAGGGACTA
GGGCAACTAATTGCCCAC

AGCCCCATCTTAGGGGCATCAGGGACAGCGGCAGCAATGAAAGACTTGGGA
CTTGGTGTGTTTGTGGAGC

CGTAGGCAGGTGATGTTAACTTTGTGTGGGTTTGAGGGAGGACTGTGATAGT
GAAGGCTGAGAGATGGGT

GGGCTGGGAGTCAGAGGAGAGAGGTGAGGAAGACAGGTTGGGAGAGGGGA
CATTGGCTCCTTGCCAAGGA

GCTTGGGAAGCACAGGTAGCCCTGGCTGCCTGCAGCAGTCTTAGCTAGCACA
GATGCCTGCCTGAGAAAG

CACAGTGGGGTACAGTGGGTGTGTGTGCCCCTTCTGAAGGGCAGCCCATGGG
AGAAGGGGTATTGGGCAG

AAGGAAGGTAGGCCAGAAGGTGGCACCTTGTAGATTGGTTCTCTGAAGGCTG
ACCTTGCCATCCCAGGGC

ACTGGCTCCCACCCTCCAGGGAGGGAGGTCCTGAGCTGAGGAGCTTCCCTTT
GCTCTCACAGGAAAACCT

GTGTTACTGAGTTCTGAAGTTTGGAACTACAGCCATGATTTTGGCCACCATAC
AGACCTGGGACTTTAGG

GCTAACCAGTTCTTTGTAAGGACTTGTGCCTCTTGCGGGAACATCTGCCTGTT
CTCAAGCCTGGTCCTCT

GGCACTTCTGCAGTGTGAGGGATGGGGGTGGTAATTCTGGGATGTGGGTCCC
AGGCCTCCCATCCTCGCA

CAGCCACTGTATCCCCTCTACCTGTCCTATCATGCCCACGTCTGCCATGAGAG
CCAGTCACTGCCGTCCG

TACATCACGTCTCACCGTCCTGAGTGCCCAGCCTCCCCAAGCCCCATCCCTGG
CCCCTGGGTAGTTATGG

CCAATATCTGCTCTACACTAGGGGTTGGAGTCCAGGGAAGGCAAAGATTTGG
GCCTTGGTCTCTAGTCCT

ACGTTGCACGAATCCAACCAGTGTGCCTCCCACAAGGAACCTTACAACCTTG
TTTGGTTTGCTCCATCAT

TTCCCATCGTGGATGGGAGTCCGTGTGTGCCTGGAGATTACCCTGGACACCTC

TGCTTTTTTTTTTTTAC

TTTAGCGGTTGCCTCCTAGGCCTGACTCCTTCCCATGTTGAACTGGAGGCAGC
CACGTTAGGTGTCAATG

TCCTGGCATCAGTATGAACAGTCAGTAGTCCCAGGGCAGGGCCACACTTCTC
CCATCTTCTGCTTCCACC

CCAGCTTGTGATTGCTAGCCTCCCAGAGCTCAGCCGCCATTAAGTCCCCATGC
ACGTAATCAGCCCTTCA

TACCCCAATTTGGGGAACATACCCCTTGATTGAAATGTTTTCCCTCCAGTCCT
ATGGAAGCGGTGCTGCC

TGCCCTGCTGGAGCAGCCAGCCATCTCCAGAGACGCAGCCCTTTCTCTCCTGT
CCGCACCCTGTTGCGCT

GTAGTCGGATTCGTCTGTTTGTCTGGGTTCACCAGAGTGACTATGATAGTGAA
AAGAAAAAGAAAAAGAA

AAAAGAAAAAAGAAAAAAAAAAAAGGACGCATGTTATCTTGAAATATTTGT
CAAAAGGTTGTAGCCCACC

GCAGGGATTGGAGGGCCTGGATATTCCTTGTCTTCTTCGTGACTTAGGTCCAG
GCCGGTGCAGTGCTACC

CTGCTGGGACATCCCATGTTTTGAAGGGTTTCTTCTTCATCTGGGACCCTGCA
GACACTGGATTGTGACA

TTGGAGGTCTATGACATTGGCCAAGGCCTGAAGCACAGGACCCGTTAGAGGC
AGCAGGCTCCGACTGTCA

GGGAGAGCTTGTGGCTGGCCTGTTTCTCTGAGTGAAGATGGTCCTCTCTAATC
ACAACTTCAAGTCCCAC

AGCAGCCCTGGCAGACATCTAAGAACTCCTGCATCACAAGAGAAAAGGACA
CTAGTACCAGCAGGGAGAG

CTGTGGCCCTAGAAATTCCATGACTCTCCACTACATATCCGTGGGTCCTTTCC
AAGCCTTGGCCTCGTCA

CCAAGGGCTTGGGATGGACTGCCCCACTGATGAAAGGGACATCTTTGGAGAC
CCCCTTGGTTTCCAAGGC

GTCAGCCCCCTGACCTTGCATGACCTCCTACAGCTGTAAGGATGAGGCCTTTA
AAGATTAGGAACCTCAG

GCCCAGGTCGGCCACTTTGGGCTTGGGTACAGTTAGGGACGATGCGGTAGAA
GGAGGTGGCCAACCTTTC

CCATATAAGAGTTCTGTGTGCCCAGAGCTACCCTATTGTGAGCTCCCCACTGC
TGATGGACTTTAGCTGT

CCTTAGAAGTGAAGAGTCCAACGGAGGAAAAGGAAGTGTGGTTTGATGGTCT
GTGGTCCCTTCATCATGG

TTACCTGTTGTGGTTTTCTCTCGTATACCCATTTACCCATCCTGCAGTTCCTGT
CCTTGAATAGGGGTGG

GGGTACTCTGCCATATCTCTTGTAGGGCAGTCAGCCCCCAAGTCATAGTTTGG

AGTGATCTGGTCAGTGC

TAATAGGCAGTTTACAAAGGAATTCTGGCTTGTTACTTCAGTGAGGACAATC
CCCCAAGGGCCCTGGCAC

CTGTCCTGTCTTTCCATGGCTCTCCACTGCAGAGCCAATGTCTTTGGGTGGGC
TAGATAGGGTGTACAAT

TTGCCTGGTTCCTCCAAGCTCTTAATCCACTTTATCAATAGTTCCATTTAAATT
GACTTCAATGATAAGA

GTGTATCCCATTTGAGATTGCTTGTGTTGTGGGGTAAAGGGGGGAGGAGGAA
CATGTTAAGATAATTGAC

ATGGGCAAGGGGAAGTCTTGAAGTGTAGCAGTTAAACCATCTTGTAGCCCCA
TTCATGATGTTGACCACT

TGCTAGAGAGAAGAGGTGCCATAAGGCTAGAACCTAGAGGCTTGGCTGTCCC
ACCAACAGGCAGGCTTTT

GCAAGGCAGAGGCAGCCAGCTAGGTCCCTGACTTCCCAGCCAGGTGCAGCTC
TAAGAACTGCTCTTGCCT

GCTGCCTTCTTGTGGTGTCCAGAGCCCACAGCCAATGCCTCCTCAAAACCCTG
GCTTCCTTCCTTCTAAT

CCACTGGCACATCAGCATCACCTCCGGATTGACTTCAGATCCACAGCCTACA
CTACTAGCAGTGGGTAAG

ACCACTTCCTTTGTCCTTGTCTGTTCTCCAGAAAAGTGGGCATGGAGGCGGTG
TTAATAACTATAGGTCT

GTGGCTTTATGAGCCTTCAAACTTCTCTCTAGCTTCTGAAAGGGTTACTTTTG
GGCAGTATTGCAGTCTC

ACCCTCCCGATGGGCTGTAGCCTGTGCAGTTGCTGTACTGGGCATGATCTCCA
GTGCTTGCAAGTCCCAT

GATTTCTTTGGTGATTTTGAGGGTGGGGGGAGGGACATGAATCATCTTAGCTT
AGCTTCCTGTCTGTGAA

TGTCCATATAGTGTACTGTGTTTTAACAAACGATTTACACTGACTGTTGCTGT
ACAAGTGAATTTGGAAA

TAAAGTTATTACTCTGATTAAA

SEQ ID NO:10

>Обратный комплемент SEQ ID NO:9

TTTAATCAGAGTAATAACTTTA

TTTCCAAATTCACTTGTACAGCAACAGTCAGTGTAAATCGTTTGTTAAAACAC
AGTACACTATATGGACA

TTCACAGACAGGAAGCTAAGCTAAGATGATTCATGTCCCTCCCCCCACCCTC
AAAATCACCAAAGAAATC

ATGGGACTTGCAAGCACTGGAGATCATGCCCAGTACAGCAACTGCACAGGCT
ACAGCCCATCGGGAGGGT

GAGACTGCAATACTGCCCAAAAGTAACCCTTTCAGAAGCTAGAGAGAAGTTT

GAAGGCTCATAAAGCCAC

AGACCTATAGTTATTAACACCGCCTCCATGCCCACTTTTCTGGAGAACAGACA
AGGACAAAGGAAGTGGT

CTTACCCACTGCTAGTAGTGTAGGCTGTGGATCTGAAGTCAATCCGGAGGTG
ATGCTGATGTGCCAGTGG

ATTAGAAGGAAGGAAGCCAGGGTTTTGAGGAGGCATTGGCTGTGGGCTCTGG
ACACCACAAGAAGGCAGC

AGGCAAGAGCAGTTCTTAGAGCTGCACCTGGCTGGGAAGTCAGGGACCTAGC
TGGCTGCCTCTGCCTTGC

AAAAGCCTGCCTGTTGGTGGGACAGCCAAGCCTCTAGGTTCTAGCCTTATGG
CACCTCTTCTCTCTAGCA

AGTGGTCAACATCATGAATGGGGCTACAAGATGGTTTAACTGCTACACTTCA
AGACTTCCCCTTGCCCAT

GTCAATTATCTTAACATGTTCCTCCTCCCCCCTTTACCCCACAACACAAGCAA
TCTCAAATGGGATACAC

TCTTATCATTGAAGTCAATTTAAATGGAACTATTGATAAAGTGGATTAAGAG
CTTGGAGGAACCAGGCAA

ATTGTACACCCTATCTAGCCCACCCAAAGACATTGGCTCTGCAGTGGAGAGC
CATGGAAAGACAGGACAG

GTGCCAGGGCCCTTGGGGGATTGTCCTCACTGAAGTAACAAGCCAGAATTCC
TTTGTAAACTGCCTATTA

GCACTGACCAGATCACTCCAAACTATGACTTGGGGGCTGACTGCCCTACAAG
AGATATGGCAGAGTACCC

CCACCCCTATTCAAGGACAGGAACTGCAGGATGGGTAAATGGGTATACGAGA
GAAAACCACAACAGGTAA

CCATGATGAAGGGACCACAGACCATCAAACCACACTTCCTTTTCCTCCGTTGG
ACTCTTCACTTCTAAGG

ACAGCTAAAGTCCATCAGCAGTGGGGAGCTCACAATAGGGTAGCTCTGGGCA
CACAGAACTCTTATATGG

GAAAGGTTGGCCACCTCCTTCTACCGCATCGTCCCTAACTGTACCCAAGCCCA
AAGTGGCCGACCTGGGC

CTGAGGTTCCTAATCTTTAAAGGCCTCATCCTTACAGCTGTAGGAGGTCATGC
AAGGTCAGGGGGCTGAC

GCCTTGGAAACCAAGGGGGTCTCCAAAGATGTCCCTTTCATCAGTGGGGCAG
TCCATCCCAAGCCCTTGG

TGACGAGGCCAAGGCTTGGAAAGGACCCACGGATATGTAGTGGAGAGTCAT
GGAATTTCTAGGGCCACAG

CTCTCCCTGCTGGTACTAGTGTCCTTTTCTCTTGTGATGCAGGAGTTCTTAGAT
GTCTGCCAGGGCTGCT

GTGGGACTTGAAGTTGTGATTAGAGAGGACCATCTTCACTCAGAGAAACAGG

CCAGCCACAAGCTCTCCC

TGACAGTCGGAGCCTGCTGCCTCTAACGGGTCCTGTGCTTCAGGCCTTGGCCA
ATGTCATAGACCTCCAA

TGTCACAATCCAGTGTCTGCAGGGTCCCAGATGAAGAAGAAACCCTTCAAAA
CATGGGATGTCCCAGCAG

GGTAGCACTGCACCGGCCTGGACCTAAGTCACGAAGAAGACAAGGAATATC
CAGGCCCTCCAATCCCTGC

GGTGGGCTACAACCTTTTGACAAATATTTCAAGATAACATGCGTCCTTTTTTT
TTTTTCTTTTTTCTTTT

TTCTTTTTCTTTTTCTTTTCACTATCATAGTCACTCTGGTGAACCCAGACAAAC
AGACGAATCCGACTAC

AGCGCAACAGGGTGCGGACAGGAGAGAAAGGGCTGCGTCTCTGGAGATGGC
TGGCTGCTCCAGCAGGGCA

GGCAGCACCGCTTCCATAGGACTGGAGGGAAAACATTTCAATCAAGGGGTAT
GTTCCCCAAATTGGGGTA

TGAAGGGCTGATTACGTGCATGGGGACTTAATGGCGGCTGAGCTCTGGGAGG
CTAGCAATCACAAGCTGG

GGTGGAAGCAGAAGATGGGAGAAGTGTGGCCCTGCCCTGGGACTACTGACT
GTTCATACTGATGCCAGGA

CATTGACACCTAACGTGGCTGCCTCCAGTTCAACATGGGAAGGAGTCAGGCC
TAGGAGGCAACCGCTAAA

GTAAAAAAAAAAAAGCAGAGGTGTCCAGGGTAATCTCCAGGCACACACGGA
CTCCCATCCACGATGGGAA

ATGATGGAGCAAACCAAACAAGGTTGTAAGGTTCCTTGTGGGAGGCACACTG
GTTGGATTCGTGCAACGT

AGGACTAGAGACCAAGGCCCAAATCTTTGCCTTCCCTGGACTCCAACCCCTA
GTGTAGAGCAGATATTGG

CCATAACTACCCAGGGGCCAGGGATGGGGCTTGGGGAGGCTGGGCACTCAG
GACGGTGAGACGTGATGTA

CGGACGGCAGTGACTGGCTCTCATGGCAGACGTGGGCATGATAGGACAGGTA
GAGGGGATACAGTGGCTG

TGCGAGGATGGGAGGCCTGGGACCCACATCCCAGAATTACCACCCCCATCCC
TCACACTGCAGAAGTGCC

AGAGGACCAGGCTTGAGAACAGGCAGATGTTCCCGCAAGAGGCACAAGTCC
TTACAAAGAACTGGTTAGC

CCTAAAGTCCCAGGTCTGTATGGTGGCCAAAATCATGGCTGTAGTTCCAAAC
TTCAGAACTCAGTAACAC

AGGTTTTCCTGTGAGAGCAAAGGGAAGCTCCTCAGCTCAGGACCTCCCTCCC
TGGAGGGTGGGAGCCAGT

GCCCTGGGATGGCAAGGTCAGCCTTCAGAGAACCAATCTACAAGGTGCCACC

TTCTGGCCTACCTTCCTT

CTGCCCAATACCCCTTCTCCCATGGGCTGCCCTTCAGAAGGGGCACACACAC
CCACTGTACCCCACTGTG

CTTTCTCAGGCAGGCATCTGTGCTAGCTAAGACTGCTGCAGGCAGCCAGGGC
TACCTGTGCTTCCCAAGC

TCCTTGGCAAGGAGCCAATGTCCCCTCTCCCAACCTGTCTTCCTCACCTCTCT
CCTCTGACTCCCAGCCC

ACCCATCTCTCAGCCTTCACTATCACAGTCCTCCCTCAAACCCACACAAAGTT
AACATCACCTGCCTACG

GCTCCACAAACACACCAAGTCCCAAGTCTTTCATTGCTGCCGCTGTCCCTGAT
GCCCCTAAGATGGGGCT

GTGGGCAATTAGTTGCCCTAGTCCCTCAGCCAATCCCCAGAAGCAGCCTCCA
TCCAAAGCCTCCTTCACC

CTCTAAAACTCAGAGGGGGGGGCGGGGTCAATAACAATTGCCAAGGAAAT
GTTGGGTTTTGTTTGGCCA

TGGTTTTACGTGTTTTTTTTTTTTCCTTCCTTAAAAATATTTTATTACTAGCCC
ACAAATCAATTTGGA

AAGATGAAATTTACTTTTTCCCATCACTGATTTTGAAGTCCCGAGCCAAACCC
GAGCCACAAAAGCAGGT

TAGGTGACAAGCTGGTCAGCCTGTCTATGAGGAGCAGCGGGGAGGGCAGAG
GGTGAGGGGCCAGGTCATT

CTTTTTTTTTTTTTTTTTTCCACACTCTCACTCTCTCTTCTCTCCATGATCAGTG
ACGGCCCCAGGGGCC

TGATCACAAACCCTGCTTGGCCAAAGAGGCGGACACTTCATCGGCTAACGTG
GCAAGCTGTGGAGAGTCC

ACCATGTCGATGCTGCCCGTGGAGGAGACGTTGCTGAGGTGCCGTGGAGATG
TGTCCCCAGACACCACAG

GTGACTTGTACACGATTTCTGCTCCATGGTCTGTCTTGGCTTTGGCATTCTCCC
TGAAGGTCAGCTTGTG

GGTTTCAATCTTCTTATTCCCTCCTCCAGGGACATGGGTGATGTTATCCAAGG
AGCCAATCTTCGACTGG

ACTCTATCCTTGAAGTCCAGCTTCTCTGATTTTACTTCTACCTGGCCACCTCCT
GGCTTGTGATGGATGT

TCCCTAAGGAACCACACTTGGAGGTCACCTTGCTCAGGTCCACTGGCTTGTAG
ACTATTTGCACACTGCC

TCCGCCCGGGACGTGTTTGATATTGTCCTTTGAGCCACACTTGGACTGGACGT
TGCTAAGATCCAGCTTC

TTATTAATTATCTGCACCTTGCCGCCTCCCGGCTGGTGCTTCAGGTTCTCAGT
GGAGCCAATCTTGGACC

TGACGTTCTTTAGGTCTGGCATGGGCACAGGGGCAGTCTGTAGGCGGCTCTT

ACTGGCAGACGGTGACTT

AGGGGGAGTGCGAACCACTGCCACCTTTTTGGGCTCTCGGGTGGGCGGCGTT
GGTAGGGATGGGGTACGG

GAGCGACTGCCAGGGGTTCCGGGCGAGCCGGGGCTGCTGTAGCCGCTTCGTT
CTCCGGATTTTGGTGGTT

CACCTGATCCTGGAGGAGTCTTTGGGCTGGGTGTGGTCTTGGCTGGGATCCTG
GTGGCATTGGATGTGCC

TTTCTGGCCCGGAGTGGCTGCTCCCCGAGGTGTGGCGATCTTCGCCCCCGTTT
TGCCATCGGCGCCCTTG

GCTTTCTTCTCGTCATTTCCTGTCCTGTCTTTGCTTACGCCGGCCACTCGAGCT
TGAGTCACATGCCCAG

CAGCTTGGTCCTCCATGTTCGGGGTGTCTCCGATGCCTGCTTCTTCAGCTGTG
GTGCCTTCTGGGATCTC

CGTGTGGGACTGGGCAGTCGCCTGCTTGTCGGGAGCTCTCTCTTCCACTAGGG
GCGCAGTCACGTCTTCA

GCAGTTGGAGTGCTCTTAGCATCAGAGGTCTCCGACCCTGGTTCTTCTGATCC
ATCATCGGCTGGGGGCT

GTGGGGGAGACTCTTTTAAGCCATGGTCCATGTCTCCTTCTTGGTCTTGGAGC
ATAGTGTAATCTCCGGC

CTGGTCTTCCATTGTGTCAAACTCCTGGCGGGGTTCAGCCATGCTGCTTCAAA
GCCTGATAATCGACAGG

AGGCGAGGACAGAAGAGGACAGCGGAGGGGAAGGTGGTTGTGGCGGCGGC
GACAGCAGAAGGTGGGCGGT

SEQ ID NO:11

>XM_005624183.3 СПРОГНОЗИРОВАННЫЙ: тау-белок, ассоциированный с микротрубочками Canis lupus familiaris (MAPT), вариант транскрипта X23, мРНК

CGCGCTCGCGCTCTCAGCCACCCACCAGCTCCCGCACCAGCAGCAGCAGCGC
CGCCGCCGCCGCCGCCGC

CGCCGCCGCCCACCTTCTGCTGCCGCCACCACAGCCACTTTCTCCTCTTTCCTC
TCCTGTCCTCGCCCTC

TGTCGACTATCAGGTGGGCCTTGACCTAGGATGGCTGAGCCCCGCCAGGAGT
TCACTGTGATGGAAGATC

ATGCTGGGACATACGGGAAAGATCTCCCCTCTCAGGGGGGCTACACCCTGCT
GCAAGACCATGAGGGGGA

CGTGGATCACGGCCTGAAAGCTGAAGAAGCAGGCATTGGAGACACCCCCAA
CCTGGAAGACCAAGCTGCT

GGACATGTGACTCAAGCTCGCATGGTCAGTAAAGGCAAAGATGGGACTGGA
ACCGATGACAAAAAAGCCA

AGGGGGCTGATGGTAAAACTGGAACGAAGATCGCCACACCCCGGGGAGCGA
CCCCTTCAGGCCAGAAAGG

CCAGGCCAATGCCACCAGGATTCCAGCGAAAACCACGCCCTCCCCCAAGACC
CCACCGGGCGGTGAATCT

GGAAAATCTGGGGATCGCAGTGGCTACAGCAGCCCCGGCTCCCCAGGCACTC
CTGGCAGCCGCTCCCGCA

CCCCGTCCCTGCCAACCCCACCCACCCGGGAGCCCAAGAAGGTGGCGGTGGT
CCGCACCCCACCCAAGTC

GCCGTCTGCAGCCAAGAGTCGCCTGCAGACCGCCCCTGTGCCCATGCCAGAC
CTAAAGAACGTCAGATCC

AAGATCGGCTCCACTGAAAACCTGAAGCACCAGCCAGGAGGTGGGAAGGTG
CAAATAGTGTACAAACCAG

TGGATCTGAGCAAGGTGACCTCCAAGTGCGGCTCATTAGGCAACATCCATCA
TAAGCCAGGAGGCGGTCA

GGTGGAAGTCAAATCTGAGAAGCTGGACTTCAAGGACAGAGTCCAGTCGAA
GATCGGGTCCCTGGACAAC

ATCACCCACGTCCCTGGCGGAGGGAATAAAAAGATCGAAACCCACAAGCTG
ACCTTCCGTGAGAACGCCA

AAGCCAAGACCGACCACGGGGCGGAGATCGTGTACAAGTCGCCCGTGGTGTC
CGGGGACACGTCTCCGCG

GCACCTGAGCAACGTGTCCTCCACGGGCAGCATCGACATGGTCGACTCGCCC
CAGCTCGCCACGCTAGCC

GACGAAGTGTCCGCCTCCCTGGCCAAGCAGGGTTTGTGATCAGGCCCCCGGG
GCGGTCAATGATCGTGGA

GAGAAGAGAGTGTGGAAAAAAAAAGAATAATGATCTGGCCCTTCTCGCCCTC
TGCCCTCCCCCAGCTGCT

CCTCACAGACCGGTTAATCGGTTAATCACTTAACCTGCTTTTGTCGCTCGGCT
CTGGCTCGGGACTTCAA

AATCAGTGACGGGAAAAAGCAAATTTCATCTTTCCAAATTGATGGGTGGGCT
AATAATAATAAAATATTT

TTAAAACCATTTAAAAA

SEQ ID NO:12

>Обратный комплемент SEQ ID NO:11

TTTTTAAATGGTTTTAA

AAATATTTTATTATTATTAGCCCACCCATCAATTTGGAAAGATGAAATTTGCT
TTTTCCCGTCACTGATT

TTGAAGTCCCGAGCCAGAGCCGAGCGACAAAAGCAGGTTAAGTGATTAACC
GATTAACCGGTCTGTGAGG

AGCAGCTGGGGGAGGGCAGAGGGCGAGAAGGGCCAGATCATTATTCTTTTTT
TTTCCACACTCTCTTCTC

TCCACGATCATTGACCGCCCCGGGGGCCTGATCACAAACCCTGCTTGGCCAG
GGAGGCGGACACTTCGTC

GGCTAGCGTGGCGAGCTGGGGCGAGTCGACCATGTCGATGCTGCCCGTGGAG
GACACGTTGCTCAGGTGC

CGCGGAGACGTGTCCCCGGACACCACGGGCGACTTGTACACGATCTCCGCCC
CGTGGTCGGTCTTGGCTT

TGGCGTTCTCACGGAAGGTCAGCTTGTGGGTTTCGATCTTTTTATTCCCTCCG
CCAGGGACGTGGGTGAT

GTTGTCCAGGGACCCGATCTTCGACTGGACTCTGTCCTTGAAGTCCAGCTTCT
CAGATTTGACTTCCACC

TGACCGCCTCCTGGCTTATGATGGATGTTGCCTAATGAGCCGCACTTGGAGGT
CACCTTGCTCAGATCCA

CTGGTTTGTACACTATTTGCACCTTCCCACCTCCTGGCTGGTGCTTCAGGTTTT
CAGTGGAGCCGATCTT

GGATCTGACGTTCTTTAGGTCTGGCATGGGCACAGGGGCGGTCTGCAGGCGA
CTCTTGGCTGCAGACGGC

GACTTGGGTGGGGTGCGGACCACCGCCACCTTCTTGGGCTCCCGGGTGGGTG
GGGTTGGCAGGGACGGGG

TGCGGGAGCGGCTGCCAGGAGTGCCTGGGGAGCCGGGGCTGCTGTAGCCACT
GCGATCCCCAGATTTTCC

AGATTCACCGCCCGGTGGGGTCTTGGGGGAGGGCGTGGTTTTCGCTGGAATC
CTGGTGGCATTGGCCTGG

CCTTTCTGGCCTGAAGGGGTCGCTCCCCGGGGTGTGGCGATCTTCGTTCCAGT
TTTACCATCAGCCCCCT

TGGCTTTTTTGTCATCGGTTCCAGTCCCATCTTTGCCTTTACTGACCATGCGAG
CTTGAGTCACATGTCC

AGCAGCTTGGTCTTCCAGGTTGGGGGTGTCTCCAATGCCTGCTTCTTCAGCTT
TCAGGCCGTGATCCACG

TCCCCCTCATGGTCTTGCAGCAGGGTGTAGCCCCCCTGAGAGGGGAGATCTTT
CCCGTATGTCCCAGCAT

GATCTTCCATCACAGTGAACTCCTGGCGGGGCTCAGCCATCCTAGGTCAAGG
CCCACCTGATAGTCGACA

GAGGGCGAGGACAGGAGAGGAAAGAGGAGAAAGTGGCTGTGGTGGCGGCA
GCAGAAGGTGGGCGGCGGCG

GCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGCTGCTGCTGCTGGTGCGGGAGCTGGTGGGTG
GCTGAGAGCGCGAGCGCG

SEQ ID NO:1533

> MAPT (NM_005910) экзон 10

GTGCAAATAGTCTACAAACCAGTTGACCTGAGCAAGGTGACCTCCAAGTGTG
GCTCATTA

GGCAACATCCATCATAAACCAG

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Агент двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии MAPT, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область,

где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от последовательности нуклеотидов, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 3, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида из нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 4.

2. Агент двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии MAPT, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область,

где антисмысловая цепь содержит область комплементарности мРНК, кодирующей Tau, и где область комплементарности содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO: 4.

3. Агент двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии MAPT, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область,

где антисмысловая цепь содержит область комплементарности мРНК, кодирующей Tau, и где область комплементарности содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от любой из последовательностей антисмысловых нуклеотидов в любой из Таблиц 3-8 и 16-28.

4. Агент дцРНК по любому из пп. 1-3, где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей 512-532, 513-533, 514-534, 515-535, 516-536, 517-537, 518-538, 519-539, 520-540, 1063-1083, 1067-1087, 1072-1092, 1074-1094, 1075-1095, 1125-1145, 1126-1146, 1127-1147, 1129-1149, 1170-1190, 1395-1415, 1905-1925, 1906-1926, 1909-1929, 1911-1931, 1912-1932, 1913-1933, 1914-1934, 1915-1935, 1916-1936, 1919-1939, 1951-1971, 1954-1974, 1958-1978, 2387-2407, 2409-2429, 2410-2430, 2469-2489, 2471-2491, 2472-2492, 2476-2496, 2477-2497, 2478-2498, 2480-2500, 2481-2501, 2482-2502, 2484-2504, 2762-2782, 2764-2784, 2766-2786, 2767-2787, 2768-2788, 2769-2789, 2819-2839, 2821-2841, 2828-2848, 2943-2963, 2944-2964, 2946-2966, 2947-2967, 3252-3272, 3277-3297, 3280-3300, 3281-3301, 3282-3302, 3284-3304, 3285-3305, 3286-3306, 3331-3351, 3332-3352, 3333-3353, 3334-3354, 3335-3355, 3336-3356, 3338-3358, 3340-3360, 3342-3362, 3343-3363, 3344-3364, 3345-3365, 3346-3366, 3347-3367, 3349-3369, 3350-3370, 3353-3373, 3364-3384, 3366-3386, 3367-3387, 3368-3388, 3369-3389, 3370-3390, 3412-3432, 3414-3434, 3415-3435, 3416-3436, 3417-3437, 3419-3439, 3420-3440, 3424-3444, 3425-3445, 3426-3446, 3427-3447, 3428-3448, 3429-3449, 3430-3450, 3431-3451, 3434-3454, 4132-4152, 4134-4154, 4179-4199, 4182-

4202, 4184-4204, 4395-4415, 4425-4445, 4426-4446, 4429-4449, 4469-4489, 4470-4490, 4471-4491, 4472-4492, 4473-4493, 4474-4494, 4569-4589, 4571-4591, 4572-4592, 4596-4616, 4623-4643, 4721-4741, 4722-4742, 4725-4745, 4726-4746, 4766-4786, 4767-4787, 4768-4788, 4769-4789, 4770-4790, 4779-4799, 4805-4825, 4806-4826, 4807-4827, 4808-4828, 4809-4829, 4812-4832, 4813-4833, 4814-4834, 4936-4956, 5072-5092, 5073-5093, 5345-5365, 5346-5366, 5349-5369, 5350-5370, 5351-5371, 5460-5480, 5461-5481, 5463-5483, 5465-5485, 5467-5487, 5468-5488, 5469-5489, 5470-5490, 5471-5491, 5505-5525, 5506-5526, 5507-5527, 5508-5528, 5509-5529, 5511-5531, 5513-5533, 5514-5534, 5541-5561, 5544-5564, 5546-5566, 5547-5567, 5548-5568, 5550-5570, 5551-5571, 5574-5594, 5576-5596, 5614-5634, 521-541, 522-542, 523-543, 524-544, 525-545, 526-546, 527-547, 528-548, 529-549, 530-550, 531-551, 532-552, 533-553, 534-554, 535-555, 536-556, 1034-1054, 1035-1055, 1036-1056, 1037-1057, 1038-1058, 1039-1059, 1040-1060, 1041-1061, 1042-1062, 1043-1063, 1044-1064, 1045-1065, 1046-1066, 1047-1067, 1048-1068, 1049-1069, 1050-1070, 1051-1071, 1052-1072, 1053-1073, 1054-1074, 1062-1082, 1064-1084, 1065-1085, 1066-1086, 1068-1088, 1069-1089, 1070-1090, 1071-1091, 1073-1093, 1076-1096, 1077-1097, 1078-1098, 1079-1099, 1080-1100, 1081-1101, 1082-1102, 1128-1148, 1129-1149, 1130-1150, 1131-1151, 1132-1152, 1133-1153, 1134-1154, 1135-1155, 1136-1156, 1137-1157, 1138-1158, 1139-1159, 1140-1160, 1141-1161, 1142-1162, 1143-1163, 1144-1164, 1145-1165, 1146-1166, 1147-1167, 1148-1168, 975-995, 976-996, 977-997, 978-998, 979-999, 980-1000, 981-1001, 982-1002, 983-1003, 984-1004, 985-1005, 986-1006, 987-1007, 988-1008, 989-1009, 990-1010, 991-1011, 992-1012, 993-1013, 994-1014, 995-1015, 996-1016, 997-1017, 998-1018, 999-1019, 1000-1020, 1001-1021, 1002-1022, 1003-1023, 1004-1024, 1005-1025, 1006-1026, 1007-1027, 1008-1028, 1009-1029, 1010-1030, 1011-1031, 1012-1032, 1013-1033, 1014-1034, 1015-1035, 1016-1036, 1017-1037, 1018-1038, 1019-1039, 1020-1040, 1021-1041, 1022-1042, 1023-1043, 1024-1044, 1025-1045, 1026-1046, 1027-1047, 1028-1048, 1029-1049, 1030-1050, 1031-1051, 1032-1052, 1033-1053, 1034-1054, 1035-1055, 1036-1056, 1037-1057, 1038-1058, 1039-1059, 1040-1060, 1041-1061, 1042-1062, 1043-1063 и 1045-1065 SEQ ID NO: 3, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4.

5. Агент дцРНК по любому из пп. 1-3, где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей 520-541, 520-556, 510-534, 512-536, 516-541, 516-540, 520-544, 524-547, 526-551, 529-556, 532-556, 1065-1089, 1068-1095, 1068-1094, 1075-1100, 1076-1100, 1079-1103, 1123-1147, 1127-1151, 1130-1155, 1903-1934, 1903-1930, 1914-1940, 1949-1975, 2470-2497, 2941-2965, 3275-3302, 3278-3302, 3329-3353, 3333-3357, 3338-3367, 3338-3366, 3348-3390, 3348-3388, 3351-3385, 5507-5562 и 5549-5597 SEQ ID NO: 3, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4.

6. Агент дцРНК по любому из пп. 1-3, где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей 977-997, 980-1000, 973-993, 988-1008, 987-

1007, 972-992, 979-999, 1001-1021, 976-996, 994-1014, 1002-1022, 978-998, 974-994, 520-540, 521-541, 5464-5484, 1813-1833, 2378-2398, 3242-3262, 5442-5462, 1665-1685, 524-544, 5207-5227, 4670-4690, 3420-3440, 3328-3348, 5409-5429, 5439-5459, 4527-4547, 5441-5461, 5410-5430 и 5446-5466 SEQ ID NO: 1, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2.

7. Агент дцРНК по любому из пп. 1-6, где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-523799.1, AD-523802.1, AD-523795.1, AD-523810.1, AD-523809.1, AD-1019331.1, AD-523801.1, AD-523823.1, AD-523798.1, AD-523816.1, AD-523824.1, AD-523800.1, AD-523796.1, AD-535094.1, AD-535094.1, AD-535095.1, AD-538647.1, AD-535922.1, AD-536317.1, AD-536911.1, AD-538626.1, AD-535864.1, AD-523561.1, AD-523565.1, AD-523562.1, AD-526914.1, AD-526394.1, AD-395452.1, AD-525343.1, AD-524274.1, AD-526956.1, AD-526986.1, AD-526296.1, AD-526988.1, AD-526957.1, AD-526993.1, AD-1397070.1, AD-1397070.2, AD-1397071.1, AD-1397071.2, AD-1397072.1, AD-1397072.2, AD-1397073.1, AD-1397073.2, AD-1397074.1, AD-1397074.2, AD-1397075.1, AD-1397075.2, AD-1397076.1, AD-1397076.2, AD-1397077.1, AD-1397077.2, AD-1397078.1, AD-1397078.2, AD-1397250.1, AD-1397251.1, AD-1397252.1, AD-1397253.1, AD-1397254.1, AD-1397255.1, AD-1397256.1, AD-1397257.1, AD-1397258.1, AD-1397259.1, AD-1397260.1, AD-1397261.1, AD-1397262.1, AD-1397263.1, AD-1397264.1, AD-1397265.1, AD-1423242.1, AD-1423243.1, AD-1423244.1, AD-1423245.1, AD-1423246.1, AD-1423247.1, AD-1423248.1, AD-1423249.1, AD-1423250.1, AD-1423251.1, AD-1423252.1, AD-1423253.1, AD-1423254.1, AD-1423255.1, AD-1423256.1, AD-1423257.1, AD-1423258.1, AD-1423259.1, AD-1423260.1, AD-1423261.1, AD-1423262.1, AD-1423263.1, AD-1423264.1, AD-1423265.1, AD-1423266.1, AD-1423267.1, AD-1423268.1, AD-1423269.1, AD-1423270.1, AD-1423271.1, AD-1423272.1, AD-1423273.1, AD-1423274.1, AD-1423275.1, AD-1423276.1, AD-1423277.1, AD-1423278.1, AD-1423279.1, AD-1423280.1, AD-1423281.1, AD-1423282.1, AD-1423283.1, AD-1423284.1, AD-1423285.1, AD-1423286.1, AD-1423287.1, AD-1423288.1, AD-1423289.1, AD-1423290.1, AD-1423291.1, AD-1423292.1, AD-1423293.1, AD-1423294.1, AD-1423295.1, AD-1423296.1, AD-1423297.1, AD-1423298.1, AD-1423299.1, AD-1423300.1, AD-1397266.1, AD-1397266.2, AD-1397267.1, AD-1423301.1, AD-1397268.1, AD-1397268.2, AD-1397269.1, AD-1423302.1, AD-1397270.1, AD-1397270.2, AD-1397271.1, AD-1397271.2, AD-1397272.1, AD-1423303.1, AD-1397273.1, AD-1423304.1, AD-1397274.1, AD-1423305.1, AD-1397275.1, AD-1423306.1, AD-1397276.1, AD-1397277.1, AD-1397277.2, AD-1397278.1, AD-1397279.1, AD-1397280.1, AD-1397281.1, AD-1397282.1, AD-1397283.1, AD-1397284.1, AD-1397285.1, AD-1397286.1, AD-1397287.1, AD-1397079.1, AD-1397079.2, AD-1397288.1, AD-1397289.1, AD-1397290.1, AD-1397080.1, AD-1397080.2, AD-1397291.1, AD-1397292.1, AD-1397293.1, AD-1397294.1, AD-1397081.1, AD-1397081.2, AD-1397295.1, AD-1397082.1, AD-1397082.2, AD-1397083.1, AD-1397083.2, AD-1397296.1, AD-1397297.1, AD-1397298.1,

AD-1397299.1, AD-1397300.1, AD-1397301.1, AD-1397302.1, AD-1397084.1, AD-1397085.1, AD-1397086.1, AD-1397303.1, AD-1397087.1, AD-1397087.2, AD-1397304.1, AD-1397305.1, AD-1397306.1, AD-1397307.1, AD-1397308.1, AD-1397309.1, AD-1397310.1, AD-1397311.1, AD-1397312.1, AD-1397313.1, AD-1397314.1, AD-1397315.1, AD-1397316.1, AD-1397317.1, AD-1397318.1, AD-1397319.1, AD-1397320.1, AD-1397321.1, AD-1397322.1, AD-1397088.1, AD-1397089.1, AD-1397090.1, AD-1397091.1, AD-1397092.1, AD-1397093.1, AD-1397094.1, AD-1397095.1, AD-1397096.1, AD-1397097.1, AD-1397098.1, AD-1397099.1, AD-1397101.1, AD-1397102.1, AD-1397103.1, AD-1397104.1, AD-1397105.1, AD-1397106.1, AD-1397107.1, AD-1397108.1, AD-1397109.1, AD-1397110.1, AD-1397111.1, AD-1397112.1, AD-1397113.1, AD-1397114.1, AD-1397115.1, AD-1397116.1, AD-1397117.1, AD-1397118.1, AD-1397119.1, AD-1397120.1, AD-1397121.1, AD-1397122.1, AD-1397123.1, AD-1397124.1, AD-1397125.1, AD-1397126.1, AD-1397127.1, AD-1397128.1, AD-1397129.1, AD-1397130.1, AD-1397131.1, AD-1397132.1, AD-1397133.1, AD-1397134.1, AD-1397135.1, AD-1397136.1, AD-1397137.1, AD-1397138.1, AD-1397139.1, AD-1397140.1, AD-1397141.1, AD-1397142.1, AD-1397143.1, AD-1397144.1, AD-1397145.1, AD-1397146.1, AD-1397147.1, AD-1397148.1, AD-1397149.1, AD-1397150.1, AD-1397151.1, AD-1397152.1, AD-1397153.1, AD-1397154.1, AD-1397155.1, AD-1397156.1, AD-1397157.1, AD-1397158.1, AD-1397159.1, AD-1397160.1, AD-1397161.1, AD-1397162.1, AD-1397163.1, AD-1397164.1, AD-1397165.1, AD-1397166.1, AD-1397167.1, AD-1397168.1, AD-1397169.1, AD-1397170.1, AD-1397171.1, AD-1397172.1, AD-1397173.1, AD-1397174.1, AD-1397175.1, AD-1397176.1, AD-1397177.1, AD-1397178.1, AD-1397179.1, AD-1397180.1, AD-1397181.1, AD-1397182.1, AD-1397183.1,AD-1397184.1, AD-1397185.1, AD-1397186.1, AD-1397187.1, AD-1397188.1, AD-1397189.1, AD-1397190.1, AD-1397191.1, AD-1397192.1, AD-1397193.1, AD-1397194.1, AD-1397195.1, AD-1397196.1, AD-1397197.1, AD-1397198.1, AD-1397199.1, AD-1397200.1, AD-1397201.1, AD-1397202.1, AD-1397203.1, AD-1397204.1, AD-1397205.1, AD-1397206.1, AD-1397207.1, AD-1397208.1, AD-1397209.1, AD-1397210.1, AD-1397211.1, AD-1397212.1, AD-1397213.1, AD-1397214.1, AD-1397215.1, AD-1397216.1, AD-1397217.1, AD-1397218.1, AD-1397219.1, AD-1397220.1, AD-1397221.1, AD-1397222.1, AD-1397223.1, AD-1397224.1, AD-1397225.1, AD-1397226.1, AD-1397227.1, AD-1397228.1, AD-1397229.1, AD-1397230.1, AD-1397231.1, AD-1397232.1, AD-1397233.1, AD-1397234.1, AD-1397235.1, AD-1397236.1, AD-1397237.1, AD-1397238.1, AD-1397239.1, AD-1397240.1, AD-1397241.1, AD-1397242.1, AD-1397243.1, AD-1397244.1, AD-1397245.1, AD-1397246.1, AD-1397247.1, AD-1397248.1, AD-1397249.1, AD-523565.1, AD-1397072.3, AD-1397073.3, AD-1397076.3, AD-1397077.3, AD-1397078.3, AD-1397252.2, AD-1397257.2, AD-1397258.2, AD-1397259.2, AD-1397263.2, AD-1397264.2, AD-1397309.2, AD-64958.114, AD-393758.4, AD-1397080.3, AD-1397293.2, AD-1397294.2, AD-1397081.3, AD-1397083.3, AD-1397298.2, AD-1397299.2, AD-1397084.2, AD-1397085.2, AD-1397087.3, AD-1397306.2, AD-1397307.2, AD-1397308.2, AD-1397088.2, AD-1566238, AD-1566239, AD-1566240, AD-1566241, AD-1566242, AD-1566243, AD-1566244, AD-1566245, AD-1566246, AD-1091965, AD-1566248, AD-1566249, AD-1566250, AD-1091966, AD-1566251, AD-1566252, AD-1566253, AD-1566254, AD-1566255, AD-1566256, AD-1566257, AD-1566258, AD-1566259,

AD-692906, AD-1566575, AD-1566576, AD-1566577, AD-1566580, AD-1566581, AD-1566582, AD-1566583, AD-1566584, AD-1566586, AD-1566587, AD-1566588, AD-1566590, AD-1566591, AD-1566634, AD-1566635, AD-1566638, AD-1566639, AD-1566641, AD-1566642, AD-1566643, AD-1566679, AD-1566861, AD-1567153, AD-1567154, AD-1567157, AD-1567159, AD-1567160, AD-1567161, AD-1567164, AD-1567167, AD-1567199, AD-1567202, AD-1567550, AD-1567554, AD-1567784, AD-1567896, AD-1567897, AD-1568105, AD-1568108, AD-1568109, AD-1568139, AD-1568140, AD-1568143, AD-1568144, AD-1568148, AD-1568150, AD-1568151, AD-1568152, AD-1568153, AD-1568154, AD-1568158, AD-1568161, AD-1568172, AD-1568174, AD-1568175, AD-692908, AD-1568176, AD-1569830, AD-1569832, AD-1569834, AD-1569835, AD-1569862, AD-1569872, AD-1569890 и AD-1569892.

8. Агент дцРНК по п.1 или 2, где нуклеотидная последовательность смысловой и антисмысловой цепи включает любую из нуклеотидных последовательностей смысловой и антисмысловой цепи в любой из Таблиц 3-8 и 16-28.

9. Агент дцРНК по п.1 или 2, где нуклеотидная последовательность смысловой цепи содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, соответствующих последовательности смысловой цепи экзона 10 гена MAPT, указанной в SEQ ID No.: 1533, и антисмысловую цепь, содержащую последовательность, комплементарную ей.

10. Агент двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии MAPT, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область,

где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 5, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 6.

11. Агент двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии MAPT, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область,

где антисмысловая цепь содержит область комплементарности мРНК, кодирующей Tau, и где область комплементарности содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 6.

12. Агент двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии MAPT, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область,

где антисмысловая цепь содержит область комплементарности мРНК, кодирующей Tau, и где область комплементарности содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от любой из последовательностей антисмысловых нуклеотидов в любой из Таблиц 12-13.

13. Агент дцРНК по любому из пп. 10-12, где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей 1065-1085, 1195-1215, 1066-1086, 1068-1088, 705-725, 1067-1087, 4520-4540, 3341-3361, 4515-4535, 5284-5304, 5285-5305, 344-364, 5283-5303, 5354-5374, 2459-2479, 1061-1081, 706-726, 972-992, 4564-4584, 995-1015, 4546-4566, 968-988, 1127-1147, 4534-4554, 158-178, 4494-4514, 1691-1711, 3544-3564, 198-218, 979-999, 4548-4568, 4551-4571, 543-563, 715-735, 542-562, 352-372, 362-382, 4556-4576, 4547-4567, 4542-4562, 4558-4578, 4549-4569, 5074-5094, 4552-4572, 5073-5093, 5076-5096, 4550-4570 и 2753-2773 SEQ ID NO: 5, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов из соответствующей нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 6.

14. Агент дцРНК по любому из пп. 10-13, где антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 непрерывных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из группы, состоящей из AD-393758.1, AD-393888.1, AD-393759.1, AD-393761.1, AD-393495.1, AD-393760.1, AD-396425.1, AD-395441.1, AD-396420.1, AD-397103.1, AD-397104.1, AD-393239.1, AD-397102.1, AD-397167.1, AD-394791.1, AD-393754.1, AD-393496.1, AD-393667.1, AD-396467.1, AD-393690.1, AD-396449.1, AD-393663.1, AD-393820.1, AD-396437.1, AD-393084.1, AD-396401.1, AD-394296.1, AD-395574.1, AD-393124.1, AD-393674.1, AD-396451.1, AD-396454.1, AD-393376.1, AD-393505.1, AD-393375.1, AD-393247.1, AD-393257.1, AD-396459.1, AD-396450.1, AD-396445.1, AD-396461.1, AD-396452.1, AD-396913.1, AD-396455.1, AD-396912.1, AD-396915.1, AD-396453.1 и AD-394991.1.

15. Агент дцРНК по любому из пп. 1-14, где смысловая цепь, антисмысловая цепь или и смысловая цепь, и антисмысловая цепь конъюгированы с одной или более липофильными группами.

16. Агент дцРНК по п.15, где липофильная группа конъюгирована с одним или более внутренними положениями в двухцепочечной области агента дцРНК.

17. Агент дцРНК по п.15 или 16, где липофильная группа конъюгирована через линкер или носитель.

18. Агент дцРНК по любому из пп. 15-17, где липофильность липофильной группы, измеренная с помощью logKow, превышает 0.

19. Агент дцРНК по любому из пп. 1-18, где гидрофобность агента двухцепочечной РНК, измеренная по несвязанной фракции в анализе связывания белка плазмы агента двухцепочечной РНК, превышает 0,2.

20. Агент дцРНК по п.19, где анализ связывания с белками плазмы представляет собой анализ сдвига электрофоретической подвижности с использованием белка сывороточного альбумина человека.

21. Агент дцРНК по любому из пп. 1-20, где агент дцРНК содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

22. Агент дцРНК по п.21, где не более пяти нуклеотидов смысловой цепи и не более пяти нуклеотидов антисмысловой цепи являются не модифицированными нуклеотидами.

23. Агент дцРНК по п.21, где все нуклеотиды смысловой цепи и все нуклеотиды антисмысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды.

24. Агент дцРНК по любому из пп. 21-23, где по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 3'-концевого дезокситимидинового (dT) нуклеотида, 2'-О-метильного модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, закрытого нуклеотида, открытого нуклеотида, конформационно ограниченного нуклеотида, ограниченного этилового нуклеотида, нуклеотида с удаленным азотистым основанием, 2'-амино-модифицированного нуклеотида, 2'-О-аллил-модифицированного нуклеотида, 2'-С-алкил-модифицированного нуклеотида, 2'-гидрокси-модифицированного нуклеотида, 2'-метоксиэтил-модифицированного нуклеотида, 2'-О-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинонуклеотида, фосфорамидата, нуклеотида, содержащего основание не природного происхождения, нуклеотида, модифицированного тетрагидропираном, нуклеотида, модифицированного 1,5-ангидрогекситолом, нуклеотида, модифицированного циклогексенилом, нуклеотида, содержащего 5'-фосфоротиоатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-метилфосфонатную группу, нуклеотида, содержащего 5' фосфат или миметик 5' фосфата, нуклеотида, содержащего винилфосфонат, нуклеотида, содержащего аденозингликолевую нуклеиновую кислоту (GNA), нуклеотида, содержащего S-изомер тимидингликолевой нуклеиновой кислоты (GNA), нуклеотида, содержащего 2-гидроксиметилтетрагидрофуран-5-фосфат, нуклеотида, содержащего 2'-дезокситимидин-3'-фосфат, нуклеотида, содержащего 2'-дезоксигуанозин-3'-фосфат, и концевого нуклеотида, связанного с производным холестерина и бисдециламидной группой додекановой кислоты; и их комбинаций.

25. Агент дцРНК по п.24, где модифицированный нуклеотид выбран из группы, состоящей из 2'-дезокси-2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, 3'-концевых дезокситимидиновых нуклеотидов (dT), закрытого нуклеотида, нуклеотида с удаленным азотистым основанием, 2'-аминомодифицированного нуклеотида, 2'-алкилмодифицированного нуклеотида, морфолинонуклеотида, фосфорамидата и основания не природного происхождения, содержащего нуклеотид.

26. Агент дцРНК по п.24, где модифицированный нуклеотид содержит короткую последовательность 3'-концевых дезокситимидиновых нуклеотидов (dT).

27. Агент дцРНК по п.24, где модификации нуклеотидов представляют собой 2'-О-метил, GNA и 2'фтор модификации.

28. Агент дцРНК по любому из пп. 1-27, дополнительно содержащий по меньшей мере одну фосфоротиоатную межнуклеотидную связь.

29. Агент дцРНК по п.28, где агент дцРНК содержит 6-8 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей.

30. Агент дцРНК по любому из пп. 1-29, где каждая цепь имеет не более 30 нуклеотидов в длину.

31. Агент дцРНК по любому из пп. 1-30, где по меньшей мере одна цепь содержит 3'-липкий конец по меньшей мере из 1 нуклеотида.

32. Агент дцРНК по любому из пп. 1-31, где по меньшей мере одна цепь содержит 3'-липкий конец по меньшей мере из 2 нуклеотидов.

33. Агент дцРНК по любому из пп. 1-32, где длина двухцепочечной области составляет 15-30 пар нуклеотидов.

34. Агент дцРНК по п.33, где длина двухцепочечной области составляет 17-23 пары нуклеотидов.

35. Агент дцРНК по п.33, где длина двухцепочечной области составляет 17-25 пар нуклеотидов.

36. Агент дцРНК по п.33, где длина двухцепочечной области составляет 23-27 пар нуклеотидов.

37. Агент дцРНК по п.33, где длина двухцепочечной области составляет 19-21 пару нуклеотидов.

38. Агент дцРНК по п.33, где длина двухцепочечной области составляет 21-23 пары нуклеотидов.

39. Агент дцРНК по любому из пп. 1-38, где каждая цепь имеет 19-30 нуклеотидов.

40. Агент дцРНК по любому из пп. 1-37, где каждая цепь имеет 19-23 нуклеотида.

41. Агент дцРНК по любому из пп. 1-38, где каждая цепь имеет 21-23 нуклеотида.

42. Агент дцРНК по любому из пп. 16-41, где одна или более липофильных частей конъюгированы с одним или более внутренними положениями по меньшей мере на одной цепи.

43. Агент дцРНК по п.42, где одна или более липофильных групп конъюгированы с одним или более внутренними положениями по меньшей мере на одной цепи через линкер или носитель.

44. Агент дцРНК по п.43, где внутренние положения включают все положения, кроме двух концевых положений с каждого конца по меньшей мере одной цепи.

45. Агент дцРНК по п.43, где внутренние положения включают все положения, кроме трех концевых положений с каждого конца по меньшей мере одной цепи.

46. Агент дцРНК по пп. 43-45, где внутренние положения исключают область сайта расщепления смысловой цепи.

47. Агент дцРНК по п.46, где внутренние положения включают все положения, кроме положений 9-12, считая от 5'-конца смысловой цепи.

48. Агент дцРНК по п.46, где внутренние положения включают все положения, кроме положений 11-13, считая от 3'-конца смысловой цепи.

49. Агент дцРНК по пп. 43-45, где внутренние положения исключают область сайта

расщепления антисмысловой цепи.

50. Агент дцРНК по п.49, где внутренние положения включают все положения, кроме положений 12-14, считая от 5'-конца антисмысловой цепи.

51. Агент дцРНК по пп. 43-45, где внутренние положения включают все положения, кроме положений 11-13 на смысловой цепи, считая от 3'-конца, и положений 12-14 на антисмысловой цепи, считая от 5'-конца.

52. Агент дцРНК по любому из пп. 16-51, где одна или более липофильных групп конъюгированы с одним или более внутренними положениями, выбранными 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.

53. Агент дцРНК по п.52, где одна или более липофильных групп конъюгированы с одним или более внутренними положениями, выбранными 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.

54. Агент дцРНК по п.16, где внутренние положения в двухцепочечной области исключают область сайта расщепления смысловой цепи.

55. Агент дцРНК по любому из пп. 15-54, где длина смысловой цепи составляет 21 нуклеотид, длина антисмысловой цепи составляет 23 нуклеотида, и липофильная группа конъюгирована с положением 21, положением 20, положением 15, положением 1, положением 7, положением 6 или положением 2 смысловой цепи или положением 16 антисмысловой цепи.

56. Агент дцРНК по п.55, где липофильная группа конъюгирована с положением 21, положением 20, положением 15, положением 1 или положением 7 смысловой цепи.

57. Агент дцРНК по п.55, где липофильная группа конъюгирована с положением 21, положением 20 или положением 15 смысловой цепи.

58. Агент дцРНК по п.55, где липофильная группа конъюгирована с положением 20 или положением 15 смысловой цепи.

59. Агент дцРНК по п.55, где липофильная группа конъюгирована с положением 16 антисмысловой цепи.

60. Агент дцРНК по любому из пп. 15-59, где липофильная группа представляет собой алифатическое, алициклическое или полиалициклическое соединение.

61. Агент дцРНК по п.60, где липофильная группа выбрана из группы, состоящей из липидов, холестерина, ретиноевой кислоты, холевой кислоты, адамантануксусной кислоты, 1-пиренмасляной кислоты, дигидротестостерона, 1,3-бис-O(гексадецил)глицерина, геранилоксигексанола, гексадецилглицерина, борнеола, ментола, 1,3-пропандиола, гептадецильной группы, пальмитиновой кислоты, миристиновой кислоты, O3-(олеоил)литохолевой кислоты, O3-(олеоил)холеновой кислоты, диметокситритила или феноксазина.

62. Агент дцРНК по п.60, где липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную C4-C30 углеводородную цепь и необязательную функциональную группу,

выбранную из группы, состоящей из гидроксила, амина, карбоновой кислоты, сульфоната, фосфата, тиола, азида и алкина.

63. Агент дцРНК по п.62, где липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную C6-C18 углеводородную цепь.

64. Агент дцРНК по п.62, где липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную C16 углеводородную цепь.

65. Агент дцРНК по п.64, где насыщенная или ненасыщенная C16 углеводородная цепь конъюгирована в положении 6, считая от 5'-конца цепи.

66. Агент дцРНК по любому из пп. 15-65, где липофильная группа конъюгирована через носитель, который заменяет один или более нуклеотидов во внутреннем положении(ях) или двухцепочечной области.

67. Агент дцРНК по п.66, 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, основанную на остове серина или остове диэтаноламина.

68. Агент дцРНК по любому из пп. 15-65, где липофильная группа конъюгирована с двухцепочечным средством для РНКи через линкер, содержащий простой эфир, тиоэфир, мочевину, карбонат, амин, амид, малеимид-тиоэфир, дисульфид, фосфодиэфир, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции или карбамат.

69. Двухцепочечный агент РНКи по любому из пп. 15-68, где липофильная группа конъюгирована с нуклеооснованием, сахарной группой или межнуклеозидной связью.

70. Агент дцРНК по любому из пп. 15-69, где липофильная группа или таргетный лиганд конъюгирован через биорасщепляемый линкер, выбранный из группы, состоящей из ДНК, РНК, дисульфида, амида, функционализированных моносахаридов или олигосахаридов галактозамина, глюкозамина, глюкозы, галактозы, маннозы и их комбинаций.

71. Агент дцРНК по любому из пп. 15-70, где 3'-конец смысловой цепи защищен концевым кэпом, который представляет собой циклическую группу, содержащую 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.

72. Агент дцРНК по любому из пп. 15-69, дополнительно содержащий таргетный лиганд, который таргетирует нервную клетку.

73. Агент дцРНК по любому из пп. 15-69, дополнительно содержащий таргетный лиганд, который таргетирует клетку печени.

74. Агент дцРНК по п.73, где таргетный лиганд представляет собой конъюгат

GalNAc.

75. Агент дцРНК по любому из пп. 1-74, дополнительно содержащий

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Sp,

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Rp, и

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

76. Агент дцРНК по любому из пп. 1-74, дополнительно содержащий

концевую хиральную модификацию, происходящую в первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Sp,

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Rp, и

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

77. Агент дцРНК по любому из пп. 1-74, дополнительно содержащий

концевую хиральную модификацию, происходящую в первой, второй и третьей межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Sp,

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Rp, и

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

78. Агент дцРНК по любому из пп. 1-74, дополнительно содержащий

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Sp,

концевую хиральную модификацию, происходящую в третьих межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Rp,

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в

конфигурации Rp, и

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

79. Агент дцРНК по любому из пп. 1-74, дополнительно содержащий

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Sp,

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора в конфигурации Rp, и

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющей связывающий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

80. Агент дцРНК по любому из пп. 1-79, дополнительно содержащий фосфат или миметик фосфата на 5'-конце антисмысловой цепи.

81. Агент дцРНК по п.80, где миметик фосфата представляет собой 5'-винилфосфонат (VP).

82. Агент дцРНК по любому из пп. 1-79, где пара оснований в положении 1 5'-конца антисмысловой цепи дуплекса представляет собой пару оснований AU.

83. Агент дцРНК по любому из пп. 1-79, где смысловая цепь имеет в общей сложности 21 нуклеотид, и антисмысловая цепь имеет в общей сложности 23 нуклеотида.

84. Клетка, содержащая агент дцРНК по любому из пп. 1-83.

85. Фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии гена, кодирующего MAPT, содержащая агент дцРНК по любому из пп. 1-83.

86. Фармацевтическая композиция, содержащая агент дцРНК по любому из пп. 1-83 и липидный состав.

87. Фармацевтическая композиция для селективного ингибирования транскриптов MAPT, содержащих экзон 10, содержащая агент дцРНК по любому из пп. 1-83.

88. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 85-87, в которой агент дцРНК находится в незабуференном растворе.

89. Фармацевтическая композиция по п.88, в которой незабуференный раствор представляет собой солевой раствор или воду.

90. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 85-87, в которой указанный агент дцРНК находится в буферном растворе.

91. Фармацевтическая композиция по п.90, в которой буферный раствор содержит ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат или любую их комбинацию.

92. Фармацевтическая композиция по п.90, в которой буферный раствор представляет собой забуференный фосфатом солевой раствор (PBS).

93. Способ ингибирования экспрессии гена MAPT в клетке, включающий контакт

клетки с агентом дцРНК по любому из пп. 1-83 или фармацевтической композицией по любому из пп. 85-92, с ингибированием тем самым экспрессии гена MAPT в клетке.

94. Способ селективного ингибирования транскриптов MAPT, содержащих экзон 10, в клетке, включающий контакт клетки с агентом дцРНК по любому из пп. 1-83 или фармацевтической композицией по любому из пп. 85-92, с селективным разрушением тем самым транскриптов MAPT, содержащих экзон 10, в клетке.

95. Способ по п.94, где клетка находится внутри субъекта.

96. Способ по п.95, где субъектом является человек.

97. Способ по п.96, где у субъекта имеется нарушение, связанное с MAPT.

98. Способ по п.97, где нарушение, связанное с MAPT, представляет собой нейродегенеративное нарушение.

99. Способ по п.98, где нейродегенеративное нарушение связано с аномалией Тау-белка, кодируемого геном MAPT.

100. Способ по п.99, где аномалия Тау-белка, кодируемого геном MAPT, приводит к агрегации Тау в головном мозге субъекта.

101. Способ по п.99, где нейродегенеративное нарушение представляет собой наследственное нарушение.

102. Способ по п.99, где нейродегенеративное нарушение представляет собой спорадическое нарушение.

103. Способ по п.97, где нарушение выбрано из группы, состоящей из таупатии, болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции (FTD), поведенческого варианта лобно-височной деменции (bvFTD), не беглого варианта первично-прогрессирующей афазии (nfvPPA), первично-прогрессирующей афазии - семантической (PPA-S), первично-прогрессирующей афазии - логопенической (PPA-L), лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Пика (PiD), болезни, характеризующейся появлением аргирофильных зерен (AGD), множественной системной таупатии с пресенильной деменцией (MSTD), таупатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями (FTLD с GGI), FTLD с мутациями MAPT, деменции нейрофибриллярных клубков (NFT), FTD с заболеванием моторных нейронов, бокового амиотрофического склероза (ALS), кортико-базального синдрома (CBS), кортико-базальной дегенерации (CBD), прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), болезни Паркинсона, постэнцефалитического паркинсонизма, болезни Нимана-Пика, болезни Хантингтона, миотонической дистрофии 1 типа и синдрома Дауна (DS).

104. Способ по любому из пп. 93-103, где контакт клетки с агентом дцРНК ингибирует экспрессию MAPT по меньшей мере на 25%.

105. Способ по любому из пп. 93-103, где ингибирование экспрессии MAPT снижает уровень Тау-белка в сыворотке субъекта по меньшей мере на 25%.

106. Способ лечения субъекта, страдающего заболеванием, для которого было бы полезно снижение экспрессии гена MAPT, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества агента дцРНК по любому из пп. 1-83 или

фармацевтической композиции по любому из пп. 85-92, с излечением тем самым субъекта, страдающего нарушением, для которого было бы полезно снижение экспрессии MAPT.

107. Способ профилактики по меньшей мере одного симптома у субъекта, страдающего заболеванием, при котором может помочь снижение экспрессии MAPT, включающий введение субъекту профилактически эффективного количества агента дцРНК по любому из пп. 1-83 или фармацевтической композиции по любому из пп. 85-92, с предотвращением, таким образом, по меньшей мерепо меньшей мере одного симптома у субъекта, страдающего нарушением, для которого было бы полезно снижение экспрессии MAPT.

108. Способ по п.106 или 107, где нарушение связано с аномалией Tau-белка, кодируемого геном MAPT.

109. Способ по п.108, где аномалия Tau-белка, кодируемого геном MAPT, приводит к агрегации Tau в головном мозге субъекта.

110. Способ по п.108, где нарушение выбрано из группы, состоящей из таупатии, болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции (FTD), поведенческого варианта лобно-височной деменции (bvFTD), не беглого варианта первично-прогрессирующей афазии (nfvPPA), первично-прогрессирующей афазии - семантической (PPA-S), первично-прогрессирующей афазии - логопенической (PPA-L), лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с хромосомой 17 (FTDP-17), болезни Пика (PiD), болезни, характеризующейся появлением аргирофильных зерен (AGD), множественной системной таупатии с пресенильной деменцией (MSTD), таупатии белого вещества с глобулярными глиальными включениями (FTLD с GGI), FTLD с мутациями MAPT, деменции нейрофибриллярных клубков (NFT), FTD с заболеванием моторных нейронов, бокового амиотрофического склероза (ALS), кортико-базального синдрома (CBS), кортико-базальной дегенерации (CBD), прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), болезни Паркинсона, постэнцефалитического паркинсонизма, болезни Нимана-Пика, болезни Хантингтона, миотонической дистрофии 1 типа и синдрома Дауна (DS).

111. Способ по любому из пп. 107-110, где субъектом является человек.

112. Способ по п.111, где введение агента дцРНК или фармацевтической композиции вызывает снижение агрегации Tau в головном мозге субъекта.

113. Способ по любому из пп. 106-112, где агент дцРНК вводят субъекту в дозе от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг.

114. Способ по любому из пп. 106-113, где агент дцРНК вводят субъекту интратекально.

115. Способ по любому из пп. 106-113, где агент дцРНК вводят субъекту интрацистернально.

116. Способ по любому из пп. 106-115, дополнительно включающий определение уровня MAPT в образце(ах) субъекта.

117. Способ по п.116, где уровень MAPT в исследуемом(ых) образце(ах) представляет собой уровень Tau-белка в образце(ах) спинномозговой жидкости.

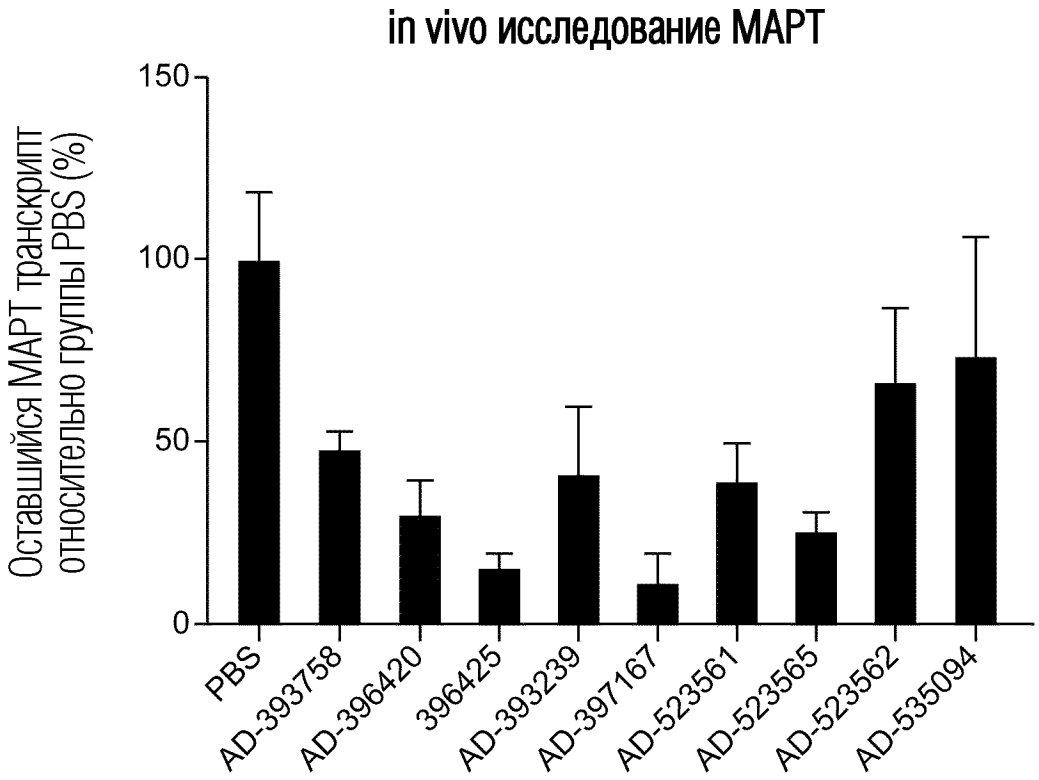
118. Способ по любому из пп. 98-117, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного терапевтического агента.

119. Набор, содержащий агент дцРНК по любому из пп. 1-83 или фармацевтическую композицию по любому из пп. 85-92.

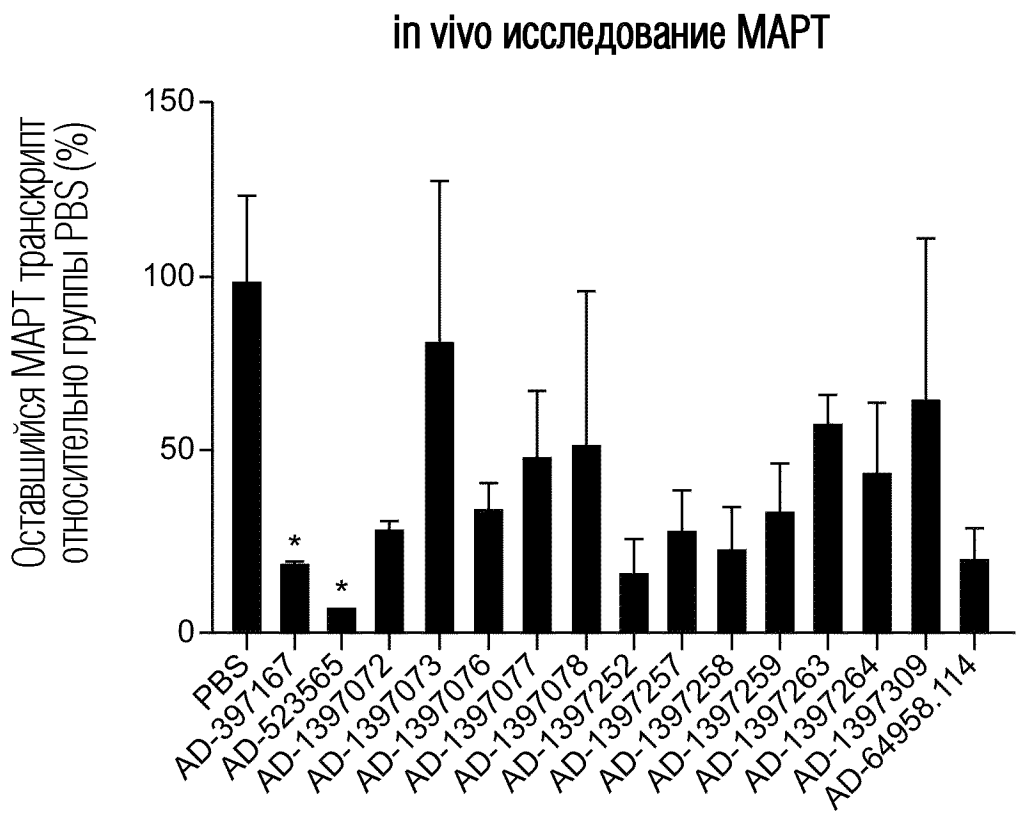
120. Флакон, содержащий агент дцРНК по любому из пп. 1-83 или фармацевтическую композицию по любому из пп. 85-92.

121. Шприц, содержащий агент дцРНК по любому из пп. 1-83 или фармацевтическую композицию по любому из пп. 85-92.

122. Интратекальная помпа, содержащий агент дцРНК по любому из пп. 1-83 или фармацевтическую композицию по любому из пп. 85-92.

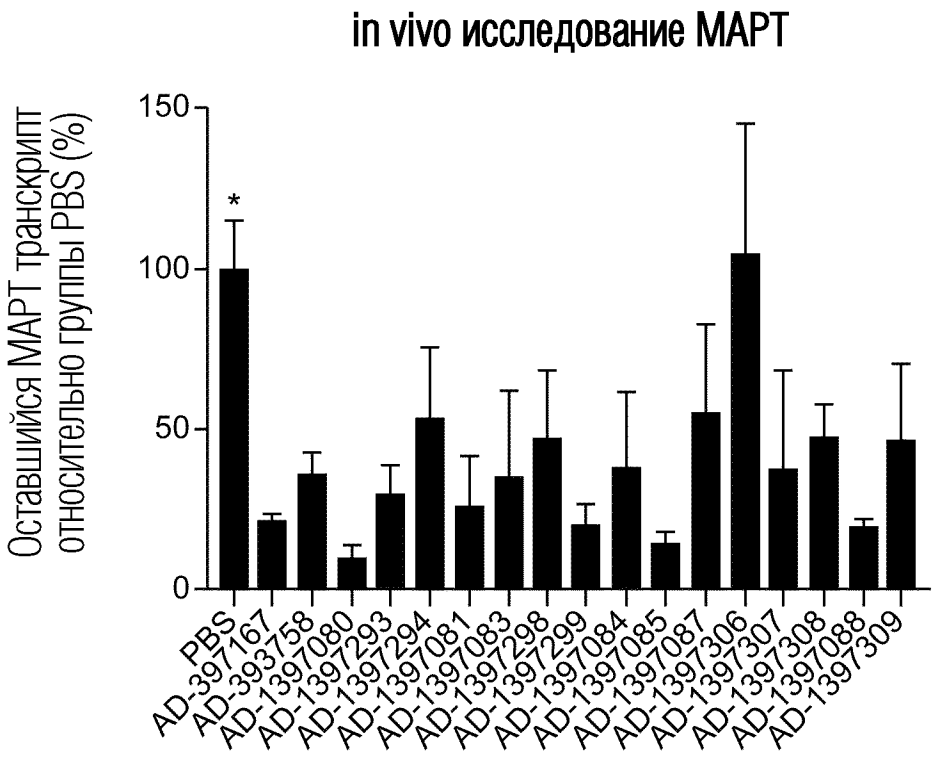

in vivo исследование MAPT
Оставшийся MAPT транскрипт относительно группы PBS (%)
150
100
50
0
PBS
AD-393758
AD-396420
396425
AD-393239
AD-397167
AD-523561
AD-523565
AD-523562
AD-535094

ФИГ. 1



* ≥ 1 животное удалено из-за неудачной трансдукции вируса

ФИГ. 2



* ≥ 1 животное удалено из-за неудачной трансдукции вируса

ФИГ. 3