(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292838 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.01

(22) Дата подачи заявки
2021.04.06

(51) Int. Cl. ***C12N 15/113*** (2010.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ САЙЛЕНСИНГА ЭКСПРЕССИИ SCN9A

(31) **63/006,328; 63/161,313**
(32) **2020.04.07; 2021.03.15**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/025956**
(87) **WO 2021/207189 2021.10.14**

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

(72) Изобретатель:
Кэнтли Уилльям, Макининч Джеймс Д., Касторено Адам, Каиттанис Чараламбос, Шлегель Марк К. (US)

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

(57) Описание относится к композициям двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК), таргетирующим SCN9A, и к способам применения таких композиций дцРНК для изменения (например, ингибирования) экспрессии SCN9A.

202292838 A1

202292838 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576130EA/030

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ САЙЛЕНСИНГА ЭКСПРЕССИИ SCN9A

Родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 63/006,328, поданной 7 апреля 2020 г., и предварительной заявки США № 63/161,313, поданной 15 марта 2021 г. Полное содержание вышеуказанных заявок включено в настоящий документ посредством ссылки.

Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит Перечень последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и настоящим полностью включен посредством ссылки. Упомянутая копия ASCII, созданная 2 апреля 2021 года, называется A2038-7235WO_SL.txt и имеет размер 1514568 байтов.

Область техники

Изобретение относится к конкретному ингибированию экспрессии гена SCN9A.

Уровень техники

Боль, например, хроническая боль, является распространенным симптомом и основной причиной инвалидности. Хроническая боль может быть результатом воспалительной боли или невропатической боли, или она может быть связана с заболеванием или нарушением, например раком, артритом, диабетом, травматическим повреждением и/или вирусными инфекциями. Гиперчувствительность или гипочувствительность к боли также могут быть результатом нарушений, связанных с болью, включая, но не ограничиваясь ими, неспособность чувствовать боль, первичную эритромелалгию (PE) и пароксизмальное экстремальное болевое нарушение (PEPD). Современные терапии боли являются не селективными в отношении своих мишеней и приводят к нежелательным, нецелевым эффектам, затрагивающим центральную нервную систему (ЦНС). Необходимы новые методы лечения боли, например, хронической боли и связанных с ней нарушений.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем описании описаны способы и композиции иРНК для модулирования экспрессии SCN9A. В некоторых вариантах осуществления, экспрессия SCN9A снижается или ингибируется с использованием SCN9A-специфичной иРНК. Такое ингибирование может быть полезным при лечении нарушений, связанных с экспрессией SCN9A, таких как боль, например, острая боль или хроническая боль (*например,* воспалительная боль, невропатическая боль, гиперчувствительность к боли, гипочувствительность к боли, неспособность ощущать боль, первичная эритромелалгия (PE), пароксизмальное экстремальное болевое нарушение (PEPD), невропатия мелких волокон (SFN), невралгия тройничного нерва (TN) и боль, связанная, например, с раком, артритом, диабетом, травматическим повреждением и вирусными инфекциями).

Соответственно, в настоящем документе описаны композиции и способы, которые

воздействуют на опосредованное РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC) расщепление РНК-транскриптов SCN9A, например, в клетке или у субъекта (*например,* у млекопитающего, такого как человек). Также описаны композиции и способы лечения нарушения, связанного с экспрессией SCN9A, такого как боль (*например,* острая боль или хроническая боль, например, воспалительная боль, невропатическая боль, гиперчувствительность к боли, гипочувствительность к боли, неспособность ощущать боль, первичная эритромелалгия (PE), пароксизмальное экстремальное болевое нарушение (PEPD), невропатия мелких волокон (SFN), невралгия тройничного нерва (TN) и боль, связанная, например, с раком, артритом, диабетом, травматическим повреждением и вирусными инфекциями).

иРНК (*например,* дцРНК), включенные в составы, представленные в настоящем документе, включают цепь РНК (антисмысловую цепь), имеющую область, *например,* область длиной 30 нуклеотидов или менее, обычно 19-24 нуклеотида в длину, что в значительной степени комплементарно, по меньшей мере, части транскрипта мРНК SCN9A (*например,* SCN9A человека) (также называемой в настоящем документе «SCN9A-специфичной иРНК»). В некоторых вариантах осуществления, транскрипт мРНК SCN9A представляет собой транскрипт мРНК SCN9A человека, *например,* SEQ ID NO: 1 в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК (*например,* дцРНК), описанная в настоящем документе, содержит антисмысловую цепь, имеющую область, которая по существу комплементарна области мРНК SCN9A человека. В некоторых вариантах осуществления, мРНК SCN9A человека имеет последовательность NM_002977.3 (SEQ ID NO: 1) или NM_001365536.1 (SEQ ID NO: 4001). В некоторых вариантах осуществления, мРНК SCN9A человека имеет последовательность NM_002977.3. (SEQ ID NO: 1). Последовательность NM_002977.3 также полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Обратный комплемент SEQ ID NO: 1 представлен в настоящем документе как SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления, мРНК SCN9A человека имеет последовательность NM_001365536.1 (SEQ ID NO: 4001). Последовательность NM_001365536.1 также полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Обратный комплемент SEQ ID NO: 4001 представлен в настоящем документе как SEQ ID NO: 4002.

В некоторых аспектах в настоящем описании предложен агент на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии натриевого канала потенциалозависимой альфа-субъединицы типа IX (SCN9A), где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующую двухцепочечную область, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, части кодирующей цепи SCN9A человека, и антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, соответствующей части не кодирующей цепи SCN9A

человека, такую, что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 15 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

В некоторых аспектах, в настоящем описании предложен агент двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии SCN9A, где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующую двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 последовательных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 15 смежным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

В некоторых аспектах, в настоящем описании предложена клетка или ткань человека, содержащая пониженный уровень мРНК SCN9A или уровень белка SCN9A по сравнению с аналогичной необработанной клеткой или тканью, где, необязательно, клетка или ткань не являются генетически сконструированными (*например,* где клетка или ткань содержит одну или несколько мутаций естественного происхождения, *например,* SCN9A), где, необязательно, уровень снижен, по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В некоторых вариантах осуществления, клетка или ткань человека представляет собой периферический сенсорный нейрон человека (например, периферический сенсорный нейрон в ганглии задних корешков или ноцицептивный нейрон, например, волокно А-дельта или волокно С-типа).

Настоящее описание также предлагает, в некоторых аспектах, клетку, содержащую агент дцРНК, описанный в настоящем документе.

В некоторых аспектах, настоящее описание также предлагает фармацевтическую композицию для ингибирования экспрессии гена, кодирующего SCN9A, содержащего агент дцРНК, описанный в настоящем документе.

Настоящее описание также предлагает, в некоторых аспектах, способ ингибирования экспрессии SCN9A в клетке, включающий:

(a) контакт клетки с агентом дцРНК, описанным в настоящем документе, или фармацевтической композицией, описанной в настоящем документе; и

(b) сохранение клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для деградации транскрипта мРНК SCN9A, тем самым ингибируя экспрессию SCN9A в клетке.

Настоящее описание также предлагает, в некоторых аспектах, способ ингибирования экспрессии SCN9A в клетке, включающий:

(a) контакт клетки с агентом дцРНК, описанным в настоящем документе, или фармацевтической композицией, описанной в настоящем документе; и

(b) поддержание клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для снижения уровней мРНК SCN9A, белка SCN9A или как мРНК, так и белка SCN9A, тем самым ингибируя экспрессию SCN9A в клетке.

Настоящее описание также предлагает, в некоторых аспектах, способ

ингибирования экспрессии SCN9A в клетке или ткани центральной нервной системы (ЦНС), включающий:

(a) контакт клетки или ткани с агентом дцРНК, который связывает SCN9A; и

(b) сохранение клетки или ткани, полученных на стадии (a), в течение времени, достаточного для снижения уровней мРНК SCN9A, белка SCN9A или как мРНК, так и белка SCN9A, тем самым ингибируя экспрессию SCN9A в клетке или ткани.

Настоящее описание также предлагает, в некоторых аспектах, способ лечения субъекта, у которого диагностировано SCN9A-ассоциированное нарушение, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества агента дцРНК, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, тем самым вылечивая нарушение.

В любом из аспектов настоящего документа, *например,* в композициях и способах, указанных выше, может применяться любой из вариантов осуществления настоящего документа (*например*, приведенный ниже).

В некоторых вариантах осуществления, кодирующая цепь SCN9A человека имеет последовательность SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, не кодирующая цепь SCN9A человека имеет последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления, кодирующая цепь SCN9A человека имеет последовательность SEQ ID NO: 4001. В некоторых вариантах осуществления, не кодирующая цепь SCN9A человека имеет последовательность SEQ ID NO: 4002.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов с 0, или 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями с соответствующей частью нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов с 0, или 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями с соответствующей частью нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4001.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 17 непрерывных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 17 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 17 смежных нуклеотидов с 0, или 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями с соответствующей частью нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 17 непрерывных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:

4002, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 17 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 17 смежных нуклеотидов с 0, или 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями с соответствующей частью нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4001.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 19 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 19 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 19 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями с соответствующей частью нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 19 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4002, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 19 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 19 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями с соответствующей частью нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4001.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 21 непрерывный нуклеотид с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 21 непрерывному нуклеотиду в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 21 непрерывный нуклеотид с 0, или 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями с соответствующей частью нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 21 непрерывный нуклеотид с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4002, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 21 непрерывному нуклеотиду в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 21 непрерывный нуклеотид с 0, или 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями с соответствующей

частью нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4001.

В некоторых вариантах осуществления, часть смысловой цепи представляет собой часть в пределах нуклеотидов 581-601, 760-780 или 8498-8518 SEQ ID NO: 4001. В некоторых вариантах осуществления, часть смысловой цепи представляет собой часть, соответствующую SEQ ID NO: 4827, 5026 или 4822.

В некоторых вариантах осуществления, часть смысловой цепи представляет собой часть смысловой цепи в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20.

В некоторых вариантах осуществления, часть антисмысловой цепи представляет собой часть антисмысловой цепи в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов, с 0, 1, 2, или 3 ошибочными спариваниями из смысловой последовательности, указанной в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20, которые соответствует антисмысловой последовательности.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 17 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 17 смежных нуклеотидов, с 0, 1, 2, или 3 ошибочными спариваниями из смысловой последовательности, указанной в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20, которые соответствует антисмысловой последовательности.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере, 19 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 19 смежных нуклеотидов, с 0, 1, 2, или 3 ошибочными спариваниями из смысловой последовательности, указанной в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20, которые соответствует антисмысловой последовательности.

В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 21 непрерывный

нуклеотид с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 21 непрерывный нуклеотид, с 0, 1, 2, или 3 ошибочными спариваниями из смысловой последовательности, указанной в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20, которые соответствует антисмысловой последовательности.

В некоторых вариантах осуществления, длина смысловой цепи агента дцРНК составляет, по меньшей мере, 23 нуклеотида, *например,* 23-30 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, часть смысловой цепи представляет собой часть смысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1251284 (UGUCGAGUACACUUUUACUGA (SEQ ID NO: 4827)), AD-961334 (CAACACAATUTCUUCUUAGCA (SEQ ID NO: 5026)) или AD-1251325 (AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA (SEQ ID NO: 4822)). В некоторых вариантах осуществления, часть представляет собой часть соответствующей химически модифицированной последовательности, представленной в таблицах 5A, 13A, 14A, 15A и 16.

В некоторых вариантах осуществления, часть смысловой цепи представляет собой смысловую цепь, выбранную из смысловых цепей AD-1251284 (UGUCGAGUACACUUUUACUGA (SEQ ID NO:4827)), AD-961334 (CAACACAATUTCUUCUUAGCA (SEQ ID NO: 5026)) или AD -1251325 (AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA (SEQ ID NO: 4822)). В некоторых вариантах осуществления, часть представляет собой часть соответствующей химически модифицированной последовательности, представленной в таблицах 5A, 13A, 14A, 15A и 16.

В некоторых вариантах осуществления, часть антисмысловой цепи представляет собой часть антисмысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1251284 (UCAGTAAAAGUACTCGACAUU (SEQ ID NO: 5093)), AD-961334 (UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU (SEQ ID NO: 5292) или AD-1251325 (UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC (SEQ ID NO: 5088)). В некоторых вариантах осуществления, часть представляет собой часть соответствующей химически модифицированной последовательности, представленной в таблицах 5A, 13A, 14A, 15A и 16.

В некоторых вариантах осуществления, часть антисмысловой цепи представляет собой антисмысловую цепь, выбранную из антисмысловых цепей AD-1251284 (UCAGTAAAAGUACTCGACAUU (SEQ ID NO: 5093)), AD-961334 (UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU (SEQ ID NO: 5292) или AD-1251325 (UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC (SEQ ID NO: 5088)). В некоторых вариантах осуществления, часть представляет собой часть соответствующей химически модифицированной последовательности, представленной в таблицах 5A, 13A, 14A, 15A и

16.

В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь и антисмысловая цепь агента дцРНК содержат нуклеотидные последовательности парной смысловой цепи и антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из AD-1251284 (SEQ ID NO: 4827 и 5093), AD-961334 (SEQ ID NO: 5026 и 5292) или AD-1251325 (SEQ ID NO: 4822 и 5088). В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь и антисмысловая цепь содержат соответствующие химически модифицированные смысловую последовательность и антисмысловую последовательность, представленные в таблицах 5A, 13A, 14A, 15A и 16.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, одна из смысловой и антисмысловой цепей конъюгирована с одним или несколькими липофильными группами. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа конъюгирована с одним или несколькими положениями в двухцепочечной области агента дцРНК. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа конъюгирована через линкер или носитель. В некоторых вариантах осуществления, липофильность липофильной группы, измеренная по logKow, превышает 0. В некоторых вариантах осуществления,

В некоторых вариантах осуществления, гидрофобность агента двухцепочечной РНКи, измеренная по несвязанной фракции в анализе связывания с белками плазмы агента двухцепочечной РНКи, превышает 0,2. В некоторых вариантах осуществления, анализ связывания с белками плазмы представляет собой анализ изменения электрофоретической подвижности с использованием белка сывороточного альбумина человека.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК содержит, по меньшей мере, один модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления, не более пяти нуклеотидов смысловой цепи и не более пяти нуклеотидов антисмысловой цепи являются не модифицированными нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления, все нуклеотиды смысловой цепи и все нуклеотиды антисмысловой цепи содержат модификацию.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 3'-концевого дезокситимидинового (dT) нуклеотида, 2'-О-метилмодифицированного нуклеотида, 2'-фтормодифицированного нуклеотида, 2'-дезоксимодифицированного нуклеотида, закрытого нуклеотида, открытого нуклеотида, конформационно ограниченного нуклеотида, затрудненного этилового нуклеотида, нуклеотида без азотистого основания, 2'-аминомодифицированного нуклеотида, 2'-О-аллил-модифицированного нуклеотида, 2'-С-алкил-модифицированного нуклеотида, 2'-метоксиэтил-модифицированного нуклеотида, 2'-О-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинонуклеотида, фосфорамидата, не существующего в природе основания, содержащего нуклеотид, тетрагидропирана, модифицированного нуклеотида, модифицированного 1,5-ангидрогекситолом нуклеотида, модифицированного циклогексенилом нуклеотида, нуклеотида, содержащего фосфоротиоатную группу, нуклеотида, содержащего метилфосфонатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-фосфат,

нуклеотида, содержащего 5'-фосфатный имитатор, модифицированного гликолем нуклеотида и модифицированного 2-O-(N-метилацетамидом) нуклеотида; и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, не более пяти нуклеотидов смысловой цепи и не более пяти нуклеотидов антисмысловой цепи включают модификации, отличные от 2'-O-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезоксимодифицированного нуклеотида, открытых нуклеиновых кислот (UNA) или глицериновой нуклеиновой кислоты (GNA).

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК содержит ненуклеотидный спейсер (где, необязательно, нуклеотидный спейсер содержит C3-C6 алкил) между двумя смежными нуклеотидами смысловой цепи или между двумя смежными нуклеотидами антисмысловой цепи.

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

В некоторых вариантах осуществления, длина двухцепочечной области составляет 15-30 пар нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина двухцепочечной области составляет 17-23 пары нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина двухцепочечной области составляет 17-25 пар нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина двухцепочечной области составляет 23-27 пар нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина двухцепочечной области составляет 19-21 пару нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина двухцепочечной области составляет 21-23 пары нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, каждая цепь имеет 19-30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, каждая цепь имеет 19-23 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, каждая цепь имеет 21-23 нуклеотида.

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько липофильных групп конъюгированы с одним или несколькими внутренними положениями, по меньшей мере, на одной цепи. В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько липофильных групп конъюгированы с одним или несколькими внутренними положениями, по меньшей мере, на одной цепи через линкер или носитель.

В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения включают все положения, кроме двух концевых положений с каждого конца, по меньшей мере, одной цепи. В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения включают все положения, кроме трех концевых положений с каждого конца, по меньшей мере, одной цепи. В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения исключают область сайта расщепления смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения включают все положения, кроме положений 9-12, считая от 5'-конца смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения включают все положения, кроме положений 11-13, считая от 3'-конца смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения исключают область сайта расщепления антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, внутренние положения включают все положения, кроме положений 12-14, считая от 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых вариантах 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 некоторых вариантах осуществления, одна или несколько липофильных групп конъюгированы с одним или несколькими 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 некоторых вариантах осуществления, одна или несколько липофильных групп конъюгированы с одним или несколькими 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 некоторых вариантах осуществления, положения в двухцепочечной области исключают область сайта расщепления смысловой цепи.

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

вариантах осуществления, липофильная группа конъюгирована в положении 21, положении 20 или положении 15 смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа конъюгирована в положении 20 или положении 15 смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа конъюгирована в положении 16 антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа конъюгирована в положении 6, считая от 5'-конца смысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа представляет собой алифатическое, алициклическое или полиалициклическое соединение. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа выбрана из группы, состоящей из липидов, холестерина, ретиноевой кислоты, холевой кислоты, адамантануксусной кислоты, 1-пиренмасляной кислоты, дигидротестостерона, 1,3-бис-О(гексадецил)глицерина, геранилоксигексанола, гексадецилглицерина, борнеола, ментола, 1,3-пропандиола, гептадецильной группы, пальмитиновой кислоты, миристиновой кислоты, О3-(олеоил)литохолевой кислоты, О3-(олеоил)холеновой кислоты, диметокситритила или феноксазина. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь С4-С30 и необязательную функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксила, амина, карбоновой кислоты, сульфоната, фосфата, тиола, азида и алкина. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь С6-С18. В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную С16-углеводородную цепь.

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа конъюгирована через носитель, который заменяет один или несколько нуклеотидов во внутреннем(их) положении(ях) или двухцепочечной области. В некоторых вариантах осуществления, носитель представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, состоящей из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксоланила, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофуранила и декалинила; или представляет собой ациклическую группу, основанную на остове серина или остове диэтаноламина.

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа конъюгирована с двухцепочечным агентом иРНК через линкер, содержащий эфирную, тиоэфирную, мочевинную, карбонатную, аминовую, амидную, малеимид-тиоэфирную, дисульфидную, фосфодиэфирную, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции или карбамат.

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа конъюгирована с нуклеооснованием, сахарной группой или межнуклеозидной связью.

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа или таргетирующий лиганд конъюгирован с помощью биорасщепляемого линкера, выбранного из группы, состоящей из ДНК, РНК, дисульфида, амида, функционализированных моносахаридов или олигосахаридов галактозамина, глюкозамина, глюкозы, галактозы, маннозы и их

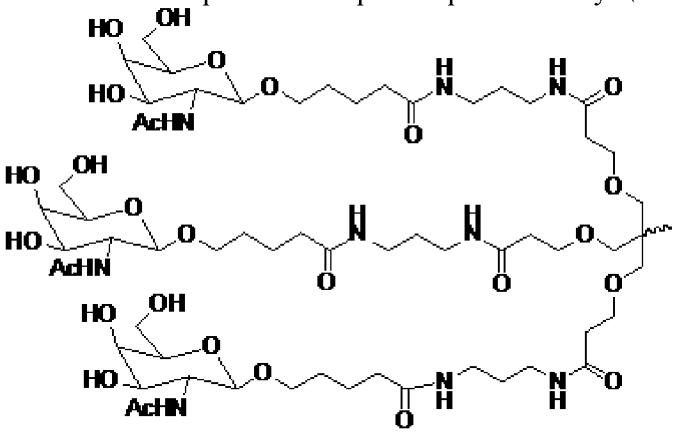
комбинаций.

В некоторых вариантах 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.

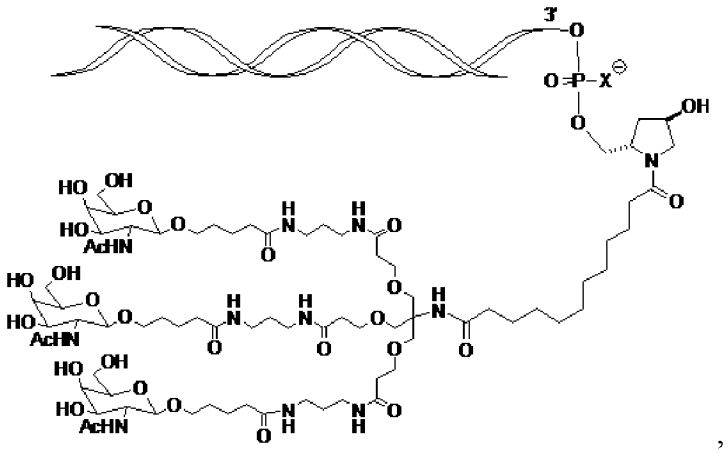
В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит таргетирующий лиганд, *например,* лиганд, таргетирующий ткань ЦНС или ткань печени. В некоторых вариантах осуществления, ткань ЦНС представляет собой ткань головного мозга или ткань позвоночника, *например*, ганглий задних корешков.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд конъюгирован со смысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления, лиганд конъюгирован с 3'-концом или 5'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, лиганд конъюгирован с 3'-концом смысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд содержит N-ацетилгалактозамин (GalNAc). В некоторых вариантах осуществления, таргетирующий лиганд содержит один или несколько конъюгатов GalNAc или одно или несколько производных GalNAc. В некоторых вариантах осуществления, лиганд представляет собой один или несколько конъюгатов GalNAc или одно или несколько производных GalNAc, присоединенных через одновалентный линкер или двухвалентный, трехвалентный или четырехвалентный разветвленный линкер. В некоторых вариантах осуществления, лиганд представляет собой



В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК конъюгирован с лигандом, как показано на следующей схеме.



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

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющую связующий атом фосфора в конфигурации Sp, 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, имеющую связующий атом фосфора в любой конфигурации Rp или конфигурация Sp.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющую связующий атом фосфора в конфигурации Sp, концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющей связующий атом фосфора в Rp конфигурации, и концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющую связующий атом фосфора в любой конфигурации Rp или Sp.

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

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющую связующий атом фосфора в конфигурации Sp, концевую хиральную модификацию, происходящую на третьей

межнуклеотидной связи на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющую связующий атом фосфора в конфигурации Rp, концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющую связующий атом фосфора в Rp конфигурации, и концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющую связующий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющую связующий атом фосфора в конфигурации Sp, концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях на 5'-конце антисмысловой цепи, имеющие связующий атом фосфора в конфигурации Rp, и концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 5'-конце смысловой цепи, имеющую связь атом фосфора в конфигурации Rp или Sp.

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

В некоторых вариантах осуществления, клетка, описанная в настоящем документе, *например,* клетка человека, была получена с помощью процесса, включающего контакт приведение с агентом дцРНК, описанным в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, содержит агент дцРНК и липидный состав.

В некоторых вариантах осуществления, (*например,* вариантах осуществления, способов, описанных в настоящем документе) клетка находится внутри субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления, уровень мРНК SCN9A ингибируется, по меньшей мере, на 50%. В некоторых вариантах осуществления, уровень белка SCN9A ингибируется, по меньшей мере, на 50%. В некоторых вариантах осуществления, экспрессия SCN9A ингибируется, по меньшей мере, на 50%. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование экспрессии SCN9A снижает уровень белка SCN9A в биологическом образце (*например,* образце спинномозговой жидкости (CSF) или образце биопсии ЦНС) субъекта, по меньшей мере, на 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование экспрессии гена SCN9A снижает уровень мРНК SCN9A в биологическом образце (*например*, образце спинномозговой жидкости (CSF) или образце биопсии ЦНС) субъекта, по меньшей мере, на 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

В некоторых вариантах осуществления, у субъекта диагностировано или было диагностировано SCN9A-ассоциированное нарушение. В некоторых вариантах осуществления, субъект соответствует, по меньшей мере, одному диагностическому критерию нарушения, связанного с SCN9A. В некоторых вариантах осуществления, SCN9A-ассоциированное нарушение, представляет собой боль, например, хроническую

боль, например, воспалительную боль, невропатическую боль, гиперчувствительность к боли, гипочувствительность к боли, неспособность ощущать боль, первичную эритромелалгию (PE), пароксизмальное экстремальное болевое нарушение (PEPD), невропатию малых волокон (SFN), невралгию тройничного нерва (TN) и боль, связанную с, например, раком, артритом, диабетом, травматическим повреждением и вирусными инфекциями.

В некоторых вариантах осуществления, нервная клетка или ткань представляет собой периферический сенсорный нейрон, например, периферический сенсорный нейрон в ганглии задних корешков, или ноцицептивный нейрон, например, волокно А-дельта или волокно С-типа.

В некоторых вариантах осуществления, SCN9A-ассоциированное нарушение, представляет собой боль, например, хроническую боль. В некоторых вариантах осуществления, хроническая боль вызвана гиперчувствительностью к боли, гипочувствительностью к боли, неспособностью чувствовать боль, первичной эритромелалгией (PE), пароксизмальным экстремальным болевым нарушением (PEPD), невропатией малых волокон (SFN), невралгией тройничного нерва (TN) и болью, связанной с, например, раком, артритом, диабетом, травматическим повреждением и вирусными инфекциями.

В некоторых вариантах осуществления, лечение включает ослабление, по меньшей мере, одного признака или симптома нарушения. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один признак или симптом включает в себя измерение одного или нескольких показателей болевой чувствительности, болевого порога, уровня присутствия боли при инвалидности, уровня или активности SCN9A (*например,* гена SCN9A, мРНК SCN9A или белка SCN9A).

В некоторых вариантах осуществления, уровень SCN9A, который выше эталонного уровня, свидетельствует о том, что субъект испытывает боль, например, хроническую боль или связанное с болью нарушение. В некоторых вариантах осуществления, лечение включает профилактику прогрессирования нарушения. В некоторых вариантах осуществления, лечение включает одно или несколько из следующих действий: (a) уменьшение боли; или (b) ингибирование или снижение экспрессии или активности SCN9A.

В некоторых вариантах осуществления, лечение приводит к среднему снижению, по меньшей мере, на 30% по сравнению с исходным уровнем мРНК SCN9A в ганглии задних корешков. В некоторых вариантах осуществления, лечение приводит к среднему снижению, по меньшей мере, на 60% по сравнению с исходным уровнем мРНК SCN9A в ганглии задних корешков. В некоторых вариантах осуществления, лечение приводит к среднему снижению, по меньшей мере, на 90% по сравнению с исходным уровнем мРНК SCN9A в ганглии задних корешков.

В некоторых вариантах осуществления, после лечения субъект испытывает, по меньшей мере, нокдаун продолжительностью 8 недель после однократной дозы дцРНК, что

оценивается по белку SCN9A в спинномозговой жидкости (CSF) или в ткани ЦНС, например, ганглии задних корешков. В некоторых вариантах осуществления, лечение приводит к нокдауну продолжительностью не менее 12 недель после однократной дозы дцРНК, что оценивается по белку SCN9A в спинномозговой жидкости (CSF) или в ткани ЦНС, например, в ганглии задних корешков. В некоторых вариантах осуществления, лечение приводит к нокдауну продолжительностью по меньшей мере, 16 недель после однократной дозы дцРНК, что оценивается по белку SCN9A в спинномозговой жидкости (CSF) или в ткани ЦНС, например, в ганглии задних корешков.

В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК вводят в дозе от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК вводят субъекту интракраниально или интратекально.

В некоторых вариантах осуществления, агент дцРНК вводят субъекту интратекально, внутрижелудочково или интрацеребрально.

В некоторых вариантах осуществления, способ, описанный в настоящем документе, дополнительно включает измерение уровня SCN9A (*например,* гена SCN9A, мРНК SCN9A или белка SCN9A) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, измерение уровня SCN9A у субъекта включает измерение уровня белка SCN9A в биологическом образце субъекта (*например,* образце спинномозговой жидкости (CSF) или образце биопсии ЦНС). В некоторых вариантах осуществления, способ, описанный в настоящем документе, дополнительно включает проведение анализа крови, визуализирующего теста или биопсии ЦНС или биопсии водной спинномозговой жидкости.

В некоторых вариантах осуществления, способ, описанный в настоящем документе, дополнительно измеряет уровень SCN9A (*например,* гена SCN9A, мРНК SCN9A или белка SCN9A) у субъекта до лечения агентом дцРНК или фармацевтической композицией. В некоторых вариантах осуществления, при определении того, что уровень SCN9A у субъекта превышает эталонный уровень, субъекту вводят агент дцРНК или фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления, измерение уровня SCN9A у субъекта проводят после лечения агентом дцРНК или фармацевтической композицией.

В некоторых вариантах осуществления, способ, описанный в настоящем документе, дополнительно включает лечение субъекта терапией, подходящей для лечения или профилактики нарушения, связанного с SCN9A, *например,* где терапия включает нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID), ацетаминофен, опиоиды или кортикостероиды, иглоукалывание, лечебный массаж, стимуляцию спинномозговых ганглиев, стимуляцию спинного мозга или местные обезболивающие. В некоторых вариантах осуществления, способ, описанный в настоящем документе, дополнительно включает введение субъекту дополнительного агента, подходящего для лечения или профилактики нарушения, связанного с SCN9A. В некоторых вариантах осуществления, дополнительный агент включает стероид или нестероидный противовоспалительный агент.

Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки.

Подробности различных вариантов осуществления описания изложены в описании ниже. Другие признаки, объекты и преимущества изобретения будут очевидны из описания и чертежей, и из формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Файл патента или заявки содержит, по меньшей мере, один чертеж, выполненный в цвете. Копии публикации этого патента или патентной заявки с цветным(и) чертежом(ами) будут предоставлены Ведомством по запросу и за уплату необходимой пошлины.

На **ФИГ. 1А** показаны последовательности и химический состав типовых киРНК SCN9A, включая AD-795305, AD-1251249, AD-1251251, AD-1010663, AD-1251301 и AD-961179. На **ФИГ. 1В** показаны последовательности и химический состав типовых киРНК SCN9A, включая AD-1251317, AD-1251318, AD-1251323, AD-1251325, AD-795634, AD-1251363. На **ФИГ. 1С** показаны последовательности и химический состав типовых киРНК SCN9A, включая AD-1251364, AD-1251373, AD-1251385, AD-1251391 и AD-795913. Для каждой киРНК «F» представляет собой модификацию «2'-фтор», OMe представляет собой метоксигруппу, GNA относится к гликолевой нуклеиновой кислоте, «(A2p)» относится к аденозин-2'-фосфату, «(C2p)» относится к цитозин-2'-фосфату, "(G2p)" относится к гуанозин-2'-фосфату, "ДНК" относится к основанию ДНК, 2-C16 относится к таргетирующему лиганду, и PS относится к фосфоротиоатной связи. На **ФИГ. 1А-1С** описаны SEQ ID NO: 5996-6029, соответственно, в порядке появления.

На **ФИГ. 2** представляет собой график, показывающий долю сообщений SCN9A, оставшихся по отношению к PBS, у мышей на 14 день после лечения с типовыми дуплексами, указанными на оси X (слева-направо: PBS, AD-795305 (родительский), AD-1251249, AD-1251251, AD-1010663 (родительский), AD-1251301, AD-961179 (родительский), AD-1251317, AD-1251318, AD-1251323, AD-1251325, AD-795634 (родительский), AD-1251363, AD-1251364, AD-1251373, AD-1251385 и AD-1251391).

На **ФИГ. 3А** показаны последовательности и химический состав типовых киРНК SCN9A, включая AD-802471, AD-1251492, AD-961334, AD-1251279 и AD-1251284. На **ФИГ. 3В** показаны последовательности и химический состав типовых киРНК SCN9A, включая AD-1251334, AD-1251377, AD-1251398, AD-1251399, AD-961188 и AD-1251274. На **ФИГ. 3А-3В** описаны SEQ ID NO: 6030-6051, соответственно, в порядке появления. На **ФИГ. 3С** показаны последовательности и химический состав типовых киРНК SCN9A, включая AD-796825, AD-1251411, AD-1251419, AD-797564, AD-1251428 и AD-1251434. На **ФИГ. 3D** показаны последовательности и химический состав типовых киРНК SCN9A, включая AD-1010661, AD-795366, AD-795634 и AD-795913. Для каждой киРНК «F» представляет собой модификацию «2'-фтор», OMe представляет собой метоксигруппу, GNA относится к гликолевой нуклеиновой кислоте, «(A2p)» относится к аденозин-2'-фосфату, «(C2p)» относится к цитозин-2'-фосфату, «(U2p)» относится к урацил-2'-фосфату, «(G2p)» относится к гуанозин-2'-фосфату, «ДНК» относится к основанию ДНК, 2-C16

относится к таргетирующему лиганду, и PS относится к фосфоротиоатной связи. На **ФИГ. 3C-3D** описаны SEQ ID NO: 6052-6071, соответственно, в порядке появления.

На **ФИГ. 4A-4C** представлена серия графиков, изображающих долю оставшихся сообщений SCN9A по сравнению с начальным положением в мРНК-мишени (NM_001365536.1) смысловой цепи дуплекса, сгруппированного тестируемыми в скринингах 1 и 2 (таргетирование ORF-1, ORF -2 и 3' UTR). На **ФИГ. 4A** показана доля сообщения SCN9A, оставшегося с дуплексами, протестированными при конечной концентрации 0,1 нМ. На **ФИГ. 4B** показана доля сообщения SCN9A, оставшегося с дуплексами, протестированными при конечной концентрации 1 нМ. На **ФИГ. 4C** показана доля сообщения SCN9A, оставшегося с дуплексами, протестированными при конечной концентрации 10 нМ. На **ФИГ. 4A-4C,** скрининг 1 включает следующие дуплексы: AD-1010663.3, AD-1251301.1, AD-1251249.1, AD-1251251.1, AD-795305.3, AD-1251363.1, AD-1251364.1, AD-1251373.1, AD-795634.4, AD-1251385.1, AD-1251391.1, AD-1251317.1, AD-1251318.1, AD-1251323.1, AD-1251325.1 и AD-961179.3; скрининг 2 включает следующие дуплексы: AD-1251492.1, AD-1251279.1, AD-961334.3, AD-1251284.1, AD-1251334.1, AD-1251377.1, AD-1251398.1, AD-1251399.1, AD-1251274.2, AD-961188.3, AD-1251411.1, AD-1251419.1, AD-796825.3, AD-1251428.1, AD-797564.4 и AD-1251434.1.

На **ФИГ. 5** представлен график, показывающий долю сообщений SCN9A, оставшихся по отношению к PBS, у мышей на 14 день после лечения типовыми дуплексами, указанными на оси X (слева направо: PBS, AD-1251492.2*, AD-961334.2 (родительский), AD-1251279.2, PBS, AD-1251284.2*, AD-1251334.2*, AD-1251377.2*, AD-1251398.2*, AD-1251399.2*, AD-961188.2 (родительский), AD-1251274.2, PBS, AD-796825.2 (родительский), AD-1251411.2, AD-1251419.2, AD-797564.3 (родительский), AD-1251428.2 и AD-1251434.2 График разделен на подразделы для тех дуплексов, которые таргетируют 3'UTR2 (AD-1251492.2*, AD-961334.2 (родительский), AD-1251279.2), ORF1 (AD-1251284.2*, AD-1251334.2*, AD-1251377.2*, AD-1251398.2*, AD-1251399.2*, AD-961188.2 (родительский), AD-1251274.2) и ORF2 (AD-796825.2 (родительский), AD-1251411.2, AD-1251419.2, AD-797564.3 (родительский), AD-1251428.2, AD-1251434.2).

На **ФИГ. 6A** показаны последовательности и химический состав типовых киРНК SCN9A, включая AD-1251284, AD-961334 и AD-1251325. На **ФИГ. 6A** показаны SEQ ID NO: 6072-6077, соответственно, в порядке появления. На **ФИГ. 6B** показаны последовательности и химия ЦНС типовых дуплексов SCN9A AD-1331352, AD-1209344 и AD-1331350. На **ФИГ. 6B** показаны SEQ ID NO: 6078-6083, соответственно, в порядке появления.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

иРНК направляет сиквенс-специфичную деградацию мРНК посредством процесса, известного как РНК-интерференция (РНКи). В настоящем документе описаны иРНК и способы их применения для модулирования (*например,* ингибирования) экспрессии SCN9A. Также предложены композиции и способы лечения нарушений, связанных с экспрессией SCN9A, таких как боль, например, острая боль или хроническая боль

(*например,* воспалительная (ноцицептивная), невропатическая боль, гиперчувствительность к боли, гипочувствительность к боли, неспособность чувствовать боль, первичная эритромелалгия (PE), пароксизмальное экстремальное болевое нарушение (PEPD), невропатия мелких волокон (SFN), невралгия тройничного нерва (TN) и боль, связанная, например, с раком, артритом, диабетом, травматическим повреждением и вирусными инфекциями).

SCN9A человека представляет собой белок приблизительно 226 кДа и представляет собой потенциалозависимый натриевый канал (канал Nav1.7), который опосредует потенциалозависимую проницаемость возбудимых мембран для ионов натрия, и играет роль в передаче сигналов ноцицепции. Эти каналы преимущественно экспрессируются в периферических сенсорных нейронах ганглиев задних корешков, которые участвуют в восприятии боли. Мутации в гене SCN9A связаны с предрасположенностью к гипер- или гипочувствительности к боли. Например, мутации с усилением функции в гене SCN9A могут быть этиологической основой наследственных болевых синдромов, таких как первичная эритермалгия (PE) и пароксизмальное экстремальное болевое нарушение (PEPD). Более того, мутации с потерей функции в гене SCN9A приводят к полной неспособности здорового в других отношениях человека ощущать любую форму боли. Не желая быть связанными теорией, повышенные уровни экспрессии SCN9A могут повышать чувствительность к боли; тогда как снижение уровня экспрессии SCN9A может снизить чувствительность к боли, и модулирование экспрессии SCN9A и уровней каналов Nav1.7 в периферических сенсорных нейронах ганглиев задних корешков может обеспечить эффективное лечение боли.

Следующее описание описывает способы получения и применения композиций, содержащих иРНК, для модулирования (*например,* ингибирования) экспрессии SCN9A, и композиции и способы лечения нарушений, связанных с экспрессией SCN9A.

В некоторых аспектах, фармацевтические композиции, содержащие иРНК SCN9A и фармацевтически приемлемый носитель, способы применения композиций для ингибирования экспрессии SCN9A и способы применения фармацевтических композиций для лечения нарушений, связанных с экспрессией SCN9A (*например,* боли, например, хронической боли и/или нарушений, связанных с болью).

I. Определения

Для удобства, ниже приведены значения некоторых терминов и фраз, используемых в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения. Если существует очевидное несоответствие между использованием термина в других частях этой спецификации и его определением, приведенным в этом разделе, то определение, данное в этом разделе, имеет преимущественную силу.

Термин «примерно» при ссылке на число или числовой диапазон означает, что указанное число или числовой диапазон является приближением в пределах экспериментальной вариабельности (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьироваться, например,

от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона.

Термины «или больше» и «по меньшей мере» перед числом или рядом чисел понимаются как включающие 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, 17 нуклеотидов 20-нуклеотидной молекулы нуклеиновой кислоты» означает, что 17, 18, 19 или 20 нуклеотидов 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 документе термины «или менее» и «не более чем» понимаются как включающие значение, соседнее с фразой, и логически меньшие значения или целые числа, как логически следует из контекста, до нуля. Например, дуплекс с ошибочными спариваниями с сайтом-мишенью «не более 2 нуклеотидов» имеет 2, 1 или 0 ошибочных спариваний. Когда «не более чем» присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «не более чем» может изменить каждое из чисел в ряду или диапазоне.

Используемый в настоящем документе термин «меньше чем» понимается как не включающий значение, примыкающее к фразе, и включающий логически меньшие значения или целые числа, как логически следует из контекста, до нуля. Например, дуплекс с ошибочными спариваниями с сайтом-мишенью «меньше чем 3 нуклеотида» имеет 2, 1 или 0 ошибочных спариваний. Когда «меньше чем» присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «меньше чем» может изменить каждое из чисел в ряду или диапазоне.

Используемый в настоящем документе термин «более чем» понимается как не включающий значение, примыкающее к фразе, и включающий логически более высокие значения или целые числа, как логически следует из контекста, до бесконечности. Например, дуплекс с ошибочными спариваниями с сайтом-мишенью «более чем 3 нуклеотида» имеет 4, 5, 6 или более ошибочных спариваний. Когда «более чем» присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «более чем» может изменить каждое из чисел в ряду или диапазоне.

Используемый в настоящем документе термин «вплоть до» в значении «вплоть до 10» означает до 10 включительно, *т. е.* 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

Предусмотренные в настоящем документе диапазоны включают все отдельные целочисленные значения и все поддиапазоны в пределах диапазонов.

Термины «активировать», «усиливать», «активировать экспрессию», «повышать экспрессию» и подобные, в той мере, в какой они относятся к гену SCN9A, в данном документе относятся, по меньшей мере, к частичной активации экспрессии гена SCN9A, проявляющейся увеличением количества мРНК SCN9A, которая может быть выделена или обнаружена в первой клетке или группе клеток, в которых транскрибируется ген SCN9A, и

которые обрабатываются или обработаны таким образом, что экспрессия гена SCN9A повышена по сравнению со второй клеткой или группой клеток, по существу идентичных первой клетке или группе клеток, но которые не подвергаются или не подвергались такой обработке (контрольные клетки).

В некоторых вариантах осуществления, экспрессия гена SCN9A активируется, по меньшей мере, примерно на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% при введении иРНК, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, ген SCN9A активируется, по меньшей мере, приблизительно на 60%, 70% или 80% при введении иРНК, представленной в описании. В некоторых вариантах осуществления, экспрессия гена SCN9A активируется, по меньшей мере, примерно на 85%, 90% или 95% или более при введении иРНК, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, экспрессия гена SCN9A увеличивается, по меньшей мере, в 1 раз, по меньшей мере, в 2 раза, по меньшей мере, в 5 раз, по меньшей мере, в 10 раз, по меньшей мере, в 50 раз, по меньшей мере, в 100 раз, по меньшей мере, в 500 раз, по меньшей мере, в 1000 раз или более в клетках, обработанных иРНК, как описано в настоящем документе, по сравнению с экспрессией в необработанных клетках. Активация экспрессии малыми дцРНК описана, например, в Li *et al.*, 2006 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103:17337-42, и в US 2007/0111963 и US 2005/226848, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Термины «сайленсинг», «ингибировать экспрессию», «подавлять экспрессию», «подавлять экспрессию» и подобные, в той мере, в какой они относятся к SCN9A, в настоящем документе относятся к, по меньшей мере, частичному подавлению экспрессии SCN9A, по оценке, *например,* на основе экспрессии мРНК SCN9A, экспрессии белка SCN9A или другого параметра, функционально связанного с экспрессией SCN9A. Например, ингибирование экспрессии SCN9A может проявляться снижением количества мРНК SCN9A, которая может быть выделена или обнаружена в первой клетке или группе клеток, в которых транскрибируется SCN9A, и которые обрабатываются или обработаны таким образом, что экспрессия SCN9A ингибируется по сравнению с контролем. Контроль может представлять собой вторую клетку или группу клеток, по существу идентичных первой клетке или группе клеток, за исключением того, что вторая клетка или группа клеток не подвергались такой обработке (контрольные клетки). Степень ингибирования обычно выражается как доля от контрольного уровня, *например,*

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

Альтернативно, степень ингибирования может быть выражена с точки зрения уменьшения параметра, который функционально связан с экспрессией SCN9A, *например,* количества белка, кодируемого геном SCN9A. Снижение параметра, функционально связанного с экспрессией SCN9A, может быть аналогичным образом выражено как доля от контрольного уровня. В принципе, сайленсинг SCN9A можно определить в любой клетке, экспрессирующей SCN9A, либо конститутивно, либо с помощью геномной инженерии, и с

помощью любого подходящего анализа.

Например, в некоторых случаях, экспрессия SCN9A подавляется, по меньшей мере, примерно на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% при введении описанной в настоящем документе иРНК. В некоторых вариантах осуществления, SCN9A подавляется, по меньшей мере, приблизительно на 60%, 65%, 70%, 75% или 80% при введении описанной в настоящем документе иРНК. В некоторых вариантах осуществления, SCN9A подавляется, по меньшей мере, приблизительно на 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или более при введении описанной в настоящем документе иРНК.

Термин «антисмысловая цепь» или «направляющая цепь» относится к цепи иРНК, *например*, дцРНК, которая включает область, которая по существу комплементарна последовательности-мишени.

Используемый в настоящем документе термин «область комплементарности» относится к области антисмысловой цепи, которая по существу комплементарна последовательности, например последовательности-мишени, как определено в настоящем документе. Если область комплементарности не полностью комплементарна последовательности-мишени, ошибочные спаривания могут быть во внутренних или концевых областях молекулы. В некоторых вариантах осуществления, область комплементарности содержит 0, 1 или 2 ошибочных спаривания.

Термин «смысловая цепь» или «пассажирская цепь», используемый в настоящем документе, относится к цепи иРНК, которая включает область, которая по существу комплементарна области антисмысловой цепи, как этот термин определен в настоящем документе.

Термины «тупой» или «тупой конец», используемые в настоящем документе в отношении двухцепочечной РНК, означают отсутствие неспаренных нуклеотидов или аналогов нуклеотидов на данном конце двухцепочечной РНК, *т.* е. отсутствие нуклеотидного липкого конца. Один или оба конца дцРНК могут быть тупыми. Когда оба конца дцРНК тупые, 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.

Используемый в настоящем документе, 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, включающим вторую нуклеотидную последовательность, как будет понятно специалисту в данной области техники. Такими условиями могут быть, например, «жесткие условия», где жесткие условия могут включать: 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. Могут применяться и другие

условия, такие как физиологически значимые условия, которые могут встречаться 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 иРНК, *например,* в дцРНК, как описано в настоящем документе, 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 документе «полностью комплементарными» по отношению друг к другу. Однако если первая последовательность упоминается в настоящем документе как «по существу комплементарная» по отношению ко второй последовательности, две последовательности могут быть полностью комплементарными или могут образовывать одно или несколько, но обычно не более 5, 4, 3 или 2 ошибочно спаренных оснований при гибридизации для дуплекса до 30 пар оснований, при этом сохраняя способность к гибридизации в условиях, наиболее подходящих для их конечного применения, *например,* при ингибирование экспрессии генов через путь RISC. 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, еще может называться «полностью комплементарной» для целей, описанных в настоящем документе.

Комплементарные последовательности, используемые в настоящем документе, могут также включать или полностью образовываться из пар оснований, отличных от Уотсона-Крика, и/или пар оснований, образованных из не существующих в природе и модифицированных нуклеотидов, в той мере, в какой выполняются вышеуказанные требования, относящиеся к их способности гибридизироваться. Такие пары оснований, отличные от Уотсона-Крика, включают, но не ограничены ими, пары оснований G:U Wobble или Hoogsteen.

Термины «комплементарный», «полностью комплементарный» и «по существу комплементарный» в настоящем документе могут использоваться в отношении базового спаривания между двумя олигонуклеотидами или полинуклеотидами, такими как смысловая цепь и антисмысловая цепь дцРНК, или между антисмысловой цепью агента иРНК и последовательностью-мишенью, как будет понятно из контекста их применения.

Используемый в настоящем документе полинуклеотид, который «по существу комплементарен, по меньшей мере, части» матричной РНК (мРНК), относится к полинуклеотиду, который по существу комплементарен непрерывной части

представляющей интерес мРНК (*например,* мРНК, кодирующей белок SCN9A). Например, полинуклеотид комплементарен, по меньшей мере, части мРНК SCN9A, если последовательность по существу комплементарна непрерываемой части мРНК, кодирующей SCN9A. Термин «комплементарность» относится к способности образовывать пары между нуклеооснованиями первой нуклеиновой кислоты и второй нуклеиновой кислоты.

Используемый в настоящем документе термин «область комплементарности» относится к области одного агента нуклеотидной последовательности, который по существу комплементарен другой последовательности, *например,* области смысловой последовательности и соответствующей антисмысловой последовательности дцРНК или антисмысловой цепи иРНК и последовательности-мишени, *например,* нуклеотидной последовательности SCN9A, как определено в настоящем документе. Если область комплементарности не полностью комплементарна последовательности-мишени, ошибочные спаривания могут быть во внутренних или концевых областях антисмысловой цепи иРНК. Как правило, наиболее допустимые ошибочные спаривания находятся в концевых областях, *например,* в пределах 5, 4, 3 или 2 нуклеотидов от 5'- или 3'-конца агента иРНК.

«Контакт», как используется в настоящем документе, включает прямой контакт с клеткой, и косвенный контакт с клеткой. Например, с клеткой внутри субъекта можно контактировать, когда субъекту вводят композицию, содержащую иРНК (*например,* интратекально, интракраниально, интрацеребрально или интравентрикулярно).

«Введение в клетку», когда речь идет об иРНК, означает облегчение или осуществление захвата или поглощения в клетку. Абсорбция или поглощение иРНК может происходить через диффузионные или активные клеточные процессы без посторонней помощи или с помощью вспомогательных агентов или устройств. Значение этого термина не ограничивается клетками *in vitro;* иРНК также может быть «введена в клетку», где клетка является частью живого организма. В таком случае, введение в клетку будет включать доставку в организм. Например, для доставки *in vivo,* иРНК может быть инъецирована в ткань или введена системно. Доставка *in vivo* также может осуществляться с помощью системы доставки β-глюкана, такой, как описана в патентах США №№ 5,032,401 и 5,607,677, и публикации США № 2005/0281781, которые настоящим полностью включены посредством ссылки. 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.

Используемый в настоящем документе термин «нарушение, связанное с экспрессией SCN9A», «заболевание, связанное с экспрессией SCN9A», «патологический процесс, связанный с экспрессией SCN9A», «SCN9A-ассоциированное нарушение», «заболевание, связанное с SCN9A» или подобный включает любое состояние, нарушение или заболевание, при котором экспрессия SCN9A изменена (*например,* снижена или повышена по сравнению с контрольным уровнем, например, уровнем, характерным для здорового

субъекта). В некоторых вариантах осуществления, экспрессия SCN9A снижена. В некоторых вариантах осуществления, экспрессия SCN9A повышена. В некоторых вариантах осуществления, снижение или повышение экспрессии SCN9A можно обнаружить в образце ткани субъекта (*например,* в образце спинномозговой жидкости (CSF) или образце биопсии ЦНС). Снижение или увеличение можно оценить относительно уровня, наблюдаемого у того же индивидуума до развития нарушения, или по сравнению с другим индивидуумом(ами), у которого(ых) нет нарушения. Снижение или увеличение может быть ограничено конкретным органом, тканью или областью тела (*например,* головным мозгом или позвоночником). Нарушения, связанные с SCN9A-A, включают, но не ограничены ими, боль, например, хроническую боль или связанные с болью нарушения.

«Боль», как определено в настоящем документе, включает острую боль и хроническую боль. Хроническая боль включает воспалительную (ноцицептивную) и невропатическую боль, связанную с заболеваниями, включая, но не ограничиваясь ими, рак, артрит, диабет, травматическое повреждение и вирусные инфекции. Также включена боль из-за наследственных болевых синдромов, включая, но не ограничиваясь ими, первичную эритермалгию (PE) и пароксизмальное экстремальное болевое нарушение (PEPD).

Используемый в настоящем документе термин «двухцепочечная РНК», «дцРНК» или «киРНК» относится к иРНК, которая включает молекулу РНК или комплекс молекул, имеющих гибридизованную дуплексную область, которая содержит две антипараллельные и по существу комплементарные цепи нуклеиновых кислот, которые будут называться имеющими «смысловую» и «антисмысловую» ориентацию по отношению к РНК-мишени. Дуплексная область может иметь любую длину, которая обеспечивает специфическую деградацию желаемой РНК-мишени, *например,* посредством пути RISC, но обычно ее длина составляет от 9 до 36 пар оснований, *например,* 15-30 пар оснований. Учитывая дуплекс между 9 и 36 парами оснований, дуплекс может быть любой длины в этом диапазоне, например, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 и любой поддиапазон между ними, включая, но не ограничиваясь ими, 15-30 пар оснований, 15-26 пар оснований, 15-23 пары оснований, 15-22 пары оснований, 15-21 пару оснований, 15-20 пар оснований, 15-19 пар оснований, 15-18 пар оснований, 15-17 пар оснований, 18-30 пар оснований, 18-26 пар оснований, 18-23 пары оснований, 18-22 пары оснований, 18-21 пару оснований, 18-20 пар оснований, 19-30 пар оснований, 19-26 пар оснований, 19-23 пары оснований, 19-22 пары оснований, 19-21 пару оснований, 19-20 пар оснований, 20-30 пар оснований, 20-26 пар оснований, 20-25 пар оснований, 20-24 пары оснований, 20-23 пары оснований, 20-22 пары оснований, 20-21 пару оснований, 21-30 пар оснований, 21-26 пар оснований, 21-25 пар оснований, 21-24 пары оснований, 21-23 пары оснований или 21-22 пары оснований. ДцРНК, генерируемые в клетке путем обработки Dicer и подобными ферментами, обычно имеют длину в диапазоне 19-22 пары оснований. Одна цепь дуплексной области двухцепочечной ДНК содержит последовательность, которая по существу комплементарна области РНК-мишени. Две

цепи, образующие дуплексную структуру, могут происходить из одной молекулы РНК, имеющей, по меньшей мере, одну самокомплементарную область, или могут быть образованы из двух или нескольких отдельных молекул РНК. Когда дуплексная область образована из двух цепей одной молекулы, молекула может иметь дуплексную область, разделенную одноцепочечной цепью нуклеотидов (в настоящем документе называемой «петлей шпильки») между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи, образующей дуплексную структуру. Петля шпильки может содержать, по меньшей мере, один неспаренный нуклеотид; в некоторых вариантах осуществления, петля шпильки может содержать, по меньшей мере, 3, по меньшей мере, 4, по меньшей мере, 5, по меньшей мере, 6, по меньшей мере, 7, по меньшей мере, 8, по меньшей мере, 9, по меньшей мере, 10, по меньшей мере, 20, по меньшей мере, 23 или более неспаренных нуклеотидов. Когда две по существу комплементарные цепи дцРНК состоят из отдельных молекул РНК, эти молекулы не обязательно но могут быть ковалентно связаны. В некоторых вариантах осуществления, две цепи соединены ковалентно с помощью других средств, кроме шпильки, и соединительная структура представляет собой линкер.

В некоторых вариантах осуществления, агент иРНК может представлять собой «одноцепочечную киРНК», которую вводят в клетку или организм для ингибирования мРНК-мишени. В некоторых вариантах осуществления, одноцепочечные РНКи агенты могут связываться с RISC эндонуклеазой Argonaute 2, которая затем расщепляет мРНК-мишень. Одноцепочечные киРНК обычно состоят из 15-30 нуклеотидов и необязательно химически модифицированы. Дизайн и тестирование одноцепочечных киРНК описаны в патенте США № 8,101,348 и в Lima *et al.,* (2012) *Cell* 150: 883-894, полное содержание каждой из которых настоящим включено сюда посредством ссылки. Любая из антисмысловых нуклеотидных последовательностей, описанных в настоящем документе (*например,* последовательности, представленные в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 или 20) можно использовать в виде одноцепочечной киРНК, как описано в настоящем документе, и, необязательно, как химически модифицированную, *например,* как описано в настоящем документе, *например,* способами, описанными в Lima *et al.,* (2012) *Cell* 150:883-894.

В некоторых вариантах осуществления, агент РНКи включает одноцепочечную РНК, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени, направляя расщепление РНК-мишени. Не желая быть связанными теорией, длинная двухцепочечная РНК, введенная в клетки, расщепляется на киРНК эндонуклеазой типа III, известной как Dicer (Sharp *et al.*, *Genes Dev.* 2001, 15:485). Dicer, фермент, подобный рибонуклеазе-III, процессирует 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). Затем киРНК включают в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), где одна или несколько геликаз раскручивают дуплекс киРНК, позволяя комплементарной антисмысловой цепи направлять распознавание мишени (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). При связывании с соответствующей мРНК-мишенью, одна или несколько

эндонуклеаз в RISC расщепляют мишень, вызывая сайленсинг (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к одноцепочечной РНК, которая способствует образованию комплекса RISC для подавления гена-мишени.

«G», «C», «A», «T» и «U» обычно обозначают нуклеотид, который содержит в качестве основания гуанин, цитозин, аденин, тимидин и урацил, соответственно. Однако следует понимать, что термины «дезоксирибонуклеотид», «рибонуклеотид» или «нуклеотид» могут также относиться к модифицированному нуклеотиду, как более подробно описано ниже, или к суррогатной замещающей группе. Специалисту в данной области техники хорошо известно, что гуанин, цитозин, аденин и урацил могут быть заменены другими фрагментами без существенного изменения свойств спаривания оснований олигонуклеотида, содержащего нуклеотид, несущий такую 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 двухцепочечной РНК, 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, представленных в описании.

Используемый в настоящем документе термин «иРНК», «РНКи», «агент иРНК» или «агент РНКи» или «молекула РНКи» относится к агенту, который содержит РНК, как этот термин определен в настоящем документе, и который опосредует таргетное расщепление транскрипта РНК, *например,* посредством пути РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (RISC). В некоторых вариантах осуществления, иРНК, описанная в настоящем документе, ингибирует экспрессию SCN9A, *например,* в клетке или млекопитающем. Ингибирование экспрессии SCN9A можно оценить на основании снижения уровня мРНК SCN9A или снижения уровня белка SCN9A.

Термин «линкер» или «связующая группа» означает органическую группу, которая соединяет две части соединения, *например,* ковалентно связывает две части соединения.

Термин «липофильный» или «липофильная группа» в широком смысле относится к любому соединению или химическому фрагменту, обладающему аффинностью к липидам. Одним из способов характеризации 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 не эмпирических или

эмпирических способов (см., например, Tetko et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 41:1407-21 (2001), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки). Он обеспечивает термодинамическую меру тенденции вещества предпочитать не водную или маслянистую среду, а не воду (т.е. его гидрофильный/липофильный баланс). В принципе, химическое вещество является липофильным по своему характеру, если его $logK_{ow}$ превышает 0. Как правило, липофильная группа имеет $logK_{ow}$, превышающий 1, превышающий 1,5, превышающий 2, превышающий 3, превышающий 4, превышающий 5 или превышающий 10. Например, прогнозируется, что $logK_{ow}$ 6-аминогексанола составит приблизительно 0,7. Используя тот же способ прогнозируется, что $logK_{ow}$ холестерил N-(гексан-6-ол) карбамата составит 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,* $logK_{ow}$) липофильной группы.

Альтернативно, гидрофобность агента двухцепочечной РНКи, конъюгированного с одной или несколькими 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 агента двухцепочечной РНКи, которая затем может положительно коррелировать с активностью сайленсинга агента двухцепочечной РНКи.

В некоторых вариантах 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. Гидрофобность агента двухцепочечной РНКи, измеренная по доле несвязанной киРНК 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 киРНК.

Соответственно, конъюгирование липофильных групп с внутренним(и) положением(ями) агента двухцепочечной РНКи обеспечивает оптимальную гидрофобность для усиленной доставки киРНК *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 настоящий документ посредством ссылки.

Используемый в настоящем документе термин «модулировать экспрессию» относится, по меньшей мере, к частичному «ингибированию» или частичной «активации»

экспрессии гена (*например,* гена SCN9A) в клетке, обработанной композицией иРНК, как описано в настоящем документе, по сравнению с экспрессией соответствующего гена в контрольной клетке. Контрольная клетка включает необработанную клетку или клетку, обработанную не таргетной контрольной иРНК.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что термин «молекула РНК» или «молекула рибонуклеиновой кислоты» охватывает не только молекулы РНК, экспрессированные или встречающиеся в природе, но также аналоги и производные РНК, содержащие один или несколько аналогов или производных рибонуклеотидов/рибонуклеозидов, как описано в настоящем документе или как известно в данной области техники. Строго говоря, «рибонуклеозид» включает нуклеозидное основание и сахар рибозу, и «рибонуклеотид» представляет собой рибонуклеозид с одной, двумя или тремя фосфатными группами или их аналоги (*например,* фосфоротиоат). Однако термины «рибонуклеозид» и «рибонуклеотид» можно считать эквивалентными в контексте настоящего документа. РНК может быть модифицирована в структуре нуклеооснований, в структуре рибозы или в структуре рибозо-фосфатного остова, *например,* как описано в настоящем документе ниже. Однако молекулы, включающие аналоги или производные рибонуклеозидов, должны сохранять способность образовывать дуплекс. В качестве неограничивающих примеров, молекула РНК может также включать, по меньшей мере, один модифицированный рибонуклеозид, включая, но не ограничиваясь ими, 2'-О-метилмодифицированный нуклеозид, нуклеозид, содержащий 5'-фосфотиоатную группу, концевой нуклеозид, связанный с производным холестерина или бисдециламидной группой додекановой кислоты, закрытый нуклеозид, нуклеотид с удаленным азотистым основанием, ациклический нуклеозид, гликолевый нуклеотид, 2'-дезокси-2'-фтор-модифицированный нуклеозид, 2'-амино-модифицированный нуклеозид, 2'-алкил-модифицированный нуклеозид, морфолинонуклеозид, фосфорамидат или не существующее в природе основание, содержащее нуклеозид, или любую их комбинацию. Альтернативно или в комбинации, молекула РНК может содержать, по меньшей мере, два модифицированных рибонуклеозида, по меньшей мере, 3, по меньшей мере, 4, по меньшей мере, 5, по меньшей мере, 6, по меньшей мере, 7, по меньшей мере, 8, по меньшей мере, 9, по меньшей мере, 10, по меньшей мере, по меньшей мере, 15, по меньшей мере, 20 или более, вплоть до всей длины молекулы дцРНК. Модификации не обязательно должны быть одинаковыми для каждого из такого множества модифицированных рибонуклеозидов в молекуле РНК. В некоторых вариантах осуществления, модифицированные РНК, предполагаемые для использования в способах и композициях, описанных в настоящем документе, представляют собой пептидные нуклеиновые кислоты (PNA), обладающие способностью образовывать требуемую дуплексную структуру и обеспечивающие или опосредующие специфическую деградацию РНК-мишени, *например,* посредством пути RISC. Для ясности следует понимать, что термин «иРНК» не охватывает природную двухцепочечную молекулу ДНК или молекулу ДНК, содержащую 100% дезоксинуклеозид.

В некоторых аспектах, модифицированный рибонуклеозид включает

дезоксирибонуклеозид. В таком случае иРНК агент может содержать один или несколько дезоксинуклеозидов, включая, например, дезоксинуклеозидный липкий(ие) конец(ы), или один или несколько дезоксинуклеозидов в двухцепочечной части дцРНК. В некоторых вариантах осуществления, молекула РНК содержит долю дезоксирибонуклеозидов, по меньшей мере, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95% или выше (но не 100%) дезоксирибонуклеозидов, *например,* в одной или обеих цепях.

Используемый в настоящем документе термин «нуклеотидный липкий конец» относится, по меньшей мере, к одному неспаренному нуклеотиду, выступающему из дуплексной структуры иРНК, *например,* дцРНК. Например, когда 3'-конец одной цепи дцРНК выступает 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 или, по меньшей мере, пять нуклеотидов или более. Нуклеотидный липкий конец может содержать или состоять из аналога нуклеотида/нуклеозида, включая дезоксинуклеотид/нуклеозид. Липкий(е) 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 некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь дцРНК имеет липкий конец длиной 1-10 нуклеотидов на 3'-конце и/или на 5'-конце. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь дцРНК имеет липкий конец длиной 1-10 нуклеотидов на 3'-конце и/или на 5'-конце. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько нуклеотидов в липком конце заменены нуклеозидтиофосфатом.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» включает фармакологически эффективное количество терапевтического агента (*например,* иРНК) и фармацевтически приемлемый носитель. Используемые в настоящем документе термины «фармакологически эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или просто «эффективное количество» относятся к такому количеству агента (*например,* иРНК), которое эффективно для получения предполагаемого фармакологического, терапевтического или профилактического результата. Например, в способе лечения нарушения, связанного с экспрессией SCN9A (*например,* боли, например, хронической боли или связанного с болью нарушения), эффективное количество включает количество, эффективное для уменьшения одного или нескольких симптомов, связанных с нарушением (*например,* количество, эффективное для (a) ингибирования боли или (b) ингибирования или снижения экспрессии или активности SCN9A), или количество, эффективное для снижения риска развития состояний, связанных с нарушением. Например, если данное клиническое лечение считается эффективным при снижении измеримого параметра, связанного с заболеванием или нарушением, по меньшей мере, на 10%, терапевтически эффективным количеством лекарственного средства для лечения этого

заболевания или нарушения является количество, необходимое для достижения, по меньшей мере, 10% снижения этого параметра. Например, терапевтически эффективное количество иРНК, таргетирующее SCN9A, может снизить уровень мРНК SCN9A или уровень белка SCN9A на любую измеримую величину, *например,* по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к носителю для введения терапевтического агента. Такие носители включают, но не ограничены ими, солевой раствор, забуференный физиологический раствор, декстрозу, воду, глицерин, этанол и их комбинации. Термин специально исключает среду для культивирования клеток. Для лекарственных средств, вводимых перорально, фармацевтически приемлемые носители включают, но не ограничены ими, фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как инертные разбавители, разрыхлители, связывающие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Подходящие инертные разбавители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция и лактозу, тогда как кукурузный крахмал и альгиновая кислота являются подходящими разрыхлителями. Связующие агенты могут включать крахмал и желатин, тогда как смазывающий агент, если он присутствует, обычно представляет собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При желании, таблетки могут быть покрыты таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для замедления всасывания в желудочно-кишечном тракте. Агенты, включенные в составы лекарственных средств, дополнительно описаны ниже.

Используемый в настоящем документе термин «SNALP» относится к стабильной частице нуклеиновая кислота-липид. SNALP представляет собой везикулу липидов, покрывающую восстановленную водную внутреннюю часть, содержащую нуклеиновую кислоту, такую как иРНК, или плазмиду, их которой транскрибируется иРНК. SNALP описаны, *например,* в публикациях патентных заявок США №№ 2006/0240093, 2007/0135372 и в международной заявке № WO 2009/082817. Эти заявки полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления, SNALP представляет собой SPLP. Используемый в настоящем документе термин «SPLP» относится к частице нуклеиновая кислота-липид, содержащей плазмидную ДНК, инкапсулированную в липидную везикулу.

Используемый в настоящем документе термин «цепь, содержащая последовательность» относится к олигонуклеотиду, содержащему цепь нуклеотидов, которая описывается последовательностью, на которую ссылаются, с использованием стандартной номенклатуры нуклеотидов.

Используемый в настоящем документе термин «субъект», подлежащий лечению в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, включает человека или животное, отличное от человека, *например,* млекопитающее. Млекопитающее может быть, например, грызуном (*например,* крысой или мышью) или приматом (*например,* обезьяной).

В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек.

«Субъект, нуждающийся в этом» включает субъекта, страдающего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития нарушения, связанного с экспрессией SCN9A, например, сврхэкспрессией (*например,* боли, например, хронической боли или связанного с болью нарушения). В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет или подозревается в наличии нарушения, связанного с экспрессией или сверхэкспрессией SCN9A. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта имеется риск развития нарушения, связанного с экспрессией или сверхэкспрессией SCN9A.

Используемый в настоящем документе термин «последовательность-мишень» относится к непрерывной части нуклеотидной последовательности молекулы мРНК, образованной во время транскрипции гена, *например,* SCN9A, включая мРНК, которая является продуктом процессинга РНК первичного продукта транскрипции. Таргетная часть последовательности будет, по меньшей мере, достаточно длинной, чтобы служить субстратом для иРНК-направленного расщепления в этой части или рядом с ней. Например, последовательность-мишень обычно имеет длину от 9 до 36 нуклеотидов, *например*, от 15 до 30 нуклеотидов, включая все поддиапазоны между ними. В качестве неограничивающих примеров, последовательность-мишень может состоять из 15-30 нуклеотидов, 15-26 нуклеотидов, 15-23 нуклеотидов, 15-22 нуклеотидов, 15-21 нуклеотида, 15-20 нуклеотидов, 15-19 нуклеотидов, 15-18 нуклеотидов, 15-17 нуклеотидов, 18-30 нуклеотидов, 18-26 нуклеотидов, 18-23 нуклеотидов, 18-22 нуклеотидов, 18-21 нуклеотида, 18-20 нуклеотидов, 19-30 нуклеотидов, 19-26 нуклеотидов, 19-23 нуклеотидов, 19-22 нуклеотидов, 19-21 нуклеотида, 19-20 нуклеотидов, 20-30 нуклеотидов, 20-26 нуклеотидов, 20-25 нуклеотидов, 20-24 нуклеотидов, 20-23 нуклеотидов, 20-22 нуклеотидов, 20-21 нуклеотида, 21-30 нуклеотидов, 21-26 нуклеотидов, 21-25 нуклеотидов, 21-24 нуклеотидов, 21-23 нуклеотидов или 21-22 нуклеотидов.

Используемые в настоящем документе фразы «терапевтически эффективное количество» и «профилактически эффективное количество» и подобные относятся к количеству, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении, профилактике или управлении любым нарушением или патологическим процессом, связанным с экспрессией SCN9A (*например,* болью, например, хронической болью или нарушением, связанным с болью). Конкретное количество, которое является терапевтически эффективным, может варьироваться в зависимости от факторов, известных в данной области техники, таких как, например, тип нарушения или патологического процесса, история болезни и возраст пациента, стадия нарушения или патологического процесса и применение других терапий.

В контексте настоящего описания, термины «лечить», «лечение» и подобные означают профилактику, отсрочку, облегчение или ослабление, по меньшей мере, одного симптома, связанного с нарушением, связанным с экспрессией SCN9A, или замедление или обращение вспять прогрессирования или предполагаемого прогрессирования такого нарушения. Например, способы, представленные в настоящем документе, при применении для лечения боли, например, хронической боли или связанного с болью нарушения, могут

служить для уменьшения или профилактики одного или нескольких симптомов боли, например, хронической боли, как описано в настоящем документе, или для снижения риска или тяжести сопутствующих состояний. Таким образом, если в контексте явно не указано иное, термины «лечить», «лечение» и подобные предназначены для охвата профилактики, *например,* предотвращения нарушений и/или симптомов нарушений, связанных с экспрессией SCN9A. Лечение также может означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения.

Под «более низким» в контексте маркера или симптома заболевания подразумевается любое снижение, *например,* статистически или клинически значимое снижение такого уровня. Снижение может составлять, например, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 30%, по меньшей мере, 40%, по меньшей мере, 40%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 80% или, по меньшей мере, 90%. Снижение может быть до уровня, принятого за норму для человека без такого нарушения.

Используемый в настоящем документе термин «SCN9A» относится к гену «натриевого канала потенциалозависимой альфа-субъединицы типа IX» («гену SCN9A»), соответствующей мРНК («мРНК SCN9A») или соответствующего белка («белок SCN9A»). Последовательность транскрипта мРНК SCN9A человека можно найти в SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 4001.

В случае несоответствия между указанными положениями дуплексов, представленных в настоящем документе, и выравниванием дуплексов с указанными последовательностями, выравнивание дуплексов с указанными последовательностями будет иметь преимущественную силу.

II. Агенты иРНК

В настоящем документе описаны агенты иРНК, которые модулируют (*например,* ингибируют) экспрессию SCN9A.

В некоторых вариантах осуществления, агент иРНК активирует экспрессию SCN9A в клетке или млекопитающем.

В некоторых вариантах осуществления, агент иРНК включает молекулы двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии SCN9A в клетке или у субъекта (*например,* у млекопитающего, *например,* у человека), где дцРНК включает антисмысловую цепь, имеющую область комплементарности, которая комплементарна, по меньшей мере, части мРНК, образованной при экспрессии SCN9A, и где длина области комплементарности составляет 30 нуклеотидов или меньше, обычно 19-24 нуклеотидов в длину, и где дцРНК, при контакте с клеткой, экспрессирующей SCN9A, ингибирует экспрессию SCN9A, *например,* по меньшей мере, на 10%, 20%, 30%, 40% или 50%.

Модулирование (*например,* ингибирование) экспрессии SCN9A можно анализировать, например, ПЦР или способом на основе разветвленной ДНК (рДНК), или способом на основе белков, таким как вестерн-блоттинг. Экспрессию SCN9A в культуре

клеток, например, в клетках COS, клетках ARPE-19, клетках hTERT RPE-1, клетках HeLa, первичных гепатоцитах, клетках HepG2, первично культивируемых клетках или в биологическом образце от субъекта, можно оценить путем измерения уровней мРНК SCN9A, например, с помощью анализа рДНК или TaqMan, или путем измерения уровней белка, например, с помощью иммунофлуоресцентного анализа с использованием, например, способов вестерн-блоттинга или проточной цитометрии.

ДцРНК обычно включает две цепи РНК, которые достаточно комплементарны для гибридизации с образованием дуплексной структуры в условиях, в которых будет использоваться дцРНК. Одна цепь дцРНК (антисмысловая цепь) обычно включает область комплементарности, которая в значительной степени комплементарна, и обычно полностью комплементарна последовательности-мишени, полученной из последовательности мРНК, образованной во время экспрессии SCN9A. Другая цепь (смысловая цепь) обычно включает область, комплементарную антисмысловой цепи, так что две цепи гибридизуются и образуют дуплексную структуру при объединении в подходящих условиях. Как правило, дуплексная структура имеет длину от 15 до 30, включительно, в более общем случае, от 18 до 25, включительно, еще более часто, от 19 до 24, включительно, и чаще всего, от 19 до 21, включительно, пары оснований. Точно так же, область комплементарности последовательности-мишени составляет от 15 до 30, включительно, в более общем случае, от 18 до 25, включительно, еще чаще, от 19 до 24, включительно, и чаще всего, от 19 до 21, включительно, нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК имеет длину от 15 до 20 нуклеотидов, включительно, и в других вариантах осуществления, дцРНК имеет длину от 25 до 30 нуклеотидов, включительно. Как понятно специалисту в данной области техники, таргетируемая область РНК, предназначенная для расщепления, чаще всего будет частью более крупной молекулы РНК, часто молекулы мРНК. В соответствующих случаях, «часть» мРНК-мишени представляет собой непрерывную последовательность мРНК-мишени достаточной длины, чтобы быть субстратом для РНКи-направленного расщепления (*т. е.* расщепления по пути RISC). дцРНК, имеющие дуплексы длиной всего 9 пар оснований, при некоторых обстоятельствах могут опосредовать РНКи-направленное расщепление РНК. Чаще всего, мишень имеет длину, по меньшей мере, 15 нуклеотидов, *например* 15-30 нуклеотидов.

Специалисту в данной области техники также будет понятно, что дуплексная область представляет собой основную функциональную часть дцРНК, *например,* дуплексная область от 9 до 36, *например,* 15-30 пар оснований. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, в той мере, в какой она становится процессированной до функционального дуплекса из, *например,* 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, обычному специалисту в данной области техники будет понятно, что в некоторых вариантах осуществления, киРНК представляет собой дцРНК. В некоторых вариантах

осуществления, дцРНК не является встречающейся в природе киРНК. В некоторых вариантах осуществления, иРНК агент, используемый для таргетирования экспрессии SCN9A, не образуется в клетке-мишени путем расщепления более крупной дцРНК.

ДцРНК, как описано в настоящем документе, может дополнительно включать один или несколько одноцепочечных нуклеотидных липких концов. ДцРНК можно синтезировать стандартными способами, известными в данной области техники, как дополнительно обсуждается ниже, *например,* с использованием автоматического синтезатора ДНК, такого как коммерчески доступный, например, у Biosearch, Applied Biosystems, Inc.

В некоторых вариантах осуществления, SCN9A представляет собой SCN9A человека.

В конкретных вариантах осуществления, дцРНК содержит смысловую цепь, которая содержит или состоит из смысловой последовательности, выбранной из смысловых последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 или 20, и антисмысловую цепь, которая содержит или состоит из антисмысловой последовательности, выбранной из антисмысловых последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 или 20.

В некоторых аспектах, дцРНК будет включать, по меньшей мере, смысловую и антисмысловую нуклеотидные последовательности, где смысловая цепь выбрана из последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 или 20, и соответствующая антисмысловая цепь выбрана из последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A., 15B, 16, 18 или 20.

В этих аспектах, одна из двух последовательностей комплементарна другой из двух последовательностей, где одна из последовательностей в значительной степени комплементарна последовательности мРНК, генерируемой экспрессией SCN9A. Таким образом, дцРНК будет включать два олигонуклеотида, где один олигонуклеотид описан как смысловая цепь, и второй олигонуклеотид описан как соответствующая антисмысловая цепь. 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.

Специалисту в данной области техники хорошо известно, что дцРНК, имеющие дуплексную структуру из 20-23, но конкретно 21, пар оснований, признаны особенно эффективными в индукции РНКи (Elbashir *et al.*, *EMBO* 2001, 20:6877-6888). Однако другие обнаружили, что более короткие или более длинные дуплексные структуры РНК также могут быть эффективными.

В вариантах осуществления, описанных выше, благодаря природе олигонуклеотидных последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A,

5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18, и 20, дцРНК, описанные в настоящем документе, могут включать, по меньшей мере, одну цепь длиной, по меньшей мере, 19 нуклеотидов. Можно разумно ожидать, что более короткие дуплексы, имеющие одну из последовательностей из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20 минус только несколько нуклеотидов на одном или обоих концах, будут одинаково эффективны по сравнению с описанными выше дцРНК.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК имеет частичную последовательность из, по меньшей мере, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более последовательных нуклеотидов из одной из последовательностей в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 или 20.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК имеет антисмысловую последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15, 16, 17, 18 или 19 смежных нуклеотидов антисмысловой последовательности, представленной в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 или 20, и смысловую последовательность, которая содержит, по меньшей мере, 15, 16, 17, 18 или 19 смежных нуклеотидов соответствующей смысловой последовательности, представленной в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 или 20.

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК содержит антисмысловую последовательность, которая содержит, по меньшей мере, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 смежных нуклеотида антисмысловой последовательности, представленной в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 или 20, и смысловую последовательность, которая содержит, по меньшей мере, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 последовательный нуклеотид из соответствующей смысловой последовательности, представленной в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 или 20.

В некоторых таких вариантах осуществления, дцРНК, хотя она содержит только часть последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 или 20, одинаково эффективно ингибирует уровень экспрессии SCN9A, как и дцРНК, которая содержит полноразмерные последовательности, представленные в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 или 20. В некоторых вариантах осуществления, дцРНК различаются по ингибированию уровня экспрессии SCN9A не более чем на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, или 50% ингибирования, по сравнению с дцРНК, содержащей полную последовательность, описанную в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК из таблицы 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 или 20 снижает уровни белка SCN9A или мРНК SCN9A в клетке. В некоторых вариантах осуществления, клетка представляет собой клетку грызуна (например, клетку крысы) или клетку примата (например, клетку яванского макака или клетку человека). В некоторых вариантах осуществления, уровни белка SCN9A или мРНК SCN9A снижены, по меньшей мере, на 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК из таблицы 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 или 20, которая ингибирует SCN9A в клетке человека, имеет менее 5, 4, 3, 2 или 1 ошибочных спариваний с соответствующей частью SCN9A человека. В некоторых вариантах осуществления, иРНК из таблицы 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20, которая ингибирует SCN9A в клетке человека, не имеет ошибочных спариваний с соответствующей частью SCN9A человека.

иРНК, сконструированные на основе последовательностей человека, могут быть полезны, например, для ингибирования SCN9A в клетках человека, например, в терапевтических целях, или для ингибирования SCN9A в клетках грызунов, например, для исследования, характеризующего SCN9A в модели грызунов.

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

SCN9A человека может иметь последовательность SEQ ID NO: 1, представленную в настоящем документе.

Натриевый канал потенциалозависимой альфа-субъединицы IX типа (SCN9A), вариант 1 транскрипта, мРНК Homo sapiens

CGGGGCUGCUACCUCCACGGGCGCGCCCUGGCAGGAGGGGCGCAGUCUGCU
UGCAGGCGGUCGCCAGCGCUCCAGCGGCGGCUGUCGGCUUUCCAAUUCCGCCAGC
UCGGCUGAGGCUGGGCUAGCCUGGGUGCCAGUGGCUGCUAGCGGCAGGCGUCCCC
UGAGCAACAGGAGCCCAGAGAAAAAGAAGCAGCCCUGAGAGAGCGCCGGGGAAG
GAGAGGCCCGCGCCCUCUCCUGGAGCCAGAUUCUGCAGGUGCACUGGGUGGGGAU
GAUCGGCGGGCUAGGUUGCAAGCCUCUUAUGUGAGGAGCUGAAGAGGAAUUAAA
AUAUACAGGAUGAAAAGAUGGCAAUGUUGCCUCCCCCAGGACCUCAGAGCUUUG
UCCAUUUCACAAAACAGUCUCUUGCCCUCAUUGAACAACGCAUUGCUGAAAGAAA
AUCAAAGGAACCCAAAGAAGAAAAGAAAGAUGAUGAUGAAGAAGCCCCAAAGCC
AAGCAGUGACUUGGAAGCUGGCAAACAGCUGCCCUUCAUCUAUGGGGACAUUCCU
CCCGGCAUGGUGUCAGAGCCCCUGGAGGACUUGGACCCCUACUAUGCAGACAAAA
AGACUUUCAUAGUAUUGAACAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUUUCAAUGCCACAC
CUGCUUUAUAUAUGCUUUCUCCUUUCAGUCCUCUAAGAAGAAUAUCUAUUAAGA
UUUUAGUACACUCCUUAUUCAGCAUGCUCAUCAUGUGCACUAUUCUGACAAACUG
CAUAUUUAUGACCAUGAAUAACCCACCGGACUGGACCAAAAAUGUCGAGUACACU
UUUACUGGAAUAUAUACUUUUGAAUCACUUGUAAAAAUCCUUGCAAGAGGCUUC
UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCUUCGUGACCCGUGGAACUGGCUGGAUUUUGUC
GUCAUUGUUUUUGCGUAUUUAACAGAAUUUGUAAACCUAGGCAAUGUUUCAGCU
CUUCGAACUUUCAGAGUAUUGAGAGCUUUGAAAACUAUUUCUGUAAUCCCAGGC

CUGAAGACAAUUGUAGGGGCUUUGAUCCAGUCAGUGAAGAAGCUUUCUGAUGUC
AUGAUCCUGACUGUGUUCUGUCUGAGUGUGUUUGCACUAAUUGGACUACAGCUG
UUCAUGGGAAACCUGAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUUCACUUGAAAAUAAUGAA
ACAUUAGAAAGCAUAAUGAAUACCCUAGAGAGUGAAGAAGACUUUAGAAAAUAU
UUUUAUUACUUGGAAGGAUCCAAAGAUGCUCUCCUUUGUGGUUUCAGCACAGAU
UCAGGUCAGUGUCCAGAGGGGUACACCUGUGUGAAAAUUGGCAGAAACCCUGAU
UAUGGCUACACGAGCUUUGACACUUUCAGCUGGGCCUUCUUAGCCUUGUUUAGGC
UAAUGACCCAAGAUUACUGGGAAAACCUUUACCAACAGACGCUGCGUGCUGCUGG
CAAAACCUACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAUUUUCCUGGGCUCCUUUUAUCU
AAUAAACUUGAUCCUGGCUGUGGUUGCCAUGGCAUAUGAAGAACAGAACCAGGC
AAACAUUGAAGAAGCUAAACAGAAAGAAUUAGAAUUUCAACAGAUGUUAGACCG
UCUUAAAAAAGAGCAAGAAGAAGCUGAGGCAAUUGCAGCGGCAGCGGCUGAAUA
UACAAGUAUUAGGAGAAGCAGAAUUAUGGGCCUCUCAGAGAGUUCUUCUGAAAC
AUCCAAACUGAGCUCUAAAAGUGCUAAAGAAAGAAGAAACAGAAGAAAGAAAAA
GAAUCAAAAGAAGCUCUCCAGUGGAGAGGAAAAGGGAGAUGCUGAGAAAUUGUC
GAAAUCAGAAUCAGAGGACAGCAUCAGAAGAAAAAGUUUCCACCUUGGUGUCGA
AGGGCAUAGGCGAGCACAUGAAAAGAGGUUGUCUACCCCCAAUCAGUCACCACUC
AGCAUUCGUGGCUCCUUGUUUUCUGCAAGGCGAAGCAGCAGAACAAGUCUUUUU
AGUUUCAAAGGCAGAGGAAGAGAUAUAGGAUCUGAGACUGAAUUUGCCGAUGAU
GAGCACAGCAUUUUUGGAGACAAUGAGAGCAGAAGGGGCUCACUGUUUGUGCCC
CACAGACCCCAGGAGCGACGCAGCAGUAACAUCAGCCAAGCCAGUAGGUCCCCAC
CAAUGCUGCCGGUGAACGGGAAAAUGCACAGUGCUGUGGACUGCAACGGUGUGG
UCUCCCUGGUUGAUGGACGCUCAGCCCUCAUGCUCCCCAAUGGACAGCUUCUGCC
AGAGGGCACGACCAAUCAAAUACACAAGAAAAGGCGUUGUAGUUCCUAUCUCCU
UUCAGAGGAUAUGCUGAAUGAUCCCAACCUCAGACAGAGAGCAAUGAGUAGAGC
AAGCAUAUUAACAAACACUGUGGAAGAACUUGAAGAGUCCAGACAAAAAUGUCC
ACCUUGGUGGUACAGAUUUGCACACAAAUUCUUGAUCUGGAAUUGCUCUCCAUA
UUGGAUAAAAUUCAAAAAGUGUAUCUAUUUUAUUGUAAUGGAUCCUUUUGUAGA
UCUUGCAAUUACCAUUUGCAUAGUUUUAAACACAUUAUUUAUGGCUAUGGAACA
CCACCCAAUGACUGAGGAAUUCAAAAAUGUACUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCUU
UACUGGAAUCUUUGCAGCUGAAAUGGUAUUAAAACUGAUUGCCAUGGAUCCAUA
UGAGUAUUUCCAAGUAGGCUGGAAUAUUUUUGACAGCCUUAUUGUGACUUUAAG
UUUAGUGGAGCUCUUUCUAGCAGAUGUGGAAGGAUUGUCAGUUCUGCGAUCAUU
CAGACUGCUCCGAGUCUUCAAGUUGGCAAAAUCCUGGCCAACAUUGAACAUGCUG
AUUAAGAUCAUUGGUAACUCAGUAGGGGCUCUAGGUAACCUCACCUUAGUGUUG
GCCAUCAUCGUCUUCAUUUUUGCUGUGGUCGGCAUGCAGCUCUUUGGUAAGAGC
UACAAAGAAUGUGUCUGCAAGAUCAAUGAUGACUGUACGCUCCCACGGUGGCAC
AUGAACGACUUCUUCCACUCCUUCCUGAUUGUGUUCCGCGUGCUGUGUGGAGAGU
GGAUAGAGACCAUGUGGGACUGUAUGGAGGUCGCUGGUCAAGCUAUGUGCCUUA
UUGUUUACAUGAUGGUCAUGGUCAUUGGAAACCUGGUGGUCCUAAACCUAUUUC

UGGCCUUAUUAUUGAGCUCAUUUAGUUCAGACAAUCUUACAGCAAUUGAAGAAG
ACCCUGAUGCAAACAACCUCCAGAUUGCAGUGACUAGAAUUAAAAAGGGAAUAA
AUUAUGUGAAACAAACCUUACGUGAAUUUAUUCUAAAAGCAUUUUCCAAAAAGC
CAAAGAUUUCCAGGGAGAUAAGACAAGCAGAAGAUCUGAAUACUAAGAAGGAAA
ACUAUAUUUCUAACCAUACACUUGCUGAAAUGAGCAAAGGUCACAAUUUCCUCA
AGGAAAAAGAUAAAAUCAGUGGUUUUGGAAGCAGCGUGGACAAACACUUGAUGG
AAGACAGUGAUGGUCAAUCAUUUAUUCACAAUCCCAGCCUCACAGUGACAGUGCC
AAUUGCACCUGGGGAAUCCGAUUUGGAAAAUAUGAAUGCUGAGGAACUUAGCAG
UGAUUCGGAUAGUGAAUACAGCAAAGUGAGAUUAAACCGGUCAAGCUCCUCAGA
GUGCAGCACAGUUGAUAACCCUUUGCCUGGAGAAGGAGAAGAAGCAGAGGCUGA
ACCUAUGAAUUCCGAUGAGCCAGAGGCCUGUUUCACAGAUGGUUGUGUACGGAG
GUUCUCAUGCUGCCAAGUUAACAUAGAGUCAGGGAAAGGAAAAAUCUGGUGGAA
CAUCAGGAAAACCUGCUACAAGAUUGUUGAACACAGUUGGUUUGAAAGCUUCAU
UGUCCUCAUGAUCCUGCUCAGCAGUGGUGCCCUGGCUUUUGAAGAUAUUUAUAU
UGAAAGGAAAAAGACCAUUAAGAUUAUCCUGGAGUAUGCAGACAAGAUCUUCAC
UUACAUCUUCAUUCUGGAAAUGCUUCUAAAAUGGAUAGCAUAUGGUUAUAAAAC
AUAUUUCACCAAUGCCUGGUGUUGGCUGGAUUUCCUAAUUGUUGAUGUUUCUUU
GGUUACUUUAGUGGCAAACACUCUUGGCUACUCAGAUCUUGGCCCCAUUAAAUCC
CUUCGGACACUGAGAGCUUUAAGACCUCUAAGAGCCUUAUCUAGAUUUGAAGGA
AUGAGGGUCGUUGUGAAUGCACUCAUAGGAGCAAUUCCUUCCAUCAUGAAUGUG
CUACUUGUGUGUCUUAUAUUCUGGCUGAUAUUCAGCAUCAUGGGAGUAAAUUUG
UUUGCUGGCAAGUUCUAUGAGUGUAUUAACACCACAGAUGGGUCACGGUUUCCU
GCAAGUCAAGUUCCAAAUCGUUCCGAAUGUUUUGCCCUUAUGAAUGUUAGUCAA
AAUGUGCGAUGGAAAAACCUGAAAGUGAACUUUGAUAAUGUCGGACUUGGUUAC
CUAUCUCUGCUUCAAGUUGCAACUUUUAAGGGAUGGACGAUUAUUAUGUAUGCA
GCAGUGGAUUCUGUUAAUGUAGACAAGCAGCCCAAAUAUGAAUAUAGCCUCUAC
AUGUAUAUUUAUUUUGUCGUCUUUAUCAUCUUUGGGUCAUUCUUCACUUUGAAC
UUGUUCAUUGGUGUCAUCAUAGAUAAUUUCAACCAACAGAAAAAGAAGCUUGGA
GGUCAAGACAUCUUUAUGACAGAAGAACAGAAGAAAUACUAUAAUGCAAUGAAA
AAGCUGGGGUCCAAGAAGCCACAAAAGCCAAUUCCUCGACCAGGGAACAAAAUCC
AAGGAUGUAUAUUUGACCUAGUGACAAAUCAAGCCUUUGAUAUUAGUAUCAUGG
UUCUUAUCUGUCUCAACAUGGUAACCAUGAUGGUAGAAAAGGAGGGUCAAAGUC
AACAUAUGACUGAAGUUUUAUAUUGGAUAAAUGUGGUUUUUAUAAUCCUUUUCA
CUGGAGAAUGUGUGCUAAAACUGAUCUCCCUCAGACACUACUACUUCACUGUAGG
AUGGAAUAUUUUUGAUUUUGUGGUUGUGAUUAUCUCCAUUGUAGGUAUGUUUCU
AGCUGAUUUGAUUGAAACGUAUUUUGUGUCCCCUACCCUGUUCCGAGUGAUCCG
UCUUGCCAGGAUUGGCCGAAUCCUACGUCUAGUCAAAGGAGCAAAGGGGAUCCGC
ACGCUGCUCUUUGCUUUGAUGAUGUCCCUUCCUGCGUUGUUUAACAUCGGCCUCC
UGCUCUUCCUGGUCAUGUUCAUCUACGCCAUCUUUGGAAUGUCCAACUUUGCCUA
UGUUAAAAAGGAAGAUGGAAUUAAUGACAUGUUCAAUUUUGAGACCUUUGGCAA

CAGUAUGAUUUGCCUGUUCCAAAUUACAACCUCUGCUGGCUGGGAUGGAUUGCU
AGCACCUAUUCUUAACAGUAAGCCACCCGACUGUGACCCAAAAAAAGUUCAUCCU
GGAAGUUCAGUUGAAGGAGACUGUGGUAACCCAUCUGUUGGAAUAUUCUACUUU
GUUAGUUAUAUCAUCAUAUCCUUCCUGGUUGUGGUGAACAUGUACAUUGCAGUC
AUACUGGAGAAUUUUAGUGUUGCCACUGAAGAAAGUACUGAACCUCUGAGUGAG
GAUGACUUUGAGAUGUUCUAUGAGGUUUGGGAGAAGUUUGAUCCCGAUGCGACC
CAGUUUAUAGAGUUCUCUAAACUCUCUGAUUUUGCAGCUGCCCUGGAUCCUCCUC
UUCUCAUAGCAAAACCCAACAAAGUCCAGCUCAUUGCCAUGGAUCUGCCCAUGGU
UAGUGGUGACCGGAUCCAUUGUCUUGACAUCUUAUUUGCUUUUACAAAGCGUGU
UUUGGGUGAGAGUGGGGAGAUGGAUUCUCUUCGUUCACAGAUGGAAGAAAGGUU
CAUGUCUGCAAAUCCUUCCAAAGUGUCCUAUGAACCCAUCACAACCACACUAAAA
CGGAAACAAGAGGAUGUGUCUGCUACUGUCAUUCAGCGUGCUUAUAGACGUUAC
CGCUUAAGGCAAAAUGUCAAAAAUAUAUCAAGUAUAUACAUAAAAGAUGGAGAC
AGAGAUGAUGAUUUACUCAAUAAAAAAGAUAUGGCUUUUGAUAAUGUUAAUGAG
AACUCAAGUCCAGAAAAAACAGAUGCCACUUCAUCCACCACCUCUCCACCUUCAU
AUGAUAACAAAGCCAGACAAAGAGAAAUAUGAACAAGACAGAACAGAAAAGGAA
GACAAAGGGAAAGACAGCAAGGAAAGCAAAAAAUAGAGCUUCAUUUUUGAUAUA
UUGUUUACAGCCUGUGAAAGUGAUUUAUUUGUGUUAAUAAAACUCUUUUGAGGA
AGUCUAUGCCAAAAUCCUUUUUAUCAAAAUAUUCUCGAAGGCAGUGCAGUCACU
AACUCUGAUUUCCUAAGAAAGGUGGGCAGCAUUAGCAGAUGGUUAUUUUUGCAC
UGAUGAUUCUUUAAGAAUCGUAAGAGAACUCUGUAGGAAUUAUUGAUUAUAGCA
UACAAAAGUGAUUCAGUUUUUUGGUUUUUAAUAAAUCAGAAGACCAUGUAGAAA
ACUUUUACAUCUGCCUUGUCAUCUUUUCACAGGAUUGUAAUUAGUCUUGUUUCC
CAUGUAAAUAAACAACACACGCAUACAGAAAAAUCUAUUAUUUAUCUAUUAUUU
GGAAAUCAACAAAAGUAUUUGCCUUGGCUUUGCAAUGAAAUGCUUGAUAGAAGU
AAUGGACAUUAGUUAUGAAUGUUUAGUUAAAAUGCAUUAUUAGGGAGCUUGACU
UUUUAUCAAUGUACAGAGGUUAUUCUAUAUUUUGAGGUGCUUAAAUUUAUUCUA
CAUUGCAUCAGAACCAAUUUAUAUGUGCCUAUAAAAUGCCAUGGGAUUAAAAAU
AUAUGUAGGCUAUUCAUUUCUACAAAUGUUUUUCAUUCAUCUUGACUCACAUGC
CAACAAGGAUAAGACUUACCUUUAGAGUAUUGUGUUUCAUAGCCUUUCUUCUUU
CAUAUCCCUUUUUGUUCAUAGAAUAACCACAGAACUUGAAAAAUUAUUCUAAGU
ACAUAUUACACUCCUCAAAAAAAACAAAGAUAACUGAGAAAAAAGUUAUUGACA
GAAGUUCUAUUUGCUAUUAUUUACAUAGCCUAACAUUUGACUGUGCUGCCCAAA
AUACUGAUAAUAGUCUCUUAAACUCUUUUGUCAAAUUUUCCUGCUUUCUUAUGC
AGUAUUGUUUAGUCAUCCUUUCGCUGUAAGCAAAGUUGAUGAAAUCCUUCCUGA
UAUGCAGUUAGUUGUUUGACCACGGUACAUACUUGAGCAGAUAAUAACUUGGGC
ACAGUAUUUAUUGCAUCACUUGUAUACAAUCCCGUGUUUGGCAAGCUUUCAAAU
CAUGUAAUAUGACAGACUUUACACAGAUAUGUGUUUAGUAUGAAUAAAAAAGCA
UUGAAAUAGGGAUUCUUGCCAACUUGCUCUCUUGCCACCAACUUACUUUCCUAAA
UUAUGGAAGUAAUCUUUUUUGGAUAUACUUCAAUGUAUACAAUGAGGAAGAUGU

CACCUUCUCCUUAAAAUUCUAUGAUGUGAAAUAUAUUUUGCCUCAAUCAACACA
GUACCAUGGGCUUCUAAUUUAUCAAGCACAUAUUCAUUUUGCAUUAGCUGUAGA
CAUCUAGUUUUUUGAAAACACCUAUUAAUAGUAAUUUGAAAAGAAAUAACCAUA
AUGCUUUUUUUCGUGAGUUUAUUUCAGGAAUAUGAGAUCUUUCUUCUAUAAAGU
UAUUCAUGCACAGGCAAAAAUUGAGCUACACAGGUAGAAUGUAGUUUUACUUAG
AAGAUUUUUGUGGGAGGUUUUGAAGCAAAUAUAUAAAACAACUUUCACUAAUUU
GCUUUCCAUAUUUAAAAAAUAAUAAAUUACAUUUAUAUAAUAAAUGUUUAAAGC
ACAUAUUUUUUGUUGUUCUGGCAAUUUAAAAAGAAAGAGGAUUUAAACGUACCU
AUAGAAACAAAGAUUUAUGGUUAAAGAAUGAGAUCAGAAGUCUAGAAUGUUUUU
AAAUUGUGAUAUAUUUUACAACAUCCGUUAUUACUUUGAGACAUUUGUCCUAAU
CUACGUAUAAAACUCAAUCUAGGGCUAAAGAUUCUUUAUACCAUCUUAGGUUCA
UUCAUCUUAGGCUAUUUGAACCACUUUUUAAUUUAAUAUGAAAGACACCAUGCA
GUGUUUUCCGAGACUACAUAGAUCAUUUUAUCACAUACCUACCAAGCCUGUUGG
AAAUAGGUUUUGAUAAUUUAAGUAGGGACCUAUACAAAAUAUAUUACAUUUAUC
AGAUUUUUAAAUACAUUCAAUUAAGAAUUUAACAUCACCUUAAAUUUGAAUUCA
AUCUACCGUUAUUUCAAACUCACAAAUAUAACUGCAUUAUGAAUACUUACAUAA
UGUAGUAAGACAAGAUGUUUGACAGGUUCGUGUGUAAUUUUCUAUUAAUGUUUU
UACAUUGCCUUGUUUUUAUGUAAAAUAAAAAAUAUGGGCAACUGGUUUGUUAAC
AACACAAUUUCUUCUUAGCAUUUCAAAAAUAUAUAUAAAGUUGUUCUUUUUCCU
AUUUCAUGAACUAUGUUUUUUUUUAAAAUAACAUGGUUAAGUUUUAUAUAUAUU
UACGUUUGUUUCAGGAAUGUCUACUUGUGACUUUUUAUCAAUUAAAAAUAAUAU
UUGGAAGAAAGAGCUUAUUAAGUAUAAGCUUGAAGUAAAAUUAGACCUCUCUUU
CCAUGUAGAUUACUGUUUGUACUGAUGGUUUCACCCUUCAGAAGGCACUGUCAU
AUUAAUAUUUAAAUUUUAUAAUCGCUGAACUUAUUACACCCAACAAUACAGAAA
GGCAGUUACACUGAAGAACUUAACUUAGAAUAAAAUGGAAGCAAACAGGUUUUC
UAAAAACUUUUUUAAGUGACCAGGUCUCGCUCUGUCACCCAGGCUAGAGUGCAA
UGGCAUGAUCAUAGCUCUCUGCAGCCUCAACUCUGGGCUCAAGCAACCCUCCUGC
CUCAGCCUCCCAAGUAGCUAAGACUACAGGUACAUGCCACCAUGCCUGGCUAAUA
UUUAAAUUUUUGUAGAUAAGGGGUCUUGCUAUGUUGCCCAGGCUAGUCUCAAAC
UCCUGGCUUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGACCUGCCAACAUGCUGGGGUUACAGG
CAUGAGCCACCAUGCCCCAAACAGGUUUGAACACAAAUCUUUCGGAUGAAAAUUA
GAGAACCUAAUUUUAGCUUUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCAAAAGAUUUGGGUG
ACUUGUGAGCUGUUUUUAAAUGCUGAUUGUUGAACAUCACAACCCAAAAUACUU
AGCAUGAUUUUAUAGAGUUUUGAUAGCUUUAUUAAAAAGAGUGAAAAUAAAAUG
CAUAUGUAAAUAAAGCAGUUCUAAAUAGCUAUUUCAGAGAAAUGUUAAUAGAAG
UGCUGAAAGAAGGGCCAACUAAAUUAGGAUGGCCAGGGAAUUGGCCUGGGUUUA
GGACCUAUGUAUGAAGGCCACCAAUUUUUUAAAAAUAUCUGUGGUUUAUUAUGU
UAUUAUCUUCUUGAGGAAAACAAUCAAGAAUUGCUUCAUGAAAAUAAAUAAAUA
GCCAUGAAUAUCAUAAAGCUGUUUACAUAGGAUUCUUUACAAAUUUCAUAGAUC
UAUGAAUGCUCAAAAUGUUUGAGUUUGCCAUAAAUUAUAUUGUAGUUAUAUUGU

AGUUAUACUUGAGACUGACACAUUGUAAUAUAAUCUAAGAAUAAAAGUUAUACA
AAAUAAAAAAAAAAAAA (SEQ ID NO: 1)

Обратный комплемент SEQ ID NO: 1 представлен в настоящем документе как SEQ ID NO: 2:

UUUUUUUUUUUUUAUUUUGUAUAACUUUUAUUCUUAGAUUAUAUUACAAU
GUGUCAGUCUCAAGUAUAACUACAAUAUAACUACAAUAUAAUUUAUGGCAAACU
CAAACAUUUUGAGCAUUCAUAGAUCUAUGAAAUUUGUAAAGAAUCCUAUGUAAA
CAGCUUUAUGAUAUUCAUGGCUAUUUAUUUAUUUUCAUGAAGCAAUUCUUGAUU
GUUUUCCUCAAGAAGAUAAUAACAUAAUAAACCACAGAUAUUUUUAAAAAAUUG
GUGGCCUUCAUACAUAGGUCCUAAACCCAGGCCAAUUCCCUGGCCAUCCUAAUUU
AGUUGGCCCUUCUUUCAGCACUUCUAUUAACAUUUCUCUGAAAUAGCUAUUUAG
AACUGCUUUAUUUACAUAUGCAUUUUAUUUUCACUCUUUUUAAUAAAGCUAUCA
AAACUCUAUAAAAUCAUGCUAAGUAUUUUGGGUUGUGAUGUUCAACAAUCAGCA
UUUAAAAACAGCUCACAAGUCACCCAAAUCUUUUGCAAACUAGGUAACUAUCAA
AAAGCUAAAAUUAGGUUCUCUAAUUUUCAUCCGAAAGAUUUGUGUUCAAACCUG
UUUGGGGCAUGGUGGCUCAUGCCUGUAACCCCAGCAUGUUGGCAGGUCAUGACA
GUAGGAACACUUGAAGCCAGGAGUUUGAGACUAGCCUGGGCAACAUAGCAAGAC
CCCUUAUCUACAAAAAUUUAAAUAUUAGCCAGGCAUGGUGGCAUGUACCUGUAG
UCUUAGCUACUUGGGAGGCUGAGGCAGGAGGGUUGCUUGAGCCCAGAGUUGAGG
CUGCAGAGAGCUAUGAUCAUGCCAUUGCACUCUAGCCUGGGUGACAGAGCGAGAC
CUGGUCACUUAAAAAAGUUUUUAGAAAACCUGUUUGCUUCCAUUUUAUUCUAAG
UUAAGUUCUUCAGUGUAACUGCCUUUCUGUAUUGUUGGGUGUAAUAAGUUCAGC
GAUUAUAAAAUUUAAAUAUUAAUAUGACAGUGCCUUCUGAAGGGUGAAACCAUC
AGUACAAACAGUAAUCUACAUGGAAAGAGAGGUCUAAUUUUACUUCAAGCUUAU
ACUUAAUAAGCUCUUUCUUCCAAAUAUUAUUUUUAAUUGAUAAAAAGUCACAAG
UAGACAUUCCUGAAACAAACGUAAAUAUAUAUAAAACUUAACCAUGUUAUUUUA
AAAAAAAACAUAGUUCAUGAAAUAGGAAAAAGAACAACUUUAUAUAUAUUUUUG
AAAUGCUAAGAAGAAAUUGUGUUGUUAACAAACCAGUUGCCCAUAUUUUUUAUU
UUACAUAAAAAACAAGGCAAUGUAAAAACAUUAAUAGAAAAUUACACACGAACCU
GUCAAACAUCUUGUCUUACUACAUUAUGUAAGUAUUCAUAAUGCAGUUAUAUUU
GUGAGUUUGAAAUAACGGUAGAUUGAAUUCAAAUUUAAGGUGAUGUUAAAUUCU
UAAUUGAAUGUAUUUAAAAAUCUGAUAAAUGUAAUAUAUUUUGUAUAGGUCCCU
ACUUAAAUUAUCAAAACCUAUUUCCAACAGGCUUGGUAGGUAUGUGAUAAAAUG
AUCUAUGUAGUCUCGGAAAACACUGCAUGGUGUCUUUCAUAUUAAAUUAAAAAG
UGGUUCAAAUAGCCUAAGAUGAAUGAACCUAAGAUGGUAUAAAGAAUCUUUAGC
CCUAGAUUGAGUUUUAUACGUAGAUUAGGACAAAUGUCUCAAAGUAAUAACGGA
UGUUGUAAAAUAUAUCACAAUUUAAAAACAUUCUAGACUUCUGAUCUCAUUCUU
UAACCAUAAAUCUUUGUUUCUAUAGGUACGUUUAAAUCCUCUUUCUUUUUAAAU
UGCCAGAACAACAAAAAAUAUGUGCUUUAAACAUUUAUUAUAUAAAUGUAAUUU
AUUAUUUUUUAAAUAUGGAAAGCAAAUUAGUGAAAGUUGUUUUAUAUAUUUGCU

UCAAAACCUCCCACAAAAAUCUUCUAAGUAAAACUACAUUCUACCUGUGUAGCUC
AAUUUUUGCCUGUGCAUGAAUAACUUUAUAGAAGAAAGAUCUCAUAUUCCUGAA
AUAAACUCACGAAAAAAAGCAUUAUGGUUAUUUCUUUUCAAAUUACUAUUAAUA
GGUGUUUUCAAAAAACUAGAUGUCUACAGCUAAUGCAAAAUGAAUAUGUGCUUG
AUAAAUUAGAAGCCCAUGGUACUGUGUUGAUUGAGGCAAAAUAUAUUUCACAUC
AUAGAAUUUUAAGGAGAAGGUGACAUCUUCCUCAUUGUAUACAUUGAAGUAUAU
CCAAAAAAGAUUACUUCCAUAAUUUAGGAAAGUAAGUUGGUGGCAAGAGAGCAA
GUUGGCAAGAAUCCCUAUUUCAAUGCUUUUUUAUUCAUACUAAACACAUAUCUG
UGUAAAGUCUGUCAUAUUACAUGAUUUGAAAGCUUGCCAAACACGGGAUUGUAU
ACAAGUGAUGCAAUAAAUACUGUGCCCAAGUUAUUAUCUGCUCAAGUAUGUACC
GUGGUCAAACAACUAACUGCAUAUCAGGAAGGAUUUCAUCAACUUUGCUUACAG
CGAAAGGAUGACUAAACAAUACUGCAUAAGAAAGCAGGAAAAUUUGACAAAAGA
GUUUAAGAGACUAUUAUCAGUAUUUUGGGCAGCACAGUCAAAUGUUAGGCUAUG
UAAAUAAUAGCAAAUAGAACUUCUGUCAAUAACUUUUUUCUCAGUUAUCUUUGU
UUUUUUUGAGGAGUGUAAUAUGUACUUAGAAUAAUUUUUCAAGUUCUGUGGUUA
UUCUAUGAACAAAAAGGGAUAUGAAAGAAGAAAGGCUAUGAAACACAAUACUCU
AAAGGUAAGUCUUAUCCUUGUUGGCAUGUGAGUCAAGAUGAAUGAAAAACAUUU
GUAGAAAUGAAUAGCCUACAUAUAUUUUUAAUCCCAUGGCAUUUUAUAGGCACA
UAUAAAUUGGUUCUGAUGCAAUGUAGAAUAAAUUUAAGCACCUCAAAAUAUAGA
AUAACCUCUGUACAUUGAUAAAAAGUCAAGCUCCCUAAUAAUGCAUUUUAACUA
AACAUUCAUAACUAAUGUCCAUUACUUCUAUCAAGCAUUUCAUUGCAAAGCCAA
GGCAAAUACUUUUGUUGAUUUCCAAAUAAUAGAUAAAUAAUAGAUUUUUCUGUA
UGCGUGUGUUGUUUAUUUACAUGGGAAACAAGACUAAUUACAAUCCUGUGAAAA
GAUGACAAGGCAGAUGUAAAAGUUUUCUACAUGGUCUUCUGAUUUAUUAAAAAC
CAAAAAACUGAAUCACUUUUGUAUGCUAUAAUCAAUAAUUCCUACAGAGUUCUC
UUACGAUUCUUAAAGAAUCAUCAGUGCAAAAAUAACCAUCUGCUAAUGCUGCCC
ACCUUUCUUAGGAAAUCAGAGUUAGUGACUGCACUGCCUUCGAGAAUAUUUUGA
UAAAAAGGAUUUUGGCAUAGACUUCCUCAAAAGAGUUUUAUUAACACAAAUAAA
UCACUUUCACAGGCUGUAAACAAUAUAUCAAAAAUGAAGCUCUAUUUUUUGCUU
UCCUUGCUGUCUUUCCCUUUGUCUUCCUUUUCUGUUCUGUCUUGUUCAUAUUUCU
CUUUGUCUGGCUUUGUUACACUAUCAUAUGAAGGUGGAGAGGUGGUGGAUGAAG
UGGCAUCUGUUUUUUCUGGACUUGAGUUCUCAUUAACAUUAUCAAAAGCCAUAU
CUUUUUUAUUGAGUAAAUCAUCAUCUCUGUCUCCAUCUUUUAUGUAUAUACUUG
AUAUAUUUUUGACAUUUUGCCUUAAGCGGUAACGUCUAUAAGCACGCUGAAUGA
CAGUAGCAGACACAUCCUCUUGUUUCCGUUUUAGUGUGGUUGUGAUGGGUUCAU
AGGACACUUUGGAAGGAUUUGCAGACAUGAACCUUUCUUCCAUCUGUGAACGAA
GAGAAUCCAUCUCCCCACUCUCACCCAAAACACGCUUUGUAAAAGCAAAUAAGAU
GUCAAGACAAUGGAUCCGGUCACCACUAACCAUGGGCAGAUCCAUGGCAAUGAGC
UGGACUUUGUUGGGUUUUGCUAUGAGAAGAGGAGGAUCCAGGGCAGCUGCAAAA
UCAGAGAGUUUAGAGAACUCUAUAAACUGGGUCGCAUCGGGAUCAAACUUCUCC

CAAACCUCAUAGAACAUCUCAAAGUCAUCCUCACUCAGAGGUUCAGUACUUUCUU
CAGUGGCAACACUAAAAUUCUCCAGUAUGACUGCAAUGUACAUGUUCACCACAAC
CAGGAAGGAUAUGAUGAUAUAACUAACAAAGUAGAAUAUUCCAACAGAUGGGUU
ACCACAGUCUCCUUCAACUGAACUUCCAGGAUGAACUUUUUUUGGGUCACAGUCG
GGUGGCUUACUGUUAAGAAUAGGUGCUAGCAAUCCAUCCCAGCCAGCAGAGGUU
GUAAUUUGGAACAGGCAAAUCAUACUGUUGCCAAAGGUCUCAAAAUUGAACAUG
UCAUUAAUUCCAUCUUCCUUUUUAACAUAGGCAAAGUUGGACAUUCCAAAGAUG
GCGUAGAUGAACAUGACCAGGAAGAGCAGGAGGCCGAUGUUAAACAACGCAGGA
AGGGACAUCAUCAAAGCAAAGAGCAGCGUGCGGAUCCCCUUUGCUCCUUUGACUA
GACGUAGGAUUCGGCCAAUCCUGGCAAGACGGAUCACUCGGAACAGGGUAGGGG
ACACAAAAUACGUUUCAAUCAAAUCAGCUAGAAACAUACCUACAAUGGAGAUAA
UCACAACCACAAAAUCAAAAAUAUUCCAUCCUACAGUGAAGUAGUAGUGUCUGA
GGGAGAUCAGUUUUAGCACACAUUCUCCAGUGAAAAGGAUUAUAAAAACCACAU
UUAUCCAAUAUAAAACUUCAGUCAUAUGUUGACUUUGACCCUCCUUUUCUACCAU
CAUGGUUACCAUGUUGAGACAGAUAAGAACCAUGAUACUAAUAUCAAAGGCUUG
AUUUGUCACUAGGUCAAAUAUACAUCCUUGGAUUUUGUUCCCUGGUCGAGGAAU
UGGCUUUUGUGGCUUCUUGGACCCCAGCUUUUUCAUUGCAUUAUAGUAUUUCUU
CUGUUCUUCUGUCAUAAAGAUGUCUUGACCUCCAAGCUUCUUUUUCUGUUGGUU
GAAAUUAUCUAUGAUGACACCAAUGAACAAGUUCAAAGUGAAGAAUGACCCAAA
GAUGAUAAAGACGACAAAAUAAAUAUACAUGUAGAGGCUAUAUUCAUAUUUGGG
CUGCUUGUCUACAUUAACAGAAUCCACUGCUGCAUACAUAAUAAUCGUCCAUCCC
UUAAAAGUUGCAACUUGAAGCAGAGAUAGGUAACCAAGUCCGACAUUAUCAAAG
UUCACUUUCAGGUUUUUCCAUCGCACAUUUUGACUAACAUUCAUAAGGGCAAAA
CAUUCGGAACGAUUUGGAACUUGACUUGCAGGAAACCGUGACCCAUCUGUGGUG
UUAAUACACUCAUAGAACUUGCCAGCAAACAAAUUUACUCCCAUGAUGCUGAAU
AUCAGCCAGAAUAUAAGACACACAAGUAGCACAUUCAUGAUGGAAGGAAUUGCU
CCUAUGAGUGCAUUCACAACGACCCUCAUUCCUUCAAAUCUAGAUAAGGCUCUUA
GAGGUCUUAAAGCUCUCAGUGUCCGAAGGGAUUUAAUGGGGCCAAGAUCUGAGU
AGCCAAGAGUGUUUGCCACUAAAGUAACCAAAGAAACAUCAACAAUUAGGAAAU
CCAGCCAACACCAGGCAUUGGUGAAAUAUGUUUUAUAACCAUAUGCUAUCCAUU
UUAGAAGCAUUUCCAGAAUGAAGAUGUAAGUGAAGAUCUUGUCUGCAUACUCCA
GGAUAAUCUUAAUGGUCUUUUUCCUUUCAAUAUAAAUAUCUUCAAAAGCCAGGG
CACCACUGCUGAGCAGGAUCAUGAGGACAAUGAAGCUUUCAAACCAACUGUGUUC
AACAAUCUUGUAGCAGGUUUUCCUGAUGUUCCACCAGAUUUUUCCUUUCCCUGAC
UCUAUGUUAACUUGGCAGCAUGAGAACCUCCGUACACAACCAUCUGUGAAACAGG
CCUCUGGCUCAUCGGAAUUCAUAGGUUCAGCCUCUGCUUCUUCUCCUUCUCCAGG
CAAAGGGUUAUCAACUGUGCUGCACUCUGAGGAGCUUGACCGGUUUAAUCUCAC
UUUGCUGUAUUCACUAUCCGAAUCACUGCUAAGUUCCUCAGCAUUCAUAUUUUCC
AAAUCGGAUUCCCCAGGUGCAAUUGGCACUGUCACUGUGAGGCUGGGAUUGUGA
AUAAAUGAUUGACCAUCACUGUCUUCCAUCAAGUGUUUGUCCACGCUGCUUCCAA

AACCACUGAUUUUAUCUUUUUCCUUGAGGAAAUUGUGACCUUUGCUCAUUUCAG
CAAGUGUAUGGUUAGAAAUAUAGUUUUCCUUCUUAGUAUUCAGAUCUUCUGCUU
GUCUUAUCUCCCUGGAAAUCUUUGGCUUUUUGGAAAAUGCUUUUAGAAUAAAUU
CACGUAAGGUUUGUUUCACAUAAUUUAUUCCCUUUUUAAUUCUAGUCACUGCAA
UCUGGAGGUUGUUUGCAUCAGGGUCUUCUUCAAUUGCUGUAAGAUUGUCUGAAC
UAAAUGAGCUCAAUAAUAAGGCCAGAAAUAGGUUUAGGACCACCAGGUUUCCAA
UGACCAUGACCAUCAUGUAAACAAUAAGGCACAUAGCUUGACCAGCGACCUCCAU
ACAGUCCCACAUGGUCUCUAUCCACUCUCCACACAGCACGCGGAACACAAUCAGG
AAGGAGUGGAAGAAGUCGUUCAUGUGCCACCGUGGGAGCGUACAGUCAUCAUUG
AUCUUGCAGACACAUUCUUUGUAGCUCUUACCAAAGAGCUGCAUGCCGACCACAG
CAAAAAUGAAGACGAUGAUGGCCAACACUAAGGUGAGGUUACCUAGAGCCCCUA
CUGAGUUACCAAUGAUCUUAAUCAGCAUGUUCAAUGUUGGCCAGGAUUUUGCCA
ACUUGAAGACUCGGAGCAGUCUGAAUGAUCGCAGAACUGACAAUCCUUCCACAUC
UGCUAGAAAGAGCUCCACUAAACUUAAAGUCACAAUAAGGCUGUCAAAAAUAUU
CCAGCCUACUUGGAAAUACUCAUAUGGAUCCAUGGCAAUCAGUUUUAAUACCAU
UUCAGCUGCAAAGAUUCCAGUAAAGACCAAAUUUCCUAUAGCAAGUACAUUUUU
GAAUUCCUCAGUCAUUGGGUGGUGUUCCAUAGCCAUAAAUAAUGUGUUUAAAAC
UAUGCAAAUGGUAAUUGCAAGAUCUACAAAAGGAUCCAUUACAAUAAAAUAGAU
ACACUUUUUGAAUUUUAUCCAAUAUGGAGAGCAAUUCCAGAUCAAGAAUUUGUG
UGCAAAUCUGUACCACCAAGGUGGACAUUUUUGUCUGGACUCUUCAAGUUCUUCC
ACAGUGUUUGUUAAUAUGCUUGCUCUACUCAUUGCUCUCUGUCUGAGGUUGGGA
UCAUUCAGCAUAUCCUCUGAAAGGAGAUAGGAACUACAACGCCUUUUCUUGUGU
AUUUGAUUGGUCGUGCCCUCUGGCAGAAGCUGUCCAUUGGGGAGCAUGAGGGCU
GAGCGUCCAUCAACCAGGGAGACCACACCGUUGCAGUCCACAGCACUGUGCAUUU
UCCCGUUCACCGGCAGCAUUGGUGGGGACCUACUGGCUUGGCUGAUGUUACUGCU
GCGUCGCUCCUGGGGUCUGUGGGGCACAAACAGUGAGCCCCUUCUGCUCUCAUUG
UCUCCAAAAAUGCUGUGCUCAUCAUCGGCAAAUUCAGUCUCAGAUCCUAUAUCUC
UUCCUCUGCCUUUGAAACUAAAAAGACUUGUUCUGCUGCUUCGCCUUGCAGAAAA
CAAGGAGCCACGAAUGCUGAGUGGUGACUGAUUGGGGGUAGACAACCUCUUUUC
AUGUGCUCGCCUAUGCCCUUCGACACCAAGGUGGAAACUUUUUCUUCUGAUGCUG
UCCUCUGAUUCUGAUUUCGACAAUUUCUCAGCAUCUCCCUUUUCCUCUCCACUGG
AGAGCUUCUUUUGAUUCUUUUUCUUUCUUCUGUUUCUUCUUUCUUUAGCACUUU
UAGAGCUCAGUUUGGAUGUUUCAGAAGAACUCUCUGAGAGGCCCAUAAUUCUGC
UUCUCCUAAUACUUGUAUAUUCAGCCGCUGCCGCUGCAAUUGCCUCAGCUUCUUC
UUGCUCUUUUUUUAAGACGGUCUAACAUCUGUUGAAAUUCUAAUUCUUUCUGUUU
AGCUUCUUCAAUGUUUGCCUGGUUCUGUUCUUCAUAUGCCAUGGCAACCACAGCC
AGGAUCAAGUUUAUUAGAUAAAAGGAGCCCAGGAAAAUCACUACGACAAAGAAG
AUCAUGUAGGUUUUGCCAGCAGCACGCAGCGUCUGUUGGUAAAGGUUUUCCCAG
UAAUCUUGGGUCAUUAGCCUAAACAAGGCUAAGAAGGCCCAGCUGAAAGUGUCA
AAGCUCGUGUAGCCAUAAUCAGGGUUUCUGCCAAUUUUCACACAGGUGUACCCCU

CUGGACACUGACCUGAAUCUGUGCUGAAACCACAAAGGAGAGCAUCUUUGGAUCC
UUCCAAGUAAUAAAAAUAUUUUCUAAAGUCUUCUUCACUCUCUAGGGUAUUCAU
UAUGCUUUCUAAUGUUUCAUUAUUUUCAAGUGAAUUUCGAAAACAUUUAUGCUU
CAGGUUUCCCAUGAACAGCUGUAGUCCAAUUAGUGCAAACACACUCAGACAGAAC
ACAGUCAGGAUCAUGACAUCAGAAAGCUUCUUCACUGACUGGAUCAAAGCCCCUA
CAAUUGUCUUCAGGCCUGGGAUUACAGAAAUAGUUUUCAAAGCUCUCAAUACUC
UGAAAGUUCGAAGAGCUGAAACAUUGCCUAGGUUUACAAAUUCUGUUAAAUACG
CAAAAACAAUGACGACAAAAUCCAGCCAGUUCCACGGGUCACGAAGAAAAGUGA
AUUCUCCUACACAGAAGCCUCUUGCAAGGAUUUUUACAAGUGAUUCAAAAGUAU
AUAUUCCAGUAAAAGUGUACUCGACAUUUUUGGUCCAGUCCGGUGGGUUAUUCA
UGGUCAUAAAUAUGCAGUUUGUCAGAAUAGUGCACAUGAUGAGCAUGCUGAAUA
AGGAGUGUACUAAAAUCUUAAUAGAUAUUCUUCUUAGAGGACUGAAAGGAGAAA
GCAUAUAUAAAGCAGGUGUGGCAUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCCCUUUGUUCA
AUACUAUGAAAGUCUUUUUGUCUGCAUAGUAGGGGUCCAAGUCCUCCAGGGGCU
CUGACACCAUGCCGGGAGGAAUGUCCCCAUAGAUGAAGGGCAGCUGUUUGCCAGC
UUCCAAGUCACUGCUUGGCUUUGGGGCUUCUUCAUCAUCAUCUUUCUUUUCUUCU
UUGGGUUCCUUUGAUUUUCUUUCAGCAAUGCGUUGUUCAAUGAGGGCAAGAGAC
UGUUUUGUGAAAUGGACAAAGCUCUGAGGUCCUGGGGGAGGCAACAUUGCCAUC
UUUUCAUCCUGUAUAUUUUAAUUCCUCUUCAGCUCCUCACAUAAGAGGCUUGCAA
CCUAGCCCGCCGAUCAUCCCCACCCAGUGCACCUGCAGAAUCUGGCUCCAGGAGA
GGGCGCGGGCCUCUCCUUCCCCGGCGCUCUCUCAGGGCUGCUUCUUUUUCUCUGG
GCUCCUGUUGCUCAGGGGACGCCUGCCGCUAGCAGCCACUGGCACCCAGGCUAGC
CCAGCCUCAGCCGAGCUGGCGGAAUUGGAAAGCCGACAGCCGCCGCUGGAGCGCU
GGCGACCGCCUGCAAGCAGACUGCGCCCCUCCUGCCAGGGCGCGCCCGUGGAGGU
AGCAGCCCCG (SEQ ID NO: 2)

SCN9A человека может иметь последовательность SEQ ID NO: 4001, представленную в настоящем документе.

Натриевый канал потенциалозависимой альфа-субъединицы IX типа (SCN9A), вариант 2 транскрипта, мРНК Homo sapiens

AGTCTGCTTGCAGGCGGTCGCCAGCGCTCCAGCGGCGGCTGTCGGCTTTCCA
ATTCCGCCAGCTCGGCTGAGGCTGGGCTAGCCTGGGTGCCAGTGGCTGCTAGCGGC
AGGCGTCCCCTGAGCAACAGGAGCCCAGAGAAAAAGAAGCAGCCCTGAGAGAGCG
CCGGGGAAGGAGAGGCCCGCGCCCTCTCCTGGAGCCAGATTCTGCAGGTGCACTGG
GTGGGGATGATCGGCGGGCTAGGTTGCAAGCCTCTTATGTGAGGAGCTGAAGAGGA
ATTAAAATATACAGGATGAAAAGATGGCAATGTTGCCTCCCCCAGGACCTCAGAGC
TTTGTCCATTTCACAAAACAGTCTCTTGCCCTCATTGAACAACGCATTGCTGAAAGA
AAATCAAAGGAACCCAAAGAAGAAAAGAAAGATGATGATGAAGAAGCCCCAAAGC
CAAGCAGTGACTTGGAAGCTGGCAAACAGCTGCCCTTCATCTATGGGGACATTCCTC
CCGGCATGGTGTCAGAGCCCCTGGAGGACTTGGACCCCTACTATGCAGACAAAAAG
ACTTTCATAGTATTGAACAAAGGGAAAACAATCTTCCGTTTCAATGCCACACCTGCT

TTATATATGCTTTCTCCTTTCAGTCCTCTAAGAAGAATATCTATTAAGATTTTAGTAC
ACTCCTTATTCAGCATGCTCATCATGTGCACTATTCTGACAAACTGCATATTTATGAC
CATGAATAACCCACCGGACTGGACCAAAAATGTCGAGTACACTTTTACTGGAATAT
ATACTTTTGAATCACTTGTAAAAATCCTTGCAAGAGGCTTCTGTGTAGGAGAATTCA
CTTTTCTTCGTGACCCGTGGAACTGGCTGGATTTTGTCGTCATTGTTTTTGCGTATTT
AACAGAATTTGTAAACCTAGGCAATGTTTCAGCTCTTCGAACTTTCAGAGTATTGAG
AGCTTTGAAAACTATTTCTGTAATCCCAGGCCTGAAGACAATTGTAGGGGCTTTGAT
CCAGTCAGTGAAGAAGCTTTCTGATGTCATGATCCTGACTGTGTTCTGTCTGAGTGT
GTTTGCACTAATTGGACTACAGCTGTTCATGGGAAACCTGAAGCATAAATGTTTTCG
AAATTCACTTGAAAATAATGAAACATTAGAAAGCATAATGAATACCCTAGAGAGTG
AAGAAGACTTTAGAAAATATTTTTATTACTTGGAAGGATCCAAAGATGCTCTCCTTT
GTGGTTTCAGCACAGATTCAGGTCAGTGTCCAGAGGGGTACACCTGTGTGAAAATTG
GCAGAAACCCTGATTATGGCTACACGAGCTTTGACACTTTCAGCTGGGCCTTCTTAG
CCTTGTTTAGGCTAATGACCCAAGATTACTGGGAAAACCTTTACCAACAGACGCTGC
GTGCTGCTGGCAAAACCTACATGATCTTCTTTGTCGTAGTGATTTTCCTGGGCTCCTT
TTATCTAATAAACTTGATCCTGGCTGTGGTTGCCATGGCATATGAAGAACAGAACCA
GGCAAACATTGAAGAAGCTAAACAGAAAGAATTAGAATTTCAACAGATGTTAGACC
GTCTTAAAAAAGAGCAAGAAGAAGCTGAGGCAATTGCAGCGGCAGCGGCTGAATAT
ACAAGTATTAGGAGAAGCAGAATTATGGGCCTCTCAGAGAGTTCTTCTGAAACATC
CAAACTGAGCTCTAAAAGTGCTAAAGAAAGAAGAAACAGAAGAAAGAAAAAGAAT
CAAAAGAAGCTCTCCAGTGGAGAGGAAAAGGGAGATGCTGAGAAATTGTCGAAAT
CAGAATCAGAGGACAGCATCAGAAGAAAAAGTTTCCACCTTGGTGTCGAAGGGCAT
AGGCGAGCACATGAAAAGAGGTTGTCTACCCCCAATCAGTCACCACTCAGCATTCG
TGGCTCCTTGTTTTCTGCAAGGCGAAGCAGCAGAACAAGTCTTTTTAGTTTCAAAGG
CAGAGGAAGAGATATAGGATCTGAGACTGAATTTGCCGATGATGAGCACAGCATTT
TTGGAGACAATGAGAGCAGAAGGGGCTCACTGTTTGTGCCCCACAGACCCCAGGAG
CGACGCAGCAGTAACATCAGCCAAGCCAGTAGGTCCCCACCAATGCTGCCGGTGAA
CGGGAAAATGCACAGTGCTGTGGACTGCAACGGTGTGGTCTCCCTGGTTGATGGAC
GCTCAGCCCTCATGCTCCCCAATGGACAGCTTCTGCCAGAGGTGATAATAGATAAGG
CAACTTCTGATGACAGCGGCACGACCAATCAAATACACAAGAAAAGGCGTTGTAGT
TCCTATCTCCTTTCAGAGGATATGCTGAATGATCCCAACCTCAGACAGAGAGCAATG
AGTAGAGCAAGCATATTAACAAACACTGTGGAAGAACTTGAAGAGTCCAGACAAAA
ATGTCCACCTTGGTGGTACAGATTTGCACACAAATTCTTGATCTGGAATTGCTCTCC
ATATTGGATAAAATTCAAAAAGTGTATCTATTTTATTGTAATGGATCCTTTTGTAGAT
CTTGCAATTACCATTTGCATAGTTTTAAACACATTATTTATGGCTATGGAACACCACC
CAATGACTGAGGAATTCAAAAATGTACTTGCTATAGGAAATTTGGTCTTTACTGGAA
TCTTTGCAGCTGAAATGGTATTAAAACTGATTGCCATGGATCCATATGAGTATTTCC
AAGTAGGCTGGAATATTTTTGACAGCCTTATTGTGACTTTAAGTTTAGTGGAGCTCTT
TCTAGCAGATGTGGAAGGATTGTCAGTTCTGCGATCATTCAGACTGCTCCGAGTCTT
CAAGTTGGCAAAATCCTGGCCAACATTGAACATGCTGATTAAGATCATTGGTAACTC

AGTAGGGGCTCTAGGTAACCTCACCTTAGTGTTGGCCATCATCGTCTTCATTTTTGCT
GTGGTCGGCATGCAGCTCTTTGGTAAGAGCTACAAAGAATGTGTCTGCAAGATCAAT
GATGACTGTACGCTCCCACGGTGGCACATGAACGACTTCTTCCACTCCTTCCTGATT
GTGTTCCGCGTGCTGTGTGGAGAGTGGATAGAGACCATGTGGGACTGTATGGAGGT
CGCTGGTCAAGCTATGTGCCTTATTGTTTACATGATGGTCATGGTCATTGGAAACCT
GGTGGTCCTAAACCTATTTCTGGCCTTATTATTGAGCTCATTTAGTTCAGACAATCTT
ACAGCAATTGAAGAAGACCCTGATGCAAACAACCTCCAGATTGCAGTGACTAGAAT
TAAAAAGGGAATAAATTATGTGAAACAAACCTTACGTGAATTTATTCTAAAAGCATT
TTCCAAAAAGCCAAAGATTTCCAGGGAGATAAGACAAGCAGAAGATCTGAATACTA
AGAAGGAAAACTATATTTCTAACCATACACTTGCTGAAATGAGCAAAGGTCACAAT
TTCCTCAAGGAAAAAGATAAAATCAGTGGTTTTGGAAGCAGCGTGGACAAACACTT
GATGGAAGACAGTGATGGTCAATCATTTATTCACAATCCCAGCCTCACAGTGACAGT
GCCAATTGCACCTGGGGAATCCGATTTGGAAAATATGAATGCTGAGGAACTTAGCA
GTGATTCGGATAGTGAATACAGCAAAGTGAGATTAAACCGGTCAAGCTCCTCAGAG
TGCAGCACAGTTGATAACCCTTTGCCTGGAGAAGGAGAAGAAGCAGAGGCTGAACC
TATGAATTCCGATGAGCCAGAGGCCTGTTTCACAGATGGTTGTGTATGGAGGTTCTC
ATGCTGCCAAGTTAACATAGAGTCAGGGAAAGGAAAAATCTGGTGGAACATCAGGA
AAACCTGCTACAAGATTGTTGAACACAGTTGGTTTGAAAGCTTCATTGTCCTCATGA
TCCTGCTCAGCAGTGGTGCCCTGGCTTTTGAAGATATTTATATTGAAAGGAAAAAGA
CCATTAAGATTATCCTGGAGTATGCAGACAAGATCTTCACTTACATCTTCATTCTGG
AAATGCTTCTAAAATGGATAGCATATGGTTATAAAACATATTTCACCAATGCCTGGT
GTTGGCTGGATTTCCTAATTGTTGATGTTTCTTTGGTTACTTTAGTGGCAAACACTCT
TGGCTACTCAGATCTTGGCCCCATTAAATCCCTTCGGACACTGAGAGCTTTAAGACC
TCTAAGAGCCTTATCTAGATTTGAAGGAATGAGGGTCGTTGTGAATGCACTCATAGG
AGCAATTCCTTCCATCATGAATGTGCTACTTGTGTGTCTTATATTCTGGCTGATATTC
AGCATCATGGGAGTAAATTTGTTTGCTGGCAAGTTCTATGAGTGTATTAACACCACA
GATGGGTCACGGTTTCCTGCAAGTCAAGTTCCAAATCGTTCCGAATGTTTTGCCCTT
ATGAATGTTAGTCAAAATGTGCGATGGAAAAACCTGAAAGTGAACTTTGATAATGT
CGGACTTGGTTACCTATCTCTGCTTCAAGTTGCAACTTTTAAGGGATGGACGATTATT
ATGTATGCAGCAGTGGATTCTGTTAATGTAGACAAGCAGCCCAAATATGAATATAG
CCTCTACATGTATATTTATTTTGTCGTCTTTATCATCTTTGGGTCATTCTTCACTTTGA
ACTTGTTCATTGGTGTCATCATAGATAATTTCAACCAACAGAAAAAGAAGCTTGGAG
GTCAAGACATCTTTATGACAGAAGAACAGAAGAAATACTATAATGCAATGAAAAAG
CTGGGGTCCAAGAAGCCACAAAAGCCAATTCCTCGACCAGGGAACAAAATCCAAGG
ATGTATATTTGACCTAGTGACAAATCAAGCCTTTGATATTAGTATCATGGTTCTTATC
TGTCTCAACATGGTAACCATGATGGTAGAAAAGGAGGGTCAAAGTCAACATATGAC
TGAAGTTTTATATTGGATAAATGTGGTTTTTATAATCCTTTTCACTGGAGAATGTGTG
CTAAAACTGATCTCCCTCAGACACTACTACTTCACTGTAGGATGGAATATTTTTGATT
TTGTGGTTGTGATTATCTCCATTGTAGGTATGTTTCTAGCTGATTTGATTGAAACGTA
TTTTGTGTCCCCTACCCTGTTCCGAGTGATCCGTCTTGCCAGGATTGGCCGAATCCTA

CGTCTAGTCAAAGGAGCAAAGGGGATCCGCACGCTGCTCTTTGCTTTGATGATGTCC
CTTCCTGCGTTGTTTAACATCGGCCTCCTGCTCTTCCTGGTCATGTTCATCTACGCCA
TCTTTGGAATGTCCAACTTTGCCTATGTTAAAAAGGAAGATGGAATTAATGACATGT
TCAATTTTGAGACCTTTGGCAACAGTATGATTTGCCTGTTCCAAATTACAACCTCTGC
TGGCTGGGATGGATTGCTAGCACCTATTCTTAACAGTAAGCCACCCGACTGTGACCC
AAAAAAAGTTCATCCTGGAAGTTCAGTTGAAGGAGACTGTGGTAACCCATCTGTTG
GAATATTCTACTTTGTTAGTTATATCATCATATCCTTCCTGGTTGTGGTGAACATGTA
CATTGCAGTCATACTGGAGAATTTTAGTGTTGCCACTGAAGAAAGTACTGAACCTCT
GAGTGAGGATGACTTTGAGATGTTCTATGAGGTTTGGGAGAAGTTTGATCCCGATGC
GACCCAGTTTATAGAGTTCTCTAAACTCTCTGATTTTGCAGCTGCCCTGGATCCTCCT
CTTCTCATAGCAAAACCCAACAAAGTCCAGCTCATTGCCATGGATCTGCCCATGGTT
AGTGGTGACCGGATCCATTGTCTTGACATCTTATTTGCTTTTACAAAGCGTGTTTTGG
GTGAGAGTGGGGAGATGGATTCTCTTCGTTCACAGATGGAAGAAAGGTTCATGTCT
GCAAATCCTTCCAAAGTGTCCTATGAACCCATCACAACCACACTAAAACGGAAACA
AGAGGATGTGTCTGCTACTGTCATTCAGCGTGCTTATAGACGTTACCGCTTAAGGCA
AAATGTCAAAAATATATCAAGTATATACATAAAAGATGGAGACAGAGATGATGATT
TACTCAATAAAAAAGATATGGCTTTTGATAATGTTAATGAGAACTCAAGTCCAGAA
AAAACAGATGCCACTTCATCCACCACCTCTCCACCTTCATATGATAGTGTAACAAAG
CCAGACAAAGAGAAATATGAACAAGACAGAACAGAAAAGGAAGACAAAGGGAAA
GACAGCAAGGAAAGCAAAAAATAGAGCTTCATTTTTGATATATTGTTTACAGCCTGT
GAAAGTGATTTATTTGTGTTAATAAAACTCTTTTGAGGAAGTCTATGCCAAAATCCT
TTTTATCAAAATATTCTCGAAGGCAGTGCAGTCACTAACTCTGATTTCCTAAGAAAG
GTGGGCAGCATTAGCAGATGGTTATTTTTGCACTGATGATTCTTTAAGAATCGTAAG
AGAACTCTGTAGGAATTATTGATTATAGCATACAAAAGTGATTCAGTTTTTTGGTTTT
TAATAAATCAGAAGACCATGTAGAAAACTTTTACATCTGCCTTGTCATCTTTTCACA
GGATTGTAATTAGTCTTGTTTCCCATGTAAATAAACAACACACGCATACAGAAAAAT
CTATTATTTATCTATTATTTGGAAATCAACAAAAGTATTTGCCTTGGCTTTGCAATGA
AATGCTTGATAGAAGTAATGGACATTAGTTATGAATGTTTAGTTAAAATGCATTATT
AGGGAGCTTGACTTTTTATCAATGTACAGAGGTTATTCTATATTTTGAGGTGCTTAA
ATTTATTCTACATTGCATCAGAACCAATTTATATGTGCCTATAAAATGCCATGGGAT
TAAAAATATATGTAGGCTATTCATTTCTACAAATGTTTTTCATTCATCTTGACTCACA
TGCCAACAAGGATAAGACTTACCTTTAGAGTATTGTGTTTCATAGCCTTTCTTCTTTC
ATATCCCTTTTTGTTCATAGAATAACCACAGAACTTGAAAAATTATTCTAAGTACAT
ATTACACTCCTCAAAAAAAACAAAGATAACTGAGAAAAAAGTTATTGACAGAAGTT
CTATTTGCTATTATTTACATAGCCTAACATTTGACTGTGCTGCCCAAAATACTGATAA
TAGTCTCTTAAACTCTTTTGTCAAATTTTCCTGCTTTCTTATGCAGTATTGTTTAGTCA
TCCTTTCGCTGTAAGCAAAGTTGATGAAATCCTTCCTGATATGCAGTTAGTTGTTTGA
CCACGGTACATACTTGAGCAGATAATAACTTGGGCACAGTATTTATTGCATCACTTG
TATACAATCCCGTGTTTGGCAAGCTTTCAAATCATGTAATATGACAGACTTTACACA
GATATGTGTTTAGTATGAATAAAAAAGCATTGAAATAGGGATTCTTGCCAACTTGCT

CTCTTGCCACCAACTTACTTTCCTAAATTATGGAAGTAATCTTTTTTGGATATACTTC
AATGTATACAATGAGGAAGATGTCACCTTCTCCTTAAAATTCTATGATGTGAAATAT
ATTTTGCCTCAATCAACACAGTACCATGGGCTTCTAATTTATCAAGCACATATTCATT
TTGCATTAGCTGTAGACATCTAGTTTTTTGAAAACACCTATTAATAGTAATTTGAAA
AGAAATAACCATAATGCTTTTTTTCGTGAGTTTATTTCAGGAATATGAGATCTTTCTT
CTATAAAGTTATTCATGCACAGGCAAAAATTGAGCTACACAGGTAGAATGTAGTTTT
ACTTAGAAGATTTTTGTGGGAGGTTTTGAAGCAAATATATAAAACAACTTTCACTAA
TTTGCTTTCCATATTTAAAAAATAATAAATTACATTTATATAATAAATGTTTAAAGCA
CATATTTTTTGTTGTTCTGGCAATTTAAAAAGAAAGAGGATTTAAACGTACCTATAG
AAACAAAGATTTATGGTTAAAGAATGAGATCAGAAGTCTAGAATGTTTTTAAATTGT
GATATATTTTACAACATCCGTTATTACTTTGAGACATTTGTCCTAATCTACGTATAAA
ACTCAATCTAGGGCTAAAGATTCTTTATACCATCTTAGGTTCATTCATCTTAGGCTAT
TTGAACCACTTTTTAATTTAATATGAAAGACACCATGCAGTGTTTTCCGAGACTACA
TAGATCATTTTATCACATACCTACCAAGCCTGTTGGAAATAGGTTTTGATAATTTAA
GTAGGGACCTATACAAAATATATTACATTTATCAGATTTTTAAATACATTCAATTAA
GAATTTAACATCACCTTAAATTTGAATTCAATCTACCGTTATTTCAAACTCACAAAT
ATAACTGCATTATGAATACTTACATAATGTAGTAAGACAAGATGTTTGACAGGTTCG
TGTGTAATTTTCTATTAATGTTTTTACATTGCCTTGTTTTTATGTAAAATAAAAAATA
TGGGCAACTGGTTTGTTAACAACACAATTTCTTCTTAGCATTTCAAAAATATATATA
AAGTTGTTCTTTTTCCTATTTCATGAACTATGTTTTTTTTTAAAATAACATGGTTAAGT
TTTATATATATTTACGTTTGTTTCAGGAATGTCTACTTGTGACTTTTTATCAATTAAA
AATAATATTTGGAAGAAAGAGCTTATTAAGTATAAGCTTGAAGTAAAATTAGACCT
CTCTTTCCATGTAGATTACTGTTTGTACTGATGGTTTCACCCTTCAGAAGGCACTGTC
ATATTAATATTTAAATTTTATAATCGCTGAACTTATTACACCCAACAATACAGAAAG
GCAGTTACACTGAAGAACTTAACTTAGAATAAAATGGAAGCAAACAGGTTTTCTAA
AAACTTTTTTAAGTGACCAGGTCTCGCTCTGTCACCCAGGCTAGAGTGCAATGGCAT
GATCATAGCTCTCTGCAGCCTCAACTCTGGGCTCAAGCAACCCTCCTGCCTCAGCCT
CCCAAGTAGCTAAGACTACAGGTACATGCCACCATGCCTGGCTAATATTTAAATTTT
TGTAGATAAGGGGTCTTGCTATGTTGCCCAGGCTAGTCTCAAACTCCTGGCTTCAAG
TGTTCCTACTGTCATGACCTGCCAACATGCTGGGGTTACAGGCATGAGCCACCATGC
CCCAAACAGGTTTGAACACAAATCTTTCGGATGAAAATTAGAGAACCTAATTTTAGC
TTTTTGATAGTTACCTAGTTTGCAAAAGATTTGGGTGACTTGTGAGCTGTTTTTAAAT
GCTGATTGTTGAACATCACAACCCAAAATACTTAGCATGATTTTATAGAGTTTTGAT
AGCTTTATTAAAAAGAGTGAAAATAAAATGCATATGTAAATAAAGCAGTTCTAAAT
AGCTATTTCAGAGAAATGTTAATAGAAGTGCTGAAAGAAGGGCCAACTAAATTAGG
ATGGCCAGGGAATTGGCCTGGGTTTAGGACCTATGTATGAAGGCCACCAATTTTTTA
AAAATATCTGTGGTTTATTATGTTATTATCTTCTTGAGGAAAACAATCAAGAATTGC
TTCATGAAAATAAATAAATAGCCATGAATATCATAAAGCTGTTTACATAGGATTCTT
TACAAATTTCATAGATCTATGAATGCTCAAAATGTTTGAGTTTGCCATAAATTATATT
GTAGTTATATTGTAGTTATACTTGAGACTGACACATTGTAATATAATCTAAGAATAA

AAGTTATACAAAATAAAA (SEQ ID NO: 4001)

Обратный комплемент SEQ ID NO: 4001 представлен в настоящем документе как SEQ ID NO: 4002:

TTTTATTTTGTATAACTTTTATTCTTAGATTATATTACAATGTGTCAGTCTCAA
GTATAACTACAATATAACTACAATATAATTTATGGCAAACTCAAACATTTTGAGCAT
TCATAGATCTATGAAATTTGTAAAGAATCCTATGTAAACAGCTTTATGATATTCATG
GCTATTTATTTATTTTCATGAAGCAATTCTTGATTGTTTTCCTCAAGAAGATAATAAC
ATAATAAACCACAGATATTTTTAAAAAATTGGTGGCCTTCATACATAGGTCCTAAAC
CCAGGCCAATTCCCTGGCCATCCTAATTTAGTTGGCCCTTCTTTCAGCACTTCTATTA
ACATTTCTCTGAAATAGCTATTTAGAACTGCTTTATTTACATATGCATTTTATTTTCA
CTCTTTTTAATAAAGCTATCAAAACTCTATAAAATCATGCTAAGTATTTTGGGTTGTG
ATGTTCAACAATCAGCATTTAAAAACAGCTCACAAGTCACCCAAATCTTTTGCAAAC
TAGGTAACTATCAAAAAGCTAAAATTAGGTTCTCTAATTTTCATCCGAAAGATTTGT
GTTCAAACCTGTTTGGGGCATGGTGGCTCATGCCTGTAACCCCAGCATGTTGGCAGG
TCATGACAGTAGGAACACTTGAAGCCAGGAGTTTGAGACTAGCCTGGGCAACATAG
CAAGACCCCTTATCTACAAAAATTTAAATATTAGCCAGGCATGGTGGCATGTACCTG
TAGTCTTAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGGGTTGCTTGAGCCCAGAGTTGAG
GCTGCAGAGAGCTATGATCATGCCATTGCACTCTAGCCTGGGTGACAGAGCGAGAC
CTGGTCACTTAAAAAAGTTTTTAGAAAACCTGTTTGCTTCCATTTTATTCTAAGTTAA
GTTCTTCAGTGTAACTGCCTTTCTGTATTGTTGGGTGTAATAAGTTCAGCGATTATAA
AATTTAAATATTAATATGACAGTGCCTTCTGAAGGGTGAAACCATCAGTACAAACA
GTAATCTACATGGAAAGAGAGGTCTAATTTTACTTCAAGCTTATACTTAATAAGCTC
TTTCTTCCAAATATTATTTTTAATTGATAAAAAGTCACAAGTAGACATTCCTGAAAC
AAACGTAAATATATATAAAACTTAACCATGTTATTTTAAAAAAAAACATAGTTCATG
AAATAGGAAAAAGAACAACTTTATATATATTTTTGAAATGCTAAGAAGAAATTGTG
TTGTTAACAAACCAGTTGCCCATATTTTTTATTTTACATAAAAACAAGGCAATGTAA
AAACATTAATAGAAAATTACACACGAACCTGTCAAACATCTTGTCTTACTACATTAT
GTAAGTATTCATAATGCAGTTATATTTGTGAGTTTGAAATAACGGTAGATTGAATTC
AAATTTAAGGTGATGTTAAATTCTTAATTGAATGTATTTAAAAATCTGATAAATGTA
ATATATTTTGTATAGGTCCCTACTTAAATTATCAAAACCTATTTCCAACAGGCTTGGT
AGGTATGTGATAAAATGATCTATGTAGTCTCGGAAAACACTGCATGGTGTCTTTCAT
ATTAAATTAAAAAGTGGTTCAAATAGCCTAAGATGAATGAACCTAAGATGGTATAA
AGAATCTTTAGCCCTAGATTGAGTTTTATACGTAGATTAGGACAAATGTCTCAAAGT
AATAACGGATGTTGTAAAATATATCACAATTTAAAAACATTCTAGACTTCTGATCTC
ATTCTTTAACCATAAATCTTTGTTTCTATAGGTACGTTTAAATCCTCTTTCTTTTTAAA
TTGCCAGAACAACAAAAAATATGTGCTTTAAACATTTATTATATAAATGTAATTTAT
TATTTTTTAAATATGGAAAGCAAATTAGTGAAAGTTGTTTTATATATTTGCTTCAAAA
CCTCCCACAAAAATCTTCTAAGTAAAACTACATTCTACCTGTGTAGCTCAATTTTTGC
CTGTGCATGAATAACTTTATAGAAGAAAGATCTCATATTCCTGAAATAAACTCACGA
AAAAAAGCATTATGGTTATTTCTTTTCAAATTACTATTAATAGGTGTTTTCAAAAAA

CTAGATGTCTACAGCTAATGCAAAATGAATATGTGCTTGATAAATTAGAAGCCCATG
GTACTGTGTTGATTGAGGCAAAATATATTTCACATCATAGAATTTTAAGGAGAAGGT
GACATCTTCCTCATTGTATACATTGAAGTATATCCAAAAAAGATTACTTCCATAATTT
AGGAAAGTAAGTTGGTGGCAAGAGAGCAAGTTGGCAAGAATCCCTATTTCAATGCT
TTTTTATTCATACTAAACACATATCTGTGTAAAGTCTGTCATATTACATGATTTGAAA
GCTTGCCAAACACGGGATTGTATACAAGTGATGCAATAAATACTGTGCCCAAGTTAT
TATCTGCTCAAGTATGTACCGTGGTCAAACAACTAACTGCATATCAGGAAGGATTTC
ATCAACTTTGCTTACAGCGAAAGGATGACTAAACAATACTGCATAAGAAAGCAGGA
AAATTTGACAAAAGAGTTTAAGAGACTATTATCAGTATTTTGGGCAGCACAGTCAA
ATGTTAGGCTATGTAAATAATAGCAAATAGAACTTCTGTCAATAACTTTTTTCTCAG
TTATCTTTGTTTTTTTTGAGGAGTGTAATATGTACTTAGAATAATTTTTCAAGTTCTGT
GGTTATTCTATGAACAAAAAGGGATATGAAAGAAGAAAGGCTATGAAACACAATAC
TCTAAAGGTAAGTCTTATCCTTGTTGGCATGTGAGTCAAGATGAATGAAAAACATTT
GTAGAAATGAATAGCCTACATATATTTTTAATCCCATGGCATTTTATAGGCACATAT
AAATTGGTTCTGATGCAATGTAGAATAAATTTAAGCACCTCAAAATATAGAATAACC
TCTGTACATTGATAAAAAGTCAAGCTCCCTAATAATGCATTTTAACTAAACATTCAT
AACTAATGTCCATTACTTCTATCAAGCATTTCATTGCAAAGCCAAGGCAAATACTTT
TGTTGATTTCCAAATAATAGATAAATAATAGATTTTTCTGTATGCGTGTGTTGTTTAT
TTACATGGGAAACAAGACTAATTACAATCCTGTGAAAAGATGACAAGGCAGATGTA
AAAGTTTTCTACATGGTCTTCTGATTTATTAAAAACCAAAAAACTGAATCACTTTTGT
ATGCTATAATCAATAATTCCTACAGAGTTCTCTTACGATTCTTAAAGAATCATCAGT
GCAAAAATAACCATCTGCTAATGCTGCCCACCTTTCTTAGGAAATCAGAGTTAGTGA
CTGCACTGCCTTCGAGAATATTTTGATAAAAAGGATTTTGGCATAGACTTCCTCAAA
AGAGTTTTATTAACACAAATAAATCACTTTCACAGGCTGTAAACAATATATCAAAAA
TGAAGCTCTATTTTTTGCTTTCCTTGCTGTCTTTCCCTTTGTCTTCCTTTTCTGTTCTGT
CTTGTTCATATTTCTCTTTGTCTGGCTTTGTTACACTATCATATGAAGGTGGAGAGGT
GGTGGATGAAGTGGCATCTGTTTTTTCTGGACTTGAGTTCTCATTAACATTATCAAA
AGCCATATCTTTTTTATTGAGTAAATCATCATCTCTGTCTCCATCTTTTATGTATATAC
TTGATATATTTTTGACATTTTGCCTTAAGCGGTAACGTCTATAAGCACGCTGAATGA
CAGTAGCAGACACATCCTCTTGTTTCCGTTTTAGTGTGGTTGTGATGGGTTCATAGG
ACACTTTGGAAGGATTTGCAGACATGAACCTTTCTTCCATCTGTGAACGAAGAGAAT
CCATCTCCCCACTCTCACCCAAAACACGCTTTGTAAAAGCAAATAAGATGTCAAGAC
AATGGATCCGGTCACCACTAACCATGGGCAGATCCATGGCAATGAGCTGGACTTTGT
TGGGTTTTGCTATGAGAAGAGGAGGATCCAGGGCAGCTGCAAAATCAGAGAGTTTA
GAGAACTCTATAAACTGGGTCGCATCGGGATCAAACTTCTCCCAAACCTCATAGAAC
ATCTCAAAGTCATCCTCACTCAGAGGTTCAGTACTTTCTTCAGTGGCAACACTAAAA
TTCTCCAGTATGACTGCAATGTACATGTTCACCACAACCAGGAAGGATATGATGATA
TAACTAACAAAGTAGAATATTCCAACAGATGGGTTACCACAGTCTCCTTCAACTGAA
CTTCCAGGATGAACTTTTTTTGGGTCACAGTCGGGTGGCTTACTGTTAAGAATAGGT
GCTAGCAATCCATCCCAGCCAGCAGAGGTTGTAATTTGGAACAGGCAAATCATACT

GTTGCCAAAGGTCTCAAAATTGAACATGTCATTAATTCCATCTTCCTTTTTAACATAG
GCAAAGTTGGACATTCCAAAGATGGCGTAGATGAACATGACCAGGAAGAGCAGGA
GGCCGATGTTAAACAACGCAGGAAGGGACATCATCAAAGCAAAGAGCAGCGTGCG
GATCCCCTTTGCTCCTTTGACTAGACGTAGGATTCGGCCAATCCTGGCAAGACGGAT
CACTCGGAACAGGGTAGGGGACACAAAATACGTTTCAATCAAATCAGCTAGAAACA
TACCTACAATGGAGATAATCACAACCACAAAATCAAAAATATTCCATCCTACAGTG
AAGTAGTAGTGTCTGAGGGAGATCAGTTTTAGCACACATTCTCCAGTGAAAAGGATT
ATAAAAACCACATTTATCCAATATAAAACTTCAGTCATATGTTGACTTTGACCCTCC
TTTTCTACCATCATGGTTACCATGTTGAGACAGATAAGAACCATGATACTAATATCA
AAGGCTTGATTTGTCACTAGGTCAAATATACATCCTTGGATTTTGTTCCCTGGTCGAG
GAATTGGCTTTTGTGGCTTCTTGGACCCCAGCTTTTTCATTGCATTATAGTATTTCTTC
TGTTCTTCTGTCATAAAGATGTCTTGACCTCCAAGCTTCTTTTTCTGTTGGTTGAAAT
TATCTATGATGACACCAATGAACAAGTTCAAAGTGAAGAATGACCCAAAGATGATA
AAGACGACAAAATAAATATACATGTAGAGGCTATATTCATATTTGGGCTGCTTGTCT
ACATTAACAGAATCCACTGCTGCATACATAATAATCGTCCATCCCTTAAAAGTTGCA
ACTTGAAGCAGAGATAGGTAACCAAGTCCGACATTATCAAAGTTCACTTTCAGGTTT
TTCCATCGCACATTTTGACTAACATTCATAAGGGCAAAACATTCGGAACGATTTGGA
ACTTGACTTGCAGGAAACCGTGACCCATCTGTGGTGTTAATACACTCATAGAACTTG
CCAGCAAACAAATTTACTCCCATGATGCTGAATATCAGCCAGAATATAAGACACAC
AAGTAGCACATTCATGATGGAAGGAATTGCTCCTATGAGTGCATTCACAACGACCCT
CATTCCTTCAAATCTAGATAAGGCTCTTAGAGGTCTTAAAGCTCTCAGTGTCCGAAG
GGATTTAATGGGGCCAAGATCTGAGTAGCCAAGAGTGTTTGCCACTAAAGTAACCA
AAGAAACATCAACAATTAGGAAATCCAGCCAACACCAGGCATTGGTGAAATATGTT
TTATAACCATATGCTATCCATTTTAGAAGCATTTCCAGAATGAAGATGTAAGTGAAG
ATCTTGTCTGCATACTCCAGGATAATCTTAATGGTCTTTTTCCTTTCAATATAAATAT
CTTCAAAAGCCAGGGCACCACTGCTGAGCAGGATCATGAGGACAATGAAGCTTTCA
AACCAACTGTGTTCAACAATCTTGTAGCAGGTTTTCCTGATGTTCCACCAGATTTTTC
CTTTCCCTGACTCTATGTTAACTTGGCAGCATGAGAACCTCCATACACAACCATCTG
TGAAACAGGCCTCTGGCTCATCGGAATTCATAGGTTCAGCCTCTGCTTCTTCTCCTTC
TCCAGGCAAAGGGTTATCAACTGTGCTGCACTCTGAGGAGCTTGACCGGTTTAATCT
CACTTTGCTGTATTCACTATCCGAATCACTGCTAAGTTCCTCAGCATTCATATTTTCC
AAATCGGATTCCCCAGGTGCAATTGGCACTGTCACTGTGAGGCTGGGATTGTGAATA
AATGATTGACCATCACTGTCTTCCATCAAGTGTTTGTCCACGCTGCTTCCAAAACCA
CTGATTTTATCTTTTTCCTTGAGGAAATTGTGACCTTTGCTCATTTCAGCAAGTGTAT
GGTTAGAAATATAGTTTTCCTTCTTAGTATTCAGATCTTCTGCTTGTCTTATCTCCCTG
GAAATCTTTGGCTTTTTGGAAAATGCTTTTAGAATAAATTCACGTAAGGTTTGTTTCA
CATAATTTATTCCCTTTTTAATTCTAGTCACTGCAATCTGGAGGTTGTTTGCATCAGG
GTCTTCTTCAATTGCTGTAAGATTGTCTGAACTAAATGAGCTCAATAATAAGGCCAG
AAATAGGTTTAGGACCACCAGGTTTCCAATGACCATGACCATCATGTAAACAATAA
GGCACATAGCTTGACCAGCGACCTCCATACAGTCCCACATGGTCTCTATCCACTCTC

CACACAGCACGCGGAACACAATCAGGAAGGAGTGGAAGAAGTCGTTCATGTGCCAC
CGTGGGAGCGTACAGTCATCATTGATCTTGCAGACACATTCTTTGTAGCTCTTACCA
AAGAGCTGCATGCCGACCACAGCAAAAATGAAGACGATGATGGCCAACACTAAGGT
GAGGTTACCTAGAGCCCCTACTGAGTTACCAATGATCTTAATCAGCATGTTCAATGT
TGGCCAGGATTTTGCCAACTTGAAGACTCGGAGCAGTCTGAATGATCGCAGAACTG
ACAATCCTTCCACATCTGCTAGAAAGAGCTCCACTAAACTTAAAGTCACAATAAGGC
TGTCAAAAATATTCCAGCCTACTTGGAAATACTCATATGGATCCATGGCAATCAGTT
TTAATACCATTTCAGCTGCAAAGATTCCAGTAAAGACCAAATTTCCTATAGCAAGTA
CATTTTTGAATTCCTCAGTCATTGGGTGGTGTTCCATAGCCATAAATAATGTGTTTAA
AACTATGCAAATGGTAATTGCAAGATCTACAAAAGGATCCATTACAATAAAATAGA
TACACTTTTTGAATTTTATCCAATATGGAGAGCAATTCCAGATCAAGAATTTGTGTG
CAAATCTGTACCACCAAGGTGGACATTTTTGTCTGGACTCTTCAAGTTCTTCCACAGT
GTTTGTTAATATGCTTGCTCTACTCATTGCTCTCTGTCTGAGGTTGGGATCATTCAGC
ATATCCTCTGAAAGGAGATAGGAACTACAACGCCTTTTCTTGTGTATTTGATTGGTC
GTGCCGCTGTCATCAGAAGTTGCCTTATCTATTATCACCTCTGGCAGAAGCTGTCCA
TTGGGGAGCATGAGGGCTGAGCGTCCATCAACCAGGGAGACCACACCGTTGCAGTC
CACAGCACTGTGCATTTTCCCGTTCACCGGCAGCATTGGTGGGGACCTACTGGCTTG
GCTGATGTTACTGCTGCGTCGCTCCTGGGGTCTGTGGGGCACAAACAGTGAGCCCCT
TCTGCTCTCATTGTCTCCAAAAATGCTGTGCTCATCATCGGCAAATTCAGTCTCAGAT
CCTATATCTCTTCCTCTGCCTTTGAAACTAAAAAGACTTGTTCTGCTGCTTCGCCTTG
CAGAAAACAAGGAGCCACGAATGCTGAGTGGTGACTGATTGGGGGTAGACAACCTC
TTTTCATGTGCTCGCCTATGCCCTTCGACACCAAGGTGGAAACTTTTTCTTCTGATGC
TGTCCTCTGATTCTGATTTCGACAATTTCTCAGCATCTCCCTTTTCCTCTCCACTGGA
GAGCTTCTTTTGATTCTTTTTCTTTCTTCTGTTTCTTCTTTCTTTAGCACTTTTAGAGCT
CAGTTTGGATGTTTCAGAAGAACTCTCTGAGAGGCCCATAATTCTGCTTCTCCTAAT
ACTTGTATATTCAGCCGCTGCCGCTGCAATTGCCTCAGCTTCTTCTTGCTCTTTTTTA
AGACGGTCTAACATCTGTTGAAATTCTAATTCTTTCTGTTTAGCTTCTTCAATGTTTG
CCTGGTTCTGTTCTTCATATGCCATGGCAACCACAGCCAGGATCAAGTTTATTAGAT
AAAAGGAGCCCAGGAAAATCACTACGACAAAGAAGATCATGTAGGTTTTGCCAGCA
GCACGCAGCGTCTGTTGGTAAAGGTTTTCCCAGTAATCTTGGGTCATTAGCCTAAAC
AAGGCTAAGAAGGCCCAGCTGAAAGTGTCAAAGCTCGTGTAGCCATAATCAGGGTT
TCTGCCAATTTTCACACAGGTGTACCCCTCTGGACACTGACCTGAATCTGTGCTGAA
ACCACAAAGGAGAGCATCTTTGGATCCTTCCAAGTAATAAAAATATTTTCTAAAGTC
TTCTTCACTCTCTAGGGTATTCATTATGCTTTCTAATGTTTCATTATTTTCAAGTGAAT
TTCGAAAACATTTATGCTTCAGGTTTCCCATGAACAGCTGTAGTCCAATTAGTGCAA
ACACACTCAGACAGAACACAGTCAGGATCATGACATCAGAAAGCTTCTTCACTGAC
TGGATCAAAGCCCCTACAATTGTCTTCAGGCCTGGGATTACAGAAATAGTTTTCAAA
GCTCTCAATACTCTGAAAGTTCGAAGAGCTGAAACATTGCCTAGGTTTACAAATTCT
GTTAAATACGCAAAAACAATGACGACAAAATCCAGCCAGTTCCACGGGTCACGAAG
AAAAGTGAATTCTCCTACACAGAAGCCTCTTGCAAGGATTTTTACAAGTGATTCAAA

AGTATATATTCCAGTAAAAGTGTACTCGACATTTTTGGTCCAGTCCGGTGGGTTATT
CATGGTCATAAATATGCAGTTTGTCAGAATAGTGCACATGATGAGCATGCTGAATAA
GGAGTGTACTAAAATCTTAATAGATATTCTTCTTAGAGGACTGAAAGGAGAAAGCA
TATATAAAGCAGGTGTGGCATTGAAACGGAAGATTGTTTTCCCTTTGTTCAATACTA
TGAAAGTCTTTTTGTCTGCATAGTAGGGGTCCAAGTCCTCCAGGGGCTCTGACACCA
TGCCGGGAGGAATGTCCCCATAGATGAAGGGCAGCTGTTTGCCAGCTTCCAAGTCA
CTGCTTGGCTTTGGGGCTTCTTCATCATCATCTTTCTTTTCTTCTTTGGGTTCCTTTGA
TTTTCTTTCAGCAATGCGTTGTTCAATGAGGGCAAGAGACTGTTTTGTGAAATGGAC
AAAGCTCTGAGGTCCTGGGGGAGGCAACATTGCCATCTTTTCATCCTGTATATTTTA
ATTCCTCTTCAGCTCCTCACATAAGAGGCTTGCAACCTAGCCCGCCGATCATCCCCA
CCCAGTGCACCTGCAGAATCTGGCTCCAGGAGAGGGCGCGGGCCTCTCCTTCCCCGG
CGCTCTCTCAGGGCTGCTTCTTTTTCTCTGGGCTCCTGTTGCTCAGGGGACGCCTGCC
GCTAGCAGCCACTGGCACCCAGGCTAGCCCAGCCTCAGCCGAGCTGGCGGAATTGG
AAAGCCGACAGCCGCCGCTGGAGCGCTGGCGACCGCCTGCAAGCAGACT (SEQ ID NO: 4002)

В некоторых вариантах осуществления, иРНК, описанная в настоящем документе, включает, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов из одной из последовательностей, представленных в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20, и необязательно могут быть связаны с дополнительными последовательностями нуклеотидов, взятыми из области, примыкающей к выбранной последовательности в SCN9A.

Хотя последовательность-мишень обычно имеет длину 15-30 нуклеотидов, существуют широкие различия в пригодности конкретных последовательностей в этом диапазоне для управления расщеплением любой заданной РНК-мишени. Различные программные пакеты и рекомендации, изложенные в настоящем документе, обеспечивают руководство по идентификации оптимальных последовательностей-мишеней для любого заданного гена-мишени, но также можно использовать эмпирический подход, в котором «окно» или «маска» заданного размера (в качестве неограничивающего пример, 21 нуклеотид) в прямом или переносном смысле (включая, *например,* in silico) помещают на последовательность РНК-мишень для идентификации последовательностей в диапазоне размеров, которые могут служить последовательностями-мишенями. Путем последовательного перемещения «окна» последовательности на один нуклеотид вверх или вниз от исходного местоположения последовательности-мишени, можно идентифицировать следующую потенциальную последовательность-мишень до тех пор, пока не будет идентифицирован полный набор возможных последовательностей для любого заданного выбранного размера мишени. Этот процесс в сочетании с систематическим синтезом и тестированием идентифицированных последовательностей (с использованием анализов, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники) для идентификации тех последовательностей, которые работают оптимально, может идентифицировать те последовательности РНК, которые при

таргетировании с помощью агента иРНК опосредуют наилучшее ингибирование экспрессии гена-мишени. Таким образом, предполагается, что дальнейшая оптимизация эффективности ингибирования может быть достигнута за счет постепенного «обхода окна» на один нуклеотид выше или ниже данных последовательностей для идентификации последовательностей с равными или лучшими характеристиками ингибирования.

Кроме того, предполагается, что для любой последовательности, идентифицированной, *например,* в таблицах 2A, 4A, 5A, 6A, 13A, 14A, 15A, 16, 18 и 20, дальнейшая оптимизация может быть достигнута путем систематического добавления или удаления нуклеотидов для получения более длинных или более коротких последовательностей и тестирование этих последовательностей и последовательностей, созданных путем обхода окна более длинного или более короткого размера вверх или вниз по РНК-мишени из этой точки. Опять же, объединение этого подхода для создания новых потенциальных мишеней с проверкой эффективности иРНК на основе этих последовательностей-мишеней в анализе ингибирования, как известно в данной области техники или как описано в настоящем документе, может привести к дальнейшему повышению эффективности ингибирования. Более того, такие оптимизированные последовательности можно регулировать, *например,* введением модифицированных нуклеотидов, как описано в настоящем документе или как известно в данной области техники, добавлением или изменением липкого конца или другими модификациями, известными в данной области техники и/или обсуждаемыми в настоящем документе, для дальнейшей оптимизации молекулы (*например,* повышения стабильности в сыворотке или периода полужизни в кровотоке, повышения термостабильности, усиления трансмембранной доставки, таргетирования определенного сайта или типа клеток, усиления взаимодействия с ферментами пути сайленсинга, усиления высвобождения из эндосом и *т. д.*) в качестве ингибитора экспрессии.

В некоторых вариантах осуществления, в описании представлена иРНК, например, в таблицах 2B, 4B, 5B, 6B, 13B, 14B, 15B, которая является не модифицированной или не конъюгированной. В некоторых вариантах осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению имеет нуклеотидную последовательность, представленную в любой из таблиц 2A, 4A, 5A, 6A, 13A, 14A, 15A, 16, 18 или 20, но не содержит один или несколько лигандов или групп, показанных в таблице. Лиганд или группа (*например,* липофильный лиганд или группа) могут быть включены в любое из положений, предложенных в настоящей заявке.

иРНК, описанная в настоящем документе, может содержать одно или несколько ошибочных спариваний с последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, иРНК, описанная в настоящем документе, содержит не более 3 ошибочных спариваний. В некоторых вариантах осуществления, когда антисмысловая цепь иРНК содержит ошибочные спаривания с последовательностью-мишенью, область ошибочных спариваний расположена не в центре области комплементарности. В некоторых вариантах осуществления, когда антисмысловая цепь иРНК содержит ошибочные спаривания с последовательностью-мишенью, ошибочное спаривание ограничивается последними 5

нуклеотидами либо с 5'-, либо с 3'-конца области комплементарности. Например, для цепи РНК агента иРНК из 23 нуклеотидов, которая комплементарна области SCN9A, цепь РНК обычно не содержит какое-либо ошибочное спаривание в пределах центральных 13 нуклеотидов. Способы, описанные в настоящем документе, или способы, известные в данной области техники, могут быть использованы для определения того, эффективна ли иРНК, содержащая ошибочное спаривание с последовательностью-мишенью, для ингибирования экспрессии SCN9A. Рассмотрение эффективности иРНК с ошибочными спариваниями в ингибировании экспрессии SCN9A важно, особенно если известно, что конкретная область комплементарности в гене SCN9A имеет полиморфную изменчивость последовательности в пределах популяции.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один конец дцРНК имеет одноцепочечный нуклеотидный липкий конец из 1-4, обычно 1 или 2 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, дцРНК, имеющие, по меньшей мере, один нуклеотидный липкий конец, обладают превосходными ингибиторными свойствами по сравнению с их аналогами с тупыми концами. В некоторых вариантах осуществления, РНК иРНК (*например,* дцРНК) химически модифицируют для повышения стабильности или других полезных характеристик. Нуклеиновые кислоты, представленные в описании, могут быть синтезированы и/или модифицированы способами, хорошо известными 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 посредством ссылки. Модификации включают, например, (a) модификации конца, *например*, модификации 5'-конца (фосфорилирование, конъюгация, инвертированные связи и *т. д.*), модификации 3'-конца (конъюгация, нуклеотиды ДНК, инвертированные связи и *т. д.*), (b) модификации основания, *например* замену стабилизирующими основаниями, дестабилизирующими основаниями или основаниями, которые образуют пары с расширенным репертуаром партнеров, удаление оснований (основных нуклеотидов) или конъюгированных оснований, (c) модификации сахаров (*например,* в 2' положении или 4' положении, или наличие ациклического сахара) или замену сахара, и (d) модификации основной цепи, включая модификацию или замену фосфодиэфирных связей. Конкретные примеры соединений РНК, применимых в настоящем описании, включают, но не ограничены ими, РНК, содержащие модифицированные остовы или не содержащие существующие в природе 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 межнуклеозидном остове, также могут считаться олигонуклеозидами. В конкретных вариантах осуществления, модифицированная РНК 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 связи 3'-5', их 2'-5'-связанные аналоги, и те, которые имеют инвертированную полярность, в которых соседние пары нуклеозидных звеньев связаны от 3'-5' к 5'-3' или от 2'-5' до 5'-2'. Также включены различные соли, смешанные соли и формы свободных кислот.

Типовые патенты США, в которых описано 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 патенты США RE39464, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Остовы 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 несколькими 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 остовы; сульфаматные остовы; метиленимино и метиленгидразино основы; 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, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

В других миметиках РНК, подходящих или предполагаемых для использования в иРНК, как сахар, так и межнуклеозидная связь, *т.е.* остов, нуклеотидных единиц заменены новыми группами. Основные единицы сохраняют для гибридизации с соответствующим соединением нуклеиновой кислоты-мишенью. 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 остовом, содержащим амид, в частности, остовом аминоэтилглицина. Нуклеооснования сохраняются и связаны, прямо или косвенно, с атомами азота аза амидной части остова. 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, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные сведения о соединениях PNA можно найти, например, у Nielsen *et al.*, Science, 1991, 254, 1497-1500.

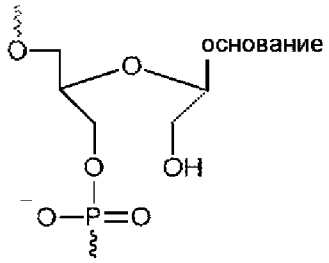
Некоторые варианты осуществления, представленные в описании, включают РНК с фосфоротиоатными остовами и олигонуклеозиды с гетероатомными остовами и, в частности, --CH_2--NH--CH_2--, --CH_2--N(CH_3)--O--CH_2-- [известный как метиленовый (метилимино) или MMI остов], --CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--, --CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2-- и --N(CH_3)--CH_2--CH_2-из упомянутого выше патента США № 5,489,677, и амидные цепи из упомянутого выше патента США № 5,602,240. В некоторых вариантах осуществления, РНК, представленные в настоящем документе, имеют структуры морфолино остова в соответствии с указанным выше патентом США № 5,034,506. Нативная фосфодиэфирная цепь может быть представлена как OP(O)(OH)-OCH_2-.

Модифицированные РНК могут также содержать одну или несколько групп замещенного сахара. иРНК, *например,* дцРНК, представленные в настоящем документе, могут включать одну 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[$(CH_2)_n$O] $_m$$CH_3$, O$(CH_2)._n$$OCH_3$, O$(CH_2)_n$$NH_2$, O$(CH_2)$ $_n$$CH_3$, O$(CH_2)_n$$ONH_2$ и O$(CH_2)_n$ON[$(CH_2)_n$$CH_3$)]$_2$, где n и m равны от 1 до примерно 10. В других вариантах осуществления, дцРНК включают один из следующих элементов в 2' положении: 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 иРНК или группу для улучшения фармакодинамических свойств иРНК, и другие заместители, имеющие аналогичные свойства. 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$(CH_2)_2$ON$(CH_3)_2$ также известная как 2'-DMAOE, и 2'-диметиламиноэтоксиэтокси (также известная в данной области техники как 2'-O-диметиламиноэтоксиэтил или 2'-DMAEOE), *т.е.* 2'-O--CH_2--O--CH_2--N$(CH_3)_2$.

В других вариантах осуществления, агент иРНК содержит один или несколько (*например,* примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) ациклических нуклеотидов (или нуклеозидов). В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь или антисмысловая

цепь, или как смысловая, так и антисмысловая цепь содержат менее пяти ациклических нуклеотидов на цепь (*например,* четыре, три, два или один ациклический нуклеотид на цепь). Один или несколько ациклических нуклеотидов могут находиться, например, в двухцепочечной области смысловой или антисмысловой цепи или в обеих цепях; на 5'-конце, 3'-конце, обоих 5'- и 3'-концах смысловой или антисмысловой цепи или обеих цепях агента иРНК. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько ациклических нуклеотидов присутствуют в положениях с 1 по 8 смысловой или антисмысловой цепи или в обеих. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько ациклических нуклеотидов находятся в антисмысловой цепи в положениях с 4 по 10 (*например*, в положениях 6-8) от 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько ациклических нуклеотидов находятся на одном или обоих липких 3'-концах агента иРНК.

Термин «ациклический нуклеотид» или «ациклический нуклеозид», используемый в настоящем документе, относится к любому нуклеотиду или нуклеозиду, содержащему ациклический сахар, *например,* ациклическую рибозу. Типовой ациклический нуклеотид или нуклеозид может включать нуклеооснование, *например,* встречающееся в природе или модифицированное нуклеооснование (*например,* нуклеооснование, как описано в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления, связь между любым из атомов углерода рибозы (C1, C2, C3, C4 или C5) независимо или в комбинации отсутствует в нуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления, связь между атомами углерода C2-C3 рибозного кольца отсутствует, *например,* ациклический 2'-3'-секонуклеотидный мономер. В других вариантах осуществления, связь между C1-C2, C3-C4 или C4-C5 отсутствует (*например,* 1'-2', 3'-4' или 4'-5'-секонуклеотидный мономер). Примеры ациклических нуклеотидов описаны в патенте США № 8,314,227, полностью включенном в настоящее описание посредством ссылки. Например, ациклический нуклеотид может включать любой из мономеров DJ на фигурах 1-2 патента США № 8,314,227. В некоторых вариантах осуществления, ациклический нуклеотид включает следующий мономер:



где основание представляет собой нуклеооснование, *например,* встречающееся в природе или модифицированное нуклеооснование (*например,* нуклеооснование, как описано в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления, ациклический нуклеотид может быть модифицирован или дериватизирован, *например,* путем связывания ациклического нуклеотида с другой группой, *например* лигандом (*например,* GalNAc, холестериновым лигандом), алкилом, полиамином, сахаром, полипептидом, среди прочих.

В других вариантах осуществления, агент иРНК включает один или несколько ациклических нуклеотидов и одну или несколько LNA (*например,* LNA, как описано в настоящем документе). Например, один или несколько ациклических нуклеотидов и/или одна или несколько LNA могут присутствовать в смысловой цепи, антисмысловой цепи или в обеих. Количество ациклических нуклеотидов в одной цепи может быть таким же или отличным от количества LNA в противоположной цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь и/или антисмысловая цепь содержит менее пяти LNA (*например,* четыре, три, две или одну LNA), расположенных в двухцепочечной области или липком 3'-конце. В других вариантах осуществления, одна или две LNA расположены в двухцепочечной области или на липком 3'-конце смысловой цепи. Альтернативно или в комбинации, смысловая цепь и/или антисмысловая цепь содержит менее пяти ациклических нуклеотидов (*например,* четыре, три, два или один ациклический нуклеотид) в двухцепочечной области или липком 3'-конце. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь агента иРНК содержит одну или две LNA в липком 3'-конце смысловой цепи и один или два ациклических нуклеотида в двухцепочечной области антисмысловой цепи (*например,* в положениях 4-10 (*например,* положениях 6-8) от 5'-конца антисмысловой цепи) агента иРНК.

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

Другие модификации включают 2'-метокси (2'-OCH3), 2'-5-аминопропокси (2'-OCH2CH2CH2NH2) и 2'-фтор (2'-F). Подобные модификации также могут быть сделаны в других положениях РНК иРНК, в частности, в 3'-положении сахара на 3'-концевом нуклеотиде или в 2'-5'-связанных дцРНК и в 5'-положении 5'-концевого нуклеотида. иРНК 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 №№ ,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 находятся в общем владении с настоящей заявкой, и каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

иРНК также может включать модификации или замены нуклеооснований (часто называемых в данной области просто «основаниями»). Используемый в настоящем документе термин «не модифицированные» 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 существующие в природе нуклеооснования, такие как 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метильное и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-пропильное 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-галоген, 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 модифицированные 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.*, *Angewandte Chemie*, International Edition, 1991, 30, 613, и описанные в Sanghvi, Y S., Chapter 15, *dsRNA Research and Applications*, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Некоторые из этих модифицированных нуклеооснований особенно полезны для увеличения аффинности связывания олигомерных соединений, представленных в описании. К ним относятся 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 сочетании с модификациями 2'-O-метоксиэтилсахара.

Типовые патенты США, в которых описано получение некоторых из указанных выше модифицированных нуклеооснований, и других модифицированных нуклеооснований, включают, но не ограничены ими, упомянутый выше патент США № 3,687,808, и патенты США №№ 4,845,205; 5,130,302; 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; 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, каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки, и патент США № 5,750,692, также включенном в настоящий документ посредством ссылки.

РНК иРНК также может быть модифицирована для включения одной или нескольких (*например,* примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) групп бициклического сахара. «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) (также называемых в настоящем документе «закрытыми нуклеотидами»). В некоторых вариантах осуществления, закрытая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеотид, имеющий модифицированную группу рибозы, в котором группа рибозы содержит дополнительный мостик, соединяющий, *например,* 2'- и 4'-углероды. Эта структура эффективно «закрывает» рибозу в 3'-эндо структурной конформации. Было показано, что добавление закрытых нуклеиновых кислот к киРНК увеличивает стабильность киРНК в сыворотке, повышает термостабильность и уменьшает 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 настоящему изобретению включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие мостик между 4'- и 2'-атомами рибозильного кольца. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловые полинуклеотидные агенты по настоящему изобретению включают один или несколько бициклических нуклеозидов, содержащих 4'-2' мостик. Примеры таких бициклических нуклеозидов, соединенных 4'-2' мостиком, 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 обозначаемый как «ограниченный этил» или «cEt») и 4'-CH(CH2OCH3)-O-2' (и его 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, патентную публикацию 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). Содержание каждого из вышеперечисленных включено в настоящий документ посредством ссылки на представленные в нем способы. Типовые патенты США, в которых описано получение закрытых нуклеиновых кислот, включают, но не ограничены ими, следующие: патенты США №№ 6,268,490; 6,670,461; 6,794,499; 6,998,484; 7,053,207; 7,084,125; 7,399,845 и 8,314,227, каждый из которых полностью включен в настоящее описание посредством ссылки. Примеры LNA включают, но не ограничены ими, 2',4'-C метиленбициклонуклеотид (см., например, Wengel *et al.,* Международную публикация PCT 5 № WO 00/66604 и WO 99/14226).

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

Агент РНКи по настоящему изобретению также может быть модифицирован для включения одного или нескольких ограниченных этиловых нуклеотидов. Используемый в настоящем документе термин «ограниченный этиловый нуклеотид» или «cEt» представляет собой закрытую нуклеиновую кислоту, содержащую группу бициклического сахара, включающую мостик 4'-CH(CH3)-O-2'. В некоторых вариантах осуществления, ограниченный этиловый нуклеотид находится в S-конформации, именуемой в настоящем документе «S-cEt».

Агент РНКи по настоящему изобретению может также включать один или несколько «конформационно ограниченных нуклеотидов» («CRN»). CRN представляют собой аналоги нуклеотидов с линкером, соединяющим C2' и C4' атомы углерода рибозы или C3 и C5' атомы углерода рибозы. CRN фиксирует 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 отклонению от плоскости 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, содержание каждой из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки на представленные в них способы.

В некоторых вариантах осуществления, агент РНКи по настоящему изобретению содержит один или несколько мономеров, которые представляют собой нуклеотиды UNA (открытой нуклеиновой кислоты). UNA представляет собой открытую ациклическую нуклеиновую кислоту, в которой любая из связей сахара была удалена, образуя открытый «сахарный» остаток. В одном примере, UNA также включает мономер с удаленными связями между C1'-C4' (т.е. ковалентная связь углерод-кислород-углерод между атомами углерода C1' и C4'). В другом примере, связь C2'-C3' (т.е. ковалентная связь углерод-углерод между атомами углерода C2' и C3') сахара была удалена (см. *Nuc. Acids Symp. Series,* 52, 133-134 (2008) and Fluiter et al., *Mol. Biosyst.,* 2009, 10, 1039).

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, содержание каждой из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки на представленные в них способы.

В других вариантах осуществления, агенты иРНК включают один или несколько (*например,* примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) G-фиксирующих нуклеотидов. G-фиксирующий нуклеотид представляет собой модифицированный аналог цитозина, в котором модификации придают способность связывать водородными связями обе поверхности Уотсона-Крика и Хугстина комплементарного гуанина внутри дуплекса, см., например, Lin and Matteucci, 1998, *J. Am. Chem. Soc.,* 120, 8531-8532. Замена одного G-фикксирующего аналога в олигонуклеотиде может привести к существенному повышению спиральной термостабильности и различению ошибочного спаривания при гибридизации с комплементарными олигонуклеотидами. Включение таких нуклеотидов в молекулы иРНК

может привести к повышенной аффинности и специфичности к мишеням нуклеиновых кислот, комплементарным последовательностям или матричным цепям.

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'-O-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 публикации PCT № WO 2011/005861.

Другие модификации агента РНКи по настоящему изобретению 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 патенте США 2012/0157511, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки на представленные в нем способы.

Мотивы иРНК

В некоторых аспектах описания, агенты двухцепочечной РНКи по описанию включают агенты с химическими модификациями, как описано, например, в WO 2013/075035, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки для представленных в ней способов. Как показано в настоящем документе и в WO 2013/075035, превосходный результат может быть получен путем введения одного или нескольких мотивов трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов в смысловую цепь или антисмысловую цепь агента РНКи, в частности, в сайт расщепления или вблизи него. 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 липофильной группой или лигандом, *например,* группой или 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.

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

5’ np-Na-(X X X)i-Nb-Y Y Y -Nb-(Z Z Z)j-Na-nq 3’ (I)

в которой:

каждый из i и j независимо равен 0 или 1;

каждый из p и q независимо равен 0-6;

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

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

каждый np и nq независимо представляет 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. В некоторых вариантах осуществления, YYY представляет собой все 2'-F модифицированные нуклеотиды.

В одном варианте осуществления, Na и/или Nb содержат модификации чередующегося паттерна.

В некоторых вариантах 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 некоторых вариантах 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' np-Na-YYY-Nb-ZZZ-Na-nq 3' (Ib);

5' np-Na-XXX-Nb-YYY-Na-nq 3' (Ic); или

5' np-Na-XXX-Nb-YYY-Nb-ZZZ-Na-nq 3' (Id).

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

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

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

Каждый из X, Y и Z 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 некоторых вариантах осуществления, последовательность антисмысловой цепи РНКи может быть представлена формулой (II):

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

в которой:

каждый из k и l независимо равен 0 или 1;

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

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

каждый Nb' 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 одну из трех идентичных модификаций трех непрерывных нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, N_a' и/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. В некоторых вариантах осуществления, мотив Y'Y'Y' находится в положениях 11, 12, 13.

В некоторых вариантах 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), Nb′ представляет собой олигонуклеотидную последовательность, включающую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый Na' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Когда антисмысловая цепь представлена формулой (IId), каждый Nb' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый Na' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, Nb равен 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' np'-Na'-Y'Y'Y'-Na'-nq' 3' (Ia).

Когда антисмысловая цепь представлена формулой (IIa), каждый Na' 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 некоторых вариантах 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 некоторых вариантах 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 и 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 некоторых вариантах 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 некоторых вариантах 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, 0-5, 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.

Каждый из X, Y и Z в формулах (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId) может быть одинаковым или отличаться друг от друга.

Когда агент РНКи представлен формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), по меньшей мере, один из нуклеотидов Y может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов Y'. Альтернативно, по меньшей мере, два нуклеотида Y образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Y'; или все три нуклеотида Y образуют пары оснований с соответствующим Y' нуклеотиды.

Когда агент РНКи представлен формулой (IIIb) или (IIId), по меньшей мере, один из нуклеотидов Z может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов Z'. Альтернативно, по меньшей мере, два нуклеотида Z образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Z'; или все три нуклеотида Z образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Z'.

Когда агент РНКи представлен формулой (IIIc) или (IIId), по меньшей мере, один из нуклеотидов X может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов X'. Альтернативно, по меньшей мере, два нуклеотида X образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами X'; или все три нуклеотида X образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами X'.

В некоторых вариантах осуществления, модификация нуклеотида Y отличается от модификации нуклеотида Y', модификация нуклеотида Z отличается от модификации нуклеотида Z', и/или модификация нуклеотида X отличается от модификации нуклеотида

X'.

В некоторых вариантах осуществления, когда агент РНКи представлен формулой (IIId), модификации Na представляют собой 2ʻ-O-метильные или 2-ʻфтор модификации. В некоторых вариантах осуществления, когда агент РНКи представлен формулой (IIId), модификации Na представляют собой 2ʻ-O-метильные или 2-ʻфтор модификации, и np' >0, и, по меньшей мере, один np' связан с соседним нуклеотидом через фосфортиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления, когда агент РНКи представлен формулой (IIId), модификации Na представляют собой 2ʻ-O-метильные или 2-ʻфтор модификации, np' >0, и, по меньшей мере, один np' связан с соседним нуклеотид через фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь конъюгирована с одной или несколькими группами или лигандами (*например*, одной или несколькими липофильными группами, необязательно, одной или несколькими C16 группами или одной или несколькими GalNAc группами), присоединенными через двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер. В некоторых вариантах осуществления, когда агент РНКи представлен формулой (IIId), модификации Na представляют собой 2ʻ-O-метильные или 2-ʻфтор модификации, np' >0, и, по меньшей мере, один np' связан с соседним нуклеотидом через фосфоротиоатную связь, смысловая цепь содержит, по меньшей мере, одну фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь конъюгирована с одной или несколькими группами или лигандами (*например*, одной или несколькими липофильными группами, необязательно, одной или несколькими C16 группами или одной или несколькими GalNAc группами), присоединенными через двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер.

В одном варианте осуществления, когда агент РНКи представлен формулой (IIIa), модификации Na представляют собой 2ʻ-O-метильные или 2-ʻфтор модификации, np' >0, и, по меньшей мере, один np' связан с соседним нуклеотидом *через* фосфоротиоатную связь, смысловая цепь содержит, по меньшей мере, одну фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь конъюгирована с одной или несколькими группами или лигандами (*например*, одной или несколькими липофильными группами, необязательно, одной или несколькими C16 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 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; и US 7858769, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления, агенты РНКи по описанию могут включать GalNAc лиганды.

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 сахар рибозы субъединицы, упоминается в настоящем документе как субъединица модификации замены рибозы (RRMS). Циклический носитель может представлять собой карбоциклическую кольцевую систему, *т.е.* все атомы кольца представляют собой атомы углерода, или гетероциклическую кольцевую систему, *т.е.* один или несколько 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 документе, 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. В некоторых вариантах осуществления, 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 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20. Эти агенты могут дополнительно содержать лиганд. Лиганд может быть присоединен к смысловой цепи, антисмысловой цепи или обеим цепям, на 3'-конце, 5'-конце или на обоих концах. Например, лиганд может быть конъюгирован со смысловой цепью, в частности, с 3'-концом смысловой цепи.

Конъюгаты иРНК

Агенты иРНК, раскрытые в настоящем документе, могут быть в форме конъюгатов. Конъюгат может быть присоединен в любом подходящем месте молекулы иРНК, *например,* на 3'-конце или 5'-конце смысловой или антисмысловой цепи. Конъюгаты необязательно присоединяют через линкер.

В некоторых вариантах осуществления, агент иРНК, описанный в настоящем документе, химически связан с одним или несколькими лигандами, группами или конъюгатами, которые могут придавать функциональность, *например,* путем воздействия (*например,* усиления) на активность, клеточное распределение или поглощение иРНК клетками. Такие фрагменты включают, но не ограничены ими, липидные фрагменты, такие как холестериновый фрагмент (Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acid. Sci. USA,* 1989, 86: 6553-6556), холевую кислоту (Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Let.,* 1994, 4:1053-1060), тиоэфир, *например* берил-S-тритилтиол (Manoharan *et al.*, *Ann. NY 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-O-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 адамантануксусную кислоту (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.,* 1995, 36:3651-3654), пальмитильную группу (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta,* 1995, 1264:229-237) или октадециламиновую или гексиламинокарбонилоксихолестериновую группу (Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* 1996, 277:923-937).

В некоторых вариантах осуществления, лиганд изменяет распределение, таргетирование или продолжительность жизни агента иРНК, 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,* человеческий сывороточный альбумин (HSA), липопротеин низкой плотности (LDL) или глобулин); углевод (*например,* декстран, пуллулан, хитин, хитозан, инулин, циклодекстрин или гиалуроновую кислоту); или липид. Лиганд также может быть рекомбинантной или синтетической молекулой, такой как синтетический полимер, *например,* синтетическая полиаминокислота. Примеры полиаминокислот включают полиаминокислоту, которая представляет собой полилизин (PLL), поли-L-аспарагиновую кислоту, поли-L-глутаминовую кислоту, сополимер стирола и малеинового ангидрида, сополимер поли(L-лактида и 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-ацетилглукозаминманнозу, поливалентную фукозу, гликозилированные полиаминокислоты, поливалентную галактозу, трансферрин, бисфосфонат, полиглутамат, полиаспартат, липид, холестерин, стероид, желчную кислоту, фолат, витамин B12, биотин или пептид RGD или миметик пептида RGD.

Другие примеры лигандов включают красители, интеркалирующие агенты

(*например,* акридины), поперечно-сшивающие агенты (*например,* псорален, митомицин С), порфирины (TPPC4, тексафирин, сапфирин), полициклические ароматические углеводороды (*например,* феназин, дигидрофеназин), искусственные эндонуклеазы (*например,* ЭДТК), липофильные молекулы, *например,* холестерин, холевую кислоту, адамантануксусную кислоту, 1-пиренмасляную кислоту, дигидротестостерон, 1,3-бис-О(гексадецил)глицерин, геранилоксигексильную группу, гексадецилглицерин, борнеол, ментол, 1,3-пропандиол, гептадецильную группу, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, О3-(олеоил)литохолевую кислоту, О3-(олеоил)холеновую кислоту, диметокситритил или феноксазин) и пептидные конъюгаты (*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/абсорбцию (*например,* аспирин, витамин Е, фолиевую кислоту), синтетические рибонуклеазы (*например,* имидазол, бисимидазол, гистамин, имидазольные кластеры, акридин-имидазольные конъюгаты, Eu3+-комплексы тетраазамакроциклов), динитрофенил, HRP или AP.

Лиганды могут быть белками, *например,* гликопротеинами, или пептидами, *например,* молекулами, обладающими специфическим сродством к ко-лиганду, или антителами, *например,* антителом, которое связывается с определенным типом клеток, таким как нейрон. 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, N-ацетилглюкозамин, поливалентную маннозу 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 агента иРНК клеткой, например, путем разрушения цитоскелета клетки, *например,* путем разрушения клеточных микротрубочек, микрофиламентов и/или промежуточных филаментов. Лекарственным средством может быть, например, таксон, винкристин, винбластин, цитохалазин, нокодазол, джаплакинолид, латрункулин А, фаллоидин, свинголид А, инданоцин или миосервин.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд, присоединенный к иРНК, как описано в настоящем документе, действует как фармакокинетический модулятор (модулятор ФК). Модуляторы ФК включают липофилы, желчные кислоты, стероиды, аналоги фосфолипидов, пептиды, агенты, связывающие белок, ПЭГ, 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 Е, биотин и *т.д.* Также известно, что олигонуклеотиды, содержащие ряд фосфоротиоатных связей, связываются с белком сыворотки, таким образом, короткие олигонуклеотиды, *например,*

олигонуклеотиды примерно из 5 оснований, 10 оснований, 15 оснований или 20 оснований, содержащие несколько фосфоротиоатных связей в остове, также применимы в настоящем описании 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 документе.

Конъюгированные с лигандом олигонуклеотиды по описанию могут быть синтезированы с использованием олигонуклеотида, который несет боковую реакционноспособную 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 лиганд-конъюгированных олигонуклеотидах, и лиганд-молекуле, несущей сиквенс-специфические связанные нуклеозиды по настоящему изобретению, олигонуклеотиды и олигонуклеозиды могут быть собраны на подходящем ДНК синтезаторе с использованием стандартных нуклеотидных или нуклеозидных предшественников, или нуклеотидных или нуклеозидных конъюгированных предшественников, которые уже несут связывающую группу, лиганд-нуклеотид или нуклеозид-конъюгированные предшественники, которые уже несут молекулу лиганда, или строительные блоки, несущие не 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 олигонуклеотида, конъюгированного с лигандом. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды или связанные нуклеозиды по настоящему описанию 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. *Липофильные группы*

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа представляет собой алифатическое, циклическое, такое как алициклическое, или полициклическое, такое как

полиалициклическое соединение, такое как стероид (*например,* стерин) или линейный или разветвленный алифатический углеводород. Липофильная группа обычно может включать углеводородную цепь, которая может быть циклической или ациклической. Углеводородная цепь может содержать различные заместители или один или несколько гетероатомов, таких как атом кислорода или азота. Такие липофильные алифатические группы включают, без ограничения, насыщенный или ненасыщенный C_4-C_{30} углеводород (*например*, C_6-C_{18} углеводород), насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты, парафины (*например,* сложные эфиры одноатомных спиртов жирных кислот и диамидов жирных кислот), терпены (*например,* C_{10} терпены, C_{15} сесквитерпены, C_{20} дитерпены, C_{30} тритерпены и C_{40} тетратерпены) и другие полиалициклические углеводороды. Например, липофильная группа может содержать C_4-C_{30} углеводородную цепь (*например,* C_4-C_{30} алкил или алкенил). В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную C_6-C_{18} углеводородную цепь (*например,* линейный C_6-C_{18} алкил или алкенил). В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную C16 углеводородную цепь (*например,* линейный C16 алкил или алкенил).

Липофильная группа может быть присоединен к агенту РНКи любым способом, известным в данной области техники, включая функциональную группу, уже присутствующую в липофильной группе или введенную в агент РНКи, такую как гидроксигруппа (*например,* -CO-CH_2-OH). Функциональные группы, уже присутствующие в липофильной группе или введенные в агент РНКи, включают, но не ограничены ими, гидроксил, амин, карбоновую кислоту, сульфонат, фосфат, тиол, азид и алкин.

Конъюгация агента РНКи и липофильной группы может происходить, например, посредством образования эфирной или карбоксильной или карбамоилэфирной связи между гидроксильной и алкильной группой R-, алканоильной группой RCO- или замещенной карбамоильной группой RNHCO-. Алкильная группа R может быть циклической (*например,* циклогексил) или ациклической (*например,* с прямой или разветвленной цепью, насыщенной или ненасыщенной). Алкильная группа R может представлять собой бутильную, пентильную, гексильную, гептильную, октильную, нонильную, децильную, ундецильную, додецильную, тридецильную, тетрадецильную, пентадецильную, гексадецильную, гептадецильную или октадецильную группу или подобные.

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа конъюгирована с агентом двухцепочечной РНКи через линкер, содержащий эфирную, тиоэфирную, мочевинную, карбонатную, аминовую, амидную, малеимидтиоэфирную, дисульфидную, фосфодиэфирную, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции (*например,* триазол из азид-алкинового циклоприсоединения) или карбамат.

В других вариантах осуществления, липофильная группа представляет собой стероид, такой как стерин. Стероиды представляют собой полициклические соединения, содержащие кольцевую систему пергидро-1,2-циклопентанофенантрен. Стероиды включают, без ограничения, желчные кислоты (*например,* холевую кислоту,

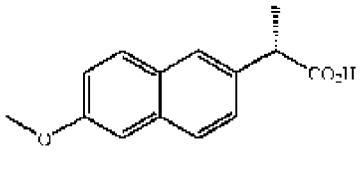
дезоксихолевую кислоту и дегидрохолевую кислоту), кортизон, дигоксигенин, тестостерон, холестерин и катионные стероиды, такие как кортизон. «Производное холестерина» относится к соединению, полученному из холестерина, например, путем замены, добавления или удаления заместителей.

В других вариантах осуществления, липофильная группа представляет собой ароматическую группу. В этом контексте, термин «ароматический» в широком смысле относится к моно- и полиароматическим углеводородам. Ароматические группы включают, без ограничения, C_6-C_{14} арильные группы, содержащие от одного до трех ароматических колец, которые могут быть необязательно замещены; «аралкильные» или «арилалкильные» группы, содержащие арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, любая из которых может быть независимо необязательно замещена или не замещена; и «гетероарильные» группы. Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» относится к группам, имеющим 5-14 атомов в кольце, например, 5, 6, 9 или 10 атомов в кольце; имеющим 6, 10 или 14 π электронов, общих в циклическом массиве, и имеющим, в дополнение к атомам углерода, от одного до примерно трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота (N), кислорода (O) и серы (S).

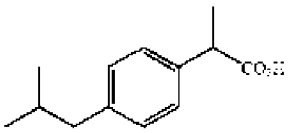
Используемый в настоящем документе термин «замещенная» алкильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа представляет собой группу, содержащую от одного до примерно четырех, от одного до примерно трех или один или два не водородных заместителя. Подходящие заместители включают, без ограничения, галогеновую, гидрокси, нитро, галогеналкильную, алкильную, алкарильную, арильную, аралкильную, алкокси, арилокси, амино, ациламино, алкилкарбамоильную, арилкарбамоильную, аминоалкильную, алкоксикарбонильную, карбокси, гидроксиалкильную, алкансульфонильную, аренсульфонильную, алкансульфонамидо, аренсульфонамидо, аралкилсульфонамидо, алкилкарбонильную, ацилокси, циано и уреидогруппу.

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа представляет собой аралкильную группу, *например,* 2-арилпропаноильную группу. Структурные особенности аралкильной группы выбирают таким образом, чтобы липофильная группа связывался по меньшей мере, с одним белком in vivo. В некоторых вариантах осуществления, структурные особенности аралкильной группы выбраны таким образом, чтобы липофильная группа связывалась с сывороточными, сосудистыми или клеточными белками. В некоторых вариантах осуществления, структурные особенности аралкильной группы способствуют связыванию с альбумином, иммуноглобулином, липопротеином, α-2-макроглубулином или α-1-гликопротеином.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд представляет собой напроксен или структурное производное напроксена. Способы синтеза напроксена можно найти в патенте США № 3,904,682 и патенте США № 4,009,197, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Напроксен имеет химическое название (S)-6-метокси-α-метил-2-нафталинуксусная кислота и имеет структуру



В некоторых вариантах осуществления, лиганд представляет собой ибупрофен или структурное производное ибупрофена. Методы синтеза ибупрофена можно найти в US3,228,831, который включен в настоящий документ посредством ссылки на представленные в нем способы. Структура ибупрофена представляет собой



Дополнительные типовые аралкильные группы показаны в патенте US7,626,014, который включен в настоящий документ посредством ссылки для представленных в нем способов.

В других вариантах осуществления, подходящие липофильные группы включают липид, холестерин, ретиноевую кислоту, холевую кислоту, адамантануксусную кислоту, 1-пиренмасляную кислоту, дигидротестостерон, 1,3-бис-O(гексадецил)глицерин, геранилоксигексан, гексадецилглицерин, борнеол, ментол, 1,3-пропандиол, гептадецильную группу, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, O3-(олеоил)литохолевую кислоту, O3-(олеоил)холеновую кислоту, ибупрофен, напроксен, диметокситритил или феноксазин.

В некоторых вариантах осуществления, в агент двухцепочечной РНКи может быть включено более одной липофильной группы, особенно когда липофильная группа имеет низкую липофильность или гидрофобность. В некоторых вариантах осуществления, две или несколько липофильных групп включены в одну и ту же цепь агента двухцепочечной РНКи. В некоторых вариантах осуществления, каждая цепь агента двухцепочечной РНКи включает одну или несколько липофильных групп. В некоторых вариантах осуществления, две или несколько липофильных групп включены в одно и то же положение (т.е. одно и то же нуклеооснование, одну и ту же сахарную группу или одну и ту же межнуклеозидную связь) агента двухцепочечной РНКи. Это может быть достигнуто, *например,* конъюгированием двух или нескольких липофильных групп через носитель, или конъюгированием двух или нескольких липофильных групп с помощью разветвленного линкера, или конъюгированием двух или нескольких липофильных групп с помощью одного или нескольких линкеров, с одним или несколькими линкерами, последовательно связывающими липофильные группы.

Липофильная группа может быть конъюгирована с агентом РНКи посредством прямого присоединения к рибосахару агента РНКи. Альтернативно, липофильная группа может быть конъюгирована с двухцепочечным агентом РНКи через линкер или носитель.

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа может быть конъюгирована с агентом РНКи через один или несколько линкеров (связей).

В некоторых вариантах осуществления, липофильная группа конъюгирована с агентом двухцепочечной РНКи через линкер, содержащий эфирную, тиоэфирную, мочевинную, карбонатную, аминовую, амидную, малеимид-тиоэфирную, дисульфидную, фосфодиэфирную, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции (*например,* триазол из азид-алкинового циклоприсоединения) или карбамат.

B. Липидные конъюгаты

В некоторых вариантах осуществления, лиганд 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 сосудистое распределение конъюгата в ткани-мишени. Например, тканью-мишенью может быть центральная нервная система (ЦНС), например, головной мозг и/или позвоночник, например ганглий задних корешков. Другие молекулы, которые могут связывать HSA, также могут быть использованы в качестве лигандов. Например, можно использовать непроксин 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 и/или (c) можно использовать для регулирования связывания с белком сыворотки, *например,* HSA.

Лиганд на основе липидов 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 конъюгата на почки.

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 липида 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 других вариантах осуществления, лиганд представляет собой группу, *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 липопротеин низкой плотности (LDL).

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 документе олигопептидомиметик) представляет собой молекулу, способную складываться в определенную трехмерную структуру, подобную существующему в природе пептиду. Присоединение пептидов и пептидомиметиков к агентам иРНК может влиять на фармакокинетическое распределение иРНК, например, за счет усиления клеточного распознавания и абсорбции. Пептидная или пептидомиметическая группа может иметь длину примерно 5-50 аминокислот, *например,* длину примерно 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: 3699). Аналог RFGF (*например,* аминокислотная последовательность AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 3700)), 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: 3701)) и белка *Drosophila Antennapedia* (RQIKIWFQNRMKWKK (SEQ ID NO: 3702)) 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 примерно 5 аминокислот до примерно 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 агентом иРНК 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 иРНК к опухолевой клетке, экспрессирующей $\alpha_V\beta_3$ (Haubner *et al.*, *Jour. Nucl. Med.,* 42:326-336, 2001).

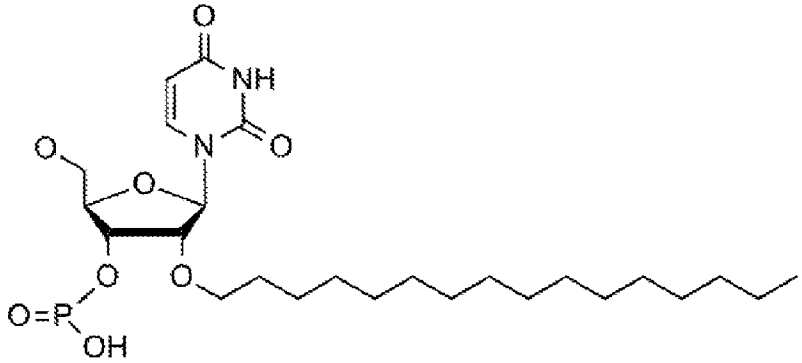
«Пептид для проникновения в клетку» способен проникать в клетку, *например,* в микробную клетку, такую как бактериальная или грибковая клетка, или в клетку млекопитающего, такую как клетка человека. Пептид для проникновения в микробную клетку может представлять собой, например, α-спиральный линейный 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).

Углеводные конъюгаты и лиганды

В некоторых вариантах осуществления, композиций и способов по описанию, иРНК дополнительно содержит углевод. иРНК, конъюгированные с углеводами, выгодны для доставки нуклеиновых кислот *in vivo,* а также композиций, подходящих для терапевтического применения *in vivo,* как описано в настоящем документе. Используемый в настоящем документе 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 примерно 4, 5, 6, 7, 8 или 9 моносахаридных единиц) и полисахариды, такие как крахмалы, гликоген, целлюлоза и полисахаридные камеди. Конкретные моносахариды включают сахара C5 и выше (*например,* C5, C6, C7 или C8); ди- и трисахариды включают сахара, имеющие две или три моносахаридные единицы (*например,* C5, C6, C7 или C8).

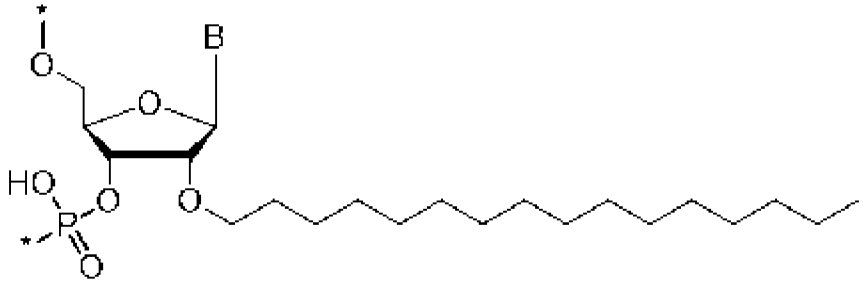
В некоторых вариантах осуществления, композиции и способы согласно настоящему изобретению включают лиганд C16. В типовых вариантах осуществления, лиганд C16 по настоящему изобретению имеет следующую структуру (проиллюстрировано в настоящем документе ниже для урацилового основания, однако присоединение лиганда C16 предполагается для нуклеотида, представляющего любое основание (C, G, A и т. д.) или обладающего любым другая модификация, как представлено в настоящем документе, при условии, что 2'-рибо присоединение сохранено) и присоединяется в 2'-рибо положении внутри остатка, который модифицирован таким образом:



Химическая формула: $C_{25}H_{43}N_2O_8P$
Точная масса: 530.2757
Молекулярная масса: 530.5913

Как показано выше, остаток, модифицированный лигандом C16, представляет собой алкил с прямой цепью в положении 2'-рибо типового остатка (в настоящем документе, урацила), который модифицирован таким образом.

В типовых вариантах осуществления, лиганд C16 по настоящему изобретению может быть конъюгирован с остатком рибонуклеотида в соответствии со следующей структурой: обладающий любой другой модификацией, представленной в настоящем документе, при условии сохранения 2'-рибо присоединения) и присоединен в 2'-рибо положении в остатке, модифицированном таким образом:

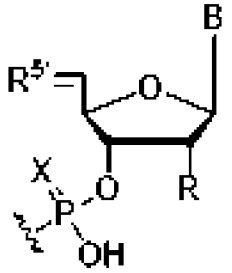


где * обозначает связь с соседним нуклеотидом, и B представляет собой нуклеооснование или аналог нуклеооснования, например, где B представляет собой аденин, гуанин, цитозин, тимин или урацил.

В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат агента РНКи по настоящему изобретению дополнительно содержит один или несколько дополнительных лигандов, как описано выше, таких как, но не ограничиваясь ими, модулятор ФК или проникающий в клетку пептид.

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

В некоторых вариантах осуществления, композиции и способы по описанию включают 5'-винилфосфонатную (VP) модификацию агента РНКи, как описано в настоящем документе. В типовых вариантах осуществления, модифицированный 5'-винилфосфонатом нуклеотид по описанию имеет структуру формулы:



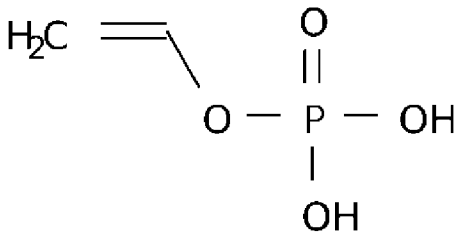
где X представляет собой O или S;

R представляет собой водород, гидрокси, метокси, фтор или C_{1-20} алкокси (например, метокси или н-гексадецилокси);

$R^{5'}$ представляет собой $=C(H)-P(O)(OH)_2$, и двойная связь между углеродом C5' и R5' имеет ориентацию E или Z (например, ориентацию E); и B представляет собой нуклеооснование или модифицированное нуклеооснование, необязательно где B представляет собой аденин, гуанин, цитозин, тимин или урацил. 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.

Модификации винилфосфата также рассматриваются для композиций и способов по

настоящему описанию. Типовая структура винилфосфата представляет собой:

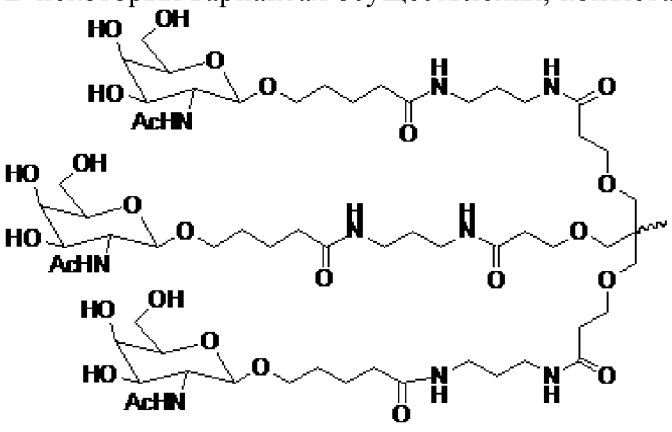


, например, включая предыдущую структуру, где $R^{5'}$ представляет собой =C(H)-OP(O)(OH)$_2$, и двойная связь между углеродом C5' и R5' имеет ориентацию E или Z (например, E ориентацию).

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 настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc служит лигандом, который таргетирует иРНК на конкретные клетки. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc таргетирует иРНК на клетки печени, *например,* служит в качестве лиганда для асиалогликопротеинового рецептора клеток печени (*например,* гепатоцитов).

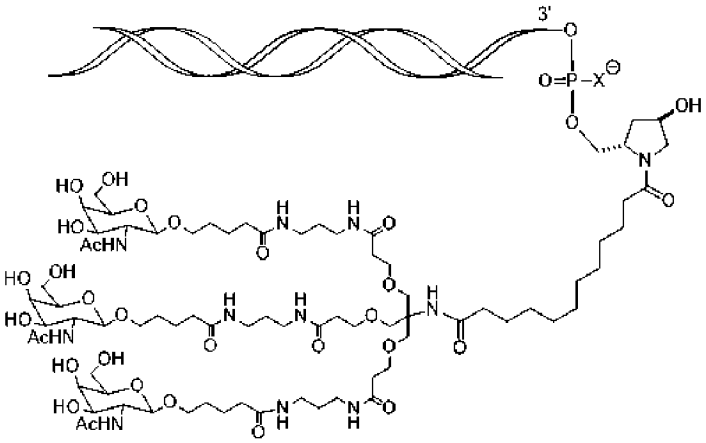
В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат содержит одно или несколько производных GalNAc. Производные GalNAc могут быть присоединены *через* линкер, *например,* двухвалентный или трехвалентный разветвленный линкер. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc конъюгирован с 3'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc конъюгирован с агентом иРНК (*например,* с 3'-концом смысловой цепи) *через* линкер, *например,* линкер, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, конъюгат GalNAc представляет собой

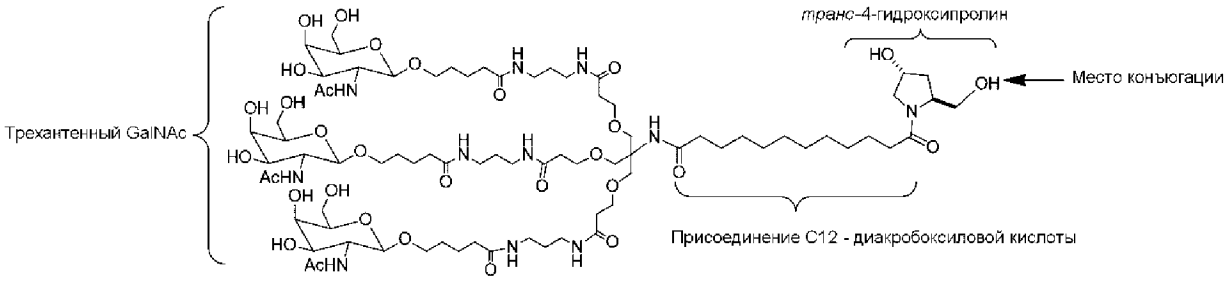


Формула II.

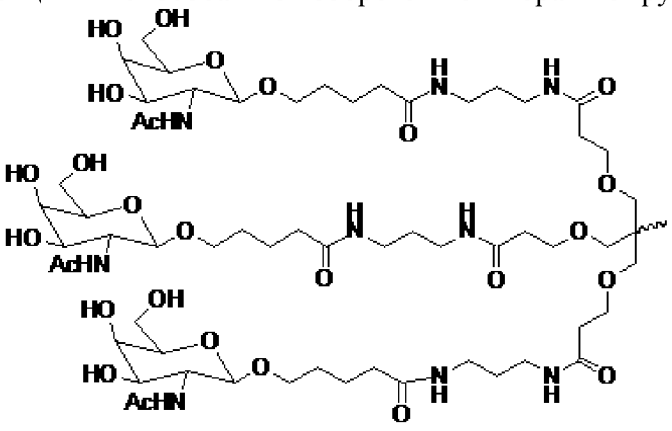
В некоторых вариантах осуществления, агент РНКи присоединен к углеводному конъюгату через линкер, как показано на следующей схеме, где X представляет собой O или S:



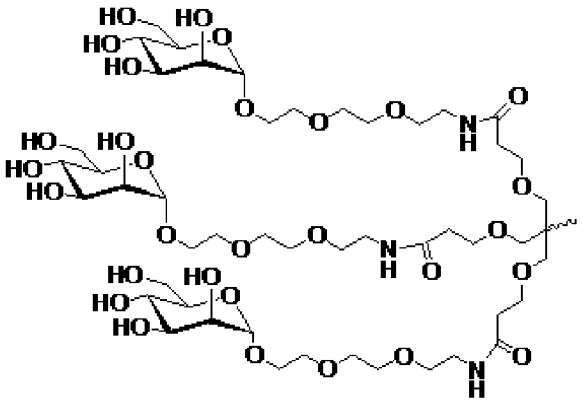
В некоторых вариантах осуществления, агент РНКи конъюгирован с L96, как определено в таблице 1 и показано ниже:



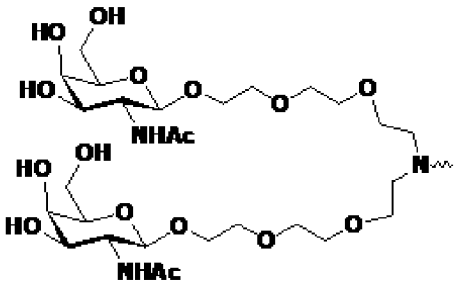
В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат для применения в композициях и способах по изобретению выбран из группы, состоящей из:



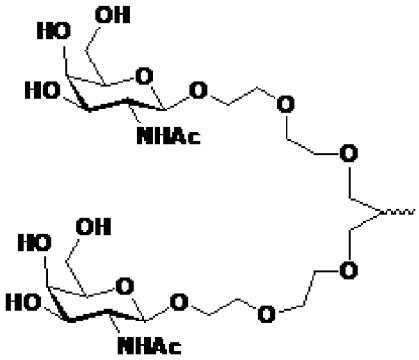
Формула II,



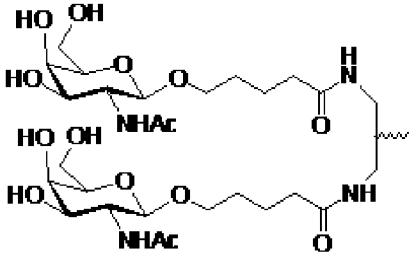
Формула III,



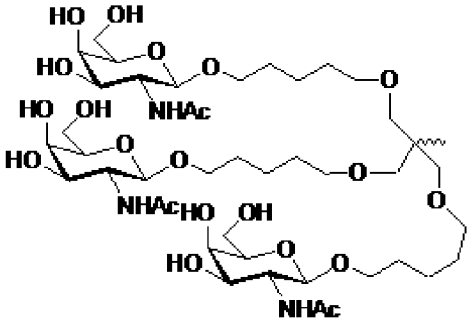
Формула IV,



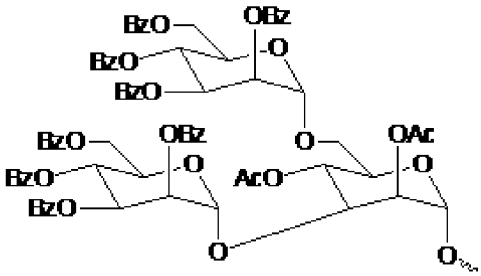
Формула V,



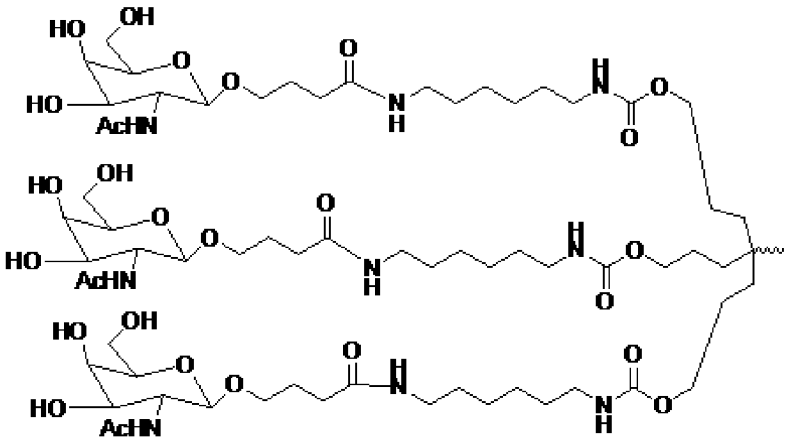
Формула VI,



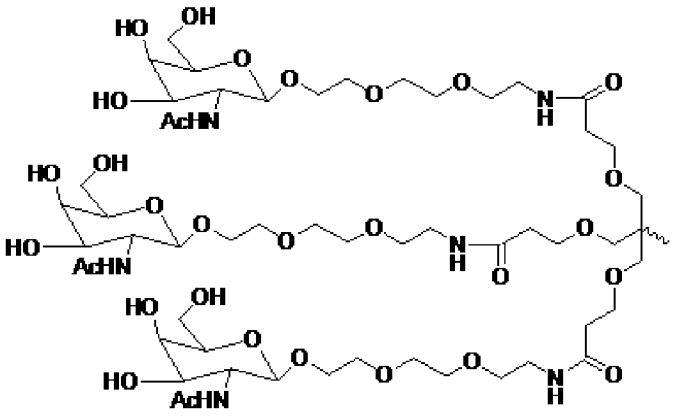
Формула VII,



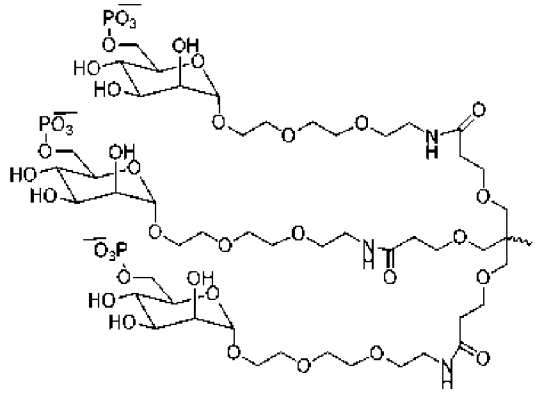
Формула VIII,



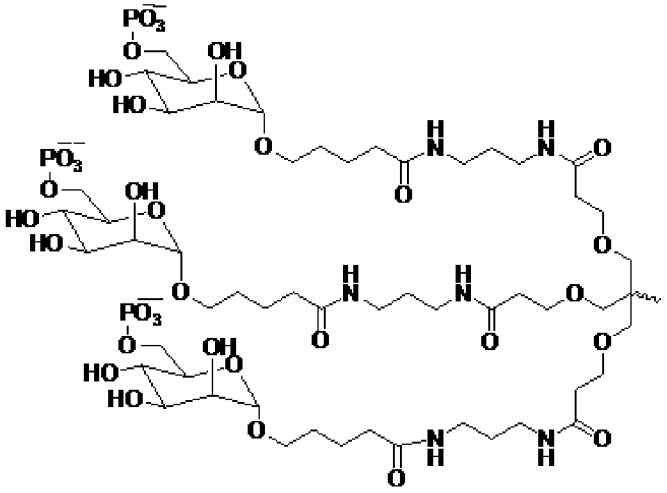
Формула IX,



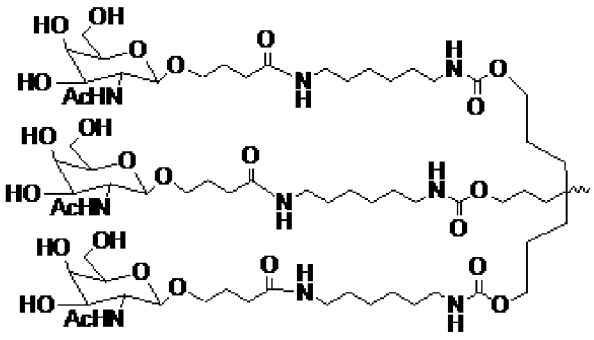
Формула X,



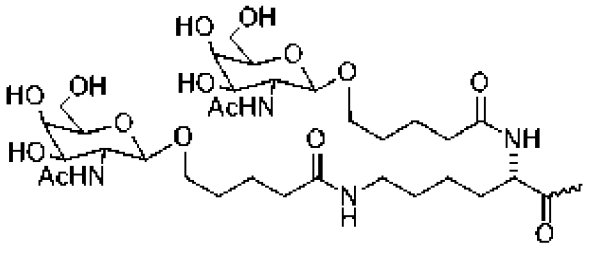
Формула XI,



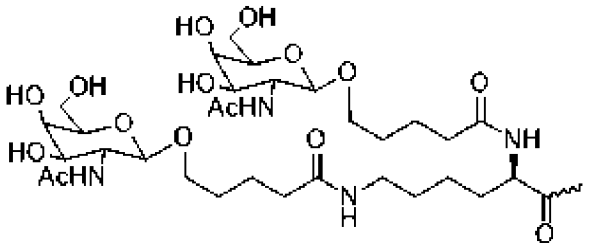
Формула XII,



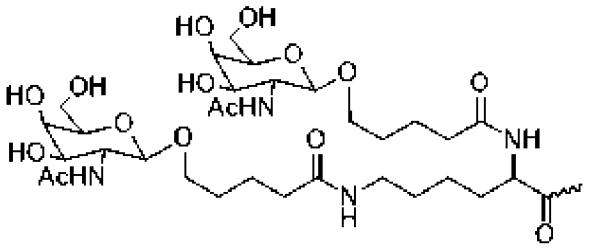
Формула XIII,



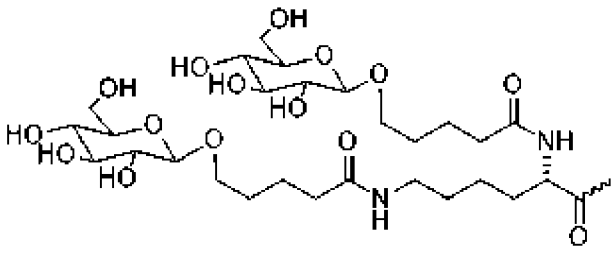
Формула XIV,



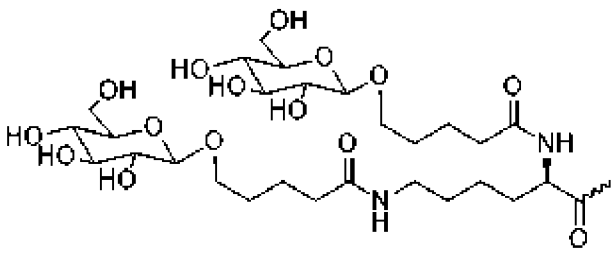
Формула XV,



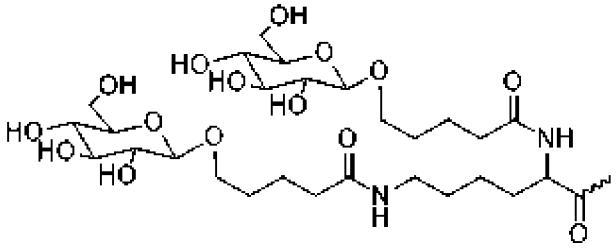
Формула XVI,



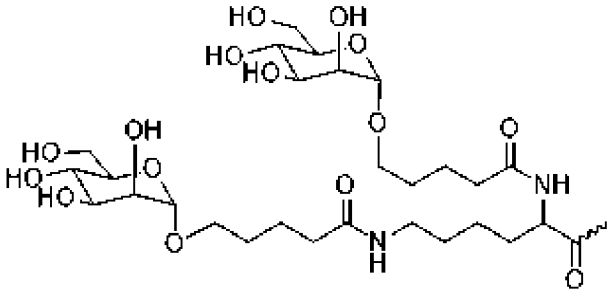
Формула XVII,



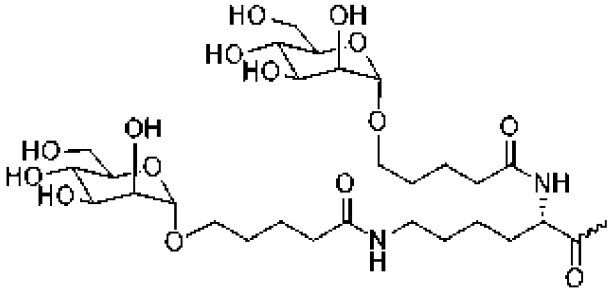
Формула XVIII,



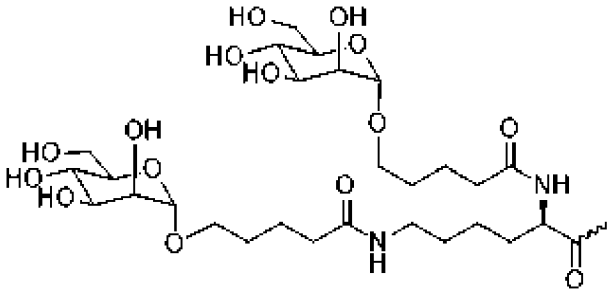
Формула XIX,



Формула XX,

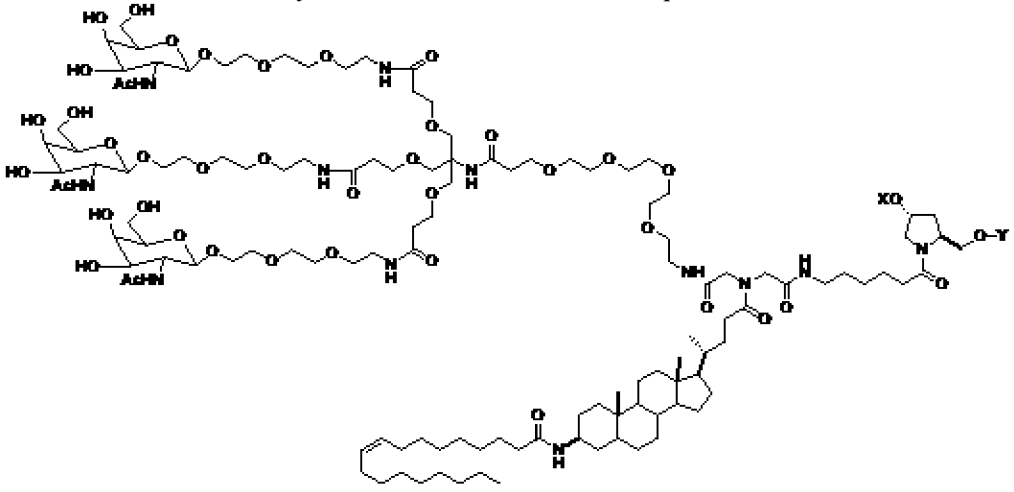


Формула XXI,



Формула XXII.

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



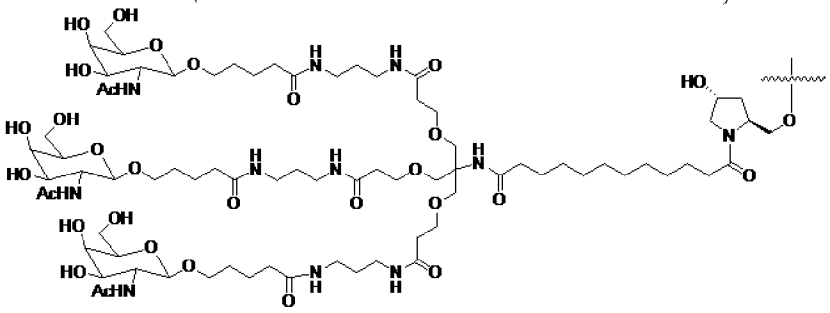
(Формула XXIII),

где один из X или Y представляет собой олигонуклеотид, другой представляет собой

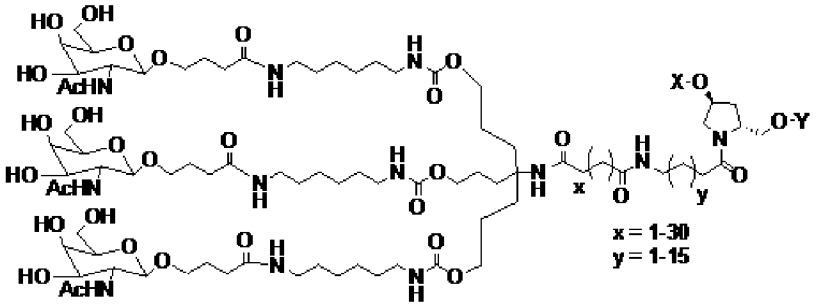
водород.

В некоторых вариантах осуществления, углеводный конъюгат дополнительно содержит один или несколько дополнительных лигандов, как описано выше, таких как, но не ограничиваясь ими, модулятор ФК и/или проникающий в клетку пептид.

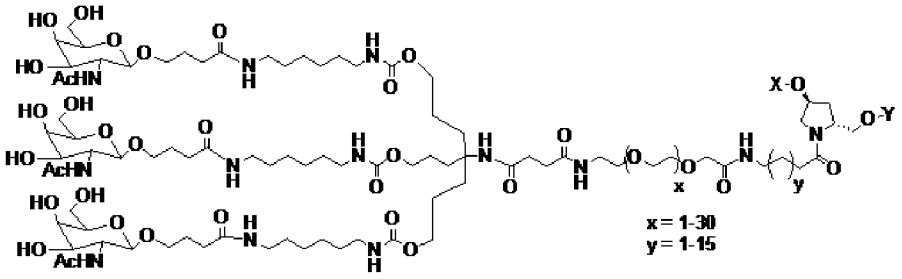
В некоторых вариантах осуществления, иРНК по описанию конъюгирована с углеводом через линкер. Неограничивающие примеры углеводных конъюгатов иРНК с линкерами композиций и способов по описанию включают, но не ограничены ими,



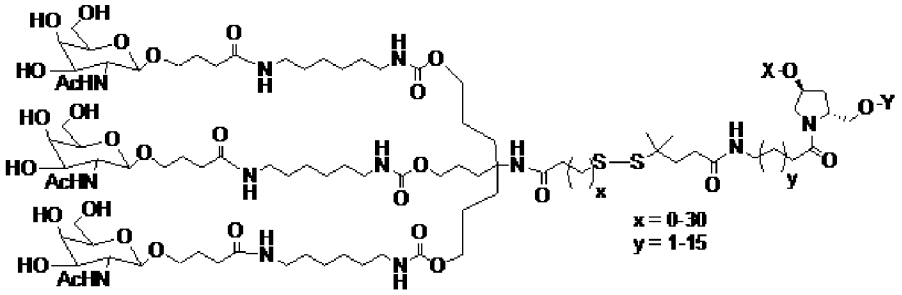
(Формула XXIV),



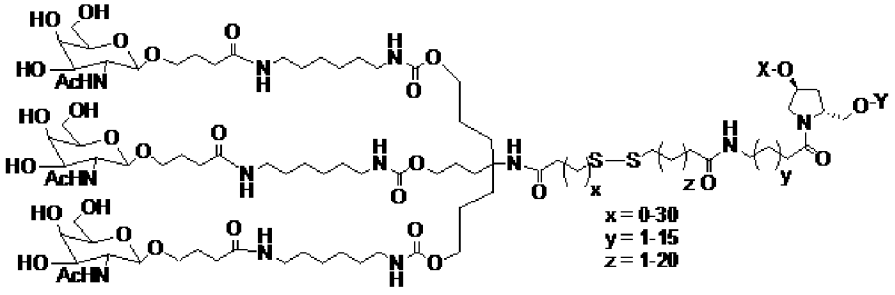
(Формула XXV),



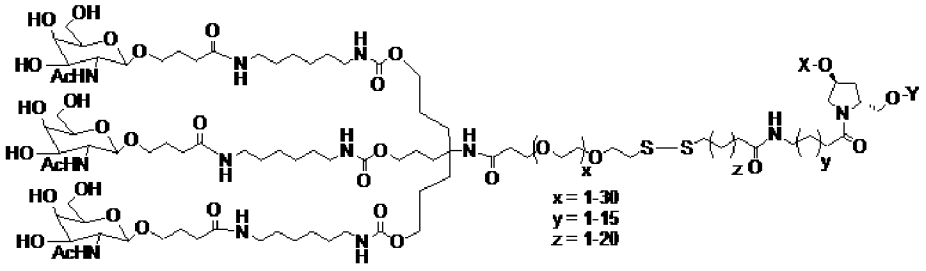
(Формула XXVI),



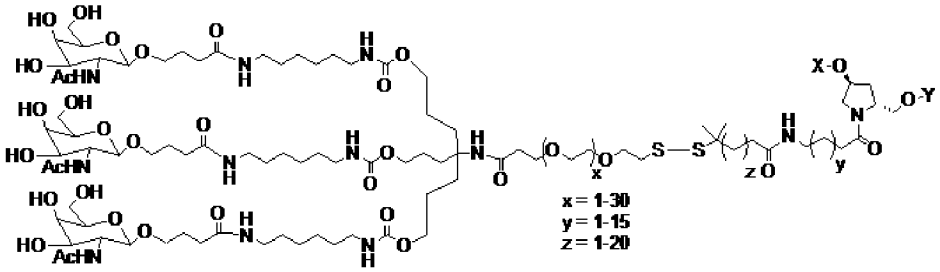
(Формула XXVII),



(Формула XXVIII),



(Формула XXIX) и



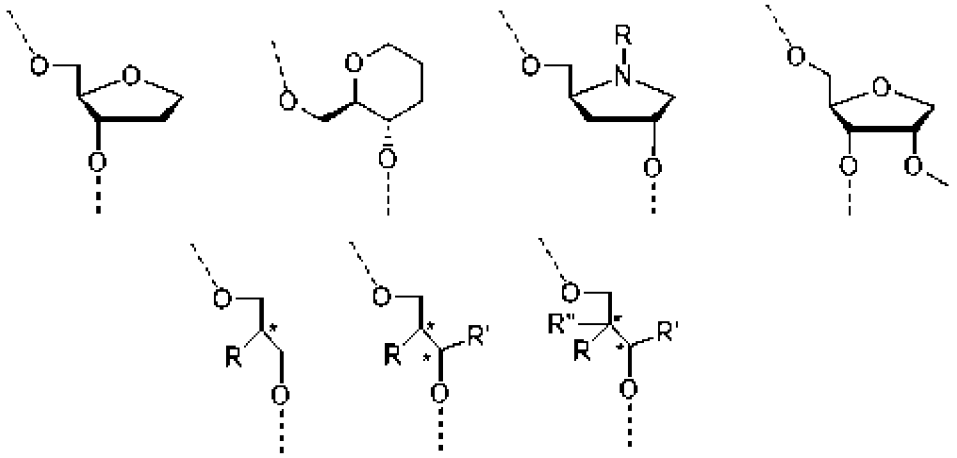
(Формула XXX), где один из X или Y представляет собой олигонуклеотид, другой представляет собой водород.

E. *Термически дестабилизирующие модификации*

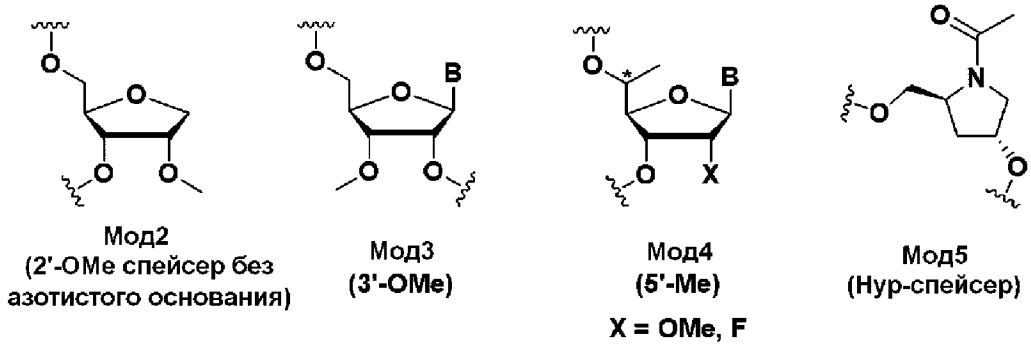
В некоторых вариантах осуществления, молекула дцРНК может быть оптимизирована для РНК интерференции путем включения термически дестабилизирующих модификаций в затравочную область антисмысловой цепи (*т.е.* в положениях 2-9 5'-конца антисмысловой цепи) для уменьшения или ингибирования сайленсинга гена 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 несколько 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:

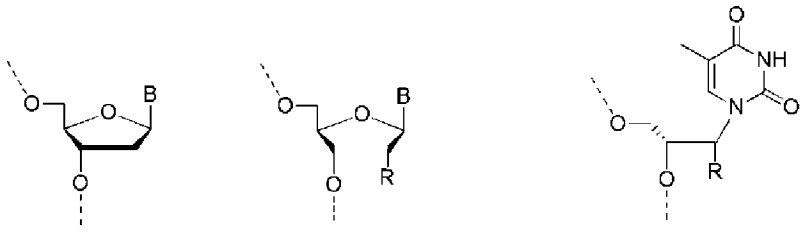


где R=H, Me, Et или OMe; R'=H, Me, Et или OMe; R”=H, Me, Et или OMe



где B представляет собой модифицированное или не модифицированное нуклеооснование.

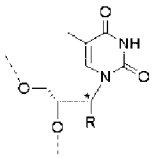
Примеры модификаций сахара включают, но не ограничены ими, следующие:



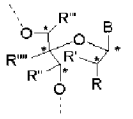
2'-деокси

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

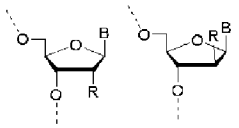
гликольнуклеиновая кислота
R= H, OH, O-алкил



гликольнуклеиновая кислота
R= H, OH, O-алкил



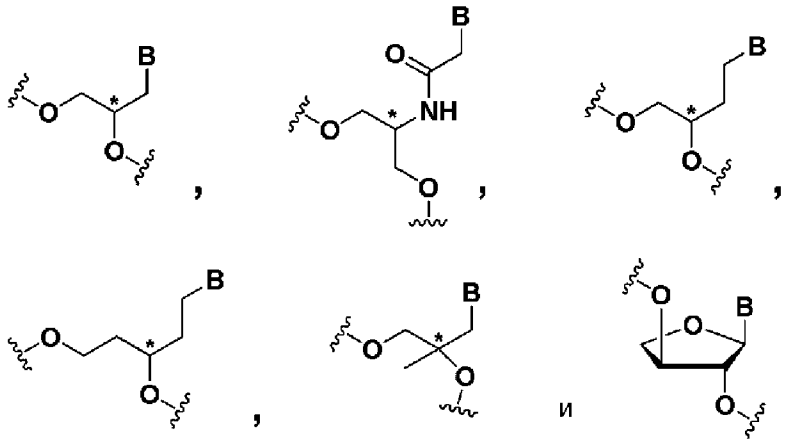
закрытая нуклеиновая кислота
R= H, OH, CH_3, CH_2CH_3,O-алкил,NH_2, NHMe, NMe_2
R' = H, OH, CH_3, CH_2CH_3,O-алкил,NH_2, NHMe, NMe_2
R'' = H, OH, CH_3, CH_2CH_3,O-алкил,NH_2, NHMe, NMe_2
R''' = H, OH, CH_3, CH_2CH_3,O-алкил,NH_2, NHMe, NMe_2
R'''' = H, OH, CH_3, CH_2CH_3,O-алкил,NH_2, NHMe, NMe_2



R = H, метил, этил

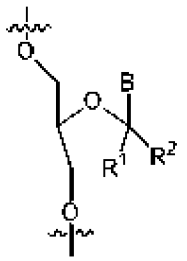
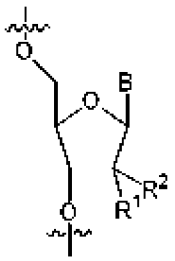
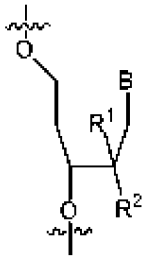
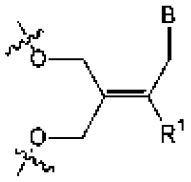
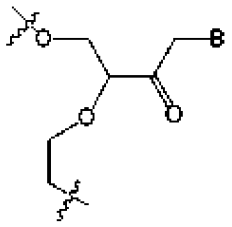
где B представляет собой модифицированное или не модифицированное нуклеооснование.

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

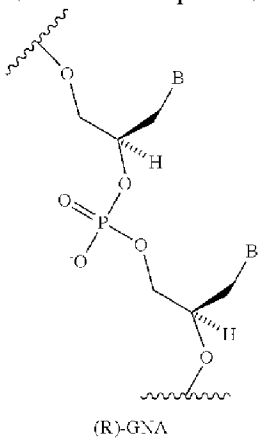


где B представляет собой модифицированное или не модифицированное нуклеооснование, и звездочка в каждой структуре представляет либо *R, S,* либо *рацемическую группу.*

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 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). Термин «UNA» относится к открытой ациклической нуклеиновой кислоте, в которой любая из связей сахара была удалена, образуя открытый «сахарный» остаток. В одном примере, UNA также охватывает мономеры с удаленными связями между C1'-C4' (т.е. ковалентная связь углерод-кислород-углерод между атомами углерода C1' и C4'). В другом примере, связь C2'-C3' (т.е. ковалентная связь углерод-углерод между атомами углерода C2' и C3') сахара удаляется (см. Michaelov et. al., Tetrahedron Letters, 26 (17): 2059). (1985) и Fluiter et al., Mol. Biosyst., 10: 1039 (2009), которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки). Ациклическая производная обеспечивает большую гибкость остова, не влияя на пары Уотсона-Крика. 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 своего «остова», состоящей из повторяющихся звеньев глицерина, связанных фосфодиэфирными связями:

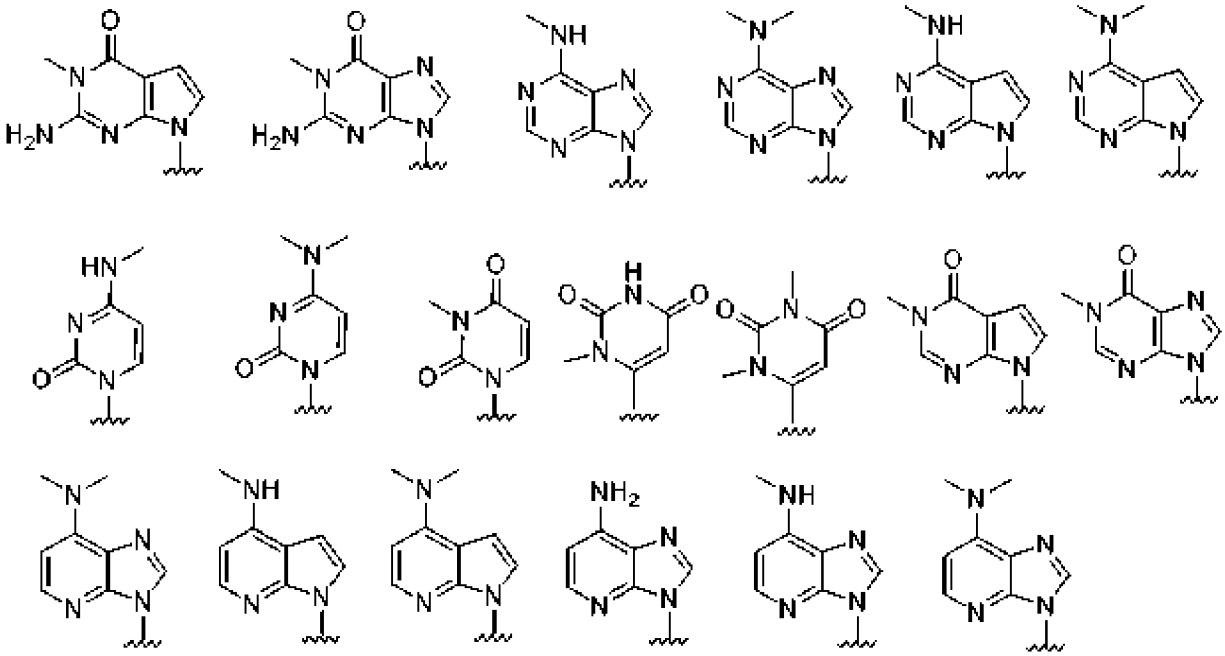


.

Термически дестабилизирующая модификация дуплекса может представлять собой ошибочные спаривания (*m.e.* 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:



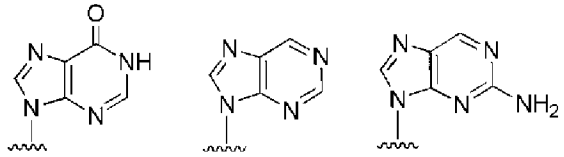
.

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 настоящий документ посредством ссылки.

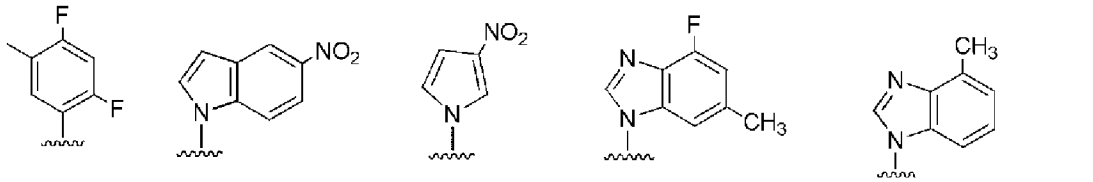
Термически дестабилизирующие модификации могут также включать универсальное основание с пониженной или отсутствующей способностью образовывать водородные связи с противоположными основаниями, и фосфатные модификации.

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 настоящий документ посредством ссылки. Примеры модификаций нуклеооснований включают:

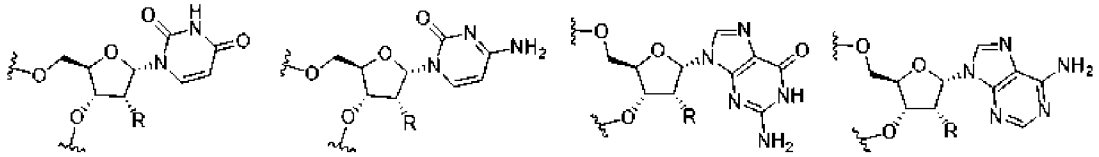


инозин небуларин 2-аминопурин



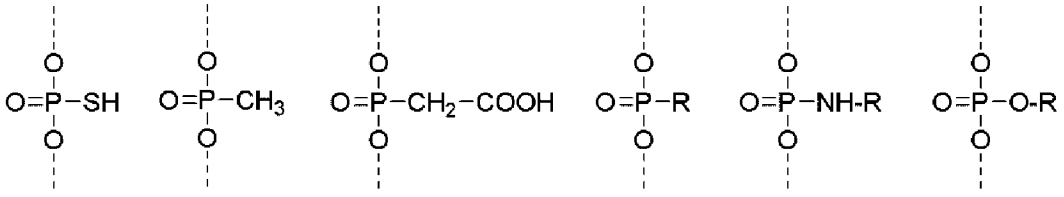
2,4-дифтортолуол 5-нитроиндол 3-нитропиррол 4-фтор-6-метилбензимидазол 4-метилбензимидазол

В некоторых вариантах осуществления, термически дестабилизирующая модификация дуплекса в затравочной области антисмысловой цепи включает один или несколько 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 документе, *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 документе.

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 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, 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,* 2ʻ 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 документе. 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'-O-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 LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтилом, 2'-O-метилом, 2'-O-аллилом, 2'-C-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'-O-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'-O-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'-O-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 документе 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 несколько Rp, но ни одного Sp блока. В некоторых вариантах осуществления, предложенные олигонуклеотиды содержат один или несколько Sp, но ни одного Rp блока. В некоторых вариантах осуществления, предложенные олигонуклеотиды содержат один или несколько 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, 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 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, 5'-модифицированный нуклеотид вводят на 3'-конце динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной киРНК. Например, 5'-алкилированный нуклеозид может быть введен на 3'-конце динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной киРНК. 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 киРНК. Например, 4'-алкилированный нуклеозид может быть введен на 3'-конце динуклеотида в любом положении одноцепочечной или двухцепочечной киРНК. 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 киРНК. 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 киРНК, 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 настоящий документ.

В некоторых вариантах осуществления, молекулы дцРНК по настоящему изобретению фосфорилированы с 5'-конца или включают аналог фосфорила на 5'-конце. Модификации 5'-фосфата включают те, которые совместимы с RISC-опосредованным сайленсингом генов. Подходящие модификации включают: 5'-монофосфат ($(HO)_2(O)P$-O-5'); 5'-дифосфат ($(HO)_2(O)P$-O-P(HO)(O)-O-5'); 5'-трифосфат ($(HO)_2(O)P$-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'); 5'-гуанозиновый кэп (7-метилированный или не метилированный) (7m-G-O-5'-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'); 5'-аденозиновый кэп (Appp) и любую модифицированную или не модифицированную структуру нуклеотидного кэпа (N-O-5'-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'); 5'-монотиофосфат (фосфоротиоат; $(HO)_2(S)P$-O-5'); 5'-монодитиофосфат (фосфородитиоат; (HO)(HS)(S)P-O-5'), 5'-фосфотиолат ((HO)2(O)P-S-5'); любую дополнительную комбинацию замещенных кислородом/серой монофосфатов, дифосфатов и трифосфатов (например, 5'-альфа-тиотрифосфат, 5'-гамма-тиотрифосфат и т. д.), 5'-фосфорамидаты ($(HO)_2(O)P$-NH-5', $(HO)(NH_2)(O)P$-O-5'), 5'-алкилфосфонаты (R=алкил=метил, этил, изопропил, пропил и т.д., например RP(OH)(O)-O-5'-, 5'-алкенилфосфонаты (т.е. винил, замещенный винил), $(OH)_2(O)P$-5'-CH2-), 5'-алкилэфирфосфонаты (R=алкилэфир=метоксиметил (MeOCH2-), этоксиметил и т.д., например RP(OH)(O)-O-5'-). В одном примере, модификация может быть помещена в антисмысловую цепь молекулы дцРНК.

Линкеры

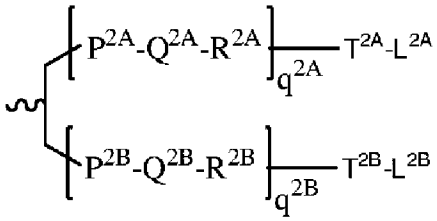
В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящем документе конъюгат или лиганд может быть присоединен к олигонуклеотиду иРНК с помощью различных линкеров, которые могут быть расщепляемыми или не расщепляемыми.

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 несколько метиленов могут быть прерваны или закончены O, S, S(O), SO_2, N(R8), C(O),

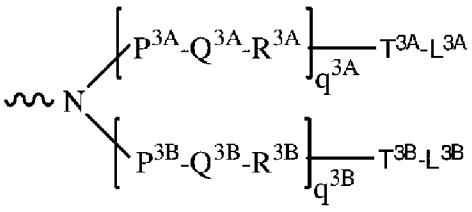
замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным гетероциклом; где R8 представляет собой водород, ацил, алифатическую или замещенную алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, линкер находится между примерно 1-24 атомами, 2-24, 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.

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

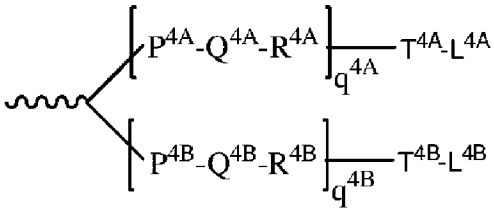
Формула XXXI



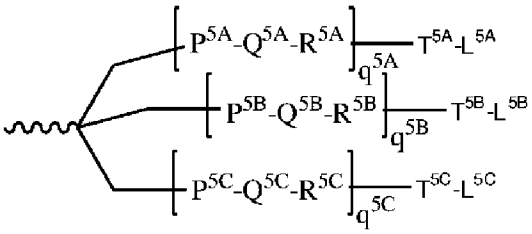
Формула XXXII



Формула XXXIII



Формула XXXIV

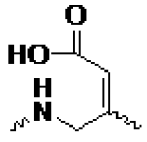
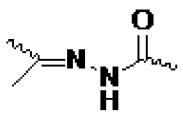
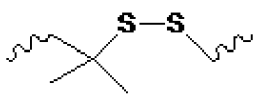
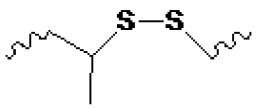
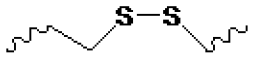


где:

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;

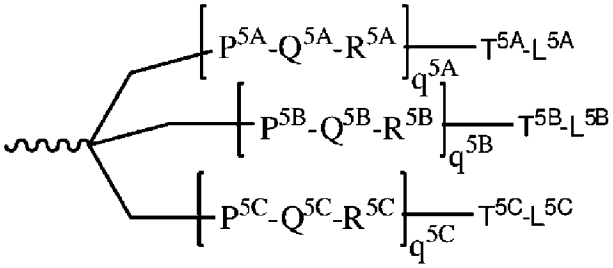
Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C} независимо для каждого случая отсутствуют, представляют собой алкилен, замещенный алкилен, где один или несколько метиленов могут быть прерваны или оканчиваются одним или несколькими O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R''), C≡C или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

Формула XXXV



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.

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 мере, примерно в 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 60 раз, 70 раз, 80 раз, 90 раз или более или, по меньшей мере, примерно 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 примерно в пределах 7,1-7,3. Эндосомы имеют более кислый pH в диапазоне 5,5-6,0, и лизосомы имеют еще более кислый pH примерно 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.

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 примерно 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или примерно 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).

Редокс-расщепляемые связывающие группы

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 иРНК и конкретным таргетным агентом, можно обратиться к способам, описанным в настоящем документе. 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 примерно 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или примерно 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.

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-, где Rk в каждом случае независимо может представлять собой C1-C20 алкил, C1-C20 галогеналкил, C6-C10 арил или C7-C12 аралкил. В некоторых вариантах осуществления, связывающие группы на основе фосфата представляют собой -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -O-P(S)(OH)-S-, -S-P(S)(OH)-O-, -O-P(O)(H)-O-, -O-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-O, -S-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-S-, -O-P(S)(H)-S-. В некоторых вариантах осуществления, связывающие группы на основе фосфата представляют собой -O-P(O)(OH)-O-. Эти кандидаты могут быть оценены с использованием способов, аналогичных описанным выше.

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 примерно 6,5 или ниже (*например*, примерно 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.

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.

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. 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; 8,106,022, полное содержание каждого из которых настоящим включено в настоящий документ 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 иРНК. Настоящее изобретение также включает соединения иРНК, которые являются химерными соединениями.

«Химерные» соединения иРНК или «химеры» в контексте настоящего изобретения представляют собой соединения иРНК, 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 иРНК обычно содержат, по меньшей мере, одну область, в которой РНК модифицирована таким образом, чтобы придать иРНК повышенную резистентность к деградации нуклеазами, повышенное поглощение клетками или повышенную аффинность связывания с нуклеиновой кислотой-мишенью. Дополнительная область иРНК 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 иРНК. Следовательно, сопоставимые результаты часто могут быть получены с более короткими иРНК, 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 иРНК может быть модифицирована не лигандной группой. Ряд не лигандных молекул был конъюгирован с иРНК для усиления активности, клеточного распределения или клеточного поглощения иРНК, 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.

Доставка иРНК

Доставка иРНК субъекту, нуждающемуся в этом, может быть достигнута различными способами. Доставка *in vivo* может осуществляться непосредственно путем введения композиции, содержащей иРНК, *например,* дцРНК, субъекту. Альтернативно, доставка *in vivo* может осуществляться косвенно, путем введения одного или нескольких векторов, которые кодируют и управляют экспрессией иРНК. Эти альтернативы обсуждаются ниже.

Прямая доставка

В общем, любой способ доставки молекулы нуклеиновой кислоты (*in vitro* или *in vivo*) может быть адаптирован для использования с иРНК (см., *например,* Akhtar S. and Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 и WO94/02595, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки). Однако есть три фактора, которые важно учитывать для успешной доставки молекулы иРНК *in vivo*: (1) биологическая стабильность доставляемой молекулы, (2) профилактика неспецифических эффектов и (3) накопление доставленной молекулы в ткани-мишени. Неспецифические эффекты иРНК можно свести к минимуму путем местного введения, например, прямой инъекцией или имплантации в ткань (в качестве неограничивающего примера, позвоночник) 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 молекулы иРНК. Несколько исследований показали успешный нокдаун генных продуктов при локальном введении иРНК. 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 иРНК 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 композиции РНКи в ткань-мишень и избежать нежелательных эффектов вне мишени. Молекулы иРНК могут быть модифицированы путем химической конъюгации с другими группами, *например*, липидной или углеводной группой, как описано в настоящем документе. Такие конъюгаты можно использовать для таргетирования иРНК на определенные клетки, *например,* клетки печени, *например,* гепатоциты. Например, конъюгаты GalNAc или составы липидов (*например,* LNP) можно использовать для таргетирования иРНК на определенные клетки, *например,* клетки печени, *например,* гепатоциты.

Молекулы иРНК также могут быть модифицированы химической конъюгацией с липофильными группами, такими как холестерин, для усиления клеточного поглощения и профилактики деградации. Например, иРНК, направленная против АроВ, конъюгированного с липофильной холестериновой группой, систематически вводили мышам, что приводило к нокдауну мРНК апоВ как в печени, так и в тощей кишке (Soutschek, J. *et al.,* (2004) *Nature* 432:173-178). Было показано, что конъюгация иРНК 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, иРНК может быть доставлена с использованием систем доставки лекарственных средств, таких как наночастицы, дендример, полимер, липосомы или катионная система доставки. Положительно заряженные катионные системы доставки облегчают связывание молекулы иРНК (отрицательно заряженной), и также усиливают взаимодействие на отрицательно заряженной клеточной мембране, обеспечивая эффективное поглощение иРНК клеткой. Катионные липиды, дендримеры или полимеры можно либо связать с иРНК, 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 иРНК. Образование везикул или мицелл дополнительно предотвращает деградацию иРНК при системном введении. Способы получения и введения комплексов катионных иРНК 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 настоящий документ посредством ссылки). Некоторые неограничивающие примеры систем доставки лекарственных средств, подходящих для

системной доставки иРНК, 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, иРНК образует комплекс с циклодекстрином для системного введения. Способы введения и фармацевтические композиции иРНК и циклодекстринов можно найти в патенте США № 7,427,605, который полностью включен в настоящее описание посредством ссылки.

иРНК, кодируемые вектором

В некоторых вариантах осуществления, РНКи, таргетирующие SCN9A, могут быть экспрессированы из единиц транскрипции, встроенных в векторы ДНК или РНК (см., *например,* Couture, A, *et al.*, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A., *et al.*, международная публикация PCT № WO 00/22113, Conrad, международная публикация PCT № WO 00/22114, и Conrad, патент США № 6,054,299). Экспрессия может быть временной (порядка часов - недель) или продолжительной (недели - 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).

Отдельная цепь или цепи иРНК 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 иРНК обычно представляют собой плазмиды ДНК или вирусные векторы. Векторы экспрессии, совместимые с эукариотическими клетками, *например*, клетками позвоночных, можно использовать для получения рекомбинантных конструкций для экспрессии иРНК, как описано в настоящем документе. Векторы экспрессии эукариотических клеток хорошо известны в данной области техники и доступны из множества коммерческих источников. Обычно, такие векторы содержат удобные сайты рестрикции для вставки желаемого сегмента нуклеиновой кислоты.

Доставка векторов, экспрессирующих иРНК, 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.

Плазмида экспрессии иРНК может быть трансфецирована в клетку-мишень в виде комплекса с катионным липидным носителем (*например,* олигофектамином) или не катионным липидным носителем (*например,* Transit-TKO™). Множественные липидные трансфекции для опосредованных иРНК нокдаунов, таргетирующих различные области РНК-мишени, в течение недели или более также рассматриваются в описании. Успешное введение векторов в клетки-хозяева можно контролировать с помощью различных известных способов. Например, временная трансфекция может сигнализироваться с помощью репортера, такого как флуоресцентный маркер, такой как зеленый флуоресцентный белок (GFP). Стабильная трансфекция клеток *ex vivo* может быть обеспечена с помощью маркеров, которые придают трансфицированной клетке резистентность к определенным факторам окружающей среды (*например,* антибиотикам и лекарственным средствам), таким как устойчивость к гигромицину B.

Вирусные векторные системы, которые можно использовать с описанными в настоящем документе 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, дополнительно описаны ниже.

Векторы, подходящие для доставки иРНК, будут включать регуляторные элементы (промотор, энхансер и *т.д.)*, достаточные для экспрессии иРНК в желаемой клетке-мишени или ткани. Регуляторные элементы могут быть выбраны для обеспечения либо конститутивной, либо регулируемой/индуцируемой экспрессии.

Экспрессию иРНК можно точно регулировать, например, с помощью индуцируемой регуляторной последовательности, которая чувствительна к определенным физиологическим регуляторам, *например* уровням циркулирующей глюкозы или гормонам

(Docherty *et al.*, 1994, *FASEB J.* 8:20-24). Такие индуцируемые системы экспрессии, подходящие для контроля экспрессии дцРНК в клетках или у млекопитающих, включают, например, регуляцию экдизоном, эстрогеном, прогестероном, тетрациклином, химическими индукторами димеризации и изопропил-β-D1-тиогалактопиранозидом (IPTG). Специалист в данной области техники сможет выбрать подходящую регуляторную/промоторную последовательность на основе предполагаемого использования трансгена иРНК.

В конкретном варианте осуществления можно использовать вирусные векторы, которые содержат последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие иРНК. Например, можно использовать ретровирусный вектор (см. Miller *et al.*, *Meth. Enzymol.* 217:581-599 (1993)). Эти ретровирусные векторы содержат компоненты, необходимые для правильной упаковки вирусного генома и интеграции в ДНК клетки-хозяина. Последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие иРНК, клонируют в один или несколько векторов, что облегчает доставку нуклеиновой кислоты пациенту. Более подробную информацию о ретровирусных векторах можно найти, например, в Boesen *et al.*, *Biotherapy* 6:291-302 (1994), где описано использование ретровирусного вектора для доставки гена mdr1 в гемопоэтические стволовые клетки, чтобы сделать стволовые клетки более резистентными к химиотерапии. Другими ссылками, иллюстрирующими использование ретровирусных векторов в генной терапии, являются: Clowes *et al.*, *J. Clin. Invest.* 93:644-651 (1994); Kiem *et al.*, *Blood* 83:1467-1473 (1994); Salmons and Gunzberg, *Human Gene Therapy* 4:129-141 (1993); и Grossman and Wilson, *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114 (1993). Лентивирусные векторы, предполагаемые для использования, включают, например, векторы на основе HIV, описанные в патентах США №№ 6,143,520; 5,665,557; и 5,981,276, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Также предполагается использование аденовирусов для доставки иРНК. Аденовирусы являются особенно привлекательными носителями, *например,* для доставки генов в респираторный эпителий. Аденовирусы естественным образом заражают респираторный эпителий, вызывая легкое заболевание. Другими мишенями для систем доставки на основе аденовирусов являются печень, центральная нервная система, эндотелиальные клетки и мышцы. Преимущество аденовирусов в том, что они способны инфицировать неделящиеся клетки. Kozarsky and Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993) представляют обзор генной терапии на основе аденовирусов. Bout *et al.*, *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994) продемонстрировали использование аденовирусных векторов для переноса генов в респираторный эпителий макак-резусов. Другие примеры использования аденовирусов в генной терапии можно найти у Rosenfeld *et al.*, *Science* 252:431-434 (1991); Rosenfeld *et al.*, *Cell* 68:143-155 (1992); Mastrangeli *et al.*, *J. Clin. Invest.* 91:225-234 (1993); в публикации PCT WO94/12649; и Wang, *et al.*, *Gene Therapy* 2:775-783 (1995). Подходящий AV-вектор для экспрессии иРНК, описанный в описании, способ конструирования рекомбинантного AV-вектора и способ доставки вектора в клетки-мишени описаны Xia H *et al.* (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010.

Также предполагается использование векторов аденоассоциированного вируса (AAV) (Walsh *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 204:289-300 (1993); патент США № 5,436,146). В некоторых вариантах осуществления, иРНК может быть экспрессирована в виде двух отдельных комплементарных молекул одноцепочечной РНК из рекомбинантного вектора AAV, имеющего, например, промоторы U6 или H1 РНК, или промоторы цитомегаловируса (CMV). Подходящие векторы AAV для экспрессии дцРНК, представленные в описании, способы конструирования рекомбинантного вектора AV и способы доставки векторов в клетки-мишени описаны в Samulski R *et al.* (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101; Fisher K J *et al.* (1996), *J. Virol.*, 70: 520-532; Samulski R *et al.* (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826; патенте США № 5,252,479; патенте США № 5,139,941; международной патентной заявке № WO 94/13788; и международной патентной заявке № WO 93/24641, полное описание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Другой типовой вирусный вектор представляет собой вирус оспы, такой как вирус коровьей оспы, например, аттенуированный вирус коровьей оспы, такой как модифицированный вирус Ankara (MVA) или NYVAC, авипокс, такой как оспа кур или оспа канареек.

Тропизм вирусных векторов можно модифицировать путем псевдотипирования векторов оболочечными белками или другими поверхностными антигенами других вирусов или путем замены других вирусных капсидных белков, в зависимости от ситуации. Например, лентивирусные векторы могут быть псевдотипированы поверхностными белками вируса везикулярного стоматита (VSV), бешенства, вирусов Эбола, Мокола и подобных. Векторы AAV могут быть созданы для таргетирования разных клеток путем конструирования векторов для экспрессии различных серотипов капсидного белка; *см., например,* Rabinowitz J E *et al.* (2002), *J Virol* 76:791-801, полное описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Фармацевтический препарат вектора может включать вектор в приемлемом разбавителе или может включать матрицу с медленным высвобождением, в которую встроен носитель для доставки гена. Альтернативно, когда полный вектор доставки гена может быть получен интактным из рекомбинантных клеток, *например* ретровирусных векторов, фармацевтический препарат может включать одну или несколько клеток, которые продуцируют систему доставки гена.

III. Фармацевтические композиции, содержащие иРНК

В некоторых вариантах осуществления, в описании предложены фармацевтические композиции, содержащие иРНК, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция, содержащая иРНК, применима для лечения заболевания или нарушения, связанного с экспрессией или активностью SCN9A (*например,* боли, например, хронической боли или связанного с болью нарушения). Такие фармацевтические композиции составляют на основе способа доставки. В некоторых вариантах осуществления, композиции могут быть составлены для локальной доставки, *например,* посредством доставки в ЦНС (*например,* интратекальным, интракраниальным,

интрацеребральным, внутрижелудочковым, эпидуральным или интраганглионарным способами инъекции, необязательно путем инфузии в головной мозг или позвоночник, например, с помощью непрерывной инфузии через помпу). В другом примере, композиции могут быть составлены для системного введения посредством парентеральной доставки, *например,* путем внутривенной (в/в), внутримышечной (в/м) или подкожной доставки (п/к). В некоторых вариантах осуществления, композиция, представленная в настоящем документе (*например,* композиция, содержащая конъюгат GalNAc или состав LNP), составлена для внутривенной доставки.

Представленные в настоящем документе фармацевтические композиции вводят в дозе, достаточной для ингибирования экспрессии SCN9A. Как правило, подходящая доза иРНК будет находиться в диапазоне от 0,01 до 200,0 миллиграммов на килограмм массы тела реципиента в день, обычно в диапазоне от 1 до 50 мг на килограмм веса тела в день. Например, дцРНК можно вводить в дозах 0,05 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг или 50 мг/кг на разовую дозу.

В некоторых вариантах осуществления, схема повторных 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 примерно одного раза в квартал (т.е. примерно раз в три месяца) до примерно двух раз в год.

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

В других вариантах осуществления, фармацевтическую композицию можно вводить один раз в день, или иРНК можно вводить в виде двух, трех или нескольких субдоз с соответствующими интервалами в течение дня или даже путем непрерывной инфузии или доставки с помощью состава с контролируемым высвобождением. В этом случае, иРНК, содержащаяся в каждой субдозе, должна быть соответственно меньше для достижения общей суточной дозы. Дозированная единица также может быть составлена для доставки в течение нескольких дней, *например,* с использованием обычного состава с замедленным высвобождением, который обеспечивает замедленное высвобождение иРНК в течение периода в несколько дней. Композиции с пролонгированным высвобождением хорошо известны в данной области техники и особенно полезны для доставки агентов в конкретное место, например, могут быть использованы с агентами по настоящему изобретению. В этом варианте осуществления, дозированная единица содержит соответствующее кратное количество суточной дозы.

Эффект однократной дозы на уровни SCN9A может быть длительным, поэтому последующие дозы вводят с интервалом не более 3, 4 или 5 дней или не более чем с 1, 2, 3, 4, 12, 24 или 36-недельными интервалами.

Специалист в данной области техники поймет, что на дозировку и сроки, необходимые для эффективного лечения субъекта, могут влиять определенные факторы, включая, но не ограничиваясь ими, тяжесть заболевания или нарушения, предыдущее

лечение, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие присутствующие заболевания. Более того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством композиции может включать однократное лечение или серию лечений. Оценки эффективных доз и периодов полужизни *in vivo* для отдельных иРНК, охватываемых настоящим описанием, могут быть выполнены с использованием обычных методологий или на основе тестирования *in vivo* с использованием подходящей модели на животных.

Подходящая модель на животных, *например,* мышах или яванских макаках, например, животных, содержащих трансген, экспрессирующий SCN9A человека, может быть использована для определения терапевтически эффективной дозы и/или эффективной схемы дозирования для введения киРНК SCN9A.

В некоторых вариантах осуществления, соединения иРНК, описанные в настоящем документе, могут быть доставлены таким образом, чтобы таргетировать конкретную ткань, такую как ЦНС (например, необязательно ткань мозга или позвоночника, например, кору, мозжечок, ганглии задних корешков, черную субстанцию, зубчатое ядро мозжечкка, паллидум, полосатое тело, ствол мозга, таламус, субталамическое, красное и мостовое ядра, ядра черепных нервов и передний рог; и столб Кларка шейного отдела позвоночника, поясничного отдела позвоночника или грудного отдела позвоночника).

Настоящее раскрытие также включает фармацевтические композиции и составы, которые включают описанные в настоящем документе соединения иРНК. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить несколькими способами в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, и от обрабатываемой области. Введение может быть местным (*например,* путем интратекальной, внутрижелудочковой, внутричерепной, эпидуральной или внутриганглионарной инъекции), местным (*например,* буккальное и подъязычное введение), пероральным, интравитреальным, трансдермальным, через дыхательные пути (аэрозоль), назальным, ректальным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; подкожное, *например,* через имплантированное устройство; или интракраниальное, *например,* путем интрапаренхиматозного, подоболочечного или интравентрикулярного введения.

В некоторых вариантах осуществления, введение осуществляется *посредством* болюсной 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 SCN9A или терапевтического или профилактического эффекта.

В некоторых вариантах осуществления, введение осуществляется *с помощью* помпы. Помпа может быть внешней помпой или помпой, имплантированной хирургическим путем. В других вариантах осуществления, насос представляет собой инфузионный насос. Инфузионный насос можно использовать для внутричерепных,

внутривенных или эпидуральных инфузий. В некоторых вариантах осуществления, помпа представляет собой хирургически имплантированную помпу, которая доставляет агент РНКи в ЦНС.

Фармацевтические композиции и составы для местного применения 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, перчатки с покрытием и подобные также могут быть полезны. Подходящие составы для местного применения включают те, в которых иРНК, 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). иРНК, 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 настоящий документ посредством ссылки.

Липосомальные составы

Помимо микроэмульсий, существует множество организованных структур поверхностно-активных веществ, которые были изучены и использованы для составления лекарственных средств. К ним относятся монослои, мицеллы, бислои и везикулы. Везикулы, такие как липосомы, вызывают большой интерес из-за их специфичности и продолжительности действия, которое они предлагают с точки зрения доставки лекарственных средств. Используемый в настоящем описании термин «липосома» означает везикулу, состоящую из амфифильных липидов, расположенных в виде сферического бислоя или бислоев.

Липосомы представляют собой однослойные или многослойные везикулы, которые имеют мембрану, образованную из липофильного материала, и водную внутреннюю часть. Водная часть содержит композицию для доставки. Преимущество катионных липосом

заключается в том, что они способны сливаться с клеточной стенкой. Не катионные липосомы, хотя и не способны эффективно сливаться с клеточной стенкой, поглощаются макрофагами *in vivo*.

Чтобы пройти через неповрежденную кожу млекопитающих, липидные везикулы должны пройти через серию тонких пор, каждая диаметром менее 50 нм, под влиянием подходящего трансдермального градиента. Следовательно, желательно использовать липосому, которая обладает высокой деформируемостью и способна проходить через такие тонкие поры.

Дополнительные преимущества липосом включают: липосомы, полученные из существующие в природе фосфолипидов, которые являются биосовместимыми и биоразлагаемыми; липосомы могут включать широкий спектр водорастворимых и жирорастворимых лекарственных средств; липосомы могут защищать инкапсулированные лекарственные средства в их внутренних компартментах от метаболизма и деградации (Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245). Важными факторами при приготовлении липосомальных составов являются поверхностный заряд липидов, размер везикул и водный объем липосом.

Липосомы полезны для переноса и доставки активных ингредиентов к месту действия. Поскольку липосомальная мембрана структурно подобна биологическим мембранам, когда липосомы наносятся на ткань, липосомы начинают сливаться с клеточными мембранами, и по мере слияния липосомы и клетки содержимое липосом высвобождается в клетку, где активно агент может действовать.

Липосомальные составы были в центре внимания обширных исследований в качестве способа доставки многих лекарственных средств. Появляется все больше доказательств того, что липосомы для местного применения имеют ряд 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 в кожу широкого спектра лекарственных средств, как гидрофильных, так и гидрофобных.

В нескольких отчетах подробно описана способность липосом доставлять агенты, включая высокомолекулярную ДНК, в кожу. В кожу вводили соединения, включающие анальгетики, антитела, гормоны и высокомолекулярные ДНК. Большинство применений приводило к таргетированию верхней части эпидермиса.

Липосомы делятся на два широких класса. Катионные липосомы представляют собой положительно заряженные липосомы, которые взаимодействуют с отрицательно заряженными молекулами ДНК с образованием стабильного комплекса. Положительно заряженный комплекс ДНК/липосома связывается с отрицательно заряженной клеточной поверхностью и интернализуется в эндосоме. Из-за кислого pH внутри эндосом липосомы разрываются, высвобождая свое содержимое в цитоплазму клетки (Wang *et al.*, *Biochem.*

Biophys. Res. Commun., 1987, 147, 980-985).

Липосомы, чувствительные к pH или отрицательно заряженные, захватывают ДНК, а не образуют с ней комплексы. Поскольку и ДНК, и липид заряжены одинаково, происходит скорее отталкивание, чем образование комплекса. Тем не менее, часть ДНК находится внутри водной среды этих липосом. Чувствительные к pH липосомы используют для доставки ДНК, кодирующей ген тимидинкиназы, в клеточные монослои в культуре. Экспрессию экзогенного гена обнаруживали в клетках-мишенях (Zhou *et al.*, *Journal of Controlled Release,* 1992, 19, 269-274).

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

В нескольких исследованиях оценивалась местная доставка липосомальных лекарственных составов на кожу. Нанесение липосом, содержащих интерферон, на кожу морской свинки приводило к уменьшению кожных герпетических высыпаний, в то время как доставка интерферона другими способами (*например,* в виде раствора или эмульсии) была неэффективной (Weiner *et al.*, *Journal of Drug Targeting,* 1992, 2, 405-410). Кроме того, в дополнительном исследовании была проверена эффективность интерферона, вводимого как часть липосомального препарата, при введении интерферона с использованием водной системы, и был сделан вывод о том, что липосомальный препарат превосходит водное введение (du Plessis *et al.*, *Antiviral Research,* 1992, 18, 259-265).

Неионные липосомальные системы также исследовали для определения их пригодности для доставки лекарственных средств к коже, в частности, системы, содержащие неионное поверхностно-активное вещество и холестерин. Неионные липосомальные 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 липосомальные системы были эффективны для облегчения отложения циклоспорина-А в различные слои кожи (Hu *et al.* S.T.P. *Pharma. Sci.*, 1994, 4, 6, 466).

Липосомы также включают «пространственно стабилизированные» липосомы, термин, который в настоящем документе относится к липосомам, содержащим один или несколько 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 несколько гликолипидов, таких как моносиалоганглиозид G_{M1}, или (B) дериватизирована одним или несколькими 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 несколько 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 данной области известны многие липосомы, содержащие липиды, дериватизированные одним или несколькими гидрофильными полимерами, и способы их получения. Sunamoto *et al.* (Bull. *Chem. Soc. Jpn.*, 1980, 53, 2778) описали липосомы, содержащие неионный детергент $2C_{1215G}$, который содержит фрагмент PEG. Illum *et al.* (*FEBS Lett.*, 1984, 167, 79) отметили, что гидрофильное покрытие частиц полистирола полимерными гликолями приводит к значительному увеличению времени полужизни в крови. Синтетические фосфолипиды, модифицированные присоединением карбоксильных групп полиалкиленгликолей (*например,* PEG), описаны Sears (патенты США №№ 4,426,330 и 4,534,899). Klibanov *et al.* (*FEBS Lett.*, 1990, 268, 235) описали эксперименты, демонстрирующие, что липосомы, содержащие фосфатидилэтаноламин (PE), дериватизированный PEG или стеаратом PEG, имеют значительное увеличение времени полужизни в кровотоке. Blume *et al.* (*Biochimica et Biophysica Acta*, 1990, 1029, 91) распространили такие наблюдения на другие фосфолипиды, производные PEG, *например,* DSPE-PEG, образованный из комбинации дистеароилфосфатидилэтаноламина (DSPE) и PEG. Липосомы, имеющие ковалентно связанные группы PEG на их внешней поверхности, описаны в Европейском патенте № EP 0 445 131 B1 и WO 90/04384, Fisher. Липосомальные композиции, содержащие 1-20 мольных процентов PE, дериватизированного ПЭГ, и способы их применения описаны Woodle *et al.* (патенты США №№ 5,013,556 и 5,356,633) и Martin *et al.* (патент США № 5,213,804 и Европейский патент № EP 0 496 813 B1). Липосомы, содержащие ряд других конъюгатов липид-полимер, описаны в WO 91/05545 и патенте США № 5,225,212 (оба Martin *et al.*) и в WO 94/20073 (Zalipsky *et al.*). Липосомы,

содержащие PEG-модифицированные церамидные липиды, описаны в WO 96/10391 (Choi *et al.*). В патенте США № 5,540,935 (Miyazaki *et al.*) и патенте США № 5,556,948 (Tagawa *et al.*) описаны PEG-содержащие липосомы, которые могут быть дополнительно дериватизированы с функциональными группами на их поверхности.

В данной области техники известен ряд липосом, содержащих нуклеиновые кислоты. WO 96/40062 Thierry *et al.* описывает способы инкапсулирования нуклеиновых кислот с высокой молекулярной массой в липосомы. Патент США № 5,264,221 Tagawa *et al.* описывает связанные с белком липосомы и утверждает, что содержимое таких липосом может включать дцРНК. Патент США № 5,665,710 Rahman *et al.* описывает некоторые способы инкапсуляции олигодезоксинуклеотидов в липосомы. WO 97/04787 Love *et al.* описывает липосомы, содержащие дцРНК, таргетирующие ген raf.

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 документе, 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 примерно 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).

Липидные частицы нуклеиновой кислоты

В некоторых вариантах осуществления, дцРНК SCN9A, представленная в описании, полностью инкапсулирована в липидный состав, *например,* с образованием частиц SPLP, pSPLP, SNALP или других нуклеиновых кислот и липидов. SNALP и SPLP обычно содержат катионный липид, не катионный липид и липид, предотвращающий агрегацию частицы (*например,* конъюгат ПЭГ-липид). SNALP и SPLP чрезвычайно полезны для системного применения, поскольку они демонстрируют увеличенное время жизни в циркуляции после внутривенной (в/в) инъекции и накапливаются в удаленных местах (*например,* местах, физически отделенных от места введения). SPLP включают «pSPLP», которые включают комплекс инкапсулированный конденсирующий агент-нуклеиновая кислота, как указано в публикации PCT № WO 00/03683. Частицы по настоящему изобретению обычно имеют средний диаметр от примерно 50 нм до примерно 150 нм, более типично, от примерно 60 нм до примерно 130 нм, более типично, от примерно 70 нм до примерно 110 нм, наиболее типично, от примерно 70 нм до примерно 90 нм, и по существу

нетоксичны. Кроме того, нуклеиновые кислоты, если они присутствуют в липидных частицах нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, в водном растворе резистентны к расщеплению нуклеазой. Частицы нуклеиновая кислота-липид и способ их получения описаны, *например*, в патентах США №№ 5,976,567; 5,981,501; 6,534,484; 6,586,410; 6,815,432; и публикации PCT № WO 96/40964.

В некоторых вариантах осуществления, соотношение липида к лекарственному средству (отношение масса/масса) (*например,* отношение липида к дцРНК) будет находиться в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 50:1, от примерно 1:1 до примерно 25:1, от примерно 3:1 до примерно 15:1, от примерно 4:1 до примерно 10:1, от примерно 5:1 до примерно 9:1 или от примерно 6:1 до примерно 9:1.

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

В некоторых вариантах осуществления, соединение 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан можно использовать для получения наночастиц липид-киРНК. Синтез 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолана описан в предварительной заявке на патент США № 61/107,998, поданной 23 октября 2008 г., которая включена в настоящее описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, частица липид-киРНК включает 40% 2,2-

дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолана:10% DSPC:40% холестерина:10% PEG-C-DOMG (мольных процентов) с размером частиц 63,0 ± 20 нм и отношением киРНК/липид 0,027.

Не катионный липид может быть анионным липидом или нейтральным липидом, включая, но не ограничиваясь ими, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), диолеоилфосфатидилэтаноламин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеоилфосфатидилэтаноламин (POPE), диолеоилфосфатидилэтаноламин 4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-mal), дипальмитоилфосфатидилэтаноламин (DPPE), димиристоилфосфоэтаноламин (DMPE), дистеароил-фосфатидил-этаноламин (DSPE), 16-О-монометил PE, 16-О-диметил PE, 18-1-транс PE, 1-стеароил-2-олеоилфосфатидэтаноламин (SOPE), холестерин или их смесь. Не катионный липид может составлять от примерно 5% моль. до примерно 90% моль., примерно 10% моль. или примерно 58% моль., если включен холестерин, от общего количества липидов, присутствующих в частице.

Конъюгированный липид, который ингибирует агрегацию частиц, может представлять собой, например, полиэтиленгликоль (PEG)-липид, включая, без ограничения, PEG-диацилглицерин (DAG), PEG-диалкилоксипропил (DAA), PEG-фосфолипид, PEG- церамид (Cer) или их смесь. Конъюгат PEG-DAA может представлять собой, например, PEG-дилаурилоксипропил (Ci_2), PEG-димиристилоксипропил (Ci_4), PEG-дипальмитилоксипропил (Ci_6) или PEG-дистеарилоксипропил ($C]_8$). Конъюгированный липид, который предотвращает агрегацию частиц, может составлять от 0% моль. до примерно 20% моль. или примерно 2% моль. от общего количества липидов, присутствующих в частице.

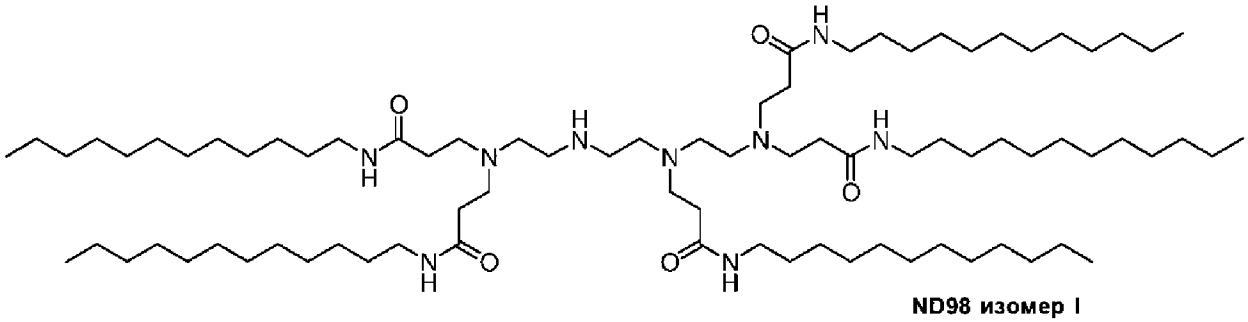
В некоторых вариантах осуществления, частица нуклеиновая кислота-липид дополнительно включает холестерин в количестве, *например,* от примерно 10% моль. до примерно 60% моль. или примерно 48% моль. от общего количества липидов, присутствующих в частице.

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

LNP01

В некоторых вариантах осуществления, липидоид ND98·4HCl (ММ 1487) (см. заявку на патент США № 12/056230, поданную 26 марта 2008 г., которая включена в настоящее описание посредством ссылки), холестерин (Sigma-Aldrich) и PEG-церамид. C16 (Avanti Polar Lipids) можно использовать для получения наночастиц липид-дцРНК (*например,* частиц LNP01). Исходные растворы каждого в этаноле можно приготовить следующим образом: ND98, 133 мг/мл; Холестерин, 25 мг/мл, PEG-церамид C16, 100 мг/мл. Исходные растворы ND98, холестерина и PEG-церамида C16 затем можно объединить, *например,* в молярном соотношении 42:48:10. Объединенный липидный раствор можно смешать с

водной дцРНК (*например,* в ацетате натрия, pH 5) так, чтобы конечная концентрация этанола составляла примерно 35-45%, и конечная концентрация ацетата натрия составляла примерно 100-300 мМ. Наночастицы липид-дцРНК обычно образуются спонтанно при смешивании. В зависимости от желаемого распределения размера частиц, полученную смесь наночастиц можно экструдировать через поликарбонатную мембрану (*например,* с отсечкой 100 нм) с использованием, например, экструдера с термоцилиндром, такого как экструдер Lipex (Northern Lipids, Inc). В некоторых случаях, стадию экструзии можно исключить. Удаление этанола и одновременная замена буфера могут осуществляться, например, диализом или тангенциальной проточной фильтрацией. Буфер можно заменить, например, фосфатно-солевым буфером (PBS) примерно при pH 7, *например* примерно при pH 6,9, примерно при pH 7,0, примерно при pH 7,1, примерно при pH 7,2, примерно при pH 7,3 или примерно при pH 7,4.



Формула 1

Составы LNP01 описаны, *например,* в публикации международной заявки № WO 2008/042973, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Дополнительные типовые составы липид-дцРНК представлены в следующей таблице.

Таблица 7: Примеры составов липидов

	Катионный липид	**катионный липид/не катионный липид/холестерин/конъюгат PEG-липид соотношение липид:киРНК**
SNALP	1,2-Дилиноленилокси-N, N-дииметиламинопропан (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/Холестерин/PEG-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) липид:киРНК ~ 7:1
S-XTC	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DPPC/Холестерин/PEG-cDMA 57,1/7,1/34,4/1,4 липид:киРНК ~ 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:киРНК ~ 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:киРНК ~ 11:1
LNP07	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/Холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, липид:киРНК ~ 6:1
LNP08	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/Холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, липид:киРНК ~ 11:1
LNP09	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/Холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:киРНК 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:киРНК 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:киРНК 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксидодецил)амино)этил) (2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этилазандиил)дидодекан-2-ол (C12-200)	C12-200/DSPC/Холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:киРНК 10:1

LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:киРНК: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 Липид:киРНК: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4,5/0,5 Липид:киРНК: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:киРНК: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид:киРНК: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид:киРНК: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 Липид:киРНК: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38,5/1,5 Липид:киРНК: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид:киРНК: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид:киРНК: 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: PEG-карбамоил-1,2-димиристилоксипропиламин (PEG со средней молекулярной массой 2000)

Составы, содержащие SNALP (1,2-дилиноленилокси-N, N-диметиламинопропан (DLinDMA)) описаны в международной публикации № WO2009/127060, поданной 15 апреля 2009 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Составы, содержащие XTC, описаны, *например,* в предварительной заявке на патент США № 61/148,366, поданной 29 января 2009 г.; в предварительной заявке на патент США № 61/156,851, поданной 2 марта 2009 г.; в предварительной заявке на патент США № 61/185,712, поданной 10 июня 2009 г.; в предварительной заявке на патент США № 61/228,373, поданной 24 июля 2009 г.; в предварительной заявке на патент США № 61/239,686, поданной 3 сентября 2009 г., и международной заявке № PCT/US2010/022614, поданной 29 января 2010 г., которые настоящим включены посредством ссылки.

Составы, содержащие MC3, описаны, *например,* в предварительной заявке на патент США № 61/244834, поданной 22 сентября 2009 г., в предварительной заявке на патент США № США 61/185800, поданной 10 июня 2009 г., и в международной заявке № PCT/US10/28224, поданной 10 июня 2010 г., которые настоящим включены посредством ссылки.

Составы, содержащие ALNY-100, описаны, *например*, в международной патентной заявке № PCT/US09/63933, поданной 10 ноября 2009 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Составы, содержащие C12-200, описаны в предварительной заявке на патент США № 61/175,770, поданной 5 мая 2009 г., и в международной заявке № PCT/US10/33777, поданной 5 мая 2010 г., которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Синтез катионных липидов

Любые соединения, *например* катионные липиды и подобные, используемые в частицах нуклеиновых кислот-липидов, представленных в описании, могут быть получены известными способами органического синтеза. Все заместители определены ниже, если не указано иное.

«Алкил» означает не циклический или циклический насыщенный алифатический углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 24 атомов углерода. Типовые насыщенные алкилы с прямой цепью включают метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил и подобные; тогда как насыщенные разветвленные алкилы включают изопропил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, изопентил и подобные. Типовые насыщенные циклические алкилы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и подобные; в то время как ненасыщенные циклические алкилы включают циклопентенил и циклогексенил и подобные.

«Алкенил» означает алкил, как определено выше, содержащий по меньшей мере, одну двойную связь между соседними атомами углерода. Алкенилы включают как цис-, так

и транс-изомеры. Типовые алкенилы с прямой и разветвленной цепью включают этиленил, пропиленил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутиленил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-метил-1-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил и подобные.

«Алкинил» означает любой алкил или алкенил, как определено выше, который дополнительно содержит по меньшей мере, одну тройную связь между соседними атомами углерода. Типовые алкинилы с прямой и разветвленной цепью включают ацетиленил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-метил-1-бутинил и подобные.

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

«Гетероцикл» означает 5-7-членное моноциклическое или 7-10-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, которое является либо насыщенным, ненасыщенным, либо ароматическим и которое содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизован, включая бициклические кольца, в которых любой из указанных выше гетероциклов конденсирован с бензольным кольцом. Гетероцикл может быть присоединен через любой гетероатом или атом углерода. Гетероциклы включают гетероарилы, как определено ниже. Гетероциклы включают морфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, пиперизинил, гидантоинил, валеролактамил, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридинил, тетрагидропримидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил и подобные.

Термины «необязательно замещенный алкил», «необязательно замещенный алкенил», «необязательно замещенный алкинил», «необязательно замещенный ацил» и «необязательно замещенный гетероцикл» означают, что при замещении по меньшей мере, один атом водорода замещен заместителем. В случае оксо-заместителя (=O) замещаются два атома водорода. В связи с этим заместители включают оксо, галоген, гетероцикл, -CN, $-OR^x$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(=O)R^y$, $-NR^xSO_2R^y$, $-C(=O)R^x$, $-C(=O)OR^x$, $-C(=O)NR^xR^y$, $-SO_nR^x$ и $-SO_nNR^xR^y$, где n равно 0, 1 или 2, R^x и R^y представляют собой одинаковые или разные и независимо друг от друга водород, алкил или гетероцикл, и каждый из указанных алкильных и гетероциклических заместителей может быть дополнительно замещен одним или несколькими из оксо, галогена, -OH, -CN, алкила, $-OR^x$, гетероцикла, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(=O)R^y$, $-NR^xSO_2R^y$, $-C(=O)R^x$, $-C(=O)OR^x$, $-C(=O)NR^xR^y$, $-SO_nR^x$ и $-SO_nNR^xR^y$.

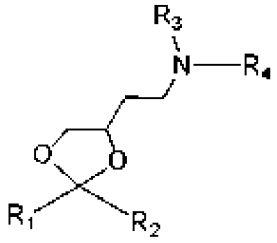
«Галоген» означает фтор, хлор, бром и йод.

В некоторых вариантах осуществления, способы, описанные в описании, могут потребовать использования защитных групп. Методология защитных групп хорошо известна специалистам в данной области (*см., например,* PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, Green, TW *et al.*, Wiley-Interscience, New York City, 1999). Коротко, защитные группы в контексте настоящего описания представляют собой любую группу, которая

снижает или устраняет нежелательную реакционную способность функциональной группы. Защитную группу можно добавить к функциональной группе, чтобы скрыть ее реакционную способность во время определенных реакций, а затем удалить, чтобы открыть исходную функциональную группу. В некоторых вариантах осуществления, используется «спиртовая защитная группа». «Спиртовая защитная группа» представляет собой любую группу, которая снижает или устраняет нежелательную реакционную способность функциональной группы спирта. Защитные группы могут быть добавлены и удалены с использованием методов, хорошо известных в данной области техники.

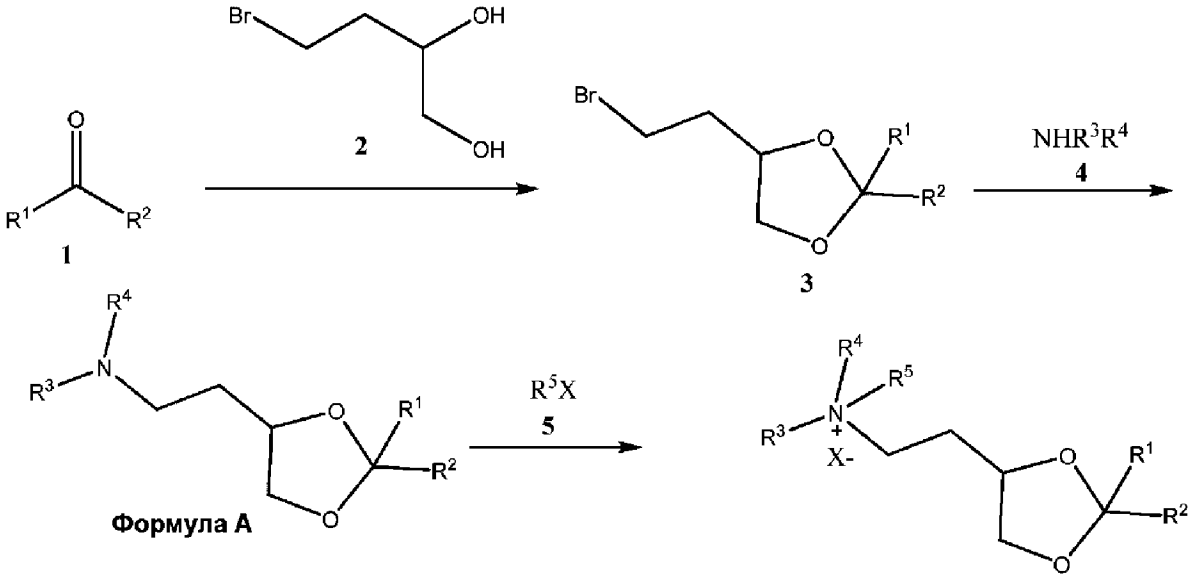
Синтез формулы А

В некоторых вариантах осуществления, частицы нуклеиновой кислоты-липида, представленные в описании, составлены с использованием катионного липида формулы А:



где R1 и R2 независимо представляют собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых может быть необязательно замещен, и R3 и R4 независимо представляют собой низший алкил, или R3 и R4 вместе могут образовывать необязательно замещенное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления, катионный липид представляет собой XTC (2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан). Как правило, липид формулы А, приведенной выше, может быть получен по следующим реакционным схемам 1 или 2, где все заместители являются такими, как определено выше, если не указано иное.

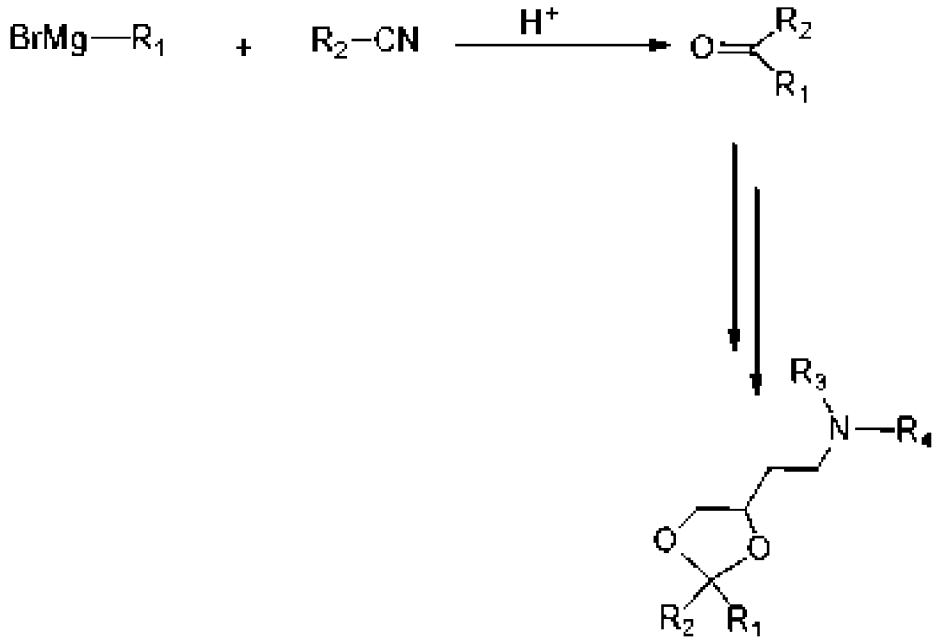
Схема 1



Липид А, где R_1 и R_2 независимо представляют собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых может быть необязательно замещен, и R_3 и R_4 независимо представляют

собой низший алкил, или R_3 и R_4 могут быть взяты вместе с образованием необязательно замещенного гетероциклического кольца, можно получить в соответствии со схемой 1. Кетон 1 и бромид 2 можно приобрести или получить в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники. Реакция 1 и 2 дает кеталь 3. Обработка кеталя 3 амином 4 дает липиды формулы A. Липиды формулы A можно превратить в соответствующую аммониевую соль с помощью органической соли формулы 5, где X представляет собой противоион аниона, выбранный из галогена, гидроксида, фосфата, сульфата или подобных.

Схема 2



Альтернативно, исходный материал кетона 1 может быть получен в соответствии со схемой 2. Реактив Гриньяра 6 и цианид 7 могут быть приобретены или получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники. Реакция 6 и 7 дает кетон 1. Превращение кетона 1 в соответствующие липиды формулы A описано на схеме 1.

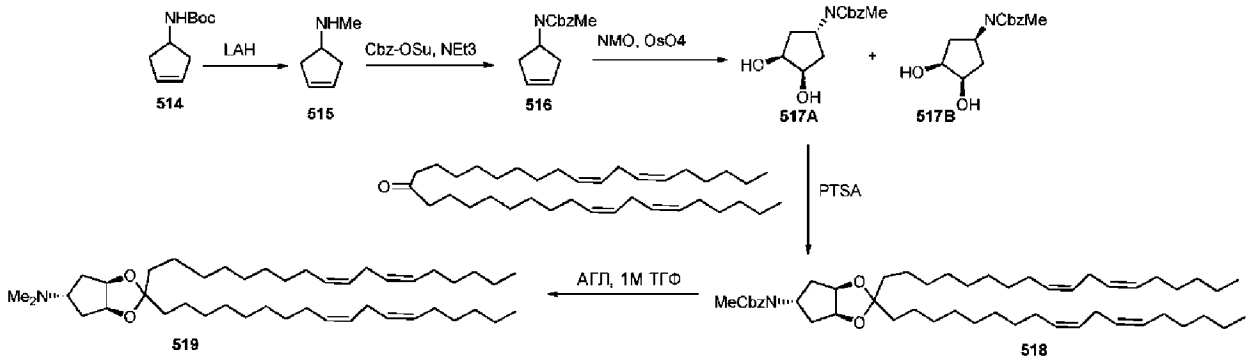
Синтез MC3

Получение DLin-M-C3-DMA (*m.e.* (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ила 4-(диметиламино)бутаноата) осуществляют следующим образом. Раствор (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ола (0,53 г), гидрохлорида 4-N, N-диметиламиномасляной кислоты (0,51 г), 4-N N-диметиламинопиридина (0,61 г) и гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (0,53 г) в дихлорметане (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Раствор промывают разбавленной хлористоводородной кислотой, и затем разбавленным водным раствором бикарбоната натрия. Органические фракции сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и удаляют растворитель на ротационном испарителе. Остаток пропускают через колонку с силикагелем (20 г), используя градиент элюирования 1-5% метанол/дихлорметан. Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяют и удаляют растворитель с

получением бесцветного масла (0,54 г).

Синтез ALNY-100

Синтез кеталя 519 [ALNY-100] проводят по следующей схеме 3:



Синтез 515:

К перемешиваемой суспензии LiAlH4 (3,74 г, 0,09852 моль) в 200 мл безводного ТГФ в двухгорлой КДК (1 л) медленно добавляют раствор 514 (10 г, 0,04926 моль) в 70 мл ТГФ при 0°С в атмосфере азота. После завершения добавления, реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и затем кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. За ходом реакции следят с помощью ТСХ. После завершения реакции (по данным ТСХ) смесь охлаждают до 0°С и гасят осторожным добавлением насыщенного раствора Na2SO4. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре и отфильтровывают. Остаток хорошо промывают ТГФ. Фильтрат и промывки смешивают и разбавляют 400 мл диоксана и 26 мл конц. HCl и перемешивают в течение 20 минут при комнатной температуре. Летучие вещества удаляют в вакууме, получая гидрохлоридную 515 в виде белого твердого вещества. Выход: 7,12 г. 1Н-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ=9,34 (ш, 2Н), 5,68 (с, 2Н), 3,74 (м, 1Н), 2,66-2,60 (м, 2Н), 2,50-2,45 (м, 5Н).

Синтез 516:

К перемешиваемому раствору соединения 515 в 100 мл сухого ДХМ в двухгорлой КДК объемом 250 мл добавляют NEt3 (37,2 мл, 0,2669 моль) и охлаждают до 0°С в атмосфере азота. После медленного добавления N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимида (20 г, 0,08007 моль) в 50 мл сухого ДХМ, реакционную смесь нагревают до комнатной температуры. После завершения реакции (2-3 ч по данным ТСХ), смесь последовательно промывают 1 N раствором HCl (1 х 100 мл) и насыщенным раствором NaHCO3 (1 х 50 мл). Затем органический слой сушат над безводным Na2SO4 и растворитель выпаривают с получением неочищенного продукта, которое очищают колоночной хроматографией на силикагеле, получая 516 в виде липкой массы. Выход: 11 г (89%). 1Н-ЯМР (CDCl3, 400 МГц): δ=7,36-7,27 (м, 5Н), 5,69 (с, 2Н), 5,12 (с, 2Н), 4,96 (ш, 1Н), 2,74 (с, 3Н), 2,60 (м, 2Н), 2,30-2,25 (м, 2Н). ЖХ-МС [M+H] -232,3 (96,94%).

Синтез 517A и 517B:

Циклопентен 516 (5 г, 0,02164 моль) растворяют в растворе 220 мл ацетона и воды (10:1) в 500 мл одногорлой КДК и к нему добавляют N-метилморфолин-N-оксид (7,6 г, 0,06492 моль), а затем 4,2 мл 7,6% раствора OsO4 (0,275 г, 0,00108 моль) в трет-бутаноле

при комнатной температуре. После завершения реакции (~3 ч) смесь гасят добавлением твердого Na2SO3 и полученную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют ДХМ (300 мл) и промывают водой (2×100 мл), затем насыщенным раствором NaHCO3 (1×50 мл), водой (1×30 мл) и, наконец, насыщенным раствором соли (1×50 мл). Органическую фазу сушат над Na2SO4 и растворитель удаляют в вакууме. Хроматографическая очистка неочищенного материала на колонке с силикагелем дает смесь диастереомеров, которые разделяют препаративной ВЭЖХ. Выход: - 6 г неочищенного 517A - Пик-1 (белое твердое вещество), 5,13 г (96%). 1H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ=7,39-7,31 (м, 5H), 5,04 (с, 2H), 4,78-4,73 (м, 1H), 4,48-4,47 (д, 2H), 3,94-3,93 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,72-1,67 (м, 4H). ЖХ-МС - [M+H]-266,3, присутствует [M+NH4+]-283,5, ВЭЖХ-97,86%. Стереохимия подтверждена рентгенологически.

Синтез 518:

Используя процедуру, аналогичную описанной для синтеза соединения 505, получают соединение 518 (1,2 г, 41%) в виде бесцветного масла. 1H-ЯМР (CDCl3, 400 МГц): δ= 7,35-7,33 (м, 4H), 7,30-7,27 (м, 1H), 5,37-5,27 (м, 8H), 5,12 (с, 2H), 4,75 (м, 1H), 4,58-4,57 (м, 2H), 2,78-2,74 (м, 7H), 2,06-2,00 (м, 8H), 1,96-1,91 (м, 2H), 1,62 (м, 4H), 1,48 (м, 2H), 1,37-1,25 (шм, 36H), 0,87 (м, 6H). ВЭЖХ-98,65%.

Общая методика синтеза соединения 519:

Раствор соединения 518 (1 экв.) в гексане (15 мл) по каплям добавляют к охлажденному льдом раствору LAH в ТГФ (1 М, 2 экв.). После завершения добавления, смесь нагревают при 40°C в течение 0,5 ч, затем снова охлаждают на бане со льдом. Смесь осторожно гидролизуют насыщенным водным раствором Na2SO4, затем фильтруют через целит и концентрируют до масла. Колоночная хроматография дает чистый 519 (1,3 г, 68%), который получают в виде бесцветного масла. 13C ЯМР=130,2, 130,1 (x2), 127,9 (x3), 112,3, 79,3, 64,4, 44,7, 38,3, 35,4, 31,5, 29,9 (x2), 29,7, 29,6 (x2), 29,5 (x3), 29,3 (x2), 27,2 (x3), 25,6, 24,5, 23,3, 226, 14,1; Электрораспыление-МС (+ve): Молекулярная масса для C44H80NO2 (M+H)+ Рассчитано 654,6, найдено 654,6.

Аналогичным образом можно охарактеризовать составы, приготовленные либо стандартным, либо безэкструзионным способом. Например, составы обычно характеризуют при визуальном осмотре. Это должны быть беловатые полупрозрачные растворы без агрегатов или осадка. Размер частиц и распределение частиц липидов-наночастиц по размерам можно измерить по светорассеянию, используя, например, Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern, USA). Размер частиц должен быть примерно 20-300 нм, например, 40-100 нм. Распределение частиц по размерам должно быть унимодальным. Общую концентрацию дцРНК в составе, и захваченную фракцию оценивают с помощью анализа исключения красителя. Образец составленной дцРНК можно инкубировать с РНК-связывающим красителем, таким как Ribogreen (Molecular Probes), в присутствии или в отсутствие поверхностно-активного вещества, разрушающего состав, *например,* 0,5% Triton-X100. Общее количество дцРНК в составе можно определить по сигналу от образца, содержащего поверхностно-активное вещество, относительно стандартной кривой.

Захваченную фракцию определяют путем вычитания «свободного» содержания дцРНК (измеряемого по сигналу в отсутствие поверхностно-активного вещества) из общего содержания дцРНК. Доля захваченной дцРНК обычно составляет >85%. Для состава SNALP размер частиц составляет, по меньшей мере, 30 нм, по меньшей мере, 40 нм, по меньшей мере, 50 нм, по меньшей мере, 60 нм, по меньшей мере, 70 нм, по меньшей мере, 80 нм, по меньшей мере, 90 нм, по меньшей мере, 100 нм, по меньшей мере, 110 нм и по меньшей мере, 120 нм. Подходящий диапазон обычно составляет от примерно 50 нм до примерно 110 нм, от примерно 60 нм до примерно 100 нм или от примерно 80 нм до примерно 90 нм.

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 несколькими 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 настоящий документ 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.

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.

Дополнительные составы

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, в *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block в *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi *et al.*, в 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, в *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, в *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285; Idson, в *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, в *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, в *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, в *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, в *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, в *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Idson, в *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.

В одном варианте осуществления настоящего описания, композиции иРНК 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, в *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, в *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Block, в *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.

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, *m.e.* 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: В связи с настоящим описанием, 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).

Жирные кислоты: 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 (*т.е.* олеат, лаурат, капрат, миристат, пальмитат, стеарат, линолеат и *т.д.*) (см., *например,* Touitou, E., *et al. Enhancement in Drug Delivery*, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; El Hariri *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1992, 44, 651-654).

Желчные кислоты: 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: 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 β-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).

Не хелатирующие, не поверхностно-активные вещества: Используемые в настоящем документе 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. Примеры коммерчески доступных реагентов для трансфекции включают, например, Lipofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine 2000™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), 293fectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Cellfectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), DMRIE-C™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), FreeStyle™ MAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ 2000 CD (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), RNAiMAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Oligofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Optifect™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), реагент трансфекции X-tremeGENE Q2 (Roche; Grenzacherstrasse, Switzerland), реагент липосомальной трансфекции DOTAP (Grenzacherstrasse, Switzerland), реагент липосомальной трансфекции DOSPER (Grenzacherstrasse, Switzerland) или Фуген (Grenzacherstrasse, Switzerland), реагент Transfectam® (Promega; Madison, WI), реагент трансфекции TransFast™ (Promega; Madison, WI), реагент Tfx™-20 (Promega; Madison, WI), реагент Tfx™-50 (Promega; Madison, WI), DreamFect™ (OZ Biosciences; Marseille, France), EcoTransfect (OZ Biosciences; Marseille, France), реагент трансфекции TransPass^a D1 (New England Biolabs; Ipswich, MA, USA), LyoVec™/LipoGen™ (Invivogen; San Diego, CA, USA), реагент трансфекции PerFectin (Genlantis; San Diego, CA, USA), реагент трансфекции NeuroPORTER (Genlantis; San Diego, CA, USA), реагент трансфекции GenePORTER (Genlantis; San Diego, CA, USA), реагент трансфекции GenePORTER 2 (Genlantis; San Diego, CA, USA), реагент трансфекции Cytofectin (Genlantis; San Diego, CA, USA), реагент трансфекции BaculoPORTER (Genlantis;

San Diego, CA, USA), реагент трансфекции TroganPORTER™ (Genlantis; San Diego, CA, USA), RiboFect (Bioline; Taunton, MA, USA), PlasFect (Bioline; Taunton, MA, USA), UniFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), SureFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA) или HiFect™ (B-Bridge International, Mountain View, CA, USA) и другие.

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.

Носители

Некоторые композиции по настоящему изобретению также включают в состав соединения-носители. Используемый в настоящем документе термин «соединение-носитель» может относиться к нуклеиновой кислоте или ее аналогу, который является инертным (*т.* е. не обладает биологической активностью как таковой), но распознается как нуклеиновая кислота процессами *in vivo*, которые снижают биодоступность нуклеиновой кислоты, обладающей биологической активностью, например, за счет расщепления биологически активной нуклеиновой кислоты или содействия ее удалению из кровотока. Совместное введение нуклеиновой кислоты и соединения-носителя, обычно с избытком последнего вещества, может привести к существенному снижению количества нуклеиновой кислоты, обнаруженной в печени, почках или других резервуарах вне кровотока, предположительно из-за конкуренции между соединением-носителем и нуклеиновой кислотой за общий рецептор. Например, выделение частично фосфоротиоатированной дцРНК в ткани печени может быть снижено при одновременном введении ее с полиинозиновой кислотой, сульфатом декстрана, полицитидовой кислотой или 4-ацетамидо-4'изотиоциано-стильбен-2,2'-дисульфоновой кислотой (Miyao *et al.*, *DsRNA Res. Dev.*, 1995, 5, 115-121; Takakura *et al.*, *DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev.*, 1996, 6, 177-183).

Эксципиенты

В отличие от соединения-носителя, фармацевтический носитель или эксципиент может содержать, *например*, 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.

Другие компоненты

Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать другие вспомогательные компоненты, обычно встречающиеся в фармацевтических композициях, *например*, 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) одно или несколько соединений иРНК и (b) один или несколько биологических агентов, которые действуют по механизму, отличному от РНКи. Примеры таких биологических агентов включают агенты, которые вмешиваются во взаимодействие SCN9A и, по меньшей мере, одного партнера по связыванию SCN9A.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких соединений можно определить стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, *например,* для определения LD50 (дозы, смертельной для 50% популяции) и ED50 (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD50/ED50. Соединения, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы, являются типовыми.

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 ED50 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 IC50 (*т.е.* 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, иРНК, представленные в описании, можно вводить в комбинации с другими известными агентами, эффективными при заболеваний или нарушений, связанных с экспрессией SCN9A (*например*, боли, например, хронической боли или связанного с болью нарушения). В любом случае, лечащий врач может регулировать количество и время введения иРНК на основе результатов, наблюдаемых с использованием стандартных показателей эффективности, известных в данной области или описанных в настоящем документе.

Способы лечения нарушений, связанных с экспрессией SCN9A

Настоящее описание относится к применению иРНК, таргетирующей SCN9A, для

ингибирования экспрессии SCN9A и/или для лечения заболевания, нарушения или патологического процесса, связанного с экспрессией SCN9A (*например,* боли, например, хронической боли или связанного с болью нарушения).

В некоторых аспектах, предложен способ лечения нарушения, связанного с экспрессией SCN9A, включающий введение иРНК (*например,* дцРНК), описанной в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления, иРНК ингибирует (снижает) экспрессию SCN9A.

В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой животное, которое служит моделью нарушения, связанного с экспрессией SCN9A, *например,* боли, например, хронической боли или связанного с болью нарушения, *например,* воспалительной боли, невропатической боли, гиперчувствительности к боли, гипочувствительности к боли, неспособности ощущать боль, первичной эритромелалгии (PE), пароксизмального экстремального болевого нарушения (PEPD), невропатии мелких волокон (SFN), невралгии тройничного нерва (TN) и боли, связанной, например, с раком, артритом, диабетом, травматическим повреждением и вирусными инфекциями.

Хроническая боль и связанные с ней нарушения

В некоторых вариантах осуществления, нарушение, связанное с экспрессией SCN9A, представляет собой боль, например, хроническую боль или нарушения, связанные с болью, например гиперчувствительность или гипочувствительность к боли. Неограничивающие примеры нарушений, связанных с болью, которые поддаются лечению с использованием способов, описанных в настоящем документе, включают воспалительную боль, невропатическую боль, нечувствительность к боли, первичную эритромелалгию (PE), пароксизмальное экстремальное болевое нарушение (PEPD), невропатию мелких волокон (SFN), невралгию тройничного нерва. (TN) и боль, связанную с раком, артритом, диабетом, травматическим повреждением и вирусными инфекциями. В некоторых вариантах осуществления, нарушение, связанное с болью, представляет собой наследственное нарушение, связанное с болью, например, PE и PEPD.

Клинические и патологические признаки нарушений, связанных с болью, включают, но не ограничены ими, жгучую боль, покраснение кожи, приливы, жар конечностей, боль в суставах, сильную боль, например, периоды сильной боли в нижней части тела, верхней части тела (например, боль в глазах или челюсти) или конечностях (например, руках и ногах), неспособность чувствовать боль, усталость и/или бессонницу.

В некоторых вариантах осуществления, субъекту с болью, например хронической болью или нарушением, связанным с болью, меньше 18 лет. В некоторых вариантах осуществления, субъект с болью, например, хронической болью или нарушением, связанным с болью, является взрослым. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет или идентифицирован как имеющий повышенные уровни мРНК или белка SCN9A по сравнению с контрольным уровнем (например, уровень SCN9A выше эталонного уровня).

В некоторых вариантах осуществления, боль, например, хроническую боль или

связанное с болью нарушение, диагностируют с помощью анализа образца, взятого у субъекта (*например*, образца водной спинномозговой жидкости (CSF)). В некоторых вариантах осуществления, образец анализируют с использованием способа, выбранного из одного или нескольких из следующих: флуоресцентная гибридизация in situ (FISH), иммуногистохимия, иммуноанализ SCN9A, электронная микроскопия, лазерная микродиссекция и масс-спектрометрия. В некоторых вариантах осуществления, боль, например, хроническую боль или связанное с болью нарушение, диагностируют с помощью любого подходящего диагностического теста или методики, *например,* тестирования на мутацию SCN9A, измерения болевой чувствительности, измерения болевого порога, измерения уровня боли и/или измерения уровня болевой инвалидности (Dansie and Turk 2013 *Br J Anaesth* 111(1):19-25).

Комбинированная терапия

В некоторых вариантах осуществления, иРНК (*например,* дцРНК), раскрытая в настоящем документе, вводится в комбинации со второй терапией (*например,* одной или несколькими дополнительными терапиями), которая, как известно, эффективна при лечении нарушения, связанного с экспрессией SCN9A (*например,* боли, например, хронической боли или связанного с болью нарушения) или симптома такого нарушения. иРНК можно вводить до, после или одновременно со второй терапией. В некоторых вариантах осуществления, иРНК вводят перед второй терапией. В некоторых вариантах осуществления, иРНК вводят после второй терапии. В некоторых вариантах осуществления, иРНК вводят одновременно со второй терапией.

Второй терапией может быть дополнительный терапевтический агент. иРНК и дополнительный терапевтический агент можно вводить в комбинации в одной композиции, или дополнительный терапевтический агент можно вводить как часть отдельной композиции.

В некоторых вариантах осуществления, вторая терапия представляет собой не-иРНК терапевтический агент, который эффективен для лечения нарушения или симптомов нарушения.

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

Примеры комбинированной терапии включают, но не ограничены ими, нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID), ацетаминофен, опиоиды или кортикостероиды, иглоукалывание, лечебный массаж, стимуляцию дорсальных корешковых ганглиев, стимуляцию спинного мозга или местные болеутоляющие средства.

Дозы введения, пути и сроки

Субъекту (*например,* человеку, *например,* пациенту) может быть введено терапевтическое количество иРНК. Терапевтическое количество может составлять, *например,* 0,05-50 мг/кг. Например, терапевтическое количество может составлять 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0 или 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг/кг дцРНК.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК составлена для доставки в орган-

мишень, *например,* в головной или спинной мозг.

В некоторых вариантах осуществления, изобретения иРНК готовят в виде липидного состава, *например,* в виде состава LNP, как описано в настоящем документе. В некоторых таких вариантах осуществления, терапевтическое количество составляет 0,05-5 мг/кг, *например,* 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 или 5,0 мг/кг дцРНК. В некоторых вариантах осуществления, липидный состав, *например,* LNP состав, вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления, иРНК (*например,* дцРНК) составляют в виде состава LNP и вводят (*например,* внутривенно, интратекально, интрацеребрально, интракраниально или интравентрикулярно) в дозе от 0,1 до 1 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления, иРНК вводят путем внутривенной инфузии в течение определенного периода времени, например, в течение 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут или 25 минут. В некоторых вариантах осуществления, иРНК находится в форме липофильного конъюгата (*например,* конъюгата C16), как описано в настоящем документе. В некоторых таких вариантах осуществления, терапевтическое количество составляет 0,5-50 мг, *например,* 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг/кг дцРНК. В некоторых вариантах осуществления, липофильный конъюгат (*например,* C16 конъюгат) вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления, иРНК (*например,* дцРНК) находится в форме липофильного конъюгата и вводится (*например,* подкожно) в дозе от 1 до 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, иРНК находится в форме конъюгата GalNAc, *например,* как описано в настоящем документе. В некоторых таких вариантах осуществления, терапевтическое количество составляет 0,5-50 мг, *например,* 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг/кг дцРНК. В некоторых вариантах осуществления, *например,* конъюгат GalNAc вводят подкожно.

В некоторых вариантах осуществления, введение повторяют, например, на регулярной основе, например, ежедневно, раз в две недели (*т.е.* каждые две недели) в течение одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, шести месяцев или дольше. После начальной схемы лечения, лечение можно проводить реже. Например, после введения раз в две недели в течение трех месяцев, введение можно повторять один раз в месяц, в течение шести месяцев или года или дольше.

В некоторых вариантах осуществления, агент иРНК вводят двумя или несколькими дозами. В некоторых вариантах осуществления, число или количество последующих доз зависит от достижения желаемого эффекта, *например,* для (a) уменьшения боли; (b) ингибирования или снижения экспрессии или активности SCN9A или достижения терапевтического или профилактического эффекта, *например,* уменьшения или предотвращения одного или нескольких симптомов, связанных с нарушением.

В некоторых вариантах осуществления, агент иРНК вводят по схеме. Например, агент иРНК можно вводить один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю или пять раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления, схема

включает введения через равные промежутки времени, *например,* ежечасно, каждые четыре часа, каждые шесть часов, каждые восемь часов, каждые двенадцать часов, ежедневно, каждые 2 дня, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, еженедельно, раз в две недели или ежемесячно. В некоторых вариантах осуществления, агент иРНК вводят с частотой, необходимой для достижения желаемого эффекта.

В некоторых вариантах осуществления, схема включает введения через короткие промежутки времени, за которыми следует более длительный период времени, в течение которого агент не вводят. Например, схема может включать начальный набор доз, которые вводят в течение относительно короткого периода времени (*например,* примерно каждые 6 часов, примерно каждые 12 часов, примерно каждые 24 часа, примерно каждые 48 часов или примерно каждые 72 часа) с последующим более длительным периодом времени (*например,* примерно 1 неделя, примерно 2 недели, примерно 3 недели, примерно 4 недели, примерно 5 недель, примерно 6 недель, примерно 7 недель или примерно 8 недель), в течение которого иРНК-агент не вводится. В некоторых вариантах осуществления, агент иРНК первоначально вводят ежечасно, и затем вводят с более длительными интервалами (*например,* ежедневно, еженедельно, раз в две недели или ежемесячно). В некоторых вариантах осуществления, агент иРНК первоначально вводят ежедневно, и затем вводят с более длительными интервалами (*например,* еженедельно, раз в две недели или ежемесячно). В некоторых вариантах осуществления, более длительный интервал увеличивается со временем или определяется на основе достижения желаемого эффекта.

Перед введением полной дозы иРНК пациентам можно вводить меньшую дозу, такую как 5% инфузионная доза, и контролировать побочные эффекты, такие как аллергическая реакция, или повышенный уровень липидов или кровяное давление. В другом примере за пациентом можно следить на предмет нежелательных эффектов.

Способы модуляции экспрессии SCN9A

В некоторых аспектах, в описании предложен способ модулирования (*например,* ингибирования или активации) экспрессии SCN9A, *например,* в клетке, ткани или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, клетка или ткань находятся *ex vivo, in vitro* или *in vivo.* В некоторых вариантах осуществления, клетка или ткань находится в центральной нервной системе (*например, в* ткани головного или спинного мозга, например, в коре головного мозга, мозжечке, ганглиях задних корешков, черной субстанции, зубчатом ядре мозжечка, паллидуме, полосатом теле, стволе мозга, таламусе, субталамическом, красном и мостовом ядрах, ядрах черепных нервов и переднем роге, и столбе Кларка спинного мозга в шейном отделе позвоночника, поясничном отделе позвоночника или грудном отделе позвоночника). В некоторых вариантах осуществления, клетка или ткань находится у субъекта (*например,* у млекопитающего, такого как, например, человек). В некоторых вариантах осуществления, субъект (*например,* человек) находится в группе риска или у него диагностировано нарушение, связанное с экспрессией экспрессии SCN9A, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, способ включает контакт клетки с иРНК, как

описано в настоящем документе, в количестве, эффективном для снижения экспрессии SCN9A в клетке. В некоторых вариантах осуществления, контакт клетки с агентом РНКи включает контакт клетки *in vitro* с агентом РНКи или контакт клетки *in vivo* с агентом РНКи. В некоторых вариантах осуществления, агент РНКи приводится в физический контакт с клеткой индивидуумом, выполняющим способ, или 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 ткань или рядом с ней, где расположена клетка, или путем инъекции агента РНКи в другую область, *например,* в ткань ЦНС. Например, агент РНКи может содержать или быть связан с лигандом, *например,* липофильной группой или группами, как описано ниже и более подробно, *например,* в документе PCT/US2019/031170, который полностью включен в настоящее описание посредством ссылки, включая отрывки в нем, описывающие липофильные группы, которые направляют или иным образом стабилизируют агент РНКи в представляющем интерес сайте. Также возможны комбинации способов контакта in vitro и in vivo. Например, клетка может контактировать in vitro с агентом РНКи и впоследствии быть трансплантирована субъекту.

Экспрессию SCN9A можно оценивать на основе уровня экспрессии мРНК SCN9A, белка SCN9A или уровня другого параметра, функционально связанного с уровнем экспрессии SCN9A. В некоторых вариантах осуществления, экспрессия SCN9A ингибируется, по меньшей мере, на 5%, по меньшей мере, на 10%, по меньшей мере, на 15%, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 25%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 35%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 45%, по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 55%, по меньшей мере, на 60%, по меньшей мере, на 65%, по меньшей мере, на 70%, по меньшей мере, на 75%, по меньшей мере, на 80%, по меньшей мере, на 85%, по меньшей мере, на 90% или по меньшей мере, на 95%. В некоторых вариантах осуществления, иРНК имеет IC_{50} в диапазоне 0,001-0,01 нМ, 0,001-0,10 нМ, 0,001-1,0 нМ, 0,001-10 нМ, 0,01-0,05 нМ, 0,01-0,50 нМ, 0,02-0,60 нМ, 0,01-1,0 нМ, 0,01-1,5 нМ, 0,01-10 нМ. Значение IC_{50} может быть нормализовано относительно соответствующего контрольного значения, *например,* IC_{50} не таргетной иРНК.

В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение в клетку или ткань иРНК, как описано в настоящем документе, и сохранение клетки или ткани в течение времени, достаточного для деградации транскрипта мРНК SCN9A, тем самым ингибируя экспрессию SCN9A в клетке или ткани.

В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение композиции, описанной в настоящем документе, *например,* композиции, содержащей иРНК, которая связывает SCN9A, млекопитающему, так что экспрессия SCN9A-мишени снижается, например, в течение длительного периода времени, *например,* по меньшей мере, двух, трех, четырех дней или более, *например,* одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель или более. В некоторых вариантах осуществления, снижение экспрессии SCN9A

можно обнаружить в течение 1 часа, 2 часов, 4 часов, 8 часов, 12 часов или 24 часов после первого введения.

В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение композиции, описанной в настоящем документе, млекопитающему, так что экспрессия SCN9A-мишени увеличивается, например, по меньшей мере, на 10% по сравнению с необработанным животным. В некоторых вариантах осуществления, активация SCN9A происходит в течение длительного времени, например, по меньшей мере, двух, трех, четырех дней или более, например, одной недели, двух недель, трех недель, четырех недель или более. Не желая быть связанными теорией, иРНК может активировать экспрессию SCN9A путем стабилизации транскрипта мРНК SCN9A, взаимодействия с промотором в геноме или ингибирования ингибитора экспрессии SCN9A.

иРНК, применимые для способов и композиций, представленных в описании, конкретно таргетируют РНК (первичные или процессированные) SCN9A. Композиции и способы ингибирования экспрессии SCN9A с использованием иРНК могут быть приготовлены и осуществлены, как описано в другом месте настоящего документа.

В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение композиции, содержащей иРНК, где иРНК включает нуклеотидную последовательность, комплементарную, по меньшей мере, части РНК-транскрипта SCN9A субъекта, *например,* млекопитающего, *например,* человека, подлежащего лечению. Композицию можно вводить любым подходящим способом, известным в данной области техники, включая, но не ограничиваясь этим, внутричерепное, подоболочечное, внутрижелудочковое, местное и внутривенное введение.

В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят, например, пероральным, внутрибрюшинным или парентеральным путем, включая интракраниальный (например, внутрижелудочковый, интрапаренхиматозный, интракраниальный и интратекальный), внутривенный, внутримышечный, интравитреальный, подкожный, чрескожный, дыхательный (аэрозоль), назальный или ректальный. В других вариантах осуществления, композицию вводят местно (например, трансбуккально и сублингвально). В других вариантах осуществления, композицию вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят путем интратекальной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят внутрижелудочковой инъекцией. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят внутричерепной инъекцией. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят эпидуральной инъекцией. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят внутриганглионарной инъекцией.

В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В некоторых таких вариантах осуществления, композиция содержит киРНК в липидном составе (*например,* составе LNP, таком как состав LNP11) для внутривенной инфузии.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в

настоящем документе, 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 документе, 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 документе, 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.

Конкретные варианты осуществления

1. Агент на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии натриевого канала потенциалозависимой альфа-субъединицы IX типа (SCN9A), где агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующую двухцепочечную область, где смысловая цепь содержит последовательность нуклеотидов, содержащую, по меньшей мере, 15 последовательных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, части кодирующей цепи SCN9A человека, и антисмысловая цепь содержит последовательность нуклеотидов, содержащую, по меньшей мере, 15 последовательных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, соответствующей части не кодирующей цепи SCN9A человека, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 15 смежным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

2. Агент дцРНК по варианту осуществления 1, отличающийся тем, что кодирующая цепь SCN9A человека содержит последовательность SEQ ID NO: 1.

3. Агент дцРНК по варианту осуществления 1 или 2, отличающийся тем, что не кодирующая цепь SCN9A человека содержит последовательность SEQ ID NO: 2.

4 Агент дцРНК по варианту осуществления 1, отличающийся тем, что кодирующая цепь SCN9A человека содержит последовательность SEQ ID NO: 4001.

5. Агент дцРНК по варианту осуществления 1 или 4, отличающийся тем, что не кодирующая цепь SCN9A человека содержит последовательность SEQ ID NO: 4002.

6. Агент двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии SCN9A, отличающийся тем, что агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующую двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 15 смежным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

7. Агент дцРНК по варианту осуществления 6, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов с 0, или 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, соответствующей части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1.

8. Агент двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии SCN9A, отличающийся тем, что агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующую двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4002, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 15 смежным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

9. Агент дцРНК по варианту осуществления 8, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов с 0, или 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, соответствующей части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4001.

10. ДцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающаяся тем, что агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 17 последовательных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2, так, что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 17 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

11. ДцРНК по варианту осуществления 10, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 17 смежных нуклеотидов с 0, или 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, соответствующей части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1.

12. ДцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающаяся тем, что агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 17 последовательных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4002, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 17 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

13. ДцРНК по варианту осуществления 12, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 17 смежных нуклеотидов с 0, или 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, соответствующей части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4001.

14. ДцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающаяся тем, что агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 19 последовательных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 19 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

15. ДцРНК по варианту осуществления 14, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 19 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, соответствующей части

нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1.

16. ДцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающаяся тем, что агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 19 последовательных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4002, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 19 непрерывным нуклеотидам в антисмысловой цепи.

17. ДцРНК по варианту осуществления 16, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 19 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, соответствующей части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4001.

18. ДцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающаяся тем, что агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 21 непрерывный нуклеотид с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2, так, что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 21 непрерывному нуклеотиду в антисмысловой цепи.

19. ДцРНК по варианту осуществления 18, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 21 непрерывный нуклеотид с 0, или 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, соответствующей части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1.

20. ДцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающаяся тем, что агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 21 непрерывный нуклеотид с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4002, так что смысловая цепь комплементарна, по меньшей мере, 21 непрерывному нуклеотиду в антисмысловой цепи.

21. ДцРНК по варианту осуществления 20, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 21 непрерывный нуклеотид с 0, или 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, соответствующей части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 4001.

22. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления, 1-21, отличающийся тем, что часть смысловой цепи представляет собой часть в пределах нуклеотидов 581-601, 760-780 или 8498-8518 SEQ ID NO: 4001.

23. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления, 1-22, отличающийся тем, что часть смысловой цепи представляет собой часть смысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1251284 (UGUCGAGUACACUUUUACUGA (SEQ ID NO:4827)), AD-961334 (CAACACAATUTCUUCUUAGCA (SEQ ID NO: 5026)) или AD-1251325 (AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA (SEQ ID NO: 4822)).

24. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления, 1-23, отличающийся тем,

что часть смысловой цепи представляет собой смысловую цепь, выбранную из смысловых цепей AD-1251284 (UGUCGAGUACACUUUUACUGA (SEQ ID NO:4827)), AD-961334 (CAACACAATUTCUUCUUAGCA (SEQ ID NO: 5026) или AD-1251325 (AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA (SEQ ID NO: 4822)).

25. ДцРНК по любому из вариантов осуществления, 1-24, отличающаяся тем, что часть антисмысловой цепи представляет собой часть антисмысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1251284 (UCAGTAAAAGUACTCGACAUU (SEQ ID NO: 5093)), AD-961334 (UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU (SEQ ID NO: 5292) или AD-1251325 (UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC (SEQ ID NO: 5088)).

26. ДцРНК по любому из вариантов осуществления, 1-25, отличающийся тем, что часть антисмысловой цепи представляет собой антисмысловую цепь, выбранную из антисмысловых цепей AD-1251284 (UCAGTAAAAGUACTCGACAUU (SEQ ID NO: 5093)), AD-961334 (UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU (SEQ ID NO: 5292) или AD-1251325 (UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC (SEQ ID NO: 5088)).

27. ДцРНК по любому из вариантов осуществления, 1-26, отличающаяся тем, что смысловая цепь и антисмысловая цепь содержат нуклеотидные последовательности парной смысловой цепи и антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из AD-1251284 (SEQ ID NO: 4827 и 5093), AD-961334 (SEQ ID NO: 5026 и 5292) или AD-1251325 (SEQ ID NO: 4822 и 5088).

28. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что часть смысловой цепи представляет собой часть внутри смысловой цепи в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20.

29. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что часть антисмысловой цепи представляет собой часть антисмысловой цепи в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20.

30. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20.

31. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, из смысловой последовательности, указанной в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20, что соответствует антисмысловой последовательности.

32. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность,

содержащую, по меньшей мере, 17 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20.

33. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 17 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, из смысловой последовательности, указанной в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20, что соответствует антисмысловой последовательности.

34. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 19 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20.

35. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 19 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, из смысловой последовательности, указанной в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20, что соответствует антисмысловой последовательности.

36. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 21 непрерывный нуклеотид с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20.

37. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 21 непрерывный нуклеотид с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, из смысловой последовательности, указанной в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20, что соответствует антисмысловой последовательности.

38. Агент двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии SCN9A, отличающийся тем, что агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующую двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность антисмысловой последовательности, перечисленной в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность смысловой последовательности, перечисленной в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20, которая соответствует антисмысловой последовательности.

39. Агент дцРНК по варианту осуществления 38, отличающийся тем, что антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность антисмысловой последовательности, перечисленную в таблице 5A, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность смысловой последовательности, перечисленную в таблице 5A, которая соответствует антисмысловой последовательности.

40. Агент дцРНК по варианту осуществления 38, отличающийся тем, что антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность антисмысловой последовательности, перечисленную в таблице 13A, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность смысловой последовательности, перечисленную в таблице 13A, которая соответствует антисмысловой последовательности.

41. Агент дцРНК по варианту осуществления 38, отличающийся тем, что антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность антисмысловой последовательности, перечисленную в таблице 14A, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность смысловой последовательности, перечисленную в таблице 14A, которая соответствует антисмысловой последовательности.

42. Агент дцРНК по варианту осуществления 38, отличающийся тем, что антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность антисмысловой последовательности, перечисленную в таблице 15A, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность смысловой последовательности, перечисленную в таблице 15A, которая соответствует антисмысловой последовательности.

43. Агент дцРНК по варианту осуществления 38, отличающийся тем, что антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность антисмысловой последовательности, перечисленную в таблице 16, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность смысловой последовательности, перечисленную в таблице 16, которая соответствует антисмысловой последовательности.

44. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 38, отличающийся тем, что агент дцРНК представляет собой AD-1251284, AD-961334, AD-1251325, AD-1331352, AD-1209344 или AD-1331350.

45. ДцРНК по любому из вариантов осуществления, 38-44, отличающаяся тем, что:

(i) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 4029, и антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 4295;

(ii) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 4228, и антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 4494;

(iii) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5339, и антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5355;

(iv) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5800, и антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO:

5801;

(v) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5526, и антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5681; или

(vi) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5542, и антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5697.

46. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что смысловая цепь имеет длину, по меньшей мере, 23 нуклеотида, например, 23-30 нуклеотидов в длину.

47. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что по меньшей мере, одна из смысловой цепи и антисмысловой цепи конъюгирована с одной или несколькими липофильными группами.

48. Агент дцРНК по варианту осуществления 47, отличающийся тем, что липофильная группа конъюгирована с одним или несколькими положениями в двухцепочечной области агента дцРНК.

49. Агент дцРНК по варианту осуществления 47 или 48, отличающийся тем, что липофильная группа конъюгирована через линкер или носитель.

50. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления, 47-49, отличающийся тем, что липофильность липофильной группы, измеренная с помощью logKow, превышает 0.

51. Агент двухцепочечной РНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что гидрофобность агента двухцепочечной РНКи, измеренная по несвязанной фракции в анализе связывания с белками плазмы агента двухцепочечной РНКи, превышает 0,2.

52. Агент дцРНК по варианту осуществления 51, отличающийся тем, что анализ связывания с белками плазмы представляет собой анализ изменения электрофоретической подвижности с использованием белка сывороточного альбумина человека.

53. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что агент дцРНК содержит, по меньшей мере, один модифицированный нуклеотид.

54. Агент дцРНК по варианту осуществления 53, отличающийся тем, что не более пяти нуклеотидов смысловой цепи и не более пяти нуклеотидов антисмысловой цепи являются не модифицированными нуклеотидами.

55. Агент дцРНК по варианту осуществления 53, отличающийся тем, что все нуклеотиды смысловой цепи и все нуклеотиды антисмысловой цепи содержат модификацию.

56. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления, 53-55, отличающийся тем, что по меньшей мере, один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 3'-концевого дезокситимидинового (dT) нуклеотида, 2'-О-метил-модифицированный нуклеотид, 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, 2'-

дезокси-модифицированный нуклеотид, закрытый нуклеотид, открытый нуклеотид, конформационно ограниченный нуклеотид, затрудненный этиловый нуклеотид, нуклеотид без азотистого основания, 2'-амино-модифицированный нуклеотид, 2'-О-аллил-модифицированный нуклеотид, 2'-С-алкил-модифицированный нуклеотид, 2'-метоксиэтил-модифицированный нуклеотид, 2'-О-алкил-модифицированный нуклеотид, морфолинонуклеотид, фосфорамидат, не существующее в природе основание, содержащее нуклеотид, нуклеотид, модифицированный тетрагидропираном, нуклеотид, модифицированный 1,5-ангидрогекситолом, нуклеотид, модифицированный циклогексенилом, нуклеотид, содержащий фосфоротиоатную группу, нуклеотид, содержащий метилфосфонатную группу, нуклеотид, содержащий 5'-фосфат, нуклеотид, содержащий миметик 5'-фосфата, нуклеотид, модифицированный гликолем, и нуклеотид, модифицированный 2-О-(N-метилацетамидом); и их комбинации.

57. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления, 53-42, отличающийся тем, что не более пяти нуклеотидов смысловой цепи и не более пяти нуклеотидов антисмысловой цепи включают модификации, отличные от 2'-О-метилмодифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, открытых нуклеиновых кислот (UNA) или глицериновой нуклеиновой кислоты (GNA).

58. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, который содержит не нуклеотидный спейсер (где не нуклеотидный спейсер необязательно содержит С3-С6 алкил) между двумя смежными нуклеотидами смысловой цепи или между двумя смежными нуклеотидами антисмысловой цепи.

59. Агент дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что длина каждой цепи не превышает 30 нуклеотидов.

60. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна цепь содержит липкий 3’-конец по меньшей мере, из 1 нуклеотида.

61. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна цепь содержит липкий 3’-конец по меньшей мере, из 2 нуклеотидов.

62. Агент дцРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что длина двухцепочечной области составляет 15-30 пар нуклеотидов.

63. Агент дцРНК по варианту осуществления 62, отличающийся тем, что длина двухцепочечной области составляет 17-23 пары нуклеотидов.

64. Агент дцРНК по варианту осуществления 62, отличающийся тем, что длина двухцепочечной области составляет 17-25 пар нуклеотидов.

65. Агент дцРНК по варианту осуществления 62, отличающийся тем, что длина двухцепочечной области составляет 23-27 пар нуклеотидов.

66. Агент дцРНК по варианту осуществления 62, отличающийся тем, что длина двухцепочечной области составляет 19-21 пару нуклеотидов.

67. Агент дцРНК по варианту осуществления 62, отличающийся тем, что длина двухцепочечной области составляет 21-23 пары нуклеотидов.

68. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что каждая цепь имеет 19-30 нуклеотидов.

69. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что каждая цепь имеет 19-23 нуклеотида.

70. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что каждая цепь имеет 21-23 нуклеотида.

71. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что агент содержит, по меньшей мере, одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь.

72. Агент дцРНК по варианту осуществления 71, отличающийся тем, что фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 3'-конце одной цепи.

73. Агент дцРНК по варианту осуществления 72, отличающийся тем, что цепь представляет собой антисмысловую цепь.

74. Агент дцРНК по варианту осуществления 72, отличающийся тем, что цепь представляет собой смысловую цепь.

75. Агент дцРНК по варианту осуществления 71, отличающийся тем, что фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5'-конце одной цепи.

76. Агент дцРНК по варианту осуществления 75, отличающийся тем, что цепь представляет собой антисмысловую цепь.

77. Агент дцРНК по варианту осуществления 75, отличающийся тем, что цепь представляет собой смысловую цепь.

78. Агент дцРНК по варианту осуществления 71, отличающийся тем, что каждый из 5'- и 3'-концов одной цепи содержит фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь.

79. Агент дцРНК по варианту осуществления 78, отличающийся тем, что цепь представляет собой антисмысловую цепь.

80. Агент дцРНК по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что пара оснований в положении 1 5'-конца антисмысловой цепи дуплекса представляет собой пару оснований AU.

81. Агент дцРНК по варианту осуществления 78, отличающийся тем, что смысловая цепь имеет в общей сложности 21 нуклеотид, и антисмысловая цепь имеет в общей сложности 23 нуклеотида.

82. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления, 47-81, отличающийся тем, что одна или несколько липофильных групп конъюгированы с одним или несколькими внутренними положениями, по меньшей мере, на одной цепи.

83. Агент дцРНК по варианту осуществления 82, отличающийся тем, что одна или

несколько липофильных групп конъюгированы с одним или несколькими внутренними положениями, по меньшей мере, на одной цепи через линкер или носитель.

84. Агент дцРНК по варианту осуществления 83, отличающийся тем, что внутренние положения включают все положения, кроме двух концевых положений с каждого конца, по меньшей мере, одной цепи.

85. Агент дцРНК по варианту осуществления 83, отличающийся тем, что внутренние положения включают все положения, кроме трех концевых положений с каждого конца по меньшей мере, одной цепи.

86. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 83-85, отличающийся тем, что внутренние положения исключают область сайта расщепления смысловой цепи.

87. Агент дцРНК по варианту осуществления 86, отличающийся тем, что внутренние положения включают все положения, кроме положений 9-12, считая от 5'-конца смысловой цепи.

88. Агент дцРНК по варианту осуществления 86, отличающийся тем, что внутренние положения включают все положения, кроме положений 11-13, считая от 3'-конца смысловой цепи.

89. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления, 83-85, отличающийся тем, что внутренние положения исключают область сайта расщепления антисмысловой цепи.

90. Агент дцРНК по варианту осуществления 89, отличающийся тем, что внутренние положения включают все положения, кроме положений 12-14, считая от 5'-конца антисмысловой цепи.

91. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления, 83-85, отличающийся тем, что внутренние положения включают все положения, кроме положений 11-13 на смысловой цепи, считая от 3'-конца, и положений 12-14 на антисмысловой цепи, считая с 5'-конца.

92. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления, 47-91, отличающийся тем, что одна или несколько липофильных групп конъюгированы с одним или несколькими внутренними положениями, выбранными из группы, состоящей из положений 4-8 и 13-18 на смысловой цепи, и положения 6-10 и 15-18 на антисмысловой цепи, считая от 5'-конца каждой цепи.

93. Агент дцРНК по варианту осуществления 92, отличающийся тем, что одна или несколько липофильных групп конъюгированы с одним или несколькими 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.

94. Агент дцРНК по варианту осуществления 48, отличающийся тем, что положения в двухцепочечной области исключают область сайта расщепления смысловой цепи.

95. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления, 47-80, отличающийся тем, что длина смысловой цепи составляет 21 нуклеотид, длина антисмысловой цепи составляет 23 нуклеотида, и липофильная группа конъюгирована в положении 21, положении 20, положении 15, положении 1, положении 7, положении 6 или положении 2 смысловой цепи

или положении 16 антисмысловой цепи.

96. Агент дцРНК по варианту осуществления 95, отличающийся тем, что липофильная группа конъюгирована в положении 21, положении 20, положении 15, положении 1 или положении 7 смысловой цепи.

97. Агент дцРНК по варианту осуществления 95, отличающийся тем, что липофильная группа конъюгирована в положении 21, положении 20 или положении 15 смысловой цепи.

98. Агент дцРНК по варианту осуществления 95, отличающийся тем, что липофильная группа конъюгирована в положении 20 или положении 15 смысловой цепи.

99. Агент дцРНК по варианту осуществления 95, отличающийся тем, что липофильная группа конъюгирована в положении 16 антисмысловой цепи.

100. Агент дцРНК по варианту осуществления 95, отличающийся тем, что липофильная группа конъюгирована в положении 6, считая от 5'-конца смысловой цепи.

101. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления, 47-100, отличающийся тем, что липофильная группа представляет собой алифатическое, алициклическое или полиалициклическое соединение.

102. Агент дцРНК по варианту осуществления, 101, отличающийся тем, что липофильная группа выбрана из группы, состоящей из липидов, холестерина, ретиноевой кислоты, холевой кислоты, адамантануксусной кислоты, 1-пиренмасляной кислоты, дигидротестостерона, 1,3-бис-О(гексадецил)глицерин, геранилоксигексанол, гексадецилглицерин, борнеол, ментол, 1,3-пропандиол, гептадецильной группы, пальмитиновой кислоты, миристиновой кислоты, О3-(олеоил)литохолевой кислоты, О3-(олеоил)холеновой кислоты, диметокситритила или феноксазина.

103. Агент дцРНК по варианту осуществления, 102, отличающийся тем, что липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь С4-С30 и необязательную функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксила, амина, карбоновой кислоты, сульфоната, фосфата, тиола, азида, и алкина.

104. Агент дцРНК по варианту осуществления 103, отличающийся тем, что липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную С6-С18 углеводородную цепь.

105. Агент дцРНК по варианту осуществления 103, отличающийся тем, что липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную С16 углеводородную цепь.

106. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 47-105, отличающийся тем, что липофильная группа конъюгирована через носитель, который заменяет один или несколько нуклеотидов во внутреннем(их) положении(ях) или двухцепочечной области.

107. Агент дцРНК по варианту осуществления 106, отличающийся тем, что носитель представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, состоящей из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксоланила, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила,

тетрагидрофуранила и декалинила; или представляет собой ациклическую группу на основе остова серина или остова диэтаноламина.

108. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 47-105, отличающийся тем, что липофильная группа конъюгирована с двухцепочечным агентом иРНК через линкер, содержащий простой эфир, тиоэфир, мочевину, карбонат, амин, амид, малеимид-тиоэфир, дисульфид, фосфодиэфир, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции или карбамат.

109. Двухцепочечный иРНК-агент по любому из вариантов осуществления 47-108, отличающийся тем, что липофильная группа конъюгирована с нуклеооснованием, сахарной группой или межнуклеозидной связью.

110. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 47-109, отличающийся тем, что липофильная группа или таргетирующий 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 комбинации.

111. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 47-110, отличающийся тем, что 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.

112. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 47-111, дополнительно содержащий таргетирующий лиганд, например, лиганд, который таргетирует ткань ЦНС или ткань печени.

113. Агент дцРНК по варианту осуществления 112, отличающийся тем, что ткань ЦНС представляет собой ткань мозга или ткань позвоночника.

114. Агент дцРНК по варианту осуществления 112, отличающийся тем, что таргетирующий лиганд представляет собой конъюгат GalNAc.

115. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 1-114, дополнительно содержащий концевую хиральную модификацию, происходящую на первой межнуклеотидной связи на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связующий атом фосфора в конфигурации Sp,

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 связующий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

116. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 1-114, дополнительно

содержащий

концевую хиральную модификацию, происходящую в первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связующий атом фосфора в конфигурации Sp,

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 связующий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

117. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления, 1-114 дополнительно содержащий

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой, второй и третьей межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связующий атом фосфора в конфигурации Sp,

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 связующий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

118. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 1-114, дополнительно содержащий

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связующий атом фосфора в конфигурации Sp,

концевую хиральную модификацию, происходящую на третьих межнуклеотидных связях 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 связующий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

119. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 1-114, дополнительно содержащий

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях на 3'-конце антисмысловой цепи, имеющей связующий атом фосфора в конфигурации Sp,

концевую хиральную модификацию, происходящую на первой и второй межнуклеотидных связях 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 связующий атом фосфора либо в конфигурации Rp, либо в конфигурации Sp.

120. Агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 1-119, дополнительно содержащий фосфат или миметик фосфата на 5'-конце антисмысловой цепи.

121. Агент дцРНК по варианту осуществления 120, отличающийся тем, что миметик фосфата представляет собой 5'-винилфосфонат (VP).

122. Клетка, содержащая агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 1-121.

123. Периферический сенсорный нейрон человека, например (периферический сенсорный нейрон в ганглии задних корешков или ноцицептивный нейрон, например, дельта-волокно или волокно С-типа), содержащий сниженный уровень мРНК SCN9A или уровень белка SCN9A по сравнению с аналогичным необработанным периферическим сенсорным нейроном, в котором, необязательно, уровень снижен, по меньшей мере, на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

124. Периферический сенсорный нейрон человека по варианту осуществления 123, полученный способом, включающим контакт периферического сенсорного нейрона с агентом дцРНК по любому из вариантов осуществления 1-121.

125. Фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии SCN9A, содержащая агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 1-121.

126. Фармацевтическая композиция, содержащая агент дцРНК по любому из вариантов осуществления 1-121 и липидный состав.

127. Способ ингибирования экспрессии SCN9A в клетке, включающий:

(a) контакт клетки с агентом дцРНК по любому из вариантов осуществления 1-121 или с фармацевтической композицией по варианту осуществления 125 или 126; и

(b) сохранение клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для деградации транскрипта мРНК SCN9A, тем самым ингибируя экспрессию SCN9A в клетке.

128. Способ ингибирования экспрессии SCN9A в клетке, включающий:

(a) контакт клетки с агентом дцРНК по любому из вариантов осуществления 1-121 или с фармацевтической композицией по варианту осуществления 125 или 126; и

(b) сохранение клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для снижения уровней мРНК SCN9A, белка SCN9A или как мРНК, так и белка SCN9A, тем самым ингибируя экспрессию SCN9A в клетке.

129. Способ по варианту осуществления 127 или 128, отличающийся тем, что клетка находится внутри субъекта.

130. Способ по варианту осуществления 129, отличающийся тем, что субъектом является человек.

131. Способ по любому из вариантов осуществления 127-130, отличающийся тем, что уровень мРНК SCN9A ингибируется, по меньшей мере, на 50%.

132. Способ по любому из вариантов осуществления 127-130, отличающийся тем, что уровень белка SCN9A ингибируется, по меньшей мере, на 50%.

133. Способ по варианту осуществления 130-132, отличающийся тем, что ингибирование экспрессии SCN9A снижает уровень белка SCN9A в биологическом образце (*например*, образце спинномозговой жидкости (CSF) или образце биопсии ЦНС) субъекта, по меньшей мере, на 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

134. Способ по любому из вариантов осуществления 130-133, где у субъекта диагностировано SCN9A-ассоциированное нарушение, *например,* боль, например, хроническая боль, например, воспалительная боль, невропатическая боль, гиперчувствительность к боли, гипочувствительность к боли, неспособность ощущать боль, первичная эритромелалгия (PE), пароксизмальное экстремальное болевое нарушение (PEPD), невропатия мелких волокон (SFN), невралгия тройничного нерва (TN) и боль, связанная с, например, раком, артритом, диабетом, травматическим повреждением и вирусными инфекциями.

135. Способ ингибирования экспрессии SCN9A в нервной клетке или ткани, включающий:

(a) контакт клетки или ткани с агентом дцРНК, который связывает SCN9A; и

(b) сохранение клетки или ткани, полученных на стадии (a), в течение времени, достаточного для снижения уровней мРНК SCN9A, белка SCN9A или как мРНК, так и белка SCN9A, тем самым ингибируя экспрессию SCN9A в клетке или ткани.

136. Способ по варианту осуществления, 135, отличающийся тем, что нейрональная клетка или ткань содержит периферический сенсорный нейрон, например, периферический сенсорный нейрон в ганглии задних корешков, или ноцицептивный нейрон, например, волокно A-дельта или волокно C-типа.

137. Способ лечения субъекта, имеющего или диагностированного как имеющего SCN9A-ассоциированное нарушение, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества агента дцРНК по любому из вариантов осуществления 1-121 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 125 или 126, тем самым вылечивая нарушение.

138. Способ по варианту осуществления 134 или 137, отличающийся тем, что SCN9A-ассоциированное нарушение представляет собой боль, например, хроническую боль.

139. Способ по варианту осуществления, 138, отличающийся тем, что хроническая боль связана с одним или несколькими нарушениями из группы, состоящей из повышенной чувствительности к боли, гипочувствительности к боли, неспособности ощущать боль, первичной эритромелалгии (PE), пароксизмального экстремального болевого нарушения

(PEPD), невропатии мелких волокон (SFN), невралгии тройничного нерва (TN) или боли, связанной, например, с раком, артритом, диабетом, травматическим повреждением или вирусными инфекциями.

140. Способ по любому из вариантов осуществления 137-139, отличающийся тем, что лечение включает улучшение, по меньшей мере, одного признака или симптома нарушения.

141. Способ по варианту осуществления 140, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один признак или симптом боли, например, хронической боли, включает измерение одного или нескольких из болевой чувствительности, болевого порога, уровня боли, наличия уровня инвалидности при боли, уровня или активности SCN9A (*например,* гена SCN9A, мРНК SCN9A или белка SCN9A).

142. Способ по любому из вариантов осуществления 137-139, отличающийся тем, что лечение включает профилактику прогрессирования заболевания.

143. Способ по любому из вариантов осуществления 137-142, отличающийся тем, что лечение включает одно или несколько из (a) уменьшения боли; или (b) ингибирования или снижения экспрессии или активности SCN9A.

144. Способ по варианту осуществления 143, отличающийся тем, что лечение приводит к среднему снижению, по меньшей мере, на 30% по сравнению с исходным уровнем мРНК SCN9A в ганглии задних корешков.

145. Способ по варианту осуществления 144, отличающийся тем, что лечение приводит к среднему снижению, по меньшей мере, на 60% по сравнению с исходным уровнем мРНК SCN9A в ганглии задних корешков.

146. Способ по варианту осуществления 145, отличающийся тем, что лечение приводит к среднему снижению, по меньшей мере, 90% по сравнению с исходным уровнем мРНК SCN9 в ганглии задних корешков.

147. Способ по любому из вариантов осуществления 137-146, отличающийся тем, что после лечения субъект испытывает, по меньшей мере, 8-недельный нокдаун после однократной дозы дцРНК по оценке белка SCN9A в образце спинномозговой жидкости (CSF) или образце биопсии ЦНС.

148. Способ по варианту осуществления 147, отличающийся тем, что лечение приводит, по меньшей мере, к 12-недельному нокдауну после однократной дозы дцРНК, по оценке белка SCN9A в образце спинномозговой жидкости (CSF) или образце биопсии ЦНС.

149. Способ по варианту осуществления 148, отличающийся тем, что лечение приводит к, по меньшей мере, 16-недельному нокдауну после однократной дозы дцРНК по оценке белка SCN9A в образце спинномозговой жидкости (CSF) или образце биопсии ЦНС.

150. Способ по любому из вариантов осуществления 129-149, отличающийся тем, что субъектом является человек.

151. Способ по любому из вариантов осуществления 130-150, отличающийся тем, что агент дцРНК вводят в дозе от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг.

152. Способ по любому из вариантов осуществления 130-151, отличающийся тем,

что агент дцРНК вводят субъекту интракраниально или интратекально,

153. Способ по любому из вариантов осуществления 130-151, отличающийся тем, что агент дцРНК вводят субъекту интратекально, внутрижелудочково или интрацеребрально.

154. Способ по любому из вариантов осуществления 130-153, дополнительно включающий измерение уровня SCN9A (*например,* гена SCN9A, мРНК SCN9A или белка SCN9A) у субъекта.

155. Способ по варианту осуществления 154, отличающийся тем, что измерение уровня SCN9A у субъекта включает измерение уровня гена SCN9A, белка SCN9A или мРНК SCN9A в биологическом образце субъекта (*например,* образце спинномозговой жидкости (CSF) или образце биопсии ЦНС).

156. Способ по любому из вариантов осуществления 130-155, дополнительно включающий выполнение анализа крови, визуализирующего теста, биоптата ЦНС или водной церебральной спинномозговой жидкости.

157. Способ по любому из вариантов осуществления 154-156, отличающийся тем, что измерение уровня SCN9A (*например,* гена SCN9A, мРНК SCN9A или белка SCN9A) у субъекта проводят до лечения агентом дцРНК или фармацевтической композицией.

158. Способ по варианту осуществления 157, отличающийся тем, что при определении того, что субъект имеет уровень SCN9A (*например,* гена SCN9A, мРНК SCN9A или белка SCN9A), превышающий эталонный уровень, субъекту вводят агент дцРНК или фармацевтическую композицию.

159. Способ по любому из вариантов осуществления 155-158, отличающийся тем, что измерение уровня SCN9A (*например,* гена SCN9A, мРНК SCN9A или белка SCN9A) у субъекта проводят после лечения агентом дцРНК или фармацевтической композицией.

160. Способ по любому из вариантов осуществления 137-159, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного агента и/или терапии, подходящей для лечения или профилактики SCN9A-ассоциированного нарушения.

161. Способ по варианту осуществления 160, отличающийся тем, что дополнительный агент и/или терапия включает одно или несколько из нестероидных противовоспалительных средств (NSAID), ацетаминофен, опиоиды или кортикостероиды, иглоукалывание, лечебный массаж, стимуляцию дорсального корешкового ганглия, стимуляцию спинного мозга или местные обезболивающие.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. киРНК SCN9A

Представленные в настоящем документе последовательности нуклеиновых кислот представлены с использованием стандартной номенклатуры. *См.* сокращения из таблицы 1.

Таблица 1. 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

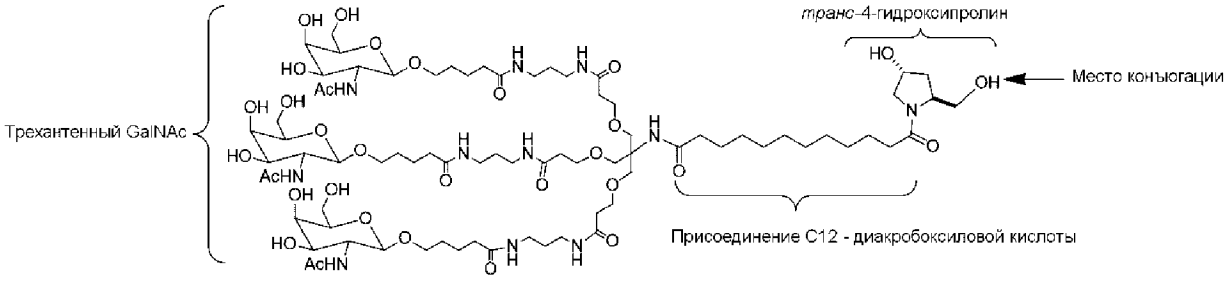
модификацию, то фтор заменяет гидрокси в этом положение в исходном нуклеотиде (т.е. это 2'-дезокси-2'-фторнуклеотид).

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
(Ahd)	2’-O-гексадецил-аденозин-3’-фосфат
(Ahds)	2’-O-гексадецил-аденозин-3’-фосфоротиоат
As	аденозин-3'-фосфоротиоат
(A2p)	аденозин 2’-фосфат
C	цитидин-3'-фосфат
Cb	бета-L-цитидин-3’-фосфат
Cbs	бета-L-цитидин-3'-фосфоротиоат
Cf	2'-фторцитидин-3'-фосфат
Cfs	2'-фторцитидин-3'-фосфоротиоат
(Chd)	2'-O-гексадецилцитидин-3'-фосфат
(Chds)	2'-O-гексадецилцитидин-3'-фосфоротиоат
Cs	цитидин-3'-фосфоротиоат
(C2p)	цитозин 2’-фосфат
G	гуанозин-3'-фосфат
Gb	бета-L-гуанозин-3'-фосфат
Gbs	бета-L-гуанозин-3’-фосфоротиоат
Gf	2'-фторгуанозин-3'-фосфат
Gfs	2'-фторгуанозин-3'-фосфоротиоат
(Ghd)	2'-O-гексадецил-гуанозин-3'-фосфат
(Ghds)	2'-O-гексадецил-гуанозин-3'-фосфоротиоат
Gs	гуанозин-3'-фосфоротиоат
(G2p)	гуанозин 2’-фосфат
T	5'-метилуридин-3'-фосфат
Tb	бета-L-тимидин-3’-фосфат
Tbs	бета-L-тимидин-3’-фосфоротиоат
Tf	2'-фтор-5-метилуридин-3'-фосфат

Сокращение	**Нуклеотид(ы)**
Tfs	2'-фтор-5-метилуридин-3'-фосфоротиоат
Tgn	S-изомер тимидингликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
Agn	S-изомер аденозингликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
Cgn	S-изомер цитидингликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
Ggn	S-изомер гуанозингликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
Ts	5-метилуридин-3'-фосфоротиоат
(T2p)	тимидин 2’-фосфат
U	уридин-3'-фосфат
Ub	бета-L-уридин-3'-фосфат
Ubs	бета-L-уридин-3'-фосфотиоат
Uf	2'-фторуридин-3'-фосфат
Ufs	2'-фторуридин-3'-фосфоротиоат
(Uhd)	2'-O-гексадецилуридин-3'-фосфат
(Uhds)	2'-O-гексадецилуридин-3'-фосфоротиоат
Us	уридин-3'-фосфоротиоат
(U2p)	урацил 2’-фосфат
N	любой нуклеотид (G, A, C, T или U)
VP	винилфосфонат
a	2'-O-метиладенозин-3'-фосфат
as	2'-O-метиладенозин-3'-фосфоротиоат
c	2'-O-метилцитидин-3'-фосфат
cs	2'-O-метилцитидин-3'-фосфоротиоат
g	2'-O-метилгуанозин-3'-фосфат
gs	2'-O-метилгуанозин-3'-фосфоротиоат
t	2'-O-метил-5-метилуридин-3'-фосфат
ts	2'-O-метил-5-метилуридин-3'-фосфоротиоат
u	2'-O-метилуридин-3'-фосфат
us	2'-O-метилуридин-3'-фосфоротиоат
dA	2’-дезоксиаденозин-3’-фосфат
dAs	2’-дезоксиаденозин-3’-фосфоротиоат
dC	2’-дезоксицитидин-3’-фосфат
dCs	2’-дезоксицитидин-3’-фосфоротиоат

Сокращение	Нуклеотид(ы)
dG	2’-дезоксигуанозин-3’-фосфат
dGs	2’-дезоксигуанозин-3’-фосфоротиоат
dT	2’-дезокситимидин-3’-фосфат
dTs	2’-дезокситимидин-3’-фосфоротиоат
dU	2’-дезоксиуридин
s	фосфортиоатная связь
L96[1]	N-[трис(GalNAc-алкил)-амидодеканоил)]-4-гидроксипролинол Hyp-(GalNAc-алкил)3
(Aeo)	2'-O-метоксиэтиладенозин-3'-фосфат
(Aeos)	2'-O-метоксиэтиладенозин-3'-фосфотиоат
(Geo)	2'-O-метоксиэтилгуанозин-3'-фосфат
(Geos)	2'-O-метоксиэтилгуанозин-3'-фосфотиоат
(Teo)	2'-O-метоксиэтил-5-метилуридин-3'-фосфат
(Teos)	2'-O-метоксиэтил-5-метилуридин-3'-фосфотиоат
(m5Ceo)	2'-O-метоксиэтил-5-метилцитидин-3'-фосфат
(m5Ceos)	2'-O-метоксиэтил-5-метилцитидин-3'-фосфотиоат

[1]Химическая структура L96 следующая:



Экспериментальные способы

Биоинформатика

Транскрипты

Создают ряд киРНК, таргетирующих SCN9A человека, «натриевый канал потенциалозависимой альфа-субъединицы типа IX» (человек: NCBI refseqID NM_002977.3; NCBI GeneID: 6335 или человек: NCBI refseqID NM_001365536.1; NCBI GeneID: 6335). мРНК человека NM_002977.3 REFSEQ имеет длину 9771 основание. мРНК человека NM_001365536.1 REFSEQ имеет длину 9752 основания. Пары олигонуклеотидов создают с использованием биоинформационных способов и ранжируют, и типовые пары олигонуклеотидов показаны в Таблице 2A, Таблице 2B, Таблице 4A, Таблице 4B, Таблице 5A, Таблице 5B, Таблице 6A, Таблице 6B, Таблице 13A, Таблице 13B, Таблице 14A, Таблице 14B, Таблице 15A, Таблице 15B и Таблице 16. Модифицированные последовательности представлены в Таблице 2A, Таблице 4A, Таблице 5A, Таблице 6A,

Таблице 13A, Таблице 14A, Таблице 15A и Таблице 16. Не модифицированные последовательности представлены в Таблице 2B, Таблице 4B, Таблице 5B, Таблице 6B, Таблице 13B, Таблице 14B и Таблице 15B. Источник мРНК-мишени для каждого типового набора дуплексов указан в таблицах 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B и 16 указан в таблицах. Число после запятой в названии дуплекса, указанное в таблицах, просто относится к номеру серийного производства.

Таблица 2А. Типовые модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности киРНК SCN9A человека

Столбец 1 указывает название дуплекса. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 указывает модифицированную последовательность, подходящую для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 6 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 7. Столбец 7 представляет последовательность модифицированной антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, например, дуплексе, содержащем смысловую последовательность в том же ряду таблицы. Столбец 8 указывает положение в мРНК-мишени (NM_002977.3), которое комплементарно антисмысловой цепи из столбца 7. Столбец 9 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5'-3')	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5'-3')	последовательность мРНК-мишени в NM_002977.3	Seq ID NO: (мРНК-мишень)
AD-887232	A-1683738.1	3	UCACAAAACAGUCUCUUGCdTdT	A-1683739.1	4	GCAAGAGACUGUUUUGUGAdTdT	UCACAAAACAGUCUCUUGC	3039
AD-887233	A-1683740.1	5	GGAAAACAAUCUUCCGUUUdTdT	A-1683741.1	6	AAACGGAAGAUUGUUUUCCdTdT	GGAAAACAAUCUUCCGUUU	3040
AD-887234	A-1683742.1	7	GAAAACAAUCUUCCGUUUCdTdT	A-1683743.1	8	GAAACGGAAGAUUGUUUUCdTdT	GAAAACAAUCUUCCGUUUC	3041
AD-887235	A-1683744.1	9	AAAACAAUCUUCCGUUUC	A-1683745.1	10	UGAAACGGAAGAUUGUUUUdTdT	AAAACAAUCUUCCGUUUCA	3042

			AdTdT					
AD-887236	A-1683746.1	11	AAACAAUCUUCCGUUUCAAdTdT	A-1683747.1	12	UUGAAACGGAAGAUUGUUUdTdT	AAACAAUCUUCCGUUUCAA	3043
AD-887237	A-1683748.1	13	AACAAUCUUCCGUUUCAAUdTdT	A-1683749.1	14	AUUGAAACGGAAGAUUGUUdTdT	AACAAUCUUCCGUUUCAAU	3044
AD-887238	A-1683750.1	15	CAAUCUUCCGUUUCAAUGCdTdT	A-1683751.1	16	GCAUUGAAACGGAAGAUUGdTdT	CAAUCUUCCGUUUCAAUGC	3045
AD-887239	A-1683752.1	17	CCUGCUUUAUAUAUGCUUUdTdT	A-1683753.1	18	AAAGCAUAUAUAAAGCAGGdTdT	CCUGCUUUAUAUAUGCUUU	3046
AD-887240	A-1683754.1	19	CUGCUUUAUAUAUGCUUUCdTdT	A-1683755.1	20	GAAAGCAUAUAUAAAGCAGdTdT	CUGCUUUAUAUAUGCUUUC	3047
AD-887241	A-1683756.1	21	UAUGCUUUCUCCUUUCAGUdTdT	A-1683757.1	22	ACUGAAAGGAGAAAGCAUAdTdT	UAUGCUUUCUCCUUUCAGU	3048
AD-887242	A-1683758.1	23	AUGCUUUCUCCUUUCAGUCdTdT	A-1683759.1	24	GACUGAAAGGAGAAAGCAUdTdT	AUGCUUUCUCCUUUCAGUC	3049
AD-	A-	25	UGCUUUCUC	A-1683761.1	26	GGACUGAAAGGA	UGCUUUCUCCU	3050

887243	1683760.1		CUUUCAGUC CdTdT			GAAAGCAdTdT	UUCAGUCC	
AD-887244	A-1683762.1	27	CUUUCUCCU UUCAGUCCU CdTdT	A-1683763.1	28	GAGGACUGAAAG GAGAAAGdTdT	CUUUCUCCUUUC AGUCCUC	3051
AD-887245	A-1683764.1	29	UCUCCUUUC AGUCCUCUA AdTdT	A-1683765.1	30	UUAGAGGACUGA AAGGAGAdTdT	UCUCCUUUCAG UCCUCUAA	3052
AD-887246	A-1683766.1	31	CUCCUUUCA GUCCUCUAA GdTdT	A-1683767.1	32	CUUAGAGGACUG AAAGGAGdTdT	CUCCUUUCAGUC CUCUAAG	3053
AD-887247	A-1683768.1	33	UCCUUUCAG UCCUCUAAG AdTdT	A-1683769.1	34	UCUUAGAGGACU GAAAGGAdTdT	UCCUUUCAGUCC UCUAAGA	3054
AD-887248	A-1683770.1	35	CCUUUCAGU CCUCUAAGA AdTdT	A-1683771.1	36	UUCUUAGAGGAC UGAAAGGdTdT	CCUUUCAGUCCU CUAAGAA	3055
AD-887249	A-1683772.1	37	CUUUCAGUC CUCUAAGAA GdTdT	A-1683773.1	38	CUUCUUAGAGGA CUGAAAGdTdT	CUUUCAGUCCUC UAAGAAG	3056
AD-887250	A-1683774.1	39	AGUCCUCUA AGAAGAAUA UdTdT	A-1683775.1	40	AUAUUCUUCUUA GAGGACUdTdT	AGUCCUCUAAG AAGAAUAU	3057

AD-887251	A-1683776.1	41	UCCUCUAAGAAGAAUAUCUdTdT	A-1683777.1	42	AGAUAUUCUUCUUAGAGGAdTdT	UCCUCUAAGAAGAAUAUCU	3058
AD-887252	A-1683778.1	43	CCUCUAAGAAGAAUAUCUAdTdT	A-1683779.1	44	UAGAUAUUCUUCUUAGAGGdTdT	CCUCUAAGAAGAAUAUCUA	3059
AD-887253	A-1683780.1	45	CUCUAAGAAGAAUAUCUAUdTdT	A-1683781.1	46	AUAGAUAUUCUUCUUAGAGdTdT	CUCUAAGAAGAAUAUCUAU	3060
AD-887254	A-1683782.1	47	AUUUUAGUACACUCCUUAUdTdT	A-1683783.1	48	AUAAGGAGUGUACUAAAAUdTdT	AUUUUAGUACACUCCUUAU	3061
AD-887255	A-1683784.1	49	UAGUACACUCCUUAUUCAGdTdT	A-1683785.1	50	CUGAAUAAGGAGUGUACUAdTdT	UAGUACACUCCUUAUUCAG	3062
AD-887256	A-1683786.1	51	AGUACACUCCUUAUUCAGCdTdT	A-1683787.1	52	GCUGAAUAAGGAGUGUACUdTdT	AGUACACUCCUUAUUCAGC	3063
AD-887257	A-1683788.1	53	CCUUAUUCAGCAUGCUCAUdTdT	A-1683789.1	54	AUGAGCAUGCUGAAUAAGGdTdT	CCUUAUUCAGCAUGCUCAU	3064
AD-887258	A-1683790.1	55	UCAUCAUGUGCACUAUUC	A-1683791.1	56	AGAAUAGUGCACAUGAUGAdTdT	UCAUCAUGUGCACUAUUCU	3065

			UdTdT					
AD-887259	A-1683792.1	57	CAUCAUGUGCACUAUUCUGdTdT	A-1683793.1	58	CAGAAUAGUGCACAUGAUGdTdT	CAUCAUGUGCACUAUUCUG	3066
AD-887260	A-1683794.1	59	UGUCGAGUACACUUUUACUdTdT	A-1683795.1	60	AGUAAAAGUGUACUCGACAdTdT	UGUCGAGUACACUUUUACU	3067
AD-887261	A-1683796.1	61	GUCGAGUACACUUUUACUGdTdT	A-1683797.1	62	CAGUAAAAGUGUACUCGACdTdT	GUCGAGUACACUUUUACUG	3068
AD-887262	A-1683798.1	63	CUUCUGUGUAGGAGAAUUCdTdT	A-1683799.1	64	GAAUUCUCCUACACAGAAGdTdT	CUUCUGUGUAGGAGAAUUC	3069
AD-887263	A-1683800.1	65	UAGGAGAAUUCACUUUUCUdTdT	A-1683801.1	66	AGAAAAGUGAAUUCUCCUAdTdT	UAGGAGAAUUCACUUUUCU	3070
AD-887264	A-1683802.1	67	AGGAGAAUUCACUUUUCUUdTdT	A-1683803.1	68	AAGAAAAGUGAAUUCUCCUdTdT	AGGAGAAUUCACUUUUCUU	3071
AD-887265	A-1683804.1	69	GGAGAAUUCACUUUUCUUCdTdT	A-1683805.1	70	GAAGAAAAGUGAAUUCUCCdTdT	GGAGAAUUCACUUUUCUUC	3072
AD-	A-	71	GGCAAUGUU	A-1683807.1	72	GAAGAGCUGAAA	GGCAAUGUUUC	3073

887266	1683806.1		UCAGCUCUU CdTdT			CAUUGCCdTdT	AGCUCUUC	
AD-887267	A-1683808.1	73	AAUGUUUCA GCUCUUCGA AdTdT	A-1683809.1	74	UUCGAAGAGCUG AAACAUUdTdT	AAUGUUUCAGC UCUUCGAA	3074
AD-887268	A-1683810.1	75	GUUUCAGCU CUUCGAACU UdTdT	A-1683811.1	76	AAGUUCGAAGAG CUGAAACdTdT	GUUUCAGCUCU UCGAACUU	3075
AD-887269	A-1683812.1	77	UCAGCUCUU CGAACUUUC AdTdT	A-1683813.1	78	UGAAAGUUCGAA GAGCUGAdTdT	UCAGCUCUUCG AACUUUCA	3076
AD-887270	A-1683814.1	79	AGCUCUUCG AACUUUCAG AdTdT	A-1683815.1	80	UCUGAAAGUUCG AAGAGCUdTdT	AGCUCUUCGAA CUUUCAGA	3077
AD-887271	A-1683816.1	81	CUCUUCGAA CUUUCAGAG UdTdT	A-1683817.1	82	ACUCUGAAAGUU CGAAGAGdTdT	CUCUUCGAACU UUCAGAGU	3078
AD-887272	A-1683818.1	83	CUUCGAACU UUCAGAGUA UdTdT	A-1683819.1	84	AUACUCUGAAAG UUCGAAGdTdT	CUUCGAACUUU CAGAGUAU	3079
AD-887273	A-1683820.1	85	UCCUGACUG UGUUCUGUC UdTdT	A-1683821.1	86	AGACAGAACACA GUCAGGAdTdT	UCCUGACUGUG UUCUGUCU	3080

AD-887274	A-1683822.1	87	CUGACUGUGUUCUGUCUGAdTdT	A-1683823.1	88	UCAGACAGAACACAGUCAGdTdT	CUGACUGUGUUCUGUCUGA	3081
AD-887275	A-1683824.1	89	UGACUGUGUUCUGUCUGAGdTdT	A-1683825.1	90	CUCAGACAGAACACAGUCAdTdT	UGACUGUGUUCUGUCUGAG	3082
AD-887276	A-1683826.1	91	GACUGUGUUCUGUCUGAGUdTdT	A-1683827.1	92	ACUCAGACAGAACACAGUCdTdT	GACUGUGUUCUGUCUGAGU	3083
AD-887277	A-1683828.1	93	ACUGUGUUCUGUCUGAGUGdTdT	A-1683829.1	94	CACUCAGACAGAACACAGUdTdT	ACUGUGUUCUGUCUGAGUG	3084
AD-887278	A-1683830.1	95	CUGUGUUCUGUCUGAGUGUdTdT	A-1683831.1	96	ACACUCAGACAGAACACAGdTdT	CUGUGUUCUGUCUGAGUGU	3085
AD-887279	A-1683832.1	97	UGUGUUCUGUCUGAGUGUGdTdT	A-1683833.1	98	CACACUCAGACAGAACACAdTdT	UGUGUUCUGUCUGAGUGUG	3086
AD-887280	A-1683834.1	99	UGUUCUGUCUGAGUGUGUUdTdT	A-1683835.1	100	AACACACUCAGACAGAACAdTdT	UGUUCUGUCUGAGUGUGUU	3087
AD-887281	A-1683836.1	101	GUUCUGUCUGAGUGUGUUUdTdT	A-1683837.1	102	AAACACACUCAGACAGAACdTdT	GUUCUGUCUGAGUGUGUUU	3088

			UdTdT					
AD-887282	A-1683838.1	103	UUCUGUCUGAGUGUGUUUGdTdT	A-1683839.1	104	CAAACACACUCAGACAGAAdTdT	UUCUGUCUGAGUGUGUUUG	3089
AD-887283	A-1683840.1	105	UCUGUCUGAGUGUGUUUGCdTdT	A-1683841.1	106	GCAAACACACUCAGACAGAdTdT	UCUGUCUGAGUGUGUUUGC	3090
AD-887284	A-1683842.1	107	UGCUCUCCUUUGUGGUUUCdTdT	A-1683843.1	108	GAAACCACAAAGGAGAGCAdTdT	UGCUCUCCUUUGUGGUUUC	3091
AD-887285	A-1683844.1	109	CUCUCCUUUGUGGUUUCAGdTdT	A-1683845.1	110	CUGAAACCACAAAGGAGAGdTdT	CUCUCCUUUGUGGUUUCAG	3092
AD-887286	A-1683846.1	111	UCUCCUUUGUGGUUUCAGCdTdT	A-1683847.1	112	GCUGAAACCACAAAGGAGAdTdT	UCUCCUUUGUGGUUUCAGC	3093
AD-887287	A-1683848.1	113	CUCCUUUGUGGUUUCAGCAdTdT	A-1683849.1	114	UGCUGAAACCACAAAGGAGdTdT	CUCCUUUGUGGUUUCAGCA	3094
AD-887288	A-1683850.1	115	CGAGCUUUGACACUUUCAGdTdT	A-1683851.1	116	CUGAAAGUGUCAAAGCUCGdTdT	CGAGCUUUGACACUUUCAG	3095
AD-	A-	117	ACAUGAUCU	A-1683853.1	118	ACGACAAAGAAG	ACAUGAUCUUC	3096

887289	1683852.1		UCUUUGUCG UdTdT			AUCAUGUdTdT	UUUGUCGU	
AD-887290	A-1683854.1	119	CAUGAUCUU CUUUGUCGU AdTdT	A-1683855.1	120	UACGACAAAGAA GAUCAUGdTdT	CAUGAUCUUCU UUGUCGUA	3097
AD-887291	A-1683856.1	121	GAUCUUCUU UGUCGUAGU GdTdT	A-1683857.1	122	CACUACGACAAA GAAGAUCdTdT	GAUCUUCUUUG UCGUAGUG	3098
AD-887292	A-1683858.1	123	UCUUCUUUG UCGUAGUGA UdTdT	A-1683859.1	124	AUCACUACGACA AAGAAGAdTdT	UCUUCUUUGUC GUAGUGAU	3099
AD-887293	A-1683860.1	125	CUUCUUUGU CGUAGUGAU UdTdT	A-1683861.1	126	AAUCACUACGAC AAAGAAGdTdT	CUUCUUUGUCG UAGUGAUU	3100
AD-887294	A-1683862.1	127	UUGUCGUAG UGAUUUUCC UdTdT	A-1683863.1	128	AGGAAAAUCACU ACGACAAdTdT	UUGUCGUAGUG AUUUUCCU	3101
AD-887295	A-1683864.1	129	GCUCCUUUU AUCUAAUAA AdTdT	A-1683865.1	130	UUUAUUAGAUAA AAGGAGCdTdT	GCUCCUUUUAU CUAAUAAA	3102
AD-887296	A-1683866.1	131	CUCCUUUUA UCUAAUAAA CdTdT	A-1683867.1	132	GUUUAUUAGAUA AAAGGAGdTdT	CUCCUUUUAUC UAAUAAAC	3103

AD-887297	A-1683868.1	133	CCUCUCAGAGAGUUCUUCUdTdT	A-1683869.1	134	AGAAGAACUCUCUGAGAGGdTdT	CCUCUCAGAGAGUUCUUCU	3104
AD-887298	A-1683870.1	135	CUCUCAGAGAGUUCUUCUGdTdT	A-1683871.1	136	CAGAAGAACUCUCUGAGAGdTdT	CUCUCAGAGAGUUCUUCUG	3105
AD-887299	A-1683872.1	137	UCUCAGAGAGUUCUUCUGAdTdT	A-1683873.1	138	UCAGAAGAACUCUCUGAGAdTdT	UCUCAGAGAGUUCUUCUGA	3106
AD-887300	A-1683874.1	139	CUCAGAGAGUUCUUCUGAAdTdT	A-1683875.1	140	UUCAGAAGAACUCUCUGAGdTdT	CUCAGAGAGUUCUUCUGAA	3107
AD-887301	A-1683876.1	141	UCAGAGAGUUCUUCUGAAAdTdT	A-1683877.1	142	UUUCAGAAGAACUCUCUGAdTdT	UCAGAGAGUUCUUCUGAAA	3108
AD-887302	A-1683878.1	143	CAGAGAGUUCUUCUGAAACdTdT	A-1683879.1	144	GUUUCAGAAGAACUCUCUGdTdT	CAGAGAGUUCUUCUGAAAC	3109
AD-887303	A-1683880.1	145	GAGAGUUCUUCUGAAACAUdTdT	A-1683881.1	146	AUGUUUCAGAAGAACUCUCdTdT	GAGAGUUCUUCUGAAACAU	3110
AD-887304	A-1683882.1	147	AGAGUUCUUCUGAAACAU	A-1683883.1	148	GAUGUUUCAGAAGAACUCUdTdT	AGAGUUCUUCUGAAACAUC	3111

			CdTdT					
AD-887305	A-1683884.1	149	GAGUUCUUCUGAAACAUCCdTdT	A-1683885.1	150	GGAUGUUUCAGAAGAACUCdTdT	GAGUUCUUCUGAAACAUCC	3112
AD-887306	A-1683886.1	151	AGUUCUUCUGAAACAUCCAdTdT	A-1683887.1	152	UGGAUGUUUCAGAAGAACUdTdT	AGUUCUUCUGAAACAUCCA	3113
AD-887307	A-1683888.1	153	GUUCUUCUGAAACAUCCAAdTdT	A-1683889.1	154	UUGGAUGUUUCAGAAGAACdTdT	GUUCUUCUGAAACAUCCAA	3114
AD-887308	A-1683890.1	155	UCUUCUGAAACAUCCAAACdTdT	A-1683891.1	156	GUUUGGAUGUUUCAGAAGAdTdT	UCUUCUGAAACAUCCAAAC	3115
AD-887309	A-1683892.1	157	CUUCUGAAACAUCCAAACUdTdT	A-1683893.1	158	AGUUUGGAUGUUUCAGAAGdTdT	CUUCUGAAACAUCCAAACU	3116
AD-887310	A-1683894.1	159	UCUGAAACAUCCAAACUGAdTdT	A-1683895.1	160	UCAGUUUGGAUGUUUCAGAdTdT	UCUGAAACAUCCAAACUGA	3117
AD-887311	A-1683896.1	161	UCCAAACUGAGCUCUAAAAdTdT	A-1683897.1	162	UUUUAGAGCUCAGUUUGGAdTdT	UCCAAACUGAGCUCUAAAA	3118
AD-	A-	163	AGGCGUUGU	A-1683899.1	164	GAUAGGAACUAC	AGGCGUUGUAG	3119

887312	1683898.1		AGUUCCUAU CdTdT			AACGCCUdTdT	UUCCUAUC	
AD-887313	A-1683900.1	165	GCGUUGUAG UUCCUAUCU CdTdT	A-1683901.1	166	GAGAUAGGAACU ACAACGCdTdT	GCGUUGUAGUU CCUAUCUC	3120
AD-887314	A-1683902.1	167	CGUUGUAGU UCCUAUCUC CdTdT	A-1683903.1	168	GGAGAUAGGAAC UACAACGdTdT	CGUUGUAGUUC CUAUCUCC	3121
AD-887315	A-1683904.1	169	GUUGUAGUU CCUAUCUCC UdTdT	A-1683905.1	170	AGGAGAUAGGAA CUACAACdTdT	GUUGUAGUUCC UAUCUCCU	3122
AD-887316	A-1683906.1	171	UUGUAGUUC CUAUCUCCU UdTdT	A-1683907.1	172	AAGGAGAUAGGA ACUACAAdTdT	UUGUAGUUCCU AUCUCCUU	3123
AD-887317	A-1683908.1	173	UGUAGUUCC UAUCUCCUU UdTdT	A-1683909.1	174	AAAGGAGAUAGG AACUACAdTdT	UGUAGUUCCUA UCUCCUUU	3124
AD-887318	A-1683910.1	175	GUAGUUCCU AUCUCCUUU CdTdT	A-1683911.1	176	GAAAGGAGAUAG GAACUACdTdT	GUAGUUCCUAU CUCCUUUC	3125
AD-887319	A-1683912.1	177	UAGUUCCUA UCUCCUUUC AdTdT	A-1683913.1	178	UGAAAGGAGAUA GGAACUAdTdT	UAGUUCCUAUC UCCUUUCA	3126

AD-887320	A-1683914.1	179	AGUUCCUAUCUCCUUUCAGdTdT	A-1683915.1	180	CUGAAAGGAGAUAGGAACUdTdT	AGUUCCUAUCUCCUUUCAG	3127
AD-887321	A-1683916.1	181	GUUCCUAUCUCCUUUCAGAdTdT	A-1683917.1	182	UCUGAAAGGAGAUAGGAACdTdT	GUUCCUAUCUCCUUUCAGA	3128
AD-887322	A-1683918.1	183	UUCCUAUCUCCUUUCAGAGdTdT	A-1683919.1	184	CUCUGAAAGGAGAUAGGAAdTdT	UUCCUAUCUCCUUUCAGAG	3129
AD-887323	A-1683920.1	185	UCCUAUCUCCUUUCAGAGGdTdT	A-1683921.1	186	CCUCUGAAAGGAGAUAGGAdTdT	UCCUAUCUCCUUUCAGAGG	3130
AD-887324	A-1683922.1	187	UCUCCUUUCAGAGGAUAUGdTdT	A-1683923.1	188	CAUAUCCUCUGAAAGGAGAdTdT	UCUCCUUUCAGAGGAUAUG	3131
AD-887325	A-1683924.1	189	GCAUAUUAACAAACACUGUdTdT	A-1683925.1	190	ACAGUGUUUGUUAAUAUGCdTdT	GCAUAUUAACAAACACUGU	3132
AD-887326	A-1683926.1	191	CUUGAUCUGGAAUUGCUCUdTdT	A-1683927.1	192	AGAGCAAUUCCAGAUCAAGdTdT	CUUGAUCUGGAAUUGCUCU	3133
AD-887327	A-1683928.1	193	CUCUCCAUAUUGGAUAAA	A-1683929.1	194	UUUUAUCCAAUAUGGAGAGdTdT	CUCUCCAUAUUGGAUAAAA	3134

			AdTdT					
AD-887328	A-1683930.1	195	UCUCCAUAUUGGAUAAAAUdTdT	A-1683931.1	196	AUUUUAUCCAAUAUGGAGAdTdT	UCUCCAUAUUGGAUAAAAU	3135
AD-887329	A-1683932.1	197	CUCCAUAUUGGAUAAAAUUdTdT	A-1683933.1	198	AAUUUUAUCCAAUAUGGAGdTdT	CUCCAUAUUGGAUAAAAUU	3136
AD-887330	A-1683934.1	199	GAUCUUGCAAUUACCAUUUdTdT	A-1683935.1	200	AAAUGGUAAUUGCAAGAUCdTdT	GAUCUUGCAAUUACCAUUU	3137
AD-887331	A-1683936.1	201	UUGGUCUUUACUGGAAUCUdTdT	A-1683937.1	202	AGAUUCCAGUAAAGACCAAdTdT	UUGGUCUUUACUGGAAUCU	3138
AD-887332	A-1683938.1	203	GGUCUUUACUGGAAUCUUUdTdT	A-1683939.1	204	AAAGAUUCCAGUAAAGACCdTdT	GGUCUUUACUGGAAUCUUU	3139
AD-887333	A-1683940.1	205	GUCUUUACUGGAAUCUUUGdTdT	A-1683941.1	206	CAAAGAUUCCAGUAAAGACdTdT	GUCUUUACUGGAAUCUUUG	3140
AD-887334	A-1683942.1	207	GCCUUAUUGUGACUUUAAGdTdT	A-1683943.1	208	CUUAAAGUCACAAUAAGGCdTdT	GCCUUAUUGUGACUUUAAG	3141
AD-	A-	209	GCUCUUUCU	A-1683945.1	210	CACAUCUGCUAG	GCUCUUUCUAG	3142

887335	1683944.1		AGCAGAUGUGdTdT			AAAGAGCdTdT	CAGAUGUG	
AD-887336	A-1683946.1	211	CUCUUUCUAGCAGAUGUGGdTdT	A-1683947.1	212	CCACAUCUGCUAGAAAGAGdTdT	CUCUUUCUAGCAGAUGUGG	3143
AD-887337	A-1683948.1	213	GUCAGUUCUGCGAUCAUUCdTdT	A-1683949.1	214	GAAUGAUCGCAGAACUGACdTdT	GUCAGUUCUGCGAUCAUUC	3144
AD-887338	A-1683950.1	215	UCAGUUCUGCGAUCAUUCAdTdT	A-1683951.1	216	UGAAUGAUCGCAGAACUGAdTdT	UCAGUUCUGCGAUCAUUCA	3145
AD-887339	A-1683952.1	217	AGUCUUCAAGUUGGCAAAAdTdT	A-1683953.1	218	UUUUGCCAACUUGAAGACUdTdT	AGUCUUCAAGUUGGCAAAA	3146
AD-887340	A-1683954.1	219	UCUUCAAGUUGGCAAAAUCdTdT	A-1683955.1	220	GAUUUUGCCAACUUGAAGAdTdT	UCUUCAAGUUGGCAAAAUC	3147
AD-887341	A-1683956.1	221	CUUCAAGUUGGCAAAAUCCdTdT	A-1683957.1	222	GGAUUUUGCCAACUUGAAGdTdT	CUUCAAGUUGGCAAAAUCC	3148
AD-887342	A-1683958.1	223	CCAUCAUCGUCUUCAUUUUdTdT	A-1683959.1	224	AAAAUGAAGACGAUGAUGGdTdT	CCAUCAUCGUCUUCAUUUU	3149

AD-887343	A-1683960.1	225	CAUCAUCGUCUUCAUUUUUdTdT	A-1683961.1	226	AAAAAUGAAGACGAUGAUGdTdT	CAUCAUCGUCUUCAUUUUU	3150
AD-887344	A-1683962.1	227	GCACAUGAACGACUUCUUCdTdT	A-1683963.1	228	GAAGAAGUCGUUCAUGUGCdTdT	GCACAUGAACGACUUCUUC	3151
AD-887345	A-1683964.1	229	CACAUGAACGACUUCUUCCdTdT	A-1683965.1	230	GGAAGAAGUCGUUCAUGUGdTdT	CACAUGAACGACUUCUUCC	3152
AD-887346	A-1683966.1	231	ACAUGAACGACUUCUUCCAdTdT	A-1683967.1	232	UGGAAGAAGUCGUUCAUGUdTdT	ACAUGAACGACUUCUUCCA	3153
AD-887347	A-1683968.1	233	CAUGAACGACUUCUUCCACdTdT	A-1683969.1	234	GUGGAAGAAGUCGUUCAUGdTdT	CAUGAACGACUUCUUCCAC	3154
AD-887348	A-1683970.1	235	UGAACGACUUCUUCCACUCdTdT	A-1683971.1	236	GAGUGGAAGAAGUCGUUCAdTdT	UGAACGACUUCUUCCACUC	3155
AD-887349	A-1683972.1	237	CGACUUCUUCCACUCCUUCdTdT	A-1683973.1	238	GAAGGAGUGGAAGAAGUCGdTdT	CGACUUCUUCCACUCCUUC	3156
AD-887350	A-1683974.1	239	UCCACUCCUUCCUGAUUG	A-1683975.1	240	ACAAUCAGGAAGGAGUGGAdTdT	UCCACUCCUUCCUGAUUGU	3157

			UdTdT					
AD-887351	A-1683976.1	241	ACUCCUUCCUGAUUGUGUUdTdT	A-1683977.1	242	AACACAAUCAGGAAGGAGUdTdT	ACUCCUUCCUGAUUGUGUU	3158
AD-887352	A-1683978.1	243	CUCCUUCCUGAUUGUGUUCdTdT	A-1683979.1	244	GAACACAAUCAGGAAGGAGdTdT	CUCCUUCCUGAUUGUGUUC	3159
AD-887353	A-1683980.1	245	UCCUUCCUGAUUGUGUUCCdTdT	A-1683981.1	246	GGAACACAAUCAGGAAGGAdTdT	UCCUUCCUGAUUGUGUUCC	3160
AD-887354	A-1683982.1	247	CUAUGUGCCUUAUUGUUUAdTdT	A-1683983.1	248	UAAACAAUAAGGCACAUAGdTdT	CUAUGUGCCUUAUUGUUUA	3161
AD-887355	A-1683984.1	249	UGGUCCUAAACCUAUUUCUdTdT	A-1683985.1	250	AGAAAUAGGUUUAGGACCAdTdT	UGGUCCUAAACCUAUUUCU	3162
AD-887356	A-1683986.1	251	GGUCCUAAACCUAUUUCUGdTdT	A-1683987.1	252	CAGAAAUAGGUUUAGGACCdTdT	GGUCCUAAACCUAUUUCUG	3163
AD-887357	A-1683988.1	253	GUCCUAAACCUAUUUCUGGdTdT	A-1683989.1	254	CCAGAAAUAGGUUUAGGACdTdT	GUCCUAAACCUAUUUCUGG	3164
AD-	A-	255	CCUUACGUG	A-1683991.1	256	AGAAUAAAUUCA	CCUUACGUGAA	3165

887358	1683990.1		AAUUUAUUC UdTdT			CGUAAGGdTdT	UUUAUUCU	
AD-887359	A-1683992.1	257	CAAAGGUCA CAAUUUCCU CdTdT	A-1683993.1	258	GAGGAAAUUGUG ACCUUUGdTdT	CAAAGGUCACA AUUUCCUC	3166
AD-887360	A-1683994.1	259	UCACAAUUU CCUCAAGGA AdTdT	A-1683995.1	260	UUCCUUGAGGAA AUUGUGAdTdT	UCACAAUUUCC UCAAGGAA	3167
AD-887361	A-1683996.1	261	CCUCAAGGA AAAAGAUAA AdTdT	A-1683997.1	262	UUUAUCUUUUUC CUUGAGGdTdT	CCUCAAGGAAA AAGAUAAA	3168
AD-887362	A-1683998.1	263	GCUUCAUUG UCCUCAUGA UdTdT	A-1683999.1	264	AUCAUGAGGACA AUGAAGCdTdT	GCUUCAUUGUC CUCAUGAU	3169
AD-887363	A-1684000.1	265	CUUCAUUGU CCUCAUGAU CdTdT	A-1684001.1	266	GAUCAUGAGGAC AAUGAAGdTdT	CUUCAUUGUCC UCAUGAUC	3170
AD-887364	A-1684002.1	267	UGCAGACAA GAUCUUCAC UdTdT	A-1684003.1	268	AGUGAAGAUCUU GUCUGCAdTdT	UGCAGACAAGA UCUUCACU	3171
AD-887365	A-1684004.1	269	CAGACAAGA UCUUCACUU AdTdT	A-1684005.1	270	UAAGUGAAGAUC UUGUCUGdTdT	CAGACAAGAUC UUCACUUA	3172

AD-887366	A-1684006.1	271	AGACAAGAUCUUCACUUACdTdT	A-1684007.1	272	GUAAGUGAAGAUCUUGUCUdTdT	AGACAAGAUCUUCACUUAC	3173
AD-887367	A-1684008.1	273	GACAAGAUCUUCACUUACAdTdT	A-1684009.1	274	UGUAAGUGAAGAUCUUGUCdTdT	GACAAGAUCUUCACUUACA	3174
AD-887368	A-1684010.1	275	ACAAGAUCUUCACUUACAUdTdT	A-1684011.1	276	AUGUAAGUGAAGAUCUUGUdTdT	ACAAGAUCUUCACUUACAU	3175
AD-887369	A-1684012.1	277	CAAGAUCUUCACUUACAUCdTdT	A-1684013.1	278	GAUGUAAGUGAAGAUCUUGdTdT	CAAGAUCUUCACUUACAUC	3176
AD-887370	A-1684014.1	279	AGAUCUUCACUUACAUCUUdTdT	A-1684015.1	280	AAGAUGUAAGUGAAGAUCUdTdT	AGAUCUUCACUUACAUCUU	3177
AD-887371	A-1684016.1	281	GAUCUUCACUUACAUCUUCdTdT	A-1684017.1	282	GAAGAUGUAAGUGAAGAUCdTdT	GAUCUUCACUUACAUCUUC	3178
AD-887372	A-1684018.1	283	UCUUCACUUACAUCUUCAUdTdT	A-1684019.1	284	AUGAAGAUGUAAGUGAAGAdTdT	UCUUCACUUACAUCUUCAU	3179
AD-887373	A-1684020.1	285	CUUCACUUACAUCUUCAU	A-1684021.1	286	AAUGAAGAUGUAAGUGAAGdTdT	CUUCACUUACAUCUUCAUU	3180

			UdTdT					
AD-887374	A-1684022.1	287	UUCACUUACAUCUUCAUUCdTdT	A-1684023.1	288	GAAUGAAGAUGUAAGUGAAdTdT	UUCACUUACAUCUUCAUUC	3181
AD-887375	A-1684024.1	289	UCACUUACAUCUUCAUUCUdTdT	A-1684025.1	290	AGAAUGAAGAUGUAAGUGAdTdT	UCACUUACAUCUUCAUUCU	3182
AD-887376	A-1684026.1	291	CACUUACAUCUUCAUUCUGdTdT	A-1684027.1	292	CAGAAUGAAGAUGUAAGUGdTdT	CACUUACAUCUUCAUUCUG	3183
AD-887377	A-1684028.1	293	CUUACAUCUUCAUUCUGGAdTdT	A-1684029.1	294	UCCAGAAUGAAGAUGUAAGdTdT	CUUACAUCUUCAUUCUGGA	3184
AD-887378	A-1684030.1	295	ACAUCUUCAUUCUGGAAAUdTdT	A-1684031.1	296	AUUUCCAGAAUGAAGAUGUdTdT	ACAUCUUCAUUCUGGAAAU	3185
AD-887379	A-1684032.1	297	CAUCUUCAUUCUGGAAAUGdTdT	A-1684033.1	298	CAUUUCCAGAAUGAAGAUGdTdT	CAUCUUCAUUCUGGAAAUG	3186
AD-887380	A-1684034.1	299	UCUUCAUUCUGGAAAUGCUdTdT	A-1684035.1	300	AGCAUUUCCAGAAUGAAGAdTdT	UCUUCAUUCUGGAAAUGCU	3187
AD-	A-	301	CUUCAUUCU	A-1684037.1	302	AAGCAUUUCCAG	CUUCAUUCUGG	3188

887381	1684036.1		GGAAAUGCU UdTdT			AAUGAAGdTdT	AAAUGCUU	
AD-887382	A-1684038.1	303	UCUGGAAAU GCUUCUAAA AdTdT	A-1684039.1	304	UUUUAGAAGCAU UUCCAGAdTdT	UCUGGAAAUGC UUCUAAAA	3189
AD-887383	A-1684040.1	305	GCUGGAUUU CCUAAUUGU UdTdT	A-1684041.1	306	AACAAUUAGGAA AUCCAGCdTdT	GCUGGAUUUCC UAAUUGUU	3190
AD-887384	A-1684042.1	307	CUGGAUUUC CUAAUUGUU GdTdT	A-1684043.1	308	CAACAAUUAGGA AAUCCAGdTdT	CUGGAUUUCCU AAUUGUUG	3191
AD-887385	A-1684044.1	309	CCUCUAAGA GCCUUAUCU AdTdT	A-1684045.1	310	UAGAUAAGGCUC UUAGAGGdTdT	CCUCUAAGAGCC UUAUCUA	3192
AD-887386	A-1684046.1	311	CUCUAAGAG CCUUAUCUA GdTdT	A-1684047.1	312	CUAGAUAAGGCU CUUAGAGdTdT	CUCUAAGAGCC UUAUCUAG	3193
AD-887387	A-1684048.1	313	CUUCCAUCA UGAAUGUGC UdTdT	A-1684049.1	314	AGCACAUUCAUG AUGGAAGdTdT	CUUCCAUCAUG AAUGUGCU	3194
AD-887388	A-1684050.1	315	UUUCCUGCA AGUCAAGUU CdTdT	A-1684051.1	316	GAACUUGACUUG CAGGAAAdTdT	UUUCCUGCAAG UCAAGUUC	3195

AD-887389	A-1684052.1	317	CUGCAAGUCAAGUUCCAAAdTdT	A-1684053.1	318	UUUGGAACUUGACUUGCAGdTdT	CUGCAAGUCAAGUUCCAAA	3196
AD-887390	A-1684054.1	319	AGUCAAGUUCCAAAUCGUUdTdT	A-1684055.1	320	AACGAUUUGGAACUUGACUdTdT	AGUCAAGUUCCAAAUCGUU	3197
AD-887391	A-1684056.1	321	ACUUGGUUACCUAUCUCUGdTdT	A-1684057.1	322	CAGAGAUAGGUAACCAAGUdTdT	ACUUGGUUACCUAUCUCUG	3198
AD-887392	A-1684058.1	323	CUUGGUUACCUAUCUCUGCdTdT	A-1684059.1	324	GCAGAGAUAGGUAACCAAGdTdT	CUUGGUUACCUAUCUCUGC	3199
AD-887393	A-1684060.1	325	GGUUACCUAUCUCUGCUUCdTdT	A-1684061.1	326	GAAGCAGAGAUAGGUAACCdTdT	GGUUACCUAUCUCUGCUUC	3200
AD-887394	A-1684062.1	327	GUUACCUAUCUCUGCUUCAdTdT	A-1684063.1	328	UGAAGCAGAGAUAGGUAACdTdT	GUUACCUAUCUCUGCUUCA	3201
AD-887395	A-1684064.1	329	UUACCUAUCUCUGCUUCAAdTdT	A-1684065.1	330	UUGAAGCAGAGAUAGGUAAdTdT	UUACCUAUCUCUGCUUCAA	3202
AD-887396	A-1684066.1	331	UACCUAUCUCUGCUUCAA	A-1684067.1	332	CUUGAAGCAGAGAUAGGUAdTdT	UACCUAUCUCUGCUUCAAG	3203

			GdTdT					
AD-887397	A-1684068.1	333	ACCUAUCUCUGCUUCAAGUdTdT	A-1684069.1	334	ACUUGAAGCAGAGAUAGGUdTdT	ACCUAUCUCUGCUUCAAGU	3204
AD-887398	A-1684070.1	335	CCUAUCUCUGCUUCAAGUUdTdT	A-1684071.1	336	AACUUGAAGCAGAGAUAGGdTdT	CCUAUCUCUGCUUCAAGUU	3205
AD-887399	A-1684072.1	337	CUAUCUCUGCUUCAAGUUGdTdT	A-1684073.1	338	CAACUUGAAGCAGAGAUAGdTdT	CUAUCUCUGCUUCAAGUUG	3206
AD-887400	A-1684074.1	339	AUCUCUGCUUCAAGUUGCAdTdT	A-1684075.1	340	UGCAACUUGAAGCAGAGAUdTdT	AUCUCUGCUUCAAGUUGCA	3207
AD-887401	A-1684076.1	341	UCUCUGCUUCAAGUUGCAAdTdT	A-1684077.1	342	UUGCAACUUGAAGCAGAGAdTdT	UCUCUGCUUCAAGUUGCAA	3208
AD-887402	A-1684078.1	343	CUCUGCUUCAAGUUGCAACdTdT	A-1684079.1	344	GUUGCAACUUGAAGCAGAGdTdT	CUCUGCUUCAAGUUGCAAC	3209
AD-887403	A-1684080.1	345	UCUGCUUCAAGUUGCAACUdTdT	A-1684081.1	346	AGUUGCAACUUGAAGCAGAdTdT	UCUGCUUCAAGUUGCAACU	3210
AD-	A-	347	UAUCAUCUU	A-1684083.1	348	GAAUGACCCAAA	UAUCAUCUUUG	3211

887404	1684082.1		UGGGUCAUU CdTdT			GAUGAUAdTdT	GGUCAUUC	
AD-887405	A-1684084.1	349	AUCAUCUUU GGGUCAUUC UdTdT	A-1684085.1	350	AGAAUGACCCAA AGAUGAUdTdT	AUCAUCUUUGG GUCAUUCU	3212
AD-887406	A-1684086.1	351	UCAUCUUUG GGUCAUUCU UdTdT	A-1684087.1	352	AAGAAUGACCCA AAGAUGAdTdT	UCAUCUUUGGG UCAUUCUU	3213
AD-887407	A-1684088.1	353	CAUCUUUGG GUCAUUCUU CdTdT	A-1684089.1	354	GAAGAAUGACCC AAAGAUGdTdT	CAUCUUUGGGU CAUUCUUC	3214
AD-887408	A-1684090.1	355	CUUUGGGUC AUUCUUCAC UdTdT	A-1684091.1	356	AGUGAAGAAUGA CCCAAAGdTdT	CUUUGGGUCAU UCUUCACU	3215
AD-887409	A-1684092.1	357	UUGGGUCAU UCUUCACUU UdTdT	A-1684093.1	358	AAAGUGAAGAAU GACCCAAdTdT	UUGGGUCAUUC UUCACUUU	3216
AD-887410	A-1684094.1	359	UGGGUCAUU CUUCACUUU GdTdT	A-1684095.1	360	CAAAGUGAAGAA UGACCCAdTdT	UGGGUCAUUCU UCACUUUG	3217
AD-887411	A-1684096.1	361	GGGUCAUUC UUCACUUUG AdTdT	A-1684097.1	362	UCAAAGUGAAGA AUGACCCdTdT	GGGUCAUUCUU CACUUUGA	3218

AD-887412	A-1684098.1	363	GGUCAUUCUUCACUUUGAAdTdT	A-1684099.1	364	UUCAAAGUGAAGAAUGACCdTdT	GGUCAUUCUUCACUUUGAA	3219
AD-887413	A-1684100.1	365	GUCAUUCUUCACUUUGAACdTdT	A-1684101.1	366	GUUCAAAGUGAAGAAUGACdTdT	GUCAUUCUUCACUUUGAAC	3220
AD-887414	A-1684102.1	367	CAUUCUUCACUUUGAACUUdTdT	A-1684103.1	368	AAGUUCAAAGUGAAGAAUGdTdT	CAUUCUUCACUUUGAACUU	3221
AD-887415	A-1684104.1	369	UCACUUUGAACUUGUUCAUdTdT	A-1684105.1	370	AUGAACAAGUUCAAAGUGAdTdT	UCACUUUGAACUUGUUCAU	3222
AD-887416	A-1684106.1	371	CUUGUUCAUUGGUGUCAUCdTdT	A-1684107.1	372	GAUGACACCAAUGAACAAGdTdT	CUUGUUCAUUGGUGUCAUC	3223
AD-887417	A-1684108.1	373	GUGUCAUCAUAGAUAAUUUdTdT	A-1684109.1	374	AAAUUAUCUAUGAUGACACdTdT	GUGUCAUCAUAGAUAAUUU	3224
AD-887418	A-1684110.1	375	UGUCAUCAUAGAUAAUUUCdTdT	A-1684111.1	376	GAAAUUAUCUAUGAUGACAdTdT	UGUCAUCAUAGAUAAUUUC	3225
AD-887419	A-1684112.1	377	GAGGUCAAGACAUCUUUA	A-1684113.1	378	AUAAAGAUGUCUUGACCUCdTdT	GAGGUCAAGACAUCUUUAU	3226

			UdTdT					
AD-887420	A-1684114.1	379	AGGUCAAGACAUCUUUAUGdTdT	A-1684115.1	380	CAUAAAGAUGUCUUGACCUdTdT	AGGUCAAGACAUCUUUAUG	3227
AD-887421	A-1684116.1	381	GGUCAAGACAUCUUUAUGAdTdT	A-1684117.1	382	UCAUAAAGAUGUCUUGACCdTdT	GGUCAAGACAUCUUUAUGA	3228
AD-887422	A-1684118.1	383	CCACAAAAGCCAAUUCCUCdTdT	A-1684119.1	384	GAGGAAUUGGCUUUUGUGGdTdT	CCACAAAAGCCAAUUCCUC	3229
AD-887423	A-1684120.1	385	GACCUAGUGACAAAUCAAGdTdT	A-1684121.1	386	CUUGAUUUGUCACUAGGUCdTdT	GACCUAGUGACAAAUCAAG	3230
AD-887424	A-1684122.1	387	GUAUCAUGGUUCUUAUCUGdTdT	A-1684123.1	388	CAGAUAAGAACCAUGAUACdTdT	GUAUCAUGGUUCUUAUCUG	3231
AD-887425	A-1684124.1	389	UAUCAUGGUUCUUAUCUGUdTdT	A-1684125.1	390	ACAGAUAAGAACCAUGAUAdTdT	UAUCAUGGUUCUUAUCUGU	3232
AD-887426	A-1684126.1	391	UCAUGGUUCUUAUCUGUCUdTdT	A-1684127.1	392	AGACAGAUAAGAACCAUGAdTdT	UCAUGGUUCUUAUCUGUCU	3233
AD-	A-	393	CAUGGUUCU	A-1684129.1	394	GAGACAGAUAAG	CAUGGUUCUUA	3234

887427	1684128.1		UAUCUGUCU CdTdT			AACCAUGdTdT	UCUGUCUC	
AD-887428	A-1684130.1	395	AUGGUUCUU AUCUGUCUC AdTdT	A-1684131.1	396	UGAGACAGAUAA GAACCAUdTdT	AUGGUUCUUAU CUGUCUCA	3235
AD-887429	A-1684132.1	397	UGGUUCUUA UCUGUCUCA AdTdT	A-1684133.1	398	UUGAGACAGAUA AGAACCAdTdT	UGGUUCUUAUC UGUCUCAA	3236
AD-887430	A-1684134.1	399	GGUUCUUAU CUGUCUCAA CdTdT	A-1684135.1	400	GUUGAGACAGAU AAGAACCdTdT	GGUUCUUAUCU GUCUCAAC	3237
AD-887431	A-1684136.1	401	GUUCUUAUC UGUCUCAAC AdTdT	A-1684137.1	402	UGUUGAGACAGA UAAGAACdTdT	GUUCUUAUCUG UCUCAACA	3238
AD-887432	A-1684138.1	403	UCUUAUCUG UCUCAACAU GdTdT	A-1684139.1	404	CAUGUUGAGACA GAUAAGAdTdT	UCUUAUCUGUC UCAACAUG	3239
AD-887433	A-1684140.1	405	AUCUGUCUC AACAUGGUA AdTdT	A-1684141.1	406	UUACCAUGUUGA GACAGAUdTdT	AUCUGUCUCAA CAUGGUAA	3240
AD-887434	A-1684142.1	407	UCUGUCUCA ACAUGGUAA CdTdT	A-1684143.1	408	GUUACCAUGUUG AGACAGAdTdT	UCUGUCUCAAC AUGGUAAC	3241

AD-887435	A-1684144.1	409	CUGUCUCAACAUGGUAACCdTdT	A-1684145.1	410	GGUUACCAUGUUGAGACAGdTdT	CUGUCUCAACAUGGUAACC	3242
AD-887436	A-1684146.1	411	UCCUGGUCAUGUUCAUCUAdTdT	A-1684147.1	412	UAGAUGAACAUGACCAGGAdTdT	UCCUGGUCAUGUUCAUCUA	3243
AD-887437	A-1684148.1	413	AGUUCAUCCUGGAAGUUCAdTdT	A-1684149.1	414	UGAACUUCCAGGAUGAACUdTdT	AGUUCAUCCUGGAAGUUCA	3244
AD-887438	A-1684150.1	415	CCAUCUGUUGGAAUAUUCUdTdT	A-1684151.1	416	AGAAUAUUCCAACAGAUGGdTdT	CCAUCUGUUGGAAUAUUCU	3245
AD-887439	A-1684152.1	417	CAUCUGUUGGAAUAUUCUAdTdT	A-1684153.1	418	UAGAAUAUUCCAACAGAUGdTdT	CAUCUGUUGGAAUAUUCUA	3246
AD-887440	A-1684154.1	419	UCUGUUGGAAUAUUCUACUdTdT	A-1684155.1	420	AGUAGAAUAUUCCAACAGAdTdT	UCUGUUGGAAUAUUCUACU	3247
AD-887441	A-1684156.1	421	CAUACUGGAGAAUUUUAGUdTdT	A-1684157.1	422	ACUAAAAUUCUCCAGUAUGdTdT	CAUACUGGAGAAUUUUAGU	3248
AD-887442	A-1684158.1	423	CUCCUCUUCUCAUAGCAA	A-1684159.1	424	UUUGCUAUGAGAAGAGGAGdTdT	CUCCUCUUCUCAUAGCAAA	3249

			AdTdT					
AD-887443	A-1684160.1	425	UCCUCUUCUCAUAGCAAAAdTdT	A-1684161.1	426	UUUUGCUAUGAGAAGAGGAdTdT	UCCUCUUCUCAUAGCAAAA	3250
AD-887444	A-1684162.1	427	CCUCUUCUCAUAGCAAAACdTdT	A-1684163.1	428	GUUUUGCUAUGAGAAGAGGdTdT	CCUCUUCUCAUAGCAAAAC	3251
AD-887445	A-1684164.1	429	CUCUUCUCAUAGCAAAACCdTdT	A-1684165.1	430	GGUUUUGCUAUGAGAAGAGdTdT	CUCUUCUCAUAGCAAAACC	3252
AD-887446	A-1684166.1	431	GAUCCAUUGUCUUGACAUCdTdT	A-1684167.1	432	GAUGUCAAGACAAUGGAUCdTdT	GAUCCAUUGUCUUGACAUC	3253
AD-887447	A-1684168.1	433	AUCCAUUGUCUUGACAUCUdTdT	A-1684169.1	434	AGAUGUCAAGACAAUGGAUdTdT	AUCCAUUGUCUUGACAUCU	3254
AD-887448	A-1684170.1	435	UCCAUUGUCUUGACAUCUUdTdT	A-1684171.1	436	AAGAUGUCAAGACAAUGGAdTdT	UCCAUUGUCUUGACAUCUU	3255
AD-887449	A-1684172.1	437	CAUUGUCUUGACAUCUUAUdTdT	A-1684173.1	438	AUAAGAUGUCAAGACAAUGdTdT	CAUUGUCUUGACAUCUUAU	3256
AD-	A-	439	UUGUCUUGA	A-1684175.1	440	AAAUAAGAUGUC	UUGUCUUGACA	3257

887450	1684174.1		CAUCUUAUU UdTdT			AAGACAAdTdT	UCUUAUUU	
AD-887451	A-1684176.1	441	UGUCUUGAC AUCUUAUUU GdTdT	A-1684177.1	442	CAAAUAAGAUGU CAAGACAdTdT	UGUCUUGACAU CUUAUUUG	3258
AD-887452	A-1684178.1	443	GUCUUGACA UCUUAUUUG CdTdT	A-1684179.1	444	GCAAAUAAGAUG UCAAGACdTdT	GUCUUGACAUC UUAUUUGC	3259
AD-887453	A-1684180.1	445	GGAGAUGGA UUCUCUUCG UdTdT	A-1684181.1	446	ACGAAGAGAAUC CAUCUCCdTdT	GGAGAUGGAUU CUCUUCGU	3260
AD-887454	A-1684182.1	447	GAGAUGGAU UCUCUUCGU UdTdT	A-1684183.1	448	AACGAAGAGAAU CCAUCUCdTdT	GAGAUGGAUUC UCUUCGUU	3261
AD-887455	A-1684184.1	449	AGAUGGAUU CUCUUCGUU CdTdT	A-1684185.1	450	GAACGAAGAGAA UCCAUCUdTdT	AGAUGGAUUCU CUUCGUUC	3262
AD-887456	A-1684186.1	451	GAUGGAUUC UCUUCGUUC AdTdT	A-1684187.1	452	UGAACGAAGAGA AUCCAUCdTdT	GAUGGAUUCUC UUCGUUCA	3263
AD-887457	A-1684188.1	453	AUGGAUUCU CUUCGUUCA CdTdT	A-1684189.1	454	GUGAACGAAGAG AAUCCAUdTdT	AUGGAUUCUCU UCGUUCAC	3264

AD-887458	A-1684190.1	455	UGGAUUCUCUUCGUUCACAdTdT	A-1684191.1	456	UGUGAACGAAGAGAAUCCAdTdT	UGGAUUCUCUUCGUUCACA	3265
AD-887459	A-1684192.1	457	GGAUUCUCUUCGUUCACAGdTdT	A-1684193.1	458	CUGUGAACGAAGAGAAUCCdTdT	GGAUUCUCUUCGUUCACAG	3266
AD-887460	A-1684194.1	459	GAUUCUCUUCGUUCACAGAdTdT	A-1684195.1	460	UCUGUGAACGAAGAGAAUCdTdT	GAUUCUCUUCGUUCACAGA	3267
AD-887461	A-1684196.1	461	UUCUCUUCGUUCACAGAUGdTdT	A-1684197.1	462	CAUCUGUGAACGAAGAGAAdTdT	UUCUCUUCGUUCACAGAUG	3268
AD-887462	A-1684198.1	463	UCUCUUCGUUCACAGAUGGdTdT	A-1684199.1	464	CCAUCUGUGAACGAAGAGAdTdT	UCUCUUCGUUCACAGAUGG	3269
AD-887463	A-1684200.1	465	CUCUUCGUUCACAGAUGGAdTdT	A-1684201.1	466	UCCAUCUGUGAACGAAGAGdTdT	CUCUUCGUUCACAGAUGGA	3270
AD-887464	A-1684202.1	467	UCUUCGUUCACAGAUGGAAdTdT	A-1684203.1	468	UUCCAUCUGUGAACGAAGAdTdT	UCUUCGUUCACAGAUGGAA	3271
AD-887465	A-1684204.1	469	AGGUUCAUGUCUGCAAAU	A-1684205.1	470	GAUUUGCAGACAUGAACCUdTdT	AGGUUCAUGUCUGCAAAUC	3272

			CdTdT					
AD-887466	A-1684206.1	471	UCUGCAAAUCCUUCCAAAGdTdT	A-1684207.1	472	CUUUGGAAGGAUUUGCAGAdTdT	UCUGCAAAUCCUUCCAAAG	3273
AD-887467	A-1684208.1	473	CUGCAAAUCCUUCCAAAGUdTdT	A-1684209.1	474	ACUUUGGAAGGAUUUGCAGdTdT	CUGCAAAUCCUUCCAAAGU	3274
AD-887468	A-1684210.1	475	GUGUCUGCUACUGUCAUUCdTdT	A-1684211.1	476	GAAUGACAGUAGCAGACACdTdT	GUGUCUGCUACUGUCAUUC	3275
AD-887469	A-1684212.1	477	UGUCUGCUACUGUCAUUCAdTdT	A-1684213.1	478	UGAAUGACAGUAGCAGACAdTdT	UGUCUGCUACUGUCAUUCA	3276
AD-887470	A-1684214.1	479	GUCUGCUACUGUCAUUCAGdTdT	A-1684215.1	480	CUGAAUGACAGUAGCAGACdTdT	GUCUGCUACUGUCAUUCAG	3277
AD-887471	A-1684216.1	481	ACCGCUUAAGGCAAAAUGUdTdT	A-1684217.1	482	ACAUUUUGCCUUAAGCGGUdTdT	ACCGCUUAAGGCAAAAUGU	3278
AD-887472	A-1684218.1	483	CCGCUUAAGGCAAAAUGUCdTdT	A-1684219.1	484	GACAUUUUGCCUUAAGCGGdTdT	CCGCUUAAGGCAAAAUGUC	3279
AD-	A-	485	UCUCCACCU	A-1684221.1	486	UAUCAUAUGAAG	UCUCCACCUUCA	3280

887473	1684220.1		UCAUAUGAU AdTdT			GUGGAGAdTdT	UAUGAUA	
AD-887474	A-1684222.1	487	UGCCAAAAU CCUUUUUAU CdTdT	A-1684223.1	488	GAUAAAAAGGAU UUUGGCAdTdT	UGCCAAAAUCC UUUUUAUC	3281
AD-887475	A-1684224.1	489	GCCAAAAUC CUUUUUAUC AdTdT	A-1684225.1	490	UGAUAAAAAGGA UUUUGGCdTdT	GCCAAAAUCCU UUUUAUCA	3282
AD-887476	A-1684226.1	491	UCGUAAGAG AACUCUGUA GdTdT	A-1684227.1	492	CUACAGAGUUCU CUUACGAdTdT	UCGUAAGAGAA CUCUGUAG	3283
AD-887477	A-1684228.1	493	UCUGCCUUG UCAUCUUUU CdTdT	A-1684229.1	494	GAAAAGAUGACA AGGCAGAdTdT	UCUGCCUUGUC AUCUUUUC	3284
AD-887478	A-1684230.1	495	CUGCCUUGU CAUCUUUUC AdTdT	A-1684231.1	496	UGAAAAGAUGAC AAGGCAGdTdT	CUGCCUUGUCA UCUUUUCA	3285
AD-887479	A-1684232.1	497	UGCCUUGUC AUCUUUUCA CdTdT	A-1684233.1	498	GUGAAAAGAUGA CAAGGCAdTdT	UGCCUUGUCAU CUUUUCAC	3286
AD-887480	A-1684234.1	499	GCCUUGUCA UCUUUUCAC AdTdT	A-1684235.1	500	UGUGAAAAGAUG ACAAGGCdTdT	GCCUUGUCAUC UUUUCACA	3287

AD-887481	A-1684236.1	501	CCUUGUCAUCUUUUCACAGdTdT	A-1684237.1	502	CUGUGAAAAGAUGACAAGGdTdT	CCUUGUCAUCUUUUCACAG	3288
AD-887482	A-1684238.1	503	CAUCUUUUCACAGGAUUGUdTdT	A-1684239.1	504	ACAAUCCUGUGAAAAGAUGdTdT	CAUCUUUUCACAGGAUUGU	3289
AD-887483	A-1684240.1	505	CCCAUGUAAAUAAACAACAdTdT	A-1684241.1	506	UGUUGUUUAUUUACAUGGGdTdT	CCCAUGUAAAUAAACAACA	3290
AD-887484	A-1684242.1	507	CAUUCAUCUUGACUCACAUdTdT	A-1684243.1	508	AUGUGAGUCAAGAUGAAUGdTdT	CAUUCAUCUUGACUCACAU	3291
AD-887485	A-1684244.1	509	ACAUAUUACACUCCUCAAAdTdT	A-1684245.1	510	UUUGAGGAGUGUAAUAUGUdTdT	ACAUAUUACACUCCUCAAA	3292
AD-887486	A-1684246.1	511	CAUAUUACACUCCUCAAAAdTdT	A-1684247.1	512	UUUUGAGGAGUGUAAUAUGdTdT	CAUAUUACACUCCUCAAAA	3293
AD-887487	A-1684248.1	513	UGCCCAAAAUACUGAUAAUdTdT	A-1684249.1	514	AUUAUCAGUAUUUUGGGCAdTdT	UGCCCAAAAUACUGAUAAU	3294
AD-887488	A-1684250.1	515	GCCCAAAAUACUGAUAAU	A-1684251.1	516	UAUUAUCAGUAUUUUGGGCdTdT	GCCCAAAAUACUGAUAAUA	3295

			AdTdT					
AD-887489	A-1684252.1	517	CUGAUAAUAGUCUCUUAAAdTdT	A-1684253.1	518	UUUAAGAGACUAUUAUCAGdTdT	CUGAUAAUAGUCUCUUAAA	3296
AD-887490	A-1684254.1	519	GUCAAAUUUUCCUGCUUUCdTdT	A-1684255.1	520	GAAAGCAGGAAAAUUUGACdTdT	GUCAAAUUUUCCUGCUUUC	3297
AD-887491	A-1684256.1	521	UCAAAUUUUCCUGCUUUCUdTdT	A-1684257.1	522	AGAAAGCAGGAAAAUUUGAdTdT	UCAAAUUUUCCUGCUUUCU	3298
AD-887492	A-1684258.1	523	CAAAUUUUCCUGCUUUCUUdTdT	A-1684259.1	524	AAGAAAGCAGGAAAAUUUGdTdT	CAAAUUUUCCUGCUUUCUU	3299
AD-887493	A-1684260.1	525	AUUGUUUAGUCAUCCUUUCdTdT	A-1684261.1	526	GAAAGGAUGACUAAACAAUdTdT	AUUGUUUAGUCAUCCUUUC	3300
AD-887494	A-1684262.1	527	GCAUCACUUGUAUACAAUCdTdT	A-1684263.1	528	GAUUGUAUACAAGUGAUGCdTdT	GCAUCACUUGUAUACAAUC	3301
AD-887495	A-1684264.1	529	CACCAACUUACUUUCCUAAdTdT	A-1684265.1	530	UUAGGAAAGUAAGUUGGUGdTdT	CACCAACUUACUUUCCUAA	3302
AD-	A-	531	ACCAACUUA	A-1684267.1	532	UUUAGGAAAGUA	ACCAACUUACU	3303

887496	1684266.1		CUUUCCUAA AdTdT			AGUUGGUdTdT	UUCCUAAA	
AD-887497	A-1684268.1	533	CCAACUUAC UUUCCUAAA UdTdT	A-1684269.1	534	AUUUAGGAAAGU AAGUUGGdTdT	CCAACUUACUU UCCUAAAU	3304
AD-887498	A-1684270.1	535	CAACUUACU UUCCUAAAU UdTdT	A-1684271.1	536	AAUUUAGGAAAG UAAGUUGdTdT	CAACUUACUUU CCUAAAUU	3305
AD-887499	A-1684272.1	537	AGGAAGAUG UCACCUUCU CdTdT	A-1684273.1	538	GAGAAGGUGACA UCUUCCUdTdT	AGGAAGAUGUC ACCUUCUC	3306
AD-887500	A-1684274.1	539	GAAGAUGUC ACCUUCUCC UdTdT	A-1684275.1	540	AGGAGAAGGUGA CAUCUUCdTdT	GAAGAUGUCAC CUUCUCCU	3307
AD-887501	A-1684276.1	541	AGAUGUCAC CUUCUCCUU AdTdT	A-1684277.1	542	UAAGGAGAAGGU GACAUCUdTdT	AGAUGUCACCU UCUCCUUA	3308
AD-887502	A-1684278.1	543	GAUGUCACC UUCUCCUUA AdTdT	A-1684279.1	544	UUAAGGAGAAGG UGACAUCdTdT	GAUGUCACCUU CUCCUUAA	3309
AD-887503	A-1684280.1	545	AUGUCACCU UCUCCUUAA AdTdT	A-1684281.1	546	UUUAAGGAGAAG GUGACAUdTdT	AUGUCACCUUC UCCUUAAA	3310

AD-887504	A-1684282.1	547	UGUCACCUUCUCCUUAAAAdTdT	A-1684283.1	548	UUUUAAGGAGAAGGUGACAdTdT	UGUCACCUUCUCCUUAAAA	3311
AD-887505	A-1684284.1	549	GUCACCUUCUCCUUAAAAUdTdT	A-1684285.1	550	AUUUUAAGGAGAAGGUGACdTdT	GUCACCUUCUCCUUAAAAU	3312
AD-887506	A-1684286.1	551	UCACCUUCUCCUUAAAAUUdTdT	A-1684287.1	552	AAUUUUAAGGAGAAGGUGAdTdT	UCACCUUCUCCUUAAAAUU	3313
AD-887507	A-1684288.1	553	ACCUUCUCCUUAAAAUUCUdTdT	A-1684289.1	554	AGAAUUUUAAGGAGAAGGUdTdT	ACCUUCUCCUUAAAAUUCU	3314
AD-887508	A-1684290.1	555	CCUUCUCCUUAAAAUUCUAdTdT	A-1684291.1	556	UAGAAUUUUAAGGAGAAGGdTdT	CCUUCUCCUUAAAAUUCUA	3315
AD-887509	A-1684292.1	557	CUUCUCCUUAAAAUUCUAUdTdT	A-1684293.1	558	AUAGAAUUUUAAGGAGAAGdTdT	CUUCUCCUUAAAAUUCUAU	3316
AD-887510	A-1684294.1	559	UGAGAUCUUUCUUCUAUAAdTdT	A-1684295.1	560	UUAUAGAAGAAAGAUCUCAdTdT	UGAGAUCUUUCUUCUAUAA	3317
AD-887511	A-1684296.1	561	GAUCUUUCUUCUAUAAAGU	A-1684297.1	562	ACUUUAUAGAAGAAAGAUCdTdT	GAUCUUUCUUCUAUAAAGU	3318

			UdTdT					
AD-887512	A-1684298.1	563	UACCAUCUUAGGUUCAUUCdTdT	A-1684299.1	564	GAAUGAACCUAAGAUGGUAdTdT	UACCAUCUUAGGUUCAUUC	3319
AD-887513	A-1684300.1	565	ACCAUCUUAGGUUCAUUCAdTdT	A-1684301.1	566	UGAAUGAACCUAAGAUGGUdTdT	ACCAUCUUAGGUUCAUUCA	3320
AD-887514	A-1684302.1	567	CCAUCUUAGGUUCAUUCAUdTdT	A-1684303.1	568	AUGAAUGAACCUAAGAUGGdTdT	CCAUCUUAGGUUCAUUCAU	3321
AD-887515	A-1684304.1	569	CAUCUUAGGUUCAUUCAUCdTdT	A-1684305.1	570	GAUGAAUGAACCUAAGAUGdTdT	CAUCUUAGGUUCAUUCAUC	3322
AD-887516	A-1684306.1	571	UCUUAGGUUCAUUCAUCUUdTdT	A-1684307.1	572	AAGAUGAAUGAACCUAAGAdTdT	UCUUAGGUUCAUUCAUCUU	3323
AD-887517	A-1684308.1	573	CUUAGGUUCAUUCAUCUUAdTdT	A-1684309.1	574	UAAGAUGAAUGAACCUAAGdTdT	CUUAGGUUCAUUCAUCUUA	3324
AD-887518	A-1684310.1	575	UUAGGUUCAUUCAUCUUAGdTdT	A-1684311.1	576	CUAAGAUGAAUGAACCUAAdTdT	UUAGGUUCAUUCAUCUUAG	3325
AD-	A-	577	UAGGUUCAU	A-1684313.1	578	CCUAAGAUGAAU	UAGGUUCAUUC	3326

887519	1684312.1		UCAUCUUAG GdTdT			GAACCUAdTdT	AUCUUAGG	
AD-887520	A-1684314.1	579	CUGCAUUAU GAAUACUUA CdTdT	A-1684315.1	580	GUAAGUAUUCAU AAUGCAGdTdT	CUGCAUUAUGA AUACUUAC	3327
AD-887521	A-1684316.1	581	ACACAAUUU CUUCUUAGC AdTdT	A-1684317.1	582	UGCUAAGAAGAA AUUGUGUdTdT	ACACAAUUUCU UCUUAGCA	3328
AD-887522	A-1684318.1	583	GUUCUUUUU CCUAUUUCA UdTdT	A-1684319.1	584	AUGAAAUAGGAA AAAGAACdTdT	GUUCUUUUUCC UAUUUCAU	3329
AD-887523	A-1684320.1	585	UCCUAUUUC AUGAACUAU GdTdT	A-1684321.1	586	CAUAGUUCAUGA AAUAGGAdTdT	UCCUAUUUCAU GAACUAUG	3330
AD-887524	A-1684322.1	587	CCUAUUUCA UGAACUAUG UdTdT	A-1684323.1	588	ACAUAGUUCAUG AAAUAGGdTdT	CCUAUUUCAUG AACUAUGU	3331
AD-887525	A-1684324.1	589	AUGUCUACU UGUGACUUU UdTdT	A-1684325.1	590	AAAAGUCACAAG UAGACAUdTdT	AUGUCUACUUG UGACUUUU	3332
AD-887526	A-1684326.1	591	UGUCUACUU GUGACUUUU UdTdT	A-1684327.1	592	AAAAAGUCACAA GUAGACAdTdT	UGUCUACUUGU GACUUUUU	3333

AD-887527	A-1684328.1	593	UCUACUUGUGACUUUUUAUdTdT	A-1684329.1	594	AUAAAAAGUCACAAGUAGAdTdT	UCUACUUGUGACUUUUUAU	3334
AD-887528	A-1684330.1	595	CUACUUGUGACUUUUUAUCdTdT	A-1684331.1	596	GAUAAAAAGUCACAAGUAGdTdT	CUACUUGUGACUUUUUAUC	3335
AD-887529	A-1684332.1	597	GUUCUAAAUAGCUAUUUCAdTdT	A-1684333.1	598	UGAAAUAGCUAUUUAGAACdTdT	GUUCUAAAUAGCUAUUUCA	3336
AD-887530	A-1684334.1	599	GCUGUUUACAUAGGAUUCUdTdT	A-1684335.1	600	AGAAUCCUAUGUAAACAGCdTdT	GCUGUUUACAUAGGAUUCU	3337
AD-887531	A-1684336.1	601	GCUCAAAAUGUUUGAGUUUdTdT	A-1684337.1	602	AAACUCAAACAUUUUGAGCdTdT	GCUCAAAAUGUUUGAGUUU	3338

Таблица 2B. Типовые не модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности SCN9A человека.

Столбец 1 указывает название дуплекса. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 представляет не модифицированную последовательность смысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 представляет положение в мРНК-мишени (NM_002977.3) смысловой цепи из столбца 4. Столбец 6 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 7 указывает D последовательности для последовательности из столбца 8. Столбец 8 представляет последовательность антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, без указания химической модификации. Столбец 9 указывает положение в мРНК-мишени (NM_002977.3) комплементарное антисмысловой цепи из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5'-3')	Диапазон мРНК-мишени в NM_002977.3	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Диапазон мРНК-мишени в NM_002977.3
AD-887232	A-1683738.1	603	UCACAAAACAGUCUCUUGC	342-360	A-1683739.1	604	GCAAGAGACUGUUUUGUGA	342-360
AD-887233	A-1683740.1	605	GGAAAACAAUCUUCCGUUU	579-597	A-1683741.1	606	AAACGGAAGAUUGUUUUCC	579-597
AD-887234	A-1683742.1	607	GAAAACAAUCUUCCGUUUC	580-598	A-1683743.1	608	GAAACGGAAGAUUGUUUUC	580-598
AD-887235	A-1683744.1	609	AAAACAAUCUUCCGUUUCA	581-599	A-1683745.1	610	UGAAACGGAAGAUUGUUUU	581-599
AD-887236	A-1683746.1	611	AAACAAUCUUCCGUUUCAA	582-600	A-1683747.1	612	UUGAAACGGAAGAUUGUUU	582-600
AD-	A-	613	AACAAUCUUCCGUU	583-601	A-	614	AUUGAAACGGAAGAUU	583-601

887237	1683748.1		UCAAU		1683749.1		GUU	
AD-887238	A-1683750.1	615	CAAUCUUCCGUUUCAAUGC	585-603	A-1683751.1	616	GCAUUGAAACGGAAGAUUG	585-603
AD-887239	A-1683752.1	617	CCUGCUUUAUAUAUGCUUU	608-626	A-1683753.1	618	AAAGCAUAUAUAAAGCAGG	608-626
AD-887240	A-1683754.1	619	CUGCUUUAUAUAUGCUUUC	609-627	A-1683755.1	620	GAAAGCAUAUAUAAAGCAG	609-627
AD-887241	A-1683756.1	621	UAUGCUUUCUCCUUUCAGU	619-637	A-1683757.1	622	ACUGAAAGGAGAAAGCAUA	619-637
AD-887242	A-1683758.1	623	AUGCUUUCUCCUUUCAGUC	620-638	A-1683759.1	624	GACUGAAAGGAGAAAGCAU	620-638
AD-887243	A-1683760.1	625	UGCUUUCUCCUUUCAGUCC	621-639	A-1683761.1	626	GGACUGAAAGGAGAAAGCA	621-639
AD-887244	A-1683762.1	627	CUUUCUCCUUUCAGUCCUC	623-641	A-1683763.1	628	GAGGACUGAAAGGAGAAAG	623-641
AD-887245	A-1683764.1	629	UCUCCUUUCAGUCCUCUAA	626-644	A-1683765.1	630	UUAGAGGACUGAAAGGAGA	626-644
AD-887246	A-1683766.1	631	CUCCUUUCAGUCCUCUAAG	627-645	A-1683767.1	632	CUUAGAGGACUGAAAGGAG	627-645
AD-887247	A-1683768.1	633	UCCUUUCAGUCCUCUAAGA	628-646	A-1683769.1	634	UCUUAGAGGACUGAAAGGA	628-646
AD-	A-	635	CCUUUCAGUCCUCU	629-647	A-	636	UUCUUAGAGGACUGAA	629-647

887248	1683770.1		AAGAA		1683771.1		AGG	
AD-887249	A-1683772.1	637	CUUUCAGUCCUCUAAGAAG	630-648	A-1683773.1	638	CUUCUUAGAGGACUGAAAG	630-648
AD-887250	A-1683774.1	639	AGUCCUCUAAGAAGAAUAU	635-653	A-1683775.1	640	AUAUUCUUCUUAGAGGACU	635-653
AD-887251	A-1683776.1	641	UCCUCUAAGAAGAAUAUCU	637-655	A-1683777.1	642	AGAUAUUCUUCUUAGAGGA	637-655
AD-887252	A-1683778.1	643	CCUCUAAGAAGAAUAUCUA	638-656	A-1683779.1	644	UAGAUAUUCUUCUUAGAGG	638-656
AD-887253	A-1683780.1	645	CUCUAAGAAGAAUAUCUAU	639-657	A-1683781.1	646	AUAGAUAUUCUUCUUAGAG	639-657
AD-887254	A-1683782.1	647	AUUUUAGUACACUCCUUAU	662-680	A-1683783.1	648	AUAAGGAGUGUACUAAAAU	662-680
AD-887255	A-1683784.1	649	UAGUACACUCCUUAUUUCAG	666-684	A-1683785.1	650	CUGAAUAAGGAGUGUACUA	666-684
AD-887256	A-1683786.1	651	AGUACACUCCUUAUUCAGC	667-685	A-1683787.1	652	GCUGAAUAAGGAGUGUACU	667-685
AD-887257	A-1683788.1	653	CCUUAUUCAGCAUGCUCAU	675-693	A-1683789.1	654	AUGAGCAUGCUGAAUAAGG	675-693
AD-887258	A-1683790.1	655	UCAUCAUGUGCACUAUUCU	690-708	A-1683791.1	656	AGAAUAGUGCACAUGAUGA	690-708
AD-	A-	657	CAUCAUGUGCACUA	691-709	A-	658	CAGAAUAGUGCACAUGA	691-709

887259	1683792.1		UUCUG		1683793.1		UG	
AD-887260	A-1683794.1	659	UGUCGAGUACACUUUUACU	760-778	A-1683795.1	660	AGUAAAAGUGUACUCGACA	760-778
AD-887261	A-1683796.1	661	GUCGAGUACACUUUUACUG	761-779	A-1683797.1	662	CAGUAAAAGUGUACUCGAC	761-779
AD-887262	A-1683798.1	663	CUUCUGUGUAGGAGAAUUC	823-841	A-1683799.1	664	GAAUUCUCCUACACAGAAG	823-841
AD-887263	A-1683800.1	665	UAGGAGAAUUCACUUUUCU	831-849	A-1683801.1	666	AGAAAAGUGAAUUCUCCUA	831-849
AD-887264	A-1683802.1	667	AGGAGAAUUCACUUUUCUU	832-850	A-1683803.1	668	AAGAAAAGUGAAUUCUCCU	832-850
AD-887265	A-1683804.1	669	GGAGAAUUCACUUUUCUUC	833-851	A-1683805.1	670	GAAGAAAAGUGAAUUCUCC	833-851
AD-887266	A-1683806.1	671	GGCAAUGUUUCAGCUCUUC	920-938	A-1683807.1	672	GAAGAGCUGAAACAUUGCC	920-938
AD-887267	A-1683808.1	673	AAUGUUUCAGCUCUUCGAA	923-941	A-1683809.1	674	UUCGAAGAGCUGAAACAUU	923-941
AD-887268	A-1683810.1	675	GUUUCAGCUCUUCGAACUU	926-944	A-1683811.1	676	AAGUUCGAAGAGCUGAAAC	926-944
AD-887269	A-1683812.1	677	UCAGCUCUUCGAACUUUCA	929-947	A-1683813.1	678	UGAAAGUUCGAAGAGCUGA	929-947
AD-	A-	679	AGCUCUUCGAACUU	931-949	A-	5804	UCUGAAAGUUCGAAGA	931-949

887270	1683814.1		UCAGA		1683815.1		GCU	
AD-887271	A-1683816.1	5805	CUCUUCGAACUUUCAGAGU	933-951	A-1683817.1	5806	ACUCUGAAAGUUCGAAGAG	933-951
AD-887272	A-1683818.1	5807	CUUCGAACUUUCAGAGUAU	935-953	A-1683819.1	5808	AUACUCUGAAAGUUCGAAG	935-953
AD-887273	A-1683820.1	5809	UCCUGACUGUGUUCUGUCU	1047-1065	A-1683821.1	5810	AGACAGAACACAGUCAGGA	1047-1065
AD-887274	A-1683822.1	5811	CUGACUGUGUUCUGUCUGA	1049-1067	A-1683823.1	5812	UCAGACAGAACACAGUCAG	1049-1067
AD-887275	A-1683824.1	5813	UGACUGUGUUCUGUCUGAG	1050-1068	A-1683825.1	680	CUCAGACAGAACACAGUCA	1050-1068
AD-887276	A-1683826.1	681	GACUGUGUUCUGUCUGAGU	1051-1069	A-1683827.1	682	ACUCAGACAGAACACAGUC	1051-1069
AD-887277	A-1683828.1	683	ACUGUGUUCUGUCUGAGUG	1052-1070	A-1683829.1	684	CACUCAGACAGAACACAGU	1052-1070
AD-887278	A-1683830.1	685	CUGUGUUCUGUCUGAGUGU	1053-1071	A-1683831.1	686	ACACUCAGACAGAACACAG	1053-1071
AD-887279	A-1683832.1	687	UGUGUUCUGUCUGAGUGUG	1054-1072	A-1683833.1	688	CACACUCAGACAGAACACA	1054-1072
AD-887280	A-1683834.1	689	UGUUCUGUCUGAGUGUGUU	1056-1074	A-1683835.1	690	AACACACUCAGACAGAACA	1056-1074
AD-	A-	691	GUUCUGUCUGAGUG	1057-1075	A-	692	AAACACACUCAGACAGA	1057-1075

887281	1683836.1		UGUUU		1683837.1		AC	
AD-887282	A-1683838.1	693	UUCUGUCUGAGUGUGUUUG	1058-1076	A-1683839.1	694	CAAACACACUCAGACAGAA	1058-1076
AD-887283	A-1683840.1	695	UCUGUCUGAGUGUGUUUGC	1059-1077	A-1683841.1	696	GCAAACACACUCAGACAGA	1059-1077
AD-887284	A-1683842.1	697	UGCUCUCCUUUGUGGUUUC	1231-1249	A-1683843.1	698	GAAACCACAAAGGAGAGCA	1231-1249
AD-887285	A-1683844.1	699	CUCUCCUUUGUGGUUUCAG	1233-1251	A-1683845.1	700	CUGAAACCACAAAGGAGAG	1233-1251
AD-887286	A-1683846.1	701	UCUCCUUUGUGGUUUCAGC	1234-1252	A-1683847.1	702	GCUGAAACCACAAAGGAGA	1234-1252
AD-887287	A-1683848.1	703	CUCCUUUGUGGUUUCAGCA	1235-1253	A-1683849.1	704	UGCUGAAACCACAAAGGAG	1235-1253
AD-887288	A-1683850.1	705	CGAGCUUUGACACUUUCAG	1323-1341	A-1683851.1	706	CUGAAAGUGUCAAAGCUCG	1323-1341
AD-887289	A-1683852.1	707	ACAUGAUCUUCUUUGUCGU	1431-1449	A-1683853.1	708	ACGACAAAGAAGAUCAUGU	1431-1449
AD-887290	A-1683854.1	709	CAUGAUCUUCUUUGUCGUA	1432-1450	A-1683855.1	710	UACGACAAAGAAGAUCAUG	1432-1450
AD-887291	A-1683856.1	711	GAUCUUCUUUGUCGUAGUG	1435-1453	A-1683857.1	712	CACUACGACAAAGAAGAUC	1435-1453
AD-	A-	713	UCUUCUUUGUCGUA	1437-1455	A-	714	AUCACUACGACAAAGAA	1437-1455

887292	1683858.1		GUGAU		1683859.1		GA	
AD-887293	A-1683860.1	715	CUUCUUUGUCGUAGUGAUU	1438-1456	A-1683861.1	716	AAUCACUACGACAAAGAAG	1438-1456
AD-887294	A-1683862.1	717	UUGUCGUAGUGAUUUUCCU	1443-1461	A-1683863.1	718	AGGAAAAUCACUACGACAA	1443-1461
AD-887295	A-1683864.1	719	GCUCCUUUUAUCUAAUAAA	1464-1482	A-1683865.1	720	UUUAUUAGAUAAAAGGAGC	1464-1482
AD-887296	A-1683866.1	721	CUCCUUUUAUCUAAUAAAC	1465-1483	A-1683867.1	722	GUUUAUUAGAUAAAAGGAG	1465-1483
AD-887297	A-1683868.1	723	CCUCUCAGAGAGUUCUUCU	1669-1687	A-1683869.1	724	AGAAGAACUCUCUGAGAGG	1669-1687
AD-887298	A-1683870.1	725	CUCUCAGAGAGUUCUUCUG	1670-1688	A-1683871.1	726	CAGAAGAACUCUCUGAGAG	1670-1688
AD-887299	A-1683872.1	727	UCUCAGAGAGUUCUUCUGA	1671-1689	A-1683873.1	728	UCAGAAGAACUCUCUGAGA	1671-1689
AD-887300	A-1683874.1	729	CUCAGAGAGUUCUUCUGAA	1672-1690	A-1683875.1	730	UUCAGAAGAACUCUCUGAG	1672-1690
AD-887301	A-1683876.1	731	UCAGAGAGUUCUUCUGAAA	1673-1691	A-1683877.1	732	UUUCAGAAGAACUCUCUGA	1673-1691
AD-887302	A-1683878.1	733	CAGAGAGUUCUUCUGAAAC	1674-1692	A-1683879.1	734	GUUUCAGAAGAACUCUCUG	1674-1692
AD-	A-	735	GAGAGUUCUUCUGA	1676-1694	A-	736	AUGUUUCAGAAGAACUC	1676-1694

887303	1683880.1		AACAU		1683881.1		UC	
AD-887304	A-1683882.1	737	AGAGUUCUUCUGAAACAUC	1677-1695	A-1683883.1	738	GAUGUUUCAGAAGAACUCU	1677-1695
AD-887305	A-1683884.1	739	GAGUUCUUCUGAAACAUCC	1678-1696	A-1683885.1	740	GGAUGUUUCAGAAGAACUC	1678-1696
AD-887306	A-1683886.1	741	AGUUCUUCUGAAACAUCCA	1679-1697	A-1683887.1	742	UGGAUGUUUCAGAAGAACU	1679-1697
AD-887307	A-1683888.1	743	GUUCUUCUGAAACAUCCAA	1680-1698	A-1683889.1	744	UUGGAUGUUUCAGAAGAAC	1680-1698
AD-887308	A-1683890.1	745	UCUUCUGAAACAUCCAAAC	1682-1700	A-1683891.1	746	GUUUGGAUGUUUCAGAAGA	1682-1700
AD-887309	A-1683892.1	747	CUUCUGAAACAUCCAAACU	1683-1701	A-1683893.1	748	AGUUUGGAUGUUUCAGAAG	1683-1701
AD-887310	A-1683894.1	749	UCUGAAACAUCCAAACUGA	1685-1703	A-1683895.1	750	UCAGUUUGGAUGUUUCAGA	1685-1703
AD-887311	A-1683896.1	751	UCCAAACUGAGCUCUAAAA	1694-1712	A-1683897.1	752	UUUUAGAGCUCAGUUUGGA	1694-1712
AD-887312	A-1683898.1	753	AGGCGUUGUAGUUCCUAUC	2300-2318	A-1683899.1	754	GAUAGGAACUACAACGCCU	2300-2318
AD-887313	A-1683900.1	755	GCGUUGUAGUUCCUAUCUC	2302-2320	A-1683901.1	756	GAGAUAGGAACUACAACGC	2302-2320
AD-	A-	757	CGUUGUAGUUCCUA	2303-2321	A-	758	GGAGAUAGGAACUACA	2303-2321

887314	1683902.1		UCUCC		1683903.1		ACG	
AD-887315	A-1683904.1	759	GUUGUAGUUCCUAUCUCCU	2304-2322	A-1683905.1	760	AGGAGAUAGGAACUACAAC	2304-2322
AD-887316	A-1683906.1	761	UUGUAGUUCCUAUCUCCUU	2305-2323	A-1683907.1	762	AAGGAGAUAGGAACUACAA	2305-2323
AD-887317	A-1683908.1	763	UGUAGUUCCUAUCUCCUUU	2306-2324	A-1683909.1	764	AAAGGAGAUAGGAACUACA	2306-2324
AD-887318	A-1683910.1	765	GUAGUUCCUAUCUCCUUUC	2307-2325	A-1683911.1	766	GAAAGGAGAUAGGAACUAC	2307-2325
AD-887319	A-1683912.1	767	UAGUUCCUAUCUCCUUUCA	2308-2326	A-1683913.1	768	UGAAAGGAGAUAGGAACUA	2308-2326
AD-887320	A-1683914.1	769	AGUUCCUAUCUCCUUUCAG	2309-2327	A-1683915.1	770	CUGAAAGGAGAUAGGAACU	2309-2327
AD-887321	A-1683916.1	771	GUUCCUAUCUCCUUUCAGA	2310-2328	A-1683917.1	772	UCUGAAAGGAGAUAGGAAC	2310-2328
AD-887322	A-1683918.1	773	UUCCUAUCUCCUUUCAGAG	2311-2329	A-1683919.1	774	CUCUGAAAGGAGAUAGGAA	2311-2329
AD-887323	A-1683920.1	775	UCCUAUCUCCUUUCAGAGG	2312-2330	A-1683921.1	776	CCUCUGAAAGGAGAUAGGA	2312-2330
AD-887324	A-1683922.1	777	UCUCCUUUCAGAGGAUAUG	2317-2335	A-1683923.1	778	CAUAUCCUCUGAAAGGAGA	2317-2335
AD-	A-	779	GCAUAUUAACAAAC	2379-2397	A-	780	ACAGUGUUUGUUAAUA	2379-2397

887325	1683924.1		ACUGU		1683925.1		UGC	
AD-887326	A-1683926.1	781	CUUGAUCUGGAAUUGCUCU	2461-2479	A-1683927.1	782	AGAGCAAUUCCAGAUCAAG	2461-2479
AD-887327	A-1683928.1	783	CUCUCCAUAUUGGAUAAAA	2476-2494	A-1683929.1	784	UUUUAUCCAAUAUGGAGAG	2476-2494
AD-887328	A-1683930.1	785	UCUCCAUAUUGGAUAAAAU	2477-2495	A-1683931.1	786	AUUUUAUCCAAUAUGGAGA	2477-2495
AD-887329	A-1683932.1	787	CUCCAUAUUGGAUAAAAUU	2478-2496	A-1683933.1	788	AAUUUUAUCCAAUAUGGAG	2478-2496
AD-887330	A-1683934.1	789	GAUCUUGCAAUUACCAUUU	2537-2555	A-1683935.1	790	AAAUGGUAAUUGCAAGAUC	2537-2555
AD-887331	A-1683936.1	791	UUGGUCUUUACUGGAAUCU	2639-2657	A-1683937.1	792	AGAUUCCAGUAAAGACCAA	2639-2657
AD-887332	A-1683938.1	793	GGUCUUUACUGGAAUCUUU	2641-2659	A-1683939.1	794	AAAGAUUCCAGUAAAGACC	2641-2659
AD-887333	A-1683940.1	795	GUCUUUACUGGAAUCUUUG	2642-2660	A-1683941.1	796	CAAAGAUUCCAGUAAAGAC	2642-2660
AD-887334	A-1683942.1	797	GCCUUAUUGUGACUUUAAG	2736-2754	A-1683943.1	798	CUUAAAGUCACAAUAAGGC	2736-2754
AD-887335	A-1683944.1	799	GCUCUUUCUAGCAGAUGUG	2764-2782	A-1683945.1	800	CACAUCUGCUAGAAAGAGC	2764-2782
AD-	A-	801	CUCUUUCUAGCAGA	2765-2783	A-	802	CCACAUCUGCUAGAAAG	2765-2783

887336	1683946.1		UGUGG		1683947.1		AG	
AD-887337	A-1683948.1	803	GUCAGUUCUGCGAUCAUUC	2791-2809	A-1683949.1	804	GAAUGAUCGCAGAACUGAC	2791-2809
AD-887338	A-1683950.1	805	UCAGUUCUGCGAUCAUUCA	2792-2810	A-1683951.1	806	UGAAUGAUCGCAGAACUGA	2792-2810
AD-887339	A-1683952.1	807	AGUCUUCAAGUUGGCAAAA	2821-2839	A-1683953.1	808	UUUUGCCAACUUGAAGACU	2821-2839
AD-887340	A-1683954.1	809	UCUUCAAGUUGGCAAAAUC	2823-2841	A-1683955.1	810	GAUUUUGCCAACUUGAAGA	2823-2841
AD-887341	A-1683956.1	811	CUUCAAGUUGGCAAAAUCC	2824-2842	A-1683957.1	812	GGAUUUUGCCAACUUGAAG	2824-2842
AD-887342	A-1683958.1	813	CCAUCAUCGUCUUCAUUUU	2919-2937	A-1683959.1	814	AAAAUGAAGACGAUGAUGG	2919-2937
AD-887343	A-1683960.1	815	CAUCAUCGUCUUCAUUUUU	2920-2938	A-1683961.1	816	AAAAAUGAAGACGAUGAUG	2920-2938
AD-887344	A-1683962.1	817	GCACAUGAACGACUUCUUC	3022-3040	A-1683963.1	818	GAAGAAGUCGUUCAUGUGC	3022-3040
AD-887345	A-1683964.1	819	CACAUGAACGACUUCUUCC	3023-3041	A-1683965.1	820	GGAAGAAGUCGUUCAUGUG	3023-3041
AD-887346	A-1683966.1	821	ACAUGAACGACUUCUUCCA	3024-3042	A-1683967.1	822	UGGAAGAAGUCGUUCAUGU	3024-3042
AD-	A-	823	CAUGAACGACUUCU	3025-3043	A-	824	GUGGAAGAAGUCGUUC	3025-3043

887347	1683968.1		UCCAC		1683969.1		AUG	
AD-887348	A-1683970.1	825	UGAACGACUUCUUCCACUC	3027-3045	A-1683971.1	826	GAGUGGAAGAAGUCGUUCA	3027-3045
AD-887349	A-1683972.1	827	CGACUUCUUCCACUCCUUC	3031-3049	A-1683973.1	828	GAAGGAGUGGAAGAAGUCG	3031-3049
AD-887350	A-1683974.1	829	UCCACUCCUUCCUGAUUGU	3039-3057	A-1683975.1	830	ACAAUCAGGAAGGAGUGGA	3039-3057
AD-887351	A-1683976.1	831	ACUCCUUCCUGAUUGUGUU	3042-3060	A-1683977.1	832	AACACAAUCAGGAAGGAGU	3042-3060
AD-887352	A-1683978.1	833	CUCCUUCCUGAUUGUGUUC	3043-3061	A-1683979.1	834	GAACACAAUCAGGAAGGAG	3043-3061
AD-887353	A-1683980.1	835	UCCUUCCUGAUUGUGUUCC	3044-3062	A-1683981.1	836	GGAACACAAUCAGGAAGGA	3044-3062
AD-887354	A-1683982.1	837	CUAUGUGCCUUAUUGUUUA	3123-3141	A-1683983.1	838	UAAACAAUAAGGCACAUAG	3123-3141
AD-887355	A-1683984.1	839	UGGUCCUAAACCUAUUUCU	3171-3189	A-1683985.1	840	AGAAAUAGGUUUAGGACCA	3171-3189
AD-887356	A-1683986.1	841	GGUCCUAAACCUAUUUCUG	3172-3190	A-1683987.1	842	CAGAAAUAGGUUUAGGACC	3172-3190
AD-887357	A-1683988.1	843	GUCCUAAACCUAUUUCUGG	3173-3191	A-1683989.1	844	CCAGAAAUAGGUUUAGGAC	3173-3191
AD-	A-	845	CCUUACGUGAAUUU	3312-3330	A-	846	AGAAUAAAUUCACGUA	3312-3330

887358	1683990.1		AUUCU		1683991.1		AGG	
AD-887359	A-1683992.1	847	CAAAGGUCACAAUUUCCUC	3439-3457	A-1683993.1	848	GAGGAAAUUGUGACCUUUG	3439-3457
AD-887360	A-1683994.1	849	UCACAAUUUCCUCAAGGAA	3445-3463	A-1683995.1	850	UUCCUUGAGGAAAUUGUGA	3445-3463
AD-887361	A-1683996.1	851	CCUCAAGGAAAAAGAUAAA	3454-3472	A-1683997.1	852	UUUAUCUUUUUCCUUGAGG	3454-3472
AD-887362	A-1683998.1	853	GCUUCAUUGUCCUCAUGAU	3885-3903	A-1683999.1	854	AUCAUGAGGACAAUGAAGC	3885-3903
AD-887363	A-1684000.1	855	CUUCAUUGUCCUCAUGAUC	3886-3904	A-1684001.1	856	GAUCAUGAGGACAAUGAAG	3886-3904
AD-887364	A-1684002.1	857	UGCAGACAAGAUCUUCACU	3982-4000	A-1684003.1	858	AGUGAAGAUCUUGUCUGCA	3982-4000
AD-887365	A-1684004.1	859	CAGACAAGAUCUUCACUUA	3984-4002	A-1684005.1	860	UAAGUGAAGAUCUUGUCUG	3984-4002
AD-887366	A-1684006.1	861	AGACAAGAUCUUCACUUAC	3985-4003	A-1684007.1	862	GUAAGUGAAGAUCUUGUCU	3985-4003
AD-887367	A-1684008.1	863	GACAAGAUCUUCACUUACA	3986-4004	A-1684009.1	864	UGUAAGUGAAGAUCUUGUC	3986-4004
AD-887368	A-1684010.1	865	ACAAGAUCUUCACUUACAU	3987-4005	A-1684011.1	866	AUGUAAGUGAAGAUCUUGU	3987-4005
AD-	A-	867	CAAGAUCUUCACUU	3988-4006	A-	868	GAUGUAAGUGAAGAUC	3988-4006

887369	1684012.1		ACAUC		1684013.1		UUG	
AD-887370	A-1684014.1	869	AGAUCUUCACUUACAUCUU	3990-4008	A-1684015.1	870	AAGAUGUAAGUGAAGAUCU	3990-4008
AD-887371	A-1684016.1	871	GAUCUUCACUUACAUCUUC	3991-4009	A-1684017.1	872	GAAGAUGUAAGUGAAGAUC	3991-4009
AD-887372	A-1684018.1	873	UCUUCACUUACAUCUUCAU	3993-4011	A-1684019.1	874	AUGAAGAUGUAAGUGAAGA	3993-4011
AD-887373	A-1684020.1	875	CUUCACUUACAUCUUCAUU	3994-4012	A-1684021.1	876	AAUGAAGAUGUAAGUGAAG	3994-4012
AD-887374	A-1684022.1	877	UUCACUUACAUCUUCAUUC	3995-4013	A-1684023.1	878	GAAUGAAGAUGUAAGUGAA	3995-4013
AD-887375	A-1684024.1	879	UCACUUACAUCUUCAUUCU	3996-4014	A-1684025.1	880	AGAAUGAAGAUGUAAGUGA	3996-4014
AD-887376	A-1684026.1	881	CACUUACAUCUUCAUUCUG	3997-4015	A-1684027.1	882	CAGAAUGAAGAUGUAAGUG	3997-4015
AD-887377	A-1684028.1	883	CUUACAUCUUCAUUCUGGA	3999-4017	A-1684029.1	884	UCCAGAAUGAAGAUGUAAG	3999-4017
AD-887378	A-1684030.1	885	ACAUCUUCAUUCUGGAAAU	4002-4020	A-1684031.1	886	AUUUCCAGAAUGAAGAUGU	4002-4020
AD-887379	A-1684032.1	887	CAUCUUCAUUCUGGAAAUG	4003-4021	A-1684033.1	888	CAUUUCCAGAAUGAAGAUG	4003-4021
AD-	A-	889	UCUUCAUUCUGGAA	4005-4023	A-	890	AGCAUUUCCAGAAUGAA	4005-4023

887380	1684034.1		AUGCU		1684035.1		GA	
AD-887381	A-1684036.1	891	CUUCAUUCUGGAAAUGCUU	4006-4024	A-1684037.1	892	AAGCAUUUCCAGAAUGAAG	4006-4024
AD-887382	A-1684038.1	893	UCUGGAAAUGCUUCUAAAA	4012-4030	A-1684039.1	894	UUUUAGAAGCAUUUCCAGA	4012-4030
AD-887383	A-1684040.1	895	GCUGGAUUUCCUAAUUGUU	4078-4096	A-1684041.1	896	AACAAUUAGGAAAUCCAGC	4078-4096
AD-887384	A-1684042.1	897	CUGGAUUUCCUAAUUGUUG	4079-4097	A-1684043.1	898	CAACAAUUAGGAAAUCCAG	4079-4097
AD-887385	A-1684044.1	899	CCUCUAAGAGCCUUAUCUA	4187-4205	A-1684045.1	900	UAGAUAAGGCUCUUAGAGG	4187-4205
AD-887386	A-1684046.1	901	CUCUAAGAGCCUUAUCUAG	4188-4206	A-1684047.1	902	CUAGAUAAGGCUCUUAGAG	4188-4206
AD-887387	A-1684048.1	903	CUUCCAUCAUGAAUGUGCU	4254-4272	A-1684049.1	904	AGCACAUUCAUGAUGGAAG	4254-4272
AD-887388	A-1684050.1	905	UUUCCUGCAAGUCAAGUUC	4373-4391	A-1684051.1	906	GAACUUGACUUGCAGGAAA	4373-4391
AD-887389	A-1684052.1	907	CUGCAAGUCAAGUUCCAAA	4377-4395	A-1684053.1	908	UUUGGAACUUGACUUGCAG	4377-4395
AD-887390	A-1684054.1	909	AGUCAAGUUCCAAAUCGUU	4382-4400	A-1684055.1	910	AACGAUUUGGAACUUGACU	4382-4400
AD-	A-	911	ACUUGGUUACCUAU	4477-4495	A-	912	CAGAGAUAGGUAACCAA	4477-4495

887391	1684056.1		CUCUG		1684057.1		GU	
AD-887392	A-1684058.1	913	CUUGGUUACCUAUCUCUGC	4478-4496	A-1684059.1	914	GCAGAGAUAGGUAACCAAG	4478-4496
AD-887393	A-1684060.1	915	GGUUACCUAUCUCUGCUUC	4481-4499	A-1684061.1	916	GAAGCAGAGAUAGGUAACC	4481-4499
AD-887394	A-1684062.1	917	GUUACCUAUCUCUGCUUCA	4482-4500	A-1684063.1	918	UGAAGCAGAGAUAGGUAAC	4482-4500
AD-887395	A-1684064.1	919	UUACCUAUCUCUGCUUCAA	4483-4501	A-1684065.1	920	UUGAAGCAGAGAUAGGUAA	4483-4501
AD-887396	A-1684066.1	921	UACCUAUCUCUGCUUCAAG	4484-4502	A-1684067.1	922	CUUGAAGCAGAGAUAGGUA	4484-4502
AD-887397	A-1684068.1	923	ACCUAUCUCUGCUUCAAGU	4485-4503	A-1684069.1	924	ACUUGAAGCAGAGAUAGGU	4485-4503
AD-887398	A-1684070.1	925	CCUAUCUCUGCUUCAAGUU	4486-4504	A-1684071.1	926	AACUUGAAGCAGAGAUAGG	4486-4504
AD-887399	A-1684072.1	927	CUAUCUCUGCUUCAAGUUG	4487-4505	A-1684073.1	928	CAACUUGAAGCAGAGAUAG	4487-4505
AD-887400	A-1684074.1	929	AUCUCUGCUUCAAGUUGCA	4489-4507	A-1684075.1	930	UGCAACUUGAAGCAGAGAU	4489-4507
AD-887401	A-1684076.1	931	UCUCUGCUUCAAGUUGCAA	4490-4508	A-1684077.1	932	UUGCAACUUGAAGCAGAGA	4490-4508
AD-	A-	933	CUCUGCUUCAAGUU	4491-4509	A-	934	GUUGCAACUUGAAGCAG	4491-4509

887402	1684078.1		GCAAC		1684079.1		AG	
AD-887403	A-1684080.1	935	UCUGCUUCAAGUUGCAACU	4492-4510	A-1684081.1	936	AGUUGCAACUUGAAGCAGA	4492-4510
AD-887404	A-1684082.1	937	UAUCAUCUUUGGGUCAUUC	4618-4636	A-1684083.1	938	GAAUGACCCAAAGAUGAUA	4618-4636
AD-887405	A-1684084.1	939	AUCAUCUUUGGGUCAUUCU	4619-4637	A-1684085.1	940	AGAAUGACCCAAAGAUGAU	4619-4637
AD-887406	A-1684086.1	941	UCAUCUUUGGGUCAUUCUU	4620-4638	A-1684087.1	942	AAGAAUGACCCAAAGAUGA	4620-4638
AD-887407	A-1684088.1	943	CAUCUUUGGGUCAUUCUUC	4621-4639	A-1684089.1	944	GAAGAAUGACCCAAAGAUG	4621-4639
AD-887408	A-1684090.1	945	CUUUGGGUCAUUCUUCACU	4624-4642	A-1684091.1	946	AGUGAAGAAUGACCCAAAG	4624-4642
AD-887409	A-1684092.1	947	UUGGGUCAUUCUUCACUUU	4626-4644	A-1684093.1	948	AAAGUGAAGAAUGACCCAA	4626-4644
AD-887410	A-1684094.1	949	UGGGUCAUUCUUCACUUUG	4627-4645	A-1684095.1	950	CAAAGUGAAGAAUGACCCA	4627-4645
AD-887411	A-1684096.1	951	GGGUCAUUCUUCACUUUGA	4628-4646	A-1684097.1	952	UCAAAGUGAAGAAUGACCC	4628-4646
AD-887412	A-1684098.1	953	GGUCAUUCUUCACUUUGAA	4629-4647	A-1684099.1	954	UUCAAAGUGAAGAAUGACC	4629-4647
AD-	A-	955	GUCAUUCUUCACUU	4630-4648	A-	956	GUUCAAAGUGAAGAAU	4630-4648

887413	1684100.1		UGAAC		1684101.1		GAC	
AD-887414	A-1684102.1	957	CAUUCUUCACUUUGAACUU	4632-4650	A-1684103.1	958	AAGUUCAAAGUGAAGAAUG	4632-4650
AD-887415	A-1684104.1	959	UCACUUUGAACUUGUUCAU	4638-4656	A-1684105.1	960	AUGAACAAGUUCAAAGUGA	4638-4656
AD-887416	A-1684106.1	961	CUUGUUCAUUGGUGUCAUC	4648-4666	A-1684107.1	962	GAUGACACCAAUGAACAAG	4648-4666
AD-887417	A-1684108.1	963	GUGUCAUCAUAGAUAAUUU	4659-4677	A-1684109.1	964	AAAUUAUCUAUGAUGACAC	4659-4677
AD-887418	A-1684110.1	965	UGUCAUCAUAGAUAAUUUC	4660-4678	A-1684111.1	966	GAAAUUAUCUAUGAUGACA	4660-4678
AD-887419	A-1684112.1	967	GAGGUCAAGACAUCUUUAU	4701-4719	A-1684113.1	968	AUAAAGAUGUCUUGACCUC	4701-4719
AD-887420	A-1684114.1	969	AGGUCAAGACAUCUUUAUG	4702-4720	A-1684115.1	970	CAUAAAGAUGUCUUGACCU	4702-4720
AD-887421	A-1684116.1	971	GGUCAAGACAUCUUUAUGA	4703-4721	A-1684117.1	972	UCAUAAAGAUGUCUUGACC	4703-4721
AD-887422	A-1684118.1	973	CCACAAAAGCCAAUUCCUC	4775-4793	A-1684119.1	974	GAGGAAUUGGCUUUUGUGG	4775-4793
AD-887423	A-1684120.1	975	GACCUAGUGACAAAUCAAG	4826-4844	A-1684121.1	976	CUUGAUUUGUCACUAGGUC	4826-4844
AD-	A-	977	GUAUCAUGGUUCUU	4857-4875	A-	978	CAGAUAAGAACCAUGAU	4857-4875

887424	1684122.1		AUCUG		1684123.1		AC	
AD-887425	A-1684124.1	979	UAUCAUGGUUCUUAUCUGU	4858-4876	A-1684125.1	980	ACAGAUAAGAACCAUGAUA	4858-4876
AD-887426	A-1684126.1	981	UCAUGGUUCUUAUCUGUCU	4860-4878	A-1684127.1	982	AGACAGAUAAGAACCAUGA	4860-4878
AD-887427	A-1684128.1	983	CAUGGUUCUUAUCUGUCUC	4861-4879	A-1684129.1	984	GAGACAGAUAAGAACCAUG	4861-4879
AD-887428	A-1684130.1	985	AUGGUUCUUAUCUGUCUCA	4862-4880	A-1684131.1	986	UGAGACAGAUAAGAACCAU	4862-4880
AD-887429	A-1684132.1	987	UGGUUCUUAUCUGUCUCAA	4863-4881	A-1684133.1	988	UUGAGACAGAUAAGAACCA	4863-4881
AD-887430	A-1684134.1	989	GGUUCUUAUCUGUCUCAAC	4864-4882	A-1684135.1	990	GUUGAGACAGAUAAGAACC	4864-4882
AD-887431	A-1684136.1	991	GUUCUUAUCUGUCUCAACA	4865-4883	A-1684137.1	992	UGUUGAGACAGAUAAGAAC	4865-4883
AD-887432	A-1684138.1	993	UCUUAUCUGUCUCAACAUG	4867-4885	A-1684139.1	994	CAUGUUGAGACAGAUAAGA	4867-4885
AD-887433	A-1684140.1	995	AUCUGUCUCAACAUGGUAA	4871-4889	A-1684141.1	996	UUACCAUGUUGAGACAGAU	4871-4889
AD-887434	A-1684142.1	997	UCUGUCUCAACAUGGUAAC	4872-4890	A-1684143.1	998	GUUACCAUGUUGAGACAGA	4872-4890
AD-	A-	999	CUGUCUCAACAUGG	4873-4891	A-	1000	GGUUACCAUGUUGAGAC	4873-4891

887435	1684144.1		UAACC		1684145.1		AG	
AD-887436	A-1684146.1	1001	UCCUGGUCAUGUUCAUCUA	5253-5271	A-1684147.1	1002	UAGAUGAACAUGACCAGGA	5253-5271
AD-887437	A-1684148.1	1003	AGUUCAUCCUGGAAGUUCA	5455-5473	A-1684149.1	1004	UGAACUUCCAGGAUGAACU	5455-5473
AD-887438	A-1684150.1	1005	CCAUCUGUUGGAAUAUUCU	5495-5513	A-1684151.1	1006	AGAAUAUUCCAACAGAUGG	5495-5513
AD-887439	A-1684152.1	1007	CAUCUGUUGGAAUAUUCUA	5496-5514	A-1684153.1	1008	UAGAAUAUUCCAACAGAUG	5496-5514
AD-887440	A-1684154.1	1009	UCUGUUGGAAUAUUCUACU	5498-5516	A-1684155.1	1010	AGUAGAAUAUUCCAACAGA	5498-5516
AD-887441	A-1684156.1	1011	CAUACUGGAGAAUUUUAGU	5572-5590	A-1684157.1	1012	ACUAAAAUUCUCCAGUAUG	5572-5590
AD-887442	A-1684158.1	1013	CUCCUCUUCUCAUAGCAAA	5730-5748	A-1684159.1	1014	UUUGCUAUGAGAAGAGGAG	5730-5748
AD-887443	A-1684160.1	1015	UCCUCUUCUCAUAGCAAAA	5731-5749	A-1684161.1	1016	UUUUGCUAUGAGAAGAGGA	5731-5749
AD-887444	A-1684162.1	1017	CCUCUUCUCAUAGCAAAAC	5732-5750	A-1684163.1	1018	GUUUUGCUAUGAGAAGAGG	5732-5750
AD-887445	A-1684164.1	1019	CUCUUCUCAUAGCAAAACC	5733-5751	A-1684165.1	1020	GGUUUUGCUAUGAGAAGAG	5733-5751
AD-	A-	1021	GAUCCAUUGUCUUG	5803-5821	A-	1022	GAUGUCAAGACAAUGG	5803-5821

887446	1684166.1		ACAUC		1684167.1		AUC	
AD-887447	A-1684168.1	1023	AUCCAUUGUCUUGACAUCU	5804-5822	A-1684169.1	1024	AGAUGUCAAGACAAUGGAU	5804-5822
AD-887448	A-1684170.1	1025	UCCAUUGUCUUGACAUCUU	5805-5823	A-1684171.1	1026	AAGAUGUCAAGACAAUGGA	5805-5823
AD-887449	A-1684172.1	1027	CAUUGUCUUGACAUCUUAU	5807-5825	A-1684173.1	1028	AUAAGAUGUCAAGACAAUG	5807-5825
AD-887450	A-1684174.1	1029	UUGUCUUGACAUCUUAUUU	5809-5827	A-1684175.1	1030	AAAUAAGAUGUCAAGACAA	5809-5827
AD-887451	A-1684176.1	1031	UGUCUUGACAUCUUAUUUG	5810-5828	A-1684177.1	1032	CAAAUAAGAUGUCAAGACA	5810-5828
AD-887452	A-1684178.1	1033	GUCUUGACAUCUUAUUUGC	5811-5829	A-1684179.1	1034	GCAAAUAAGAUGUCAAGAC	5811-5829
AD-887453	A-1684180.1	1035	GGAGAUGGAUUCUCUUCGU	5860-5878	A-1684181.1	1036	ACGAAGAGAAUCCAUCUCC	5860-5878
AD-887454	A-1684182.1	1037	GAGAUGGAUUCUCUUCGUU	5861-5879	A-1684183.1	1038	AACGAAGAGAAUCCAUCUC	5861-5879
AD-887455	A-1684184.1	1039	AGAUGGAUUCUCUUCGUUC	5862-5880	A-1684185.1	1040	GAACGAAGAGAAUCCAUCU	5862-5880
AD-887456	A-1684186.1	1041	GAUGGAUUCUCUUCGUUCA	5863-5881	A-1684187.1	1042	UGAACGAAGAGAAUCCAUC	5863-5881
AD-	A-	1043	AUGGAUUCUCUUCG	5864-5882	A-	1044	GUGAACGAAGAGAAUCC	5864-5882

887457	1684188.1		UUCAC		1684189.1		AU	
AD-887458	A-1684190.1	1045	UGGAUUCUCUUCGUUCACA	5865-5883	A-1684191.1	1046	UGUGAACGAAGAGAAUCCA	5865-5883
AD-887459	A-1684192.1	1047	GGAUUCUCUUCGUUCACAG	5866-5884	A-1684193.1	1048	CUGUGAACGAAGAGAAUCC	5866-5884
AD-887460	A-1684194.1	1049	GAUUCUCUUCGUUCACAGA	5867-5885	A-1684195.1	1050	UCUGUGAACGAAGAGAAUC	5867-5885
AD-887461	A-1684196.1	1051	UUCUCUUCGUUCACAGAUG	5869-5887	A-1684197.1	1052	CAUCUGUGAACGAAGAGAA	5869-5887
AD-887462	A-1684198.1	1053	UCUCUUCGUUCACAGAUGG	5870-5888	A-1684199.1	1054	CCAUCUGUGAACGAAGAGA	5870-5888
AD-887463	A-1684200.1	1055	CUCUUCGUUCACAGAUGGA	5871-5889	A-1684201.1	1056	UCCAUCUGUGAACGAAGAG	5871-5889
AD-887464	A-1684202.1	1057	UCUUCGUUCACAGAUGGAA	5872-5890	A-1684203.1	1058	UUCCAUCUGUGAACGAAGA	5872-5890
AD-887465	A-1684204.1	1059	AGGUUCAUGUCUGCAAAUC	5894-5912	A-1684205.1	1060	GAUUUGCAGACAUGAACCU	5894-5912
AD-887466	A-1684206.1	1061	UCUGCAAAUCCUUCCAAAG	5903-5921	A-1684207.1	1062	CUUUGGAAGGAUUUGCAGA	5903-5921
AD-887467	A-1684208.1	1063	CUGCAAAUCCUUCCAAAGU	5904-5922	A-1684209.1	1064	ACUUUGGAAGGAUUUGCAG	5904-5922
AD-	A-	1065	GUGUCUGCUACUGU	5969-5987	A-	1066	GAAUGACAGUAGCAGAC	5969-5987

887468	1684210.1		CAUUC		1684211.1		AC	
AD-887469	A-1684212.1	1067	UGUCUGCUACUGUCAUUCA	5970-5988	A-1684213.1	1068	UGAAUGACAGUAGCAGACA	5970-5988
AD-887470	A-1684214.1	1069	GUCUGCUACUGUCAUUCAG	5971-5989	A-1684215.1	1070	CUGAAUGACAGUAGCAGAC	5971-5989
AD-887471	A-1684216.1	1071	ACCGCUUAAGGCAAAAUGU	6006-6024	A-1684217.1	1072	ACAUUUUGCCUUAAGCGGU	6006-6024
AD-887472	A-1684218.1	1073	CCGCUUAAGGCAAAAUGUC	6007-6025	A-1684219.1	1074	GACAUUUUGCCUUAAGCGG	6007-6025
AD-887473	A-1684220.1	1075	UCUCCACCUUCAUAUGAUA	6158-6176	A-1684221.1	1076	UAUCAUAUGAAGGUGGAGA	6158-6176
AD-887474	A-1684222.1	1077	UGCCAAAAUCCUUUUUAUC	6344-6362	A-1684223.1	1078	GAUAAAAAGGAUUUUGGCA	6344-6362
AD-887475	A-1684224.1	1079	GCCAAAAUCCUUUUUAUCA	6345-6363	A-1684225.1	1080	UGAUAAAAAGGAUUUUGGC	6345-6363
AD-887476	A-1684226.1	1081	UCGUAAGAGAACUCUGUAG	6463-6481	A-1684227.1	1082	CUACAGAGUUCUCUUACGA	6463-6481
AD-887477	A-1684228.1	1083	UCUGCCUUGUCAUCUUUUC	6563-6581	A-1684229.1	1084	GAAAAGAUGACAAGGCAGA	6563-6581
AD-887478	A-1684230.1	1087	CUGCCUUGUCAUCUUUUCA	6564-6582	A-1684231.1	1086	UGAAAAGAUGACAAGGCAG	6564-6582
AD-	A-	1085	UGCCUUGUCAUCUU	6565-6583	A-	1088	GUGAAAAGAUGACAAG	6565-6583

887479	1684232.1		UUCAC		1684233.1		GCA	
AD-887480	A-1684234.1	1089	GCCUUGUCAUCUUUUCACA	6566-6584	A-1684235.1	1090	UGUGAAAAGAUGACAAGGC	6566-6584
AD-887481	A-1684236.1	1091	CCUUGUCAUCUUUUCACAG	6567-6585	A-1684237.1	1092	CUGUGAAAAGAUGACAAGG	6567-6585
AD-887482	A-1684238.1	1093	CAUCUUUUCACAGGAUUGU	6573-6591	A-1684239.1	1094	ACAAUCCUGUGAAAAGAUG	6573-6591
AD-887483	A-1684240.1	1095	CCCAUGUAAAUAAACAACA	6606-6624	A-1684241.1	1096	UGUUGUUUAUUUACAUGGG	6606-6624
AD-887484	A-1684242.1	1097	CAUUCAUCUUGACUCACAU	6911-6929	A-1684243.1	1098	AUGUGAGUCAAGAUGAAUG	6911-6929
AD-887485	A-1684244.1	1099	ACAUAUUACACUCCUCAAA	7040-7058	A-1684245.1	1100	UUUGAGGAGUGUAAUAUGU	7040-7058
AD-887486	A-1684246.1	1101	CAUAUUACACUCCUCAAAA	7041-7059	A-1684247.1	1102	UUUUGAGGAGUGUAAUAUG	7041-7059
AD-887487	A-1684248.1	1103	UGCCCAAAAUACUGAUAAU	7140-7158	A-1684249.1	1104	AUUAUCAGUAUUUUGGGCA	7140-7158
AD-887488	A-1684250.1	1105	GCCCAAAAUACUGAUAAUA	7141-7159	A-1684251.1	1106	UAUUAUCAGUAUUUUGGGC	7141-7159
AD-887489	A-1684252.1	1107	CUGAUAAUAGUCUCUUAAA	7151-7169	A-1684253.1	1108	UUUAAGAGACUAUUAUCAG	7151-7169
AD-	A-	1109	GUCAAAUUUUCCUG	7177-7195	A-	1110	GAAAGCAGGAAAAUUU	7177-7195

887490	1684254.1		CUUUC		1684255.1		GAC	
AD-887491	A-1684256.1	1111	UCAAAUUUUCCUGCUUUCU	7178-7196	A-1684257.1	1112	AGAAAGCAGGAAAAUUGA	7178-7196
AD-887492	A-1684258.1	1113	CAAAUUUUCCUGCUUUCUU	7179-7197	A-1684259.1	1114	AAGAAAGCAGGAAAAUUUG	7179-7197
AD-887493	A-1684260.1	1115	AUUGUUUAGUCAUCCUUUC	7205-7223	A-1684261.1	1116	GAAAGGAUGACUAAACAAU	7205-7223
AD-887494	A-1684262.1	1117	GCAUCACUUGUAUACAAUC	7322-7340	A-1684263.1	1118	GAUUGUAUACAAGUGAUGC	7322-7340
AD-887495	A-1684264.1	1119	CACCAACUUACUUUCCUAA	7453-7471	A-1684265.1	1120	UUAGGAAAGUAAGUUGGUG	7453-7471
AD-887496	A-1684266.1	1121	ACCAACUUACUUUCCUAAA	7454-7472	A-1684267.1	1122	UUUAGGAAAGUAAGUUGGU	7454-7472
AD-887497	A-1684268.1	1123	CCAACUUACUUUCCUAAAU	7455-7473	A-1684269.1	1124	AUUUAGGAAAGUAAGUUGG	7455-7473
AD-887498	A-1684270.1	1125	CAACUUACUUUCCUAAAUU	7456-7474	A-1684271.1	1126	AAUUUAGGAAAGUAAGUUG	7456-7474
AD-887499	A-1684272.1	1127	AGGAAGAUGUCACCUUCUC	7517-7535	A-1684273.1	5814	GAGAAGGUGACAUCUUCCU	7517-7535
AD-887500	A-1684274.1	1128	GAAGAUGUCACCUUCUCCU	7519-7537	A-1684275.1	1130	AGGAGAAGGUGACAUCUUC	7519-7537
AD-	A-	1131	AGAUGUCACCUUCU	7521-7539	A-	1132	UAAGGAGAAGGUGACA	7521-7539

887501	1684276.1		CCUUA		1684277.1		UCU	
AD-887502	A-1684278.1	1133	GAUGUCACCUUCUCCUUAA	7522-7540	A-1684279.1	1134	UUAAGGAGAAGGUGACAUC	7522-7540
AD-887503	A-1684280.1	1135	AUGUCACCUUCUCCUUAAA	7523-7541	A-1684281.1	1136	UUUAAGGAGAAGGUGACAU	7523-7541
AD-887504	A-1684282.1	1137	UGUCACCUUCUCCUUAAAA	7524-7542	A-1684283.1	1138	UUUUAAGGAGAAGGUGACA	7524-7542
AD-887505	A-1684284.1	1139	GUCACCUUCUCCUUAAAAU	7525-7543	A-1684285.1	1140	AUUUUAAGGAGAAGGUGAC	7525-7543
AD-887506	A-1684286.1	1141	UCACCUUCUCCUUAAAAUU	7526-7544	A-1684287.1	1142	AAUUUUAAGGAGAAGGUGA	7526-7544
AD-887507	A-1684288.1	1143	ACCUUCUCCUUAAAAUUCU	7528-7546	A-1684289.1	1144	AGAAUUUUAAGGAGAAGGU	7528-7546
AD-887508	A-1684290.1	1145	CCUUCUCCUUAAAAUUCUA	7529-7547	A-1684291.1	1146	UAGAAUUUUAAGGAGAAGG	7529-7547
AD-887509	A-1684292.1	1147	CUUCUCCUUAAAAUUCUAU	7530-7548	A-1684293.1	1148	AUAGAAUUUUAAGGAGAAG	7530-7548
AD-887510	A-1684294.1	1149	UGAGAUCUUUCUUCUAUAA	7721-7739	A-1684295.1	1150	UUAUAGAAGAAAGAUCUCA	7721-7739
AD-887511	A-1684296.1	1151	GAUCUUUCUUCUAUAAAGU	7724-7742	A-1684297.1	1152	ACUUUAUAGAAGAAAGAUC	7724-7742
AD-	A-	1153	UACCAUCUUAGGUU	8105-8123	A-	1154	GAAUGAACCUAAGAUG	8105-8123

887512	1684298.1		CAUUC		1684299.1		GUA	
AD-887513	A-1684300.1	1155	ACCAUCUUAGGUUCAUUCA	8106-8124	A-1684301.1	1156	UGAAUGAACCUAAGAUGGU	8106-8124
AD-887514	A-1684302.1	1157	CCAUCUUAGGUUCAUUCAU	8107-8125	A-1684303.1	1158	AUGAAUGAACCUAAGAUGG	8107-8125
AD-887515	A-1684304.1	1159	CAUCUUAGGUUCAUUCAUC	8108-8126	A-1684305.1	1160	GAUGAAUGAACCUAAGAUG	8108-8126
AD-887516	A-1684306.1	1161	UCUUAGGUUCAUUCAUCUU	8110-8128	A-1684307.1	1162	AAGAUGAAUGAACCUAAGA	8110-8128
AD-887517	A-1684308.1	1163	CUUAGGUUCAUUCAUCUUA	8111-8129	A-1684309.1	1164	UAAGAUGAAUGAACCUAAG	8111-8129
AD-887518	A-1684310.1	1165	UUAGGUUCAUUCAUCUUAG	8112-8130	A-1684311.1	1166	CUAAGAUGAAUGAACCUAA	8112-8130
AD-887519	A-1684312.1	1167	UAGGUUCAUUCAUCUUAGG	8113-8131	A-1684313.1	1168	CCUAAGAUGAAUGAACCUA	8113-8131
AD-887520	A-1684314.1	1169	CUGCAUUAUGAAUACUUAC	8368-8386	A-1684315.1	1170	GUAAGUAUUCAUAAUGCAG	8368-8386
AD-887521	A-1684316.1	1171	ACACAAUUUCUUCUUAGCA	8500-8518	A-1684317.1	1172	UGCUAAGAAGAAAUUGUGU	8500-8518
AD-887522	A-1684318.1	1173	GUUCUUUUUCCUAUUUCAU	8541-8559	A-1684319.1	1174	AUGAAAUAGGAAAAAGAAC	8541-8559
AD-	A-	1175	UCCUAUUUCAUGAA	8549-8567	A-	1176	CAUAGUUCAUGAAAUA	8549-8567

887523	1684320.1		CUAUG		1684321.1		GGA	
AD-887524	A-1684322.1	1177	CCUAUUUCAUGAACUAUGU	8550-8568	A-1684323.1	1178	ACAUAGUUCAUGAAAUAGG	8550-8568
AD-887525	A-1684324.1	1179	AUGUCUACUUGUGACUUUU	8623-8641	A-1684325.1	1180	AAAAGUCACAAGUAGACAU	8623-8641
AD-887526	A-1684326.1	1181	UGUCUACUUGUGACUUUUU	8624-8642	A-1684327.1	1182	AAAAAGUCACAAGUAGACA	8624-8642
AD-887527	A-1684328.1	1183	UCUACUUGUGACUUUUUAU	8626-8644	A-1684329.1	1184	AUAAAAAGUCACAAGUAGA	8626-8644
AD-887528	A-1684330.1	1185	CUACUUGUGACUUUUUAUC	8627-8645	A-1684331.1	5815	GAUAAAAAGUCACAAGUAG	8627-8645
AD-887529	A-1684332.1	1186	GUUCUAAAUAGCUAUUUCA	9384-9402	A-1684333.1	1188	UGAAAUAGCUAUUUAGAAC	9384-9402
AD-887530	A-1684334.1	1189	GCUGUUUACAUAGGAUUCU	9600-9618	A-1684335.1	1190	AGAAUCCUAUGUAAACAGC	9600-9618
AD-887531	A-1684336.1	1191	GCUCAAAAUGUUUGAGUUU	9644-9662	A-1684337.1	1192	AAACUCAAACAUUUUGAGC	9644-9662

Таблица 4A. Типовые модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности киРНК SCN9A человека

Столбец 1 указывает название дуплекса и цифра после точки в названии дуплекса означает только номер производственной партии. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 указывает модифицированную последовательность, подходящую для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 6 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 7. Столбец 7 представляет последовательность модифицированной антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, например, дуплексе, содержащем смысловую последовательность в том же ряду таблицы. Столбец 8 указывает положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) которое комплементарно антисмысловой цепи из столбца 7. Столбец 9 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5'-3')	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Последовательность мРНК-мишени в NM_001365536.1	Seq ID NO: (мРНК-мишень)
AD-796825.1	A-1525636.1	1795	ususugu(Ahd)GfaUfCfUfugcaauuacaL96	A-1257916.1	1796	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfcUfacaaasasg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	3339
AD-795366.1	A-1522818.1	1797	ususcug(Uhd)GfuAfGfGfagaauucacaL96	A-1522819.1	1798	VPusGfsugaAfuUfCfuccuAfcAfcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	3340
AD-797565.2	A-1527044.1	1799	asusgug(Ahd)AfaCfAfAfaccuuacguaL96	A-1527045.1	1800	VPusAfscguAfaGfGfuuugUfuUfcacausasa	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	3341
AD-	A-	1801	usgsuag(Ghd)AfgAf	A-	1802	VPusGfsaaaAfgUf	UGUGUAGGAGAAUU	3342

795371.1	1522828.1		AfUfucacuuuucaL96	1522829.1		GfaauuCfuCfcuacascsa	CACUUUUCU	
AD-797564.2	A-1527042.1	1803	usasugu(Ghd)AfaAfCfAfaaccuuacgaL96	A-1527043.1	1804	VPusCfsguaAfgGfUfuuguUfuCfacauasasu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	3343
AD-795634.2	A-1523299.1	1805	asgscau(Ahd)AfaUfGfUfuuucgaaauaL96	A-1523300.1	1806	VPusAfsuuuCfgAfAfaacaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	3344
AD-795913.1	A-1523849.1	1807	gsasucu(Uhd)CfuUfUfGfucguagugaaL96	A-1523850.1	1808	VPusUfscacUfaCfGfacaaAfgAfagaucsasu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	3345
AD-796618.1	A-1525247.1	1809	gsgscgu(Uhd)GfuAfGfUfuccuaucucaL96	A-1525248.1	1810	VPusGfsagaUfaGfGfaacuAfcAfacgccsusu	AAGGCGUUGUAGUUCCUAUCUCC	3346
AD-795914.1	A-1523851.1	1811	asuscuu(Chd)UfuUfGfUfcguagugauaL96	A-1523852.1	1812	VPusAfsucaCfuAfCfgacaAfaGfaagauscsa	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAUU	3347
AD-795739.1	A-1523509.1	1813	usgsguu(Uhd)CfaGfCfAfcagauucagaL96	A-1523510.1	1814	VPusCfsugaAfuCfUfgugcUfgAfaaccascsa	UGUGGUUUCAGCACAGAUUCAGG	3348
AD-795305.1	A-1522697.1	1815	usgsucg(Ahd)GfuAfCfAfcuuuuacugaL96	A-1522698.1	1816	VPusCfsaguAfaAfAfguguAfcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	3349

AD-797636.2	A-1527186.1	1817	asasgca(Ghd)AfaGfAfUfcugaauacuaL96	A-1527187.1	1818	VPusAfsguaUfuCfAfgaucUfuCfugcuusgsu	ACAAGCAGAAGAUCUGAAUACUA	3350
AD-802471.2	A-1536717.1	1819	csasagu(Ghd)UfuCfCfUfacugucaugaL96	A-1536718.1	1820	VPusCfsaugAfcAfGfuaggAfaCfacuugsasa	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	3351
AD-796209.1	A-1524439.1	1821	asusgcu(Ghd)AfgAfAfAfuugucgaaaaL96	A-1524440.1	1822	VPusUfsuucGfaCfAfauuuCfuCfagcauscsu	AGAUGCUGAGAAAUUGUCGAAAU	3352
AD-799223.1	A-1530270.1	1823	asusguu(Uhd)CfuAfGfCfugauuugauaL96	A-1530271.1	1824	VPusAfsucaAfaUfCfagcuAfgAfaacausasc	GUAUGUUUCUAGCUGAUUUGAUU	3353
AD-799938.1	A-1531655.1	1825	gsasgau(Ghd)GfaUfUfCfucuucguucaL96	A-1531656.1	1826	VPusGfsaacGfaAfGfagaaUfcCfaucucscsc	GGGAGAUGGAUUCUCUUCGUUCA	3354
AD-797036.1	A-1526036.1	1827	ususgug(Ahd)CfuUfUfAfaguuuagugaL96	A-1526037.1	1828	VPusCfsacuAfaAfCfuuaaAfgUfcacaasusa	UAUUGUGACUUUAAGUUUAGUGG	3355
AD-795911.1	A-1523845.1	1829	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguaguaL96	A-1523846.1	1830	VPusAfscuaCfgAfCfaaagAfaGfaucausgsu	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUG	3356
AD-795132.1	A-1522351.1	1831	asasggg(Ahd)AfaAfCfAfaucuuccguaL96	A-1522352.1	1832	VPusAfscggAfaGfAfuuguUfuUfcccUCUUCCGUU	CAAAGGGAAAACAA	3357

						uususg		
AD-796138.1	A-1524297.1	1833	csusucu(Ghd)AfaAfCfAfuccaaacugaL96	A-1524298.1	1834	VPusCfsaguUfuGfGfauguUfuCfagaagsasa	UUCUUCUGAAACAUCCAAACUGA	3358
AD-796919.1	A-1525802.1	1835	ususgcu(Ahd)UfaGfGfAfaauuuggucaL96	A-1525803.1	1836	VPusGfsaccAfaAfUfuuccUfaUfagcaasgsu	ACUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCU	3359
AD-797034.1	A-1526032.1	1837	usasuug(Uhd)GfaCfUfUfuaaguuuagaL96	A-1526033.1	1838	VPusCfsuaaAfcUfUfaaagUfcAfcaauasasg	CUUAUUGUGACUUUAAGUUUAGU	3360
AD-795774.1	A-1523579.1	1839	ususggc(Ahd)GfaAfAfCfccugauuauaL96	A-1523580.1	1840	VPusAfsuaaUfcAfGfgguuUfcUfgccaasusu	AAUUGGCAGAAACCCUGAUUAUG	3361
AD-795909.1	A-1523841.1	1841	ascsaug(Ahd)UfcUfUfCfuuugucguaaL96	A-1523842.1	1842	VPusUfsacgAfcAfAfagaaGfaUfcaugusasg	CUACAUGAUCUUCUUUGUCGUAG	3362
AD-802123.1	A-1536023.1	1843	asgscuu(Ghd)AfaGfUfAfaaauuagacaL96	A-1536024.1	1844	VPusGfsucuAfaUfUfuuacUfuCfaagcususa	UAAGCUUGAAGUAAAAUUAGACC	3363
AD-798588.2	A-1529045.1	1845	uscscaa(Ahd)UfcGfUfUfccgaauguuaL96	A-1529046.1	1846	VPusAfsacaUfuCfGfgaacGfaUfuuggasasc	GUUCCAAAUCGUUCCGAAUGUUU	3364
AD-	A-	1847	asuscug(Ahd)GfaCf	A-	1848	VPusCfsggcAfaAf	GGAUCUGAGACUGA	3365

796396.1	1524811.1		UfGfaauuugccgaL96	1524812.1		UfucagUfcUfcagauscsc	AUUUGCCGA	
AD-796619.1	A-1525249.1	1849	gscsguu(Ghd)UfaGfUfUfccuaucuccaL96	A-1525250.1	1850	VPusGfsgagAfuAfGfgaacUfaCfaacgcscsu	AGGCGUUGUAGUUCCUAUCUCCU	3366
AD-801647.1	A-1535071.1	1851	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-1535072.1	1852	VPusAfsacgGfaUfGfuuguAfaAfauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	3367
AD-795304.1	A-1522695.1	1853	asusguc(Ghd)AfgUfAfCfacuuuuacuaL96	A-1522696.1	1854	VPusAfsguaAfaAfGfuguaCfuCfgacaususu	AAAUGUCGAGUACACUUUUACUG	3368
AD-802553.1	A-1536879.1	1855	usgsaua(Ghd)UfuAfCfCfuaguuugcaaL96	A-1536880.1	1856	VPusUfsgcaAfaCfUfagguAfaCfuaucasasa	UUUGAUAGUUACCUAGUUUGCAA	3369
AD-800819.1	A-1533415.1	1857	gsascuu(Ahd)CfcUfUfUfagaguauugaL96	A-1533416.1	1858	VPusCfsaauAfcUfCfuaaaGfgUfaagucsusu	AAGACUUACCUUUAGAGUAUUGU	3370
AD-801263.1	A-1534303.1	1859	csusaaa(Uhd)UfaUfGfGfaaguaaucuaL96	A-1534304.1	1860	VPusAfsgauUfaCfUfuccaUfaAfuuuagsgsa	UCCUAAAUUAUGGAAGUAAUCUU	3371
AD-798580.1	A-1529029.1	1861	asgsuca(Ahd)GfuUfCfCfaaaucguucaL96	A-1529030.1	1862	VPusGfsaacGfaUfUfuggaAfcUfugacususg	CAAGUCAAGUUCCAAAUCGUUCC	3372

AD-795912.1	A-1523847.1	1863	usgsauc(Uhd)UfcUfUfUfgucguagugaL96	A-1523848.1	1864	VPusCfsacuAfcGfAfcaaaGfaAfgaucasusg	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	3373
AD-802503.1	A-1536779.1	1865	gsusuug(Ahd)AfcAfCfAfaaucuuucgaL96	A-1536780.1	1866	VPusCfsgaaAfgAfUfuuguGfuUfcaaacscsu	AGGUUUGAACACAAAUCUUUCGG	3374
AD-798584.2	A-1529037.1	1867	asasguu(Chd)CfaAfAfUfcguuccgaaaL96	A-1529038.1	1868	VPusUfsucgGfaAfCfgauuUfgGfaacuusgsa	UCAAGUUCCAAAUCGUUCCGAAU	3375
AD-796827.1	A-1525638.1	1869	usgsuag(Ahd)UfcUfUfGfcaauuaccaaL96	A-1257918.1	1870	VPusUfsgguAfaUfUfgcaaGfaUfcuacasasa	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACCAU	3376
AD-795910.1	A-1523843.1	1871	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguagaL96	A-1523844.1	1872	VPusCfsuacGfaCfAfaagaAfgAfucaugsusa	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	3377
AD-802552.1	A-1536877.1	1873	ususgau(Ahd)GfuUfAfCfcuaguuugcaL96	A-1536878.1	1874	VPusGfscaaAfcUfAfgguaAfcUfaucaasasa	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	3378
AD-801304.1	A-1534385.1	1875	csasccu(Uhd)CfuCfCfUfuaaaauucuaL96	A-1534386.1	1876	VPusAfsgaaUfuUfUfaaggAfgAfaggugsasc	GUCACCUUCUCCUUAAAAUUCUA	3379
AD-800334.1	A-1532445.1	1877	csusgau(Uhd)UfcCfUfAfagaaaggugaL96	A-1532446.1	1878	VPusCfsaccUfuUfCfuuagGfaAfauca	CUCUGAUUUCCUAAGAAAGGUGG	3380

						gsasg		
AD-802946.1	A-1537662.1	1879	usgsaga(Chd)UfgAfCfAfcauuguaauaL96	A-1537663.1	1880	VPusAfsuuaCfaAfUfguguCfaGfucucasasg	CUUGAGACUGACACAUUGUAAUA	3381
AD-796087.1	A-1524195.1	1881	csusgaa(Uhd)AfuAfCfAfaguauuaggaL96	A-1524196.1	1882	VPusCfscuaAfuAfCfuuguAfuAfuucagscsc	GGCUGAAUAUACAAGUAUUAGGA	3382
AD-802625.2	A-1537023.1	1883	csasacc(Chd)AfaAfAfUfacuuagcauaL96	A-1537024.1	1884	VPusAfsugcUfaAfGfuauuUfuGfgguugsusg	CACAACCCAAAAUACUUAGCAUG	3383
AD-800966.1	A-1533709.1	1885	csusgau(Ahd)AfuAfGfUfcucuuaaacaL96	A-1533710.1	1886	VPusGfsuuuAfaGfAfgacuAfuUfaucagsusa	UACUGAUAAUAGUCUCUUAAACU	3384
AD-795920.1	A-1523863.1	1887	ususugu(Chd)GfuAfGfUfgauuuuccuaL96	A-1523864.1	1888	VPusAfsggaAfaAfUfcacuAfcGfacaaasgsa	UCUUUGUCGUAGUGAUUUUCCUG	3385
AD-796088.1	A-1524197.1	1889	usgsaau(Ahd)UfaCfAfAfguauuaggaaL96	A-1524198.1	1890	VPusUfsccuAfaUfAfcuugUfaUfauucasgsc	GCUGAAUAUACAAGUAUUAGGAG	3386
AD-799939.1	A-1531657.1	1891	asgsaug(Ghd)AfuUfCfUfcuucguucaaL96	A-1531658.1	1892	VPusUfsgaaCfgAfAfgagaAfuCfcaucuscsc	GGAGAUGGAUUCUCUUCGUUCAC	3387
AD-	A-	1893	asasuau(Chd)AfuAf	A-	1894	VPusGfsuaaAfcAf	UGAAUAUCAUAAAG	3388

802853.2	1537477.1		AfAfgcuguuuacaL96	1537478.1		GfcuuuAfuGfauauuscsa	CUGUUUACA	
AD-801724.1	A-1535225.1	1895	uscsuuu(Ahd)UfaCfCfAfucuuagguuaL96	A-1535226.1	1896	VPusAfsaccUfaAfGfauggUfaUfaaagasasu	AUUCUUUAUACCAUCUUAGGUUC	3389
AD-797699.1	A-1527312.1	1897	gscsaaa(Ghd)GfuCfAfCfaauuuccucaL96	A-1527313.1	1898	VPusGfsaggAfaAfUfugugAfcCfuuugcsusc	GAGCAAAGGUCACAAUUUCCUCA	3390
AD-796304.1	A-1524627.1	1899	asgsuca(Chd)CfaCfUfCfagcauucguaL96	A-1524628.1	1900	VPusAfscgaAfuGfCfugagUfgGfugacusgsa	UCAGUCACCACUCAGCAUUCGUG	3391
AD-796920.1	A-1525804.1	1901	usgscua(Uhd)AfgGfAfAfauuuggucuaL96	A-1525805.1	1902	VPusAfsgacCfaAfAfuuucCfuAfuagcasasg	CUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCUU	3392
AD-800110.1	A-1531997.1	1903	gsascag(Ahd)GfaUfGfAfugauuuacuaL96	A-1531998.1	1904	VPusAfsguaAfaUfCfaucaUfcUfcugucsusc	GAGACAGAGAUGAUGAUUUACUC	3393
AD-798579.1	A-1529027.1	1905	asasguc(Ahd)AfgUfUfCfcaaaucguuaL96	A-1529028.1	1906	VPusAfsacgAfuUfUfggaaCfuUfgacuusgsc	GCAAGUCAAGUUCCAAAUCGUUC	3394
AD-795841.1	A-1523713.1	1907	usasggc(Uhd)AfaUfGfAfcccaagauuaL96	A-1523714.1	1908	VPusAfsaucUfuGfGfgucaUfuAfgccuasasa	UUUAGGCUAAUGACCCAAGAUUA	3395

AD-802105.2	A-1535987.1	1909	asasgag(Chd)UfuAfUfUfaaguauaagaL96	A-1535988.1	1910	VPusCfsuuaUfaCfUfuaauAfaGfcucususc	GAAAGAGCUUAUUAAGUAUAAGC	3396
AD-799594.1	A-1531002.1	1911	usgsgaa(Uhd)AfuUfCfUfacuuuguuaaL96	A-1531003.1	1912	VPusUfsaacAfaAfGfuagaAfuAfuuccasasc	GUUGGAAUAUUCUACUUUGUUAG	3397
AD-800661.1	A-1533099.1	1913	asusgua(Chd)AfgAfGfGfuuauucuauaL96	A-1533100.1	1914	VPusAfsuagAfaUfAfaccuCfuGfuacaususg	CAAUGUACAGAGGUUAUUCUAUA	3398
AD-800400.1	A-1532577.1	1915	asuscgu(Ahd)AfgAfGfAfacucuguagaL96	A-1532578.1	1916	VPusCfsuacAfgAfGfuucuCfuUfacgaususc	GAAUCGUAAGAGAACUCUGUAGG	3399
AD-799587.1	A-1530988.1	1917	csasucu(Ghd)UfuGfGfAfauauucuacaL96	A-1530989.1	1918	VPusGfsuagAfaUfAfuuccAfaCfagaugsgsg	CCCAUCUGUUGGAAUAUUCUACU	3400
AD-796936.1	A-1525836.1	1919	gsuscuu(Uhd)AfcUfGfGfaaucuuugcaL96	A-1525837.1	1920	VPusGfscaaAfgAfUfuccaGfuAfaagacscsa	UGGUCUUUACUGGAAUCUUUGCA	3401
AD-802014.1	A-1535805.1	1921	csasaca(Chd)AfaUfUfUfcuucuuagcaL96	A-1535806.1	1922	VPusGfscuaAfgAfAfgaaaUfuGfugugsusu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	3402
AD-799942.1	A-1531663.1	1923	usgsgau(Uhd)CfuCfUfUfcguucacagaL96	A-1531664.1	1924	VPusCfsuguGfaAfCfgaagAfgAfauc	GAUGGAUUCUCUUCGUUCACAGA	3403

						casusc		
AD-799221.1	A-1530266.1	1925	gsusaug(Uhd)UfuCfUfAfgcugauuugaL96	A-1530267.1	1926	VPusCfsaaaUfcAfGfcuagAfaAfcauacscsu	AGGUAUGUUUCUAGCUGAUUUGA	3404
AD-801062.1	A-1533901.1	1927	cscsuuc(Chd)UfgAfUfAfugcaguuagaL96	A-1533902.1	1928	VPusCfsuaaCfuGfCfauauCfaGfgaaggsasu	AUCCUUCCUGAUAUGCAGUUAGU	3405
AD-799937.1	A-1531653.1	1929	gsgsaga(Uhd)GfgAfUfUfcucuucguuaL96	A-1531654.1	1930	VPusAfsacgAfaGfAfgaauCfcAfucuccscsc	GGGGAGAUGGAUUCUCUUCGUUC	3406
AD-800461.1	A-1532699.1	1931	gsusaga(Ahd)AfaCfUfUfuuacaucugaL96	A-1532700.1	1932	VPusCfsagaUfgUfAfaaagUfuUfucuacsasu	AUGUAGAAAACUUUUACAUCUGC	3407
AD-800058.1	A-1531895.1	1933	asgscgu(Ghd)CfuUfAfUfagacguuacaL96	A-1531896.1	1934	VPusGfsuaaCfgUfCfuauaAfgCfacgcusgsa	UCAGCGUGCUUAUAGACGUUACC	3408
AD-799225.1	A-1530274.1	1935	gsusuuc(Uhd)AfgCfUfGfauuugauugaL96	A-1530275.1	1936	VPusCfsaauCfaAfAfucagCfuAfgaaacsasu	AUGUUUCUAGCUGAUUUGAUUGA	3409
AD-800956.1	A-1533689.1	1937	gscscca(Ahd)AfaUfAfCfugauaauagaL96	A-1533690.1	1938	VPusCfsuauUfaUfCfaguaUfuUfugggcsasg	CUGCCCAAAAUACUGAUAAUAGU	3410
AD-	A-	1939	ususugu(Chd)CfuAf	A-	1940	VPusUfsauaCfgUf	CAUUUGUCCUAAUC	3411

801681.2	1535139.1		AfUfcuacguauaaL96	1535140.1		AfgauuAfgGfacaaasusg	UACGUAUAA	
AD-802206.2	A-1536189.1	1941	usasauc(Ghd)CfuGfAfAfcuuauuacaaL96	A-1536190.1	1942	VPusUfsguaAfuAfAfguucAfgCfgauuasusa	UAUAAUCGCUGAACUUAUUACAC	3412
AD-801883.2	A-1535543.1	1943	ususuga(Ahd)UfuCfAfAfucuaccguuaL96	A-1535544.1	1944	VPusAfsacgGfuAfGfauugAfaUfucaaasusu	AAUUUGAAUUCAAUCUACCGUUA	3413
AD-800273.2	A-1532323.1	1945	csuscuu(Uhd)UfgAfGfGfaagucuaugaL96	A-1532324.1	1946	VPusCfsauaGfaCfUfuccuCfaAfaagagsusu	AACUCUUUUGAGGAAGUCUAUGC	3414
AD-799231.2	A-1530286.1	1947	asgscug(Ahd)UfuUfGfAfuugaaacguaL96	A-1530287.1	1948	VPusAfscguUfuCfAfaucaAfaUfcagcusasg	CUAGCUGAUUUGAUUGAAACGUA	3415
AD-801725.1	A-1535227.1	1949	csusuua(Uhd)AfcCfAfUfcuuagguucaL96	A-1535228.1	1950	VPusGfsaacCfuAfAfgaugGfuAfuaaagsasa	UUCUUUAUACCAUCUUAGGUUCA	3416
AD-794914.1	A-1521918.1	1951	ususgca(Ahd)GfcCfUfCfuuaugugagaL96	A-1521919.1	1952	VPusCfsucaCfaUfAfagagGfcUfugcaascsc	GGUUGCAAGCCUCUUAUGUGAGG	3417
AD-801132.1	A-1534041.1	1953	ususauu(Ghd)CfaUfCfAfcuuguauacaL96	A-1534042.1	1954	VPusGfsuauAfcAfAfgugaUfgCfaauaasasu	AUUUAUUGCAUCACUUGUAUACA	3418

AD-800492.2	A-1532761.1	1955	usususca(Chd)AfgGfAfUfuguaaauuagaL96	A-1532762.1	1956	VPusCfsuaaUfuAfCfaaucCfuGfugaaasasg	CUUUUCACAGGAUUGUAAUUAGU	3419
AD-800490.1	A-1532757.1	1957	csususuu(Chd)AfcAfGfGfauuguaaauuaL96	A-1532758.1	1958	VPusAfsauuAfcAfAfuccuGfuGfaaaagsasu	AUCUUUUCACAGGAUUGUAAUUA	3420
AD-800414.2	A-1532605.1	1959	csusgua(Ghd)GfaAfUfUfauugauuauaL96	A-1532606.1	1960	VPusAfsuaaUfcAfAfuaauUfcCfuacagsasg	CUCUGUAGGAAUUAUUGAUUAUA	3421
AD-801064.1	A-1533905.1	1961	ususccu(Ghd)AfuAfUfGfcaguuaguuaL96	A-1533906.1	1962	VPusAfsacuAfaCfUfgcauAfuCfaggaasgsg	CCUUCCUGAUAUGCAGUUAGUUG	3422
AD-798577.1	A-1529023.1	1963	gscsaag(Uhd)CfaAfGfUfuccaaaucgaL96	A-1529024.1	1964	VPusCfsgauUfuGfGfaacuUfgAfcuugcsasg	CUGCAAGUCAAGUUCCAAAUCGU	3423
AD-799959.1	A-1531697.1	1965	gsgsaag(Ahd)AfaGfGfUfucaugucugaL96	A-1531698.1	1966	VPusCfsagaCfaUfGfaaccUfuUfcuuccsasu	AUGGAAGAAAGGUUCAUGUCUGC	3424
AD-801708.2	A-1535193.1	1967	asuscua(Ghd)GfgCfUfAfaagauucuuaL96	A-1535194.1	1968	VPusAfsagaAfuCfUfuuagCfcCfuagaususg	CAAUCUAGGGCUAAAGAUUCUUU	3425
AD-799230.2	A-1530284.1	1969	usasgcu(Ghd)AfuUfUfGfauugaaacgaL96	A-1530285.1	1970	VPusCfsguuUfcAfAfucaaAfuCfagc	UCUAGCUGAUUUGAUUGAAACGU	3426

						uasgsa		
AD-801063.1	A-1533903.1	1971	csususcc(Uhd)GfaUfAfUfgcaguuaguaL96	A-1533904.1	1972	VPusAfscuaAfcUfGfcauaUfcAfggaagsgsa	UCCUUCCUGAUAUGCAGUUAGUU	3427
AD-800382.2	A-1532541.1	1973	ascsuga(Uhd)GfaUfUfCfuuuaagaauaL96	A-1532542.1	1974	VPusAfsuucUfuAfAfagaaUfcAfucagusgsc	GCACUGAUGAUUCUUUAAGAAUC	3428
AD-800069.1	A-1531917.1	1975	asgsacg(Uhd)UfaCfCfGfcuuaaggcaaL96	A-1531918.1	1976	VPusUfsgccUfuAfAfgcggUfaAfcgucusasu	AUAGACGUUACCGCUUAAGGCAA	3429
AD-796318.1	A-1524655.1	1977	uscsgug(Ghd)CfuCfCfUfuguuuucugaL96	A-1524656.1	1978	VPusCfsagaAfaAfCfaaggAfgCfcacgasasu	AUUCGUGGCUCCUUGUUUUCUGC	3430
AD-800849.2	A-1533475.1	1979	cscsuuu(Chd)UfuCfUfUfucauaucccaL96	A-1533476.1	1980	VPusGfsggaUfaUfGfaaagAfaGfaaaggscsu	AGCCUUUCUUCUUUCAUAUCCCU	3431
AD-800487.1	A-1532751.1	1981	csasucu(Uhd)UfuCfAfCfaggauuguaaL96	A-1532752.1	1982	VPusUfsacaAfuCfCfugugAfaAfagaugsasc	GUCAUCUUUUCACAGGAUUGUAA	3432
AD-801835.1	A-1535447.1	1983	csusguu(Ghd)GfaAfAfUfagguuuugaaL96	A-1535448.1	1984	VPusUfscaaAfaCfCfuauuUfcCfaacagsgsc	GCCUGUUGGAAAUAGGUUUUGAU	3433
AD-	A-	1985	gsgsgag(Ahd)UfgGf	A-	1986	VPusAfscgaAfgA	UGGGGAGAUGGAUU	3434

799936.1	1531651.1		AfUfucucuucguaL96	1531652.1		fGfaaucCfaUfcucc cscsa	CUCUUCGUU	
AD-801884.2	A-1535545.1	1987	ususgaa(Uhd)UfcAf AfUfcuaccguuaaL96	A-1535546.1	1988	VPusUfsaacGfgUf AfgauuGfaAfuuca asasu	AUUUGAAUUCAAUC UACCGUUAU	3435
AD-801747.2	A-1535271.1	1989	uscsauc(Uhd)UfaGf GfCfuauuugaacaL96	A-1535272.1	1990	VPusGfsuucAfaA fUfagccUfaAfgau gasasu	AUUCAUCUUAGGCU AUUUGAACC	3436
AD-800387.2	A-1532551.1	1991	usgsauu(Chd)UfuUf AfAfgaaucguaaaL96	A-1532552.1	1992	VPusUfsuacGfaUf UfcuuaAfaGfaauc asusc	GAUGAUUCUUUAAG AAUCGUAAG	3437
AD-800606.2	A-1532989.1	1993	gsusaau(Ghd)GfaCf AfUfuaguuaugaaL96	A-1532990.1	1994	VPusUfscauAfaCf UfaaugUfcCfauua csusu	AAGUAAUGGACAUU AGUUAUGAA	3438
AD-802945.2	A-1537660.1	1995	ususgag(Ahd)CfuGf AfCfacauuguaaaL96	A-1537661.1	1996	VPusUfsuacAfaUf GfugucAfgUfcuca asgsu	ACUUGAGACUGACA CAUUGUAAU	3439
AD-801886.2	A-1535549.1	1997	gsasauu(Chd)AfaUf CfUfaccguuauuaL96	A-1535550.1	1998	VPusAfsauaAfcGf GfuagaUfuGfaauu csasa	UUGAAUUCAAUCUA CCGUUAUUU	3440
AD-800386.2	A-1532549.1	1999	asusgau(Uhd)CfuUf UfAfagaaucguaaL96	A-1532550.1	2000	VPusUfsacgAfuU fCfuuaaAfgAfauc auscsa	UGAUGAUUCUUUAA GAAUCGUAA	3441

AD-801832.1	A-1535441.1	2001	asgsccu(Ghd)UfuGfGfAfaauagguuuaL96	A-1535442.1	2002	VPusAfsaacCfuAfUfuuccAfaCfaggcususg	CAAGCCUGUUGGAAAUAGGUUUU	3442
AD-800060.1	A-1531899.1	2003	csgsugc(Uhd)UfaUfAfGfacguuaccgaL96	A-1531900.1	2004	VPusCfsgguAfaCfGfucuaUfaAfgcacgscsu	AGCGUGCUUAUAGACGUUACCGC	3443
AD-798332.1	A-1528540.1	2005	ususuag(Uhd)GfgCfAfAfacacucuugaL96	A-1528541.1	2006	VPusCfsaagAfgUfGfuuugCfcAfcuaaasgsu	ACUUUAGUGGCAAACACUCUUGG	3444
AD-802141.2	A-1536059.1	2007	ascscuc(Uhd)CfuUfUfCfcauguagauaL96	A-1536060.1	2008	VPusAfsucuAfcAfUfggaaAfgAfgagguscsu	AGACCUCUCUUUCCAUGUAGAUU	3445
AD-801251.1	A-1534279.1	2009	csasacu(Uhd)AfcUfUfUfccuaaauuaaL96	A-1534280.1	2010	VPusUfsaauUfuAfGfgaaaGfuAfagugsgsu	ACCAACUUACUUUCCUAAAUUAU	3446
AD-797963.1	A-1527829.1	2011	gscsuga(Ahd)CfcUfAfUfgaauuccgaaL96	A-1527830.1	2012	VPusUfscggAfaUfUfcauaGfgUfucagcscsu	AGGCUGAACCUAUGAAUUCCGAU	3447
AD-800297.2	A-1532371.1	2013	usasuca(Ahd)AfaUfAfUfucucgaaggaL96	A-1532372.1	2014	VPusCfscuuCfgAfGfaauaUfuUfugauasasa	UUUAUCAAAAUAUUCUCGAAGGC	3448
AD-801658.2	A-1535093.1	2015	ascsauc(Chd)GfuUfAfUfuacuuugagaL96	A-1535094.1	2016	VPusCfsucaAfaGfUfaauaAfcGfgaugACUUUGAGA	CAACAUCCGUUAUU	3449

						ususg		
AD-801676.2	A-1535129.1	2017	asgsaca(Uhd)UfuGfUfCfcuaaucuacaL96	A-1535130.1	2018	VPusGfsuagAfuUfAfggacAfaAfugucuscsa	UGAGACAUUUGUCCUAAUCUACG	3450
AD-799683.1	A-1531160.1	2019	usgscca(Chd)UfgAfAfGfaaaguacugaL96	A-1531161.1	2020	VPusCfsaguAfcUfUfucuuCfaGfuggcasasc	GUUGCCACUGAAGAAAGUACUGA	3451
AD-800486.1	A-1532749.1	2021	uscsauc(Uhd)UfuUfCfAfcaggauuguaL96	A-1532750.1	2022	VPusAfscaaUfcCfUfgugaAfaAfgaugascsa	UGUCAUCUUUUCACAGGAUUGUA	3452
AD-798672.1	A-1529207.1	2023	csgsgac(Uhd)UfgGfUfUfaccuaucucaL96	A-1529208.1	2024	VPusGfsagaUfaGfGfuaacCfaAfguccgsasc	GUCGGACUUGGUUACCUAUCUCU	3453
AD-802145.2	A-1536067.1	2025	csuscuu(Uhd)CfcAfUfGfuagauuacuaL96	A-1536068.1	2026	VPusAfsguaAfuCfUfacauGfgAfaagagsasg	CUCUCUUUCCAUGUAGAUUACUG	3454
AD-801540.2	A-1534857.1	2027	ascsaac(Uhd)UfuCfAfCfuaauuugcuaL96	A-1534858.1	2028	VPusAfsgcaAfaUfUfagugAfaAfguugususu	AAACAACUUUCACUAAUUUGCUU	3455
AD-801654.2	A-1535085.1	2029	usascaa(Chd)AfuCfCfGfuuauuacuuaL96	A-1535086.1	2030	VPusAfsaguAfaUfAfacggAfuGfuuguasasa	UUUACAACAUCCGUUAUUACUUU	3456
AD-	A-	2031	asasugu(Chd)GfgAf	A-	2032	VPusAfsgguAfaC	AUAAUGUCGGACUU	3457

798667.1	1529197.1		CfUfugguuaccuaL96	1529198.1		fCfaaguCfcGfacau usasu	GGUUACCUA	
AD-801655.2	A-1535087.1	2033	ascsaac(Ahd)UfcCfG fUfuauuacuuuaL96	A-1535088.1	2034	VPusAfsaagUfaAf UfaacgGfaUfguug usasa	UUACAACAUCCGUU AUUACUUUG	3458
AD-795826.1	A-1523683.1	2035	csusucu(Uhd)AfgCf CfUfuguuuaggcaL96	A-1523684.1	2036	VPusGfsccuAfaAf CfaaggCfuAfagaa gsgsc	GCCUUCUUAGCCUU GUUUAGGCU	3459
AD-801490.2	A-1534757.1	2037	ascsaca(Ghd)GfuAf GfAfauguaguuuaL96	A-1534758.1	2038	VPusAfsaacUfaCf AfuucuAfcCfugug usasg	CUACACAGGUAGAA UGUAGUUUU	3460
AD-797964.1	A-1527831.1	2039	csusgaa(Chd)CfuAf UfGfaauuccgauaL96	A-1527832.1	2040	VPusAfsucgGfaA fUfucauAfgGfuuc agscsc	GGCUGAACCUAUGA AUUCCGAUG	3461
AD-800389.2	A-1532555.1	2041	asusucu(Uhd)UfaAf GfAfaucguaagaaL96	A-1532556.1	2042	VPusUfscuuAfcG fAfuucuUfaAfaga auscsa	UGAUUCUUUAAGAA UCGUAAGAG	3462
AD-800388.2	A-1532553.1	2043	gsasuuc(Uhd)UfuAf AfGfaaucguaagaL96	A-1532554.1	2044	VPusCfsuuaCfgAf UfucuuAfaAfgaau csasu	AUGAUUCUUUAAGA AUCGUAAGA	3463
AD-802070.2	A-1535917.1	2045	gsusuuc(Ahd)GfgAf AfUfgucuacuugaL96	A-1535918.1	2046	VPusCfsaagUfaGf AfcauuCfcUfgaaa csasa	UUGUUUCAGGAAUG UCUACUUGU	3464

AD-801601.2	A-1534979.1	2047	usasuag(Ahd)AfaCfAfAfagauuuaugaL96	A-1534980.1	2048	VPusCfsauaAfaUfCfuuugUfuUfcuauasgsg	CCUAUAGAAACAAAGAUUUAUGG	3465
AD-801653.1	A-1535083.1	2049	ususaca(Ahd)CfaUfCfCfguuauuacuaL96	A-1535084.1	2050	VPusAfsguaAfuAfAfcggaUfgUfuguaasasa	UUUUACAACAUCCGUUAUUACUU	3466
AD-802071.2	A-1535919.1	2051	ususuca(Ghd)GfaAfUfGfucuacuuguaL96	A-1535920.1	2052	VPusAfscaaGfuAfGfacauUfcCfugaaascsa	UGUUUCAGGAAUGUCUACUUGUG	3467
AD-800968.2	A-1533713.1	2053	gsasuaa(Uhd)AfgUfCfUfcuuaaacucaL96	A-1533714.1	2054	VPusGfsaguUfuAfAfgagaCfuAfuuaucsasg	CUGAUAAUAGUCUCUUAAACUCU	3468
AD-800667.2	A-1533111.1	2055	asgsagg(Uhd)UfaUfUfCfuauauuuugaL96	A-1533112.1	2056	VPusCfsaaaAfuAfUfagaaUfaAfccucusgsu	ACAGAGGUUAUUCUAUAUUUUGA	3469
AD-800008.2	A-1531795.1	2057	uscsaca(Ahd)CfcAfCfAfcuaaaacggaL96	A-1531796.1	2058	VPusCfscguUfuUfAfguguGfgUfugugasusg	CAUCACAACCACACUAAAACGGA	3470
AD-802016.2	A-1535809.1	2059	ascsaca(Ahd)UfuUfCfUfucuuagcauaL96	A-1535810.1	2060	VPusAfsugcUfaAfGfaagaAfaUfugugususg	CAACACAAUUUCUUCUUAGCAUU	3471
AD-799549.1	A-1530912.1	2061	uscsauc(Chd)UfgGfAfAfguucaguugaL96	A-1530913.1	2062	VPusCfsaacUfgAfAfcuucCfaGfgaug	GUUCAUCCUGGAAGUUCAGUUGA	3472

						asasc		
AD-800706.2	A-1533189.1	2063	ususgca(Uhd)CfaGfAfAfccaauuuauaL96	A-1533190.1	2064	VPusAfsuaaAfuUfGfguucUfgAfugcaasusg	CAUUGCAUCAGAACCAAUUUAUA	3473
AD-801746.2	A-1535269.1	2065	ususcau(Chd)UfuAfGfGfcuauuugaaaL96	A-1535270.1	2066	VPusUfsucaAfaUfAfgccuAfaGfaugaasusg	CAUUCAUCUUAGGCUAUUUGAAC	3474
AD-801721.2	A-1535219.1	2067	gsasuuc(Uhd)UfuAfUfAfccaucuuagaL96	A-1535220.1	2068	VPusCfsuaaGfaUfGfguauAfaAfgaaucsusu	AAGAUUCUUUAUACCAUCUUAGG	3475
AD-802205.2	A-1536187.1	2069	asusaau(Chd)GfcUfGfAfacuuauuacaL96	A-1536188.1	2070	VPusGfsuaaUfaAfGfuucaGfcGfauuausasa	UUAUAAUCGCUGAACUUAUUACA	3476
AD-801680.2	A-1535137.1	2071	asusuug(Uhd)CfcUfAfAfucuacguauaL96	A-1535138.1	2072	VPusAfsuacGfuAfGfauuaGfgAfcaaausgsu	ACAUUUGUCCUAAUCUACGUAUA	3477
AD-800470.1	A-1532717.1	2073	ususuua(Chd)AfuCfUfGfccuugucauaL96	A-1532718.1	2074	VPusAfsugaCfaAfGfgcagAfuGfuaaaasgsu	ACUUUUACAUCUGCCUUGUCAUC	3478
AD-801678.2	A-1535133.1	2075	ascsauu(Uhd)GfuCfCfUfaaucuacguaL96	A-1535134.1	2076	VPusAfscguAfgAfUfuaggAfcAfaauguscsu	AGACAUUUGUCCUAAUCUACGUA	3479
AD-	A-	2077	usgsuuu(Ahd)GfuCf	A-	2078	VPusAfsgcgAfaA	AUUGUUUAGUCAUC	3480

801022.2	1533821.1		AfUfccuuucgcuaL96	1533822.1		fGfgaugAfcUfaaacasasu	CUUUCGCUG	
AD-801309.2	A-1534395.1	2079	uscsucc(Uhd)UfaAfAfAfuucuaugauaL96	A-1534396.1	2080	VPusAfsucaUfaGfAfauuuUfaAfggagasasg	CUUCUCCUUAAAAUUCUAUGAUG	3481
AD-800496.2	A-1532769.1	2081	ascsagg(Ahd)UfuGfUfAfauuagucuuaL96	A-1532770.1	2082	VPusAfsagaCfuAfAfuuacAfaUfccugusgsa	UCACAGGAUUGUAAUUAGUCUUG	3482
AD-801738.2	A-1535253.1	2083	usasggu(Uhd)CfaUfUfCfaucuuaggcaL96	A-1535254.1	2084	VPusGfsccuAfaGfAfugaaUfgAfaccuasasg	CUUAGGUUCAUUCAUCUUAGGCU	3483
AD-801539.2	A-1534855.1	2085	asascaa(Chd)UfuUfCfAfcuaauuugcaL96	A-1534856.1	2086	VPusGfscaaAfuUfAfgugaAfaGfuugususu	AAAACAACUUUCACUAAUUUGCU	3484
AD-799010.2	A-1529846.1	2087	asasgcc(Uhd)UfuGfAfUfauuaguaucaL96	A-1529847.1	2088	VPusGfsauaCfuAfAfuaucAfaAfggcuusgsa	UCAAGCCUUUGAUAUUAGUAUCA	3485
AD-800850.2	A-1533477.1	2089	csusuuc(Uhd)UfcUfUfUfcauaucccuaL96	A-1533478.1	2090	VPusAfsgggAfuAfUfgaaaGfaAfgaaagsgsc	GCCUUUCUUCUUUCAUAUCCCUU	3486
AD-800494.2	A-1532765.1	2091	uscsaca(Ghd)GfaUfUfGfuaauuagucaL96	A-1532766.1	2092	VPusGfsacuAfaUfUfacaaUfcCfugugasasa	UUUCACAGGAUUGUAAUUAGUCU	3487

AD-798614.1	A-1529091.1	2093	ususgcc(Chd)UfuAfUfGfaauguuaguaL96	A-1529092.1	2094	VPusAfscuaAfcAfUfucauAfaGfggcaasasa	UUUUGCCCUUAUGAAUGUUAGUC	3488
AD-800709.2	A-1533195.1	2095	csasuca(Ghd)AfaCfCfAfauuuauaugaL96	A-1533196.1	2096	VPusCfsauaUfaAfAfuuggUfuCfugaugscsa	UGCAUCAGAACCAAUUUAUAUGU	3489
AD-801888.2	A-1535553.1	2097	asusuca(Ahd)UfcUfAfCfcguuauuucaL96	A-1535554.1	2098	VPusGfsaaaUfaAfCfgguaGfaUfugaaususc	GAAUUCAAUCUACCGUUAUUUCA	3490
AD-801035.2	A-1533847.1	2099	ususucg(Chd)UfgUfAfAfgcaaaguugaL96	A-1533848.1	2100	VPusCfsaacUfuUfGfcuuaCfaGfcgaaasgsg	CCUUUCGCUGUAAGCAAAGUUGA	3491
AD-801020.2	A-1533817.1	2101	asusugu(Uhd)UfaGfUfCfauccuuucgaL96	A-1533818.1	2102	VPusCfsgaaAfgGfAfugacUfaAfacaausasc	GUAUUGUUUAGUCAUCCUUUCGC	3492
AD-801675.2	A-1535127.1	2103	gsasgac(Ahd)UfuUfGfUfccuaaucuaaL96	A-1535128.1	2104	VPusUfsagaUfuAfGfgacaAfaUfgucucsasa	UUGAGACAUUUGUCCUAAUCUAC	3493
AD-801228.2	A-1534233.1	2105	ususgcc(Ahd)AfcUfUfGfcucucuugcaL96	A-1534234.1	2106	VPusGfscaaGfaGfAfgcaaGfuUfggcaasgsa	UCUUGCCAACUUGCUCUCUUGCC	3494
AD-798984.1	A-1529794.1	2107	asusgua(Uhd)AfuUfUfGfaccuagugaaL96	A-1529795.1	2108	VPusUfscacUfaGfGfucaaAfuAfuaca	GGAUGUAUAUUUGACCUAGUGAC	3495

						uscsc		
AD-800495.2	A-1532767.1	2109	csascag(Ghd)AfuUfGfUfaauuagucuaL96	A-1532768.1	2110	VPusAfsgacUfaAfUfuacaAfuCfcugugsasa	UUCACAGGAUUGUAAUUAGUCUU	3496
AD-801957.2	A-1535691.1	2111	gsasugu(Uhd)UfgAfCfAfgguucguguaL96	A-1535692.1	2112	VPusAfscacGfaAfCfcuguCfaAfacaucsusu	AAGAUGUUUGACAGGUUCGUGUG	3497
AD-801399.2	A-1534575.1	2113	usasgcu(Ghd)UfaGfAfCfaucuaguuuaL96	A-1534576.1	2114	VPusAfsaacUfaGfAfugucUfaCfagcuasasu	AUUAGCUGUAGACAUCUAGUUUU	3498
AD-801489.2	A-1534755.1	2115	usascac(Ahd)GfgUfAfGfaauguaguuaL96	A-1534756.1	2116	VPusAfsacuAfcAfUfucuaCfcUfguguasgsc	GCUACACAGGUAGAAUGUAGUUU	3499
AD-800974.2	A-1533725.1	2117	asgsucu(Chd)UfuAfAfAfcucuuuuguaL96	A-1533726.1	2118	VPusAfscaaAfaGfAfguuuAfaGfagacusasu	AUAGUCUCUUAAACUCUUUUGUC	3500
AD-800007.2	A-1531793.1	2119	asuscac(Ahd)AfcCfAfCfacuaaaacgaL96	A-1531794.1	2120	VPusCfsguuUfuAfGfugugGfuUfgugausgsg	CCAUCACAACCACACUAAAACGG	3501
AD-801679.2	A-1535135.1	2121	csasuuu(Ghd)UfcCfUfAfaucuacguaaL96	A-1535136.1	2122	VPusUfsacgUfaGfAfuuagGfaCfaaaugsusc	GACAUUUGUCCUAAUCUACGUAU	3502
AD-	A-	2123	csusgcc(Ahd)AfgUf	A-	2124	VPusAfscucUfaUf	UGCUGCCAAGUUAA	3503

798031.1	1527964.1		UfAfacauagaguaL96	1527965.1		GfuuaaCfuUfggcagscsa	CAUAGAGUC	
AD-801397.2	A-1534571.1	2125	asusuag(Chd)UfgUfAfGfacaucuaguaL96	A-1534572.1	2126	VPusAfscuaGfaUfGfucuaCfaGfcuaausgsc	GCAUUAGCUGUAGACAUCUAGUU	3504
AD-800975.2	A-1533727.1	2127	gsuscuc(Uhd)UfaAfAfCfucuuuugucaL96	A-1533728.1	2128	VPusGfsacaAfaAfGfaguuUfaAfgagacsusa	UAGUCUCUUAAACUCUUUUGUCA	3505
AD-801677.2	A-1535131.1	2129	gsascau(Uhd)UfgUfCfCfuaaucuacgaL96	A-1535132.1	2130	VPusCfsguaGfaUfUfaggaCfaAfaugucsusc	GAGACAUUUGUCCUAAUCUACGU	3506
AD-801723.2	A-1535223.1	2131	ususcuu(Uhd)AfuAfCfCfaucuuagguaL96	A-1535224.1	2132	VPusAfsccuAfaGfAfugguAfuAfaagaasusc	GAUUCUUUAUACCAUCUUAGGUU	3507
AD-801491.2	A-1534759.1	2133	csascag(Ghd)UfaGfAfAfuguaguuuuaL96	A-1534760.1	2134	VPusAfsaaaCfuAfCfauucUfaCfcugugsusa	UACACAGGUAGAAUGUAGUUUUA	3508
AD-802153.2	A-1536083.1	2135	asusgua(Ghd)AfuUfAfCfuguuuguacaL96	A-1536084.1	2136	VPusGfsuacAfaAfCfaguaAfuCfuacausgsg	CCAUGUAGAUUACUGUUUGUACU	3509
AD-801140.2	A-1534057.1	2137	uscsacu(Uhd)GfuAfUfAfcaaucccguaL96	A-1534058.1	2138	VPusAfscggGfaUfUfguauAfcAfaggasusg	CAUCACUUGUAUACAAUCCCGUG	3510

AD-801745.2	A-1535267.1	2139	asususca(Uhd)CfuUfAfGfgcuauuugaaL96	A-1535268.1	2140	VPusUfscaaAfuAfGfccuaAfgAfugaausgsa	UCAUUCAUCUUAGGCUAUUUGAA	3511
AD-801744.2	A-1535265.1	2141	csasuuc(Ahd)UfcUfUfAfggcuauuugaL96	A-1535266.1	2142	VPusCfsaaaUfaGfCfcuaaGfaUfgaaugsasa	UUCAUUCAUCUUAGGCUAUUUGA	3512
AD-802106.2	A-1535989.1	2143	asgsagc(Uhd)UfaUfUfAfaguauaagcaL96	A-1535990.1	2144	VPusGfscuuAfuAfCfuuaaUfaAfgcucususu	AAAGAGCUUAUUAAGUAUAAGCU	3513
AD-800384.2	A-1532545.1	2145	usgsaug(Ahd)UfuCfUfUfuaagaaucgaL96	A-1532546.1	2146	VPusCfsgauUfcUfUfaaagAfaUfcaucasgsu	ACUGAUGAUUCUUUAAGAAUCGU	3514
AD-796041.1	A-1524103.1	2147	csasaca(Ghd)AfuGfUfUfagaccgucuaL96	A-1524104.1	2148	VPusAfsgacGfgUfCfuaacAfuCfugugsasa	UUCAACAGAUGUUAGACCGUCUU	3515

Таблица 4B. Типовые не модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности SCN9A человека.

Столбец 1 указывает название дуплекса и цифра после точки в названии дуплекса означает только номер производственной партии. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 представляет не модифицированную последовательность смысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 представляет положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) смысловой цепи из столбца 4. Столбец 6 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 7 указывает D последовательности для последовательности из столбца 8. Столбец 8 представляет последовательность антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, без указания химической модификации. Столбец 9 указывает положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) комплементарное антисмысловой цепи из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5'-3')	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-796825.1	A-1525636.1	2149	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-1257916.1	2150	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAAAG	2529-2551
AD-795366.1	A-1522818.1	2151	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-1522819.1	2152	UGUGAAUUCUCCUACACAGAAGC	822-844
AD-797565.2	A-1527044.1	2153	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-1527045.1	2154	UACGUAAGGUUUGUUUCACAUAA	3298-3320
AD-795371.1	A-1522828.1	2155	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-1522829.1	2156	UGAAAAGUGAAUUCUCCUACACA	827-849
AD-797564.2	A-1527042.1	2157	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-1527043.1	2158	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAAU	3297-3319

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-795634.2	A-1523299.1	2159	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-1523300.1	2160	UAUUUCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-795913.1	A-1523849.1	2161	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-1523850.1	2162	UUCACUACGACAAAGAAGAUCAU	1433-1455
AD-796618.1	A-1525247.1	2163	GGCGUUGUAGUUCCUAUCUCA	2301-2321	A-1525248.1	2164	UGAGAUAGGAACUACAACGCCUU	2299-2321
AD-795914.1	A-1523851.1	2165	AUCUUCUUUGUCGUAGUGAUA	1436-1456	A-1523852.1	2166	UAUCACUACGACAAAGAAGAUCA	1434-1456
AD-795739.1	A-1523509.1	2167	UGGUUUCAGCACAGAUUCAGA	1243-1263	A-1523510.1	2168	UCUGAAUCUGUGCUGAAACCACA	1241-1263
AD-795305.1	A-1522697.1	2169	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-1522698.1	2170	UCAGUAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-797636.2	A-1527186.1	2171	AAGCAGAAGAUCUGAAUACUA	3375-3395	A-1527187.1	2172	UAGUAUUCAGAUCUUCUGCUUGU	3373-3395
AD-802471.2	A-1536717.1	2173	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-1536718.1	2174	UCAUGACAGUAGGAACACUUGAA	9102-9124
AD-796209.1	A-1524439.1	2175	AUGCUGAGAAAUUGUCGAAAA	1785-1805	A-1524440.1	2176	UUUUCGACAAUUUCUCAGCAUCU	1783-1805

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-799223.1	A-1530270.1	2177	AUGUUUCUAGCUGAUUUGAUA	5075-5095	A-1530271.1	2178	UAUCAAAUCAGCUAGAAACAUAC	5073-5095
AD-799938.1	A-1531655.1	2179	GAGAUGGAUUCUCUUCGUUCA	5861-5881	A-1531656.1	2180	UGAACGAAGAGAAUCCAUCUCCC	5859-5881
AD-797036.1	A-1526036.1	2181	UUGUGACUUUAAGUUUAGUGA	2742-2762	A-1526037.1	2182	UCACUAAACUUAAAGUCACAAUA	2740-2762
AD-795911.1	A-1523845.1	2183	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUA	1433-1453	A-1523846.1	2184	UACUACGACAAAGAAGAUCAUGU	1431-1453
AD-795132.1	A-1522351.1	2185	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-1522352.1	2186	UACGGAAGAUUGUUUUCCCUUUG	574-596
AD-796138.1	A-1524297.1	2187	CUUCUGAAACAUCCAAACUGA	1683-1703	A-1524298.1	2188	UCAGUUUGGAUGUUUCAGAAGAA	1681-1703
AD-796919.1	A-1525802.1	2189	UUGCUAUAGGAAAUUUGGUCA	2625-2645	A-1525803.1	2190	UGACCAAAUUUCCUAUAGCAAGU	2623-2645
AD-797034.1	A-1526032.1	2191	UAUUGUGACUUUAAGUUUAGA	2740-2760	A-1526033.1	2192	UCUAAACUUAAAGUCACAAUAAG	2738-2760
AD-795774.1	A-1523579.1	2193	UUGGCAGAAACCCUGAUUAUA	1296-1316	A-1523580.1	2194	UAUAAUCAGGGUUUCUGCCAAUU	1294-1316

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-795909.1	A-1523841.1	2195	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAA	1431-1451	A-1523842.1	2196	UUACGACAAAGAAGAUCAUGUAG	1429-1451
AD-802123.1	A-1536023.1	2197	AGCUUGAAGUAAAAUUAGACA	8687-8707	A-1536024.1	2198	UGUCUAAUUUUACUUCAAGCUUA	8685-8707
AD-798588.2	A-1529045.1	2199	UCCAAAUCGUUCCGAAUGUUA	4390-4410	A-1529046.1	2200	UAACAUUCGGAACGAUUUGGAAC	4388-4410
AD-796396.1	A-1524811.1	2201	AUCUGAGACUGAAUUUGCCGA	1993-2013	A-1524812.1	2202	UCGGCAAAUUCAGUCUCAGAUCC	1991-2013
AD-796619.1	A-1525249.1	2203	GCGUUGUAGUUCCUAUCUCCA	2302-2322	A-1525250.1	2204	UGGAGAUAGGAACUACAACGCCU	2300-2322
AD-801647.1	A-1535071.1	2205	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-1535072.1	2206	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8020-8042
AD-795304.1	A-1522695.1	2207	AUGUCGAGUACACUUUUACUA	759-779	A-1522696.1	2208	UAGUAAAAGUGUACUCGACAUUU	757-779
AD-802553.1	A-1536879.1	2209	UGAUAGUUACCUAGUUUGCAA	9226-9246	A-1536880.1	2210	UUGCAAACUAGGUAACUAUCAAA	9224-9246
AD-800819.1	A-1533415.1	2211	GACUUACCUUUAGAGUAUUGA	6944-6964	A-1533416.1	2212	UCAAUACUCUAAAGGUAAGUCUU	6942-6964

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-801263.1	A-1534303.1	2213	CUAAAUUAUGGAAGUAAUCUA	7468-7488	A-1534304.1	2214	UAGAUUACUUCCAUAAUUUAGGA	7466-7488
AD-798580.1	A-1529029.1	2215	AGUCAAGUUCCAAAUCGUUCA	4382-4402	A-1529030.1	2216	UGAACGAUUUGGAACUUGACUUG	4380-4402
AD-795912.1	A-1523847.1	2217	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	1434-1454	A-1523848.1	2218	UCACUACGACAAAGAAGAUCAUG	1432-1454
AD-802503.1	A-1536779.1	2219	GUUUGAACACAAAUCUUUCGA	9174-9194	A-1536780.1	2220	UCGAAAGAUUUGUGUUCAAACCU	9172-9194
AD-798584.2	A-1529037.1	2221	AAGUUCCAAAUCGUUCCGAAA	4386-4406	A-1529038.1	2222	UUUCGGAACGAUUUGGAACUUGA	4384-4406
AD-796827.1	A-1525638.1	2223	UGUAGAUCUUGCAAUUACCAA	2533-2553	A-1257918.1	2224	UUGGUAAUUGCAAGAUCUACAAA	2531-2553
AD-795910.1	A-1523843.1	2225	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-1523844.1	2226	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUA	1430-1452
AD-802552.1	A-1536877.1	2227	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-1536878.1	2228	UGCAAACUAGGUAACUAUCAAAA	9223-9245
AD-801304.1	A-1534385.1	2229	CACCUUCUCCUUAAAAUUCUA	7527-7547	A-1534386.1	2230	UAGAAUUUUAAGGAGAAGGUGAC	7525-7547

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5'-3')	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-800334.1	A-1532445.1	2231	CUGAUUUCCUAAGAAAGGUGA	6396-6416	A-1532446.1	2232	UCACCUUUCUUAGGAAAUCAGAG	6394-6416
AD-802946.1	A-1537662.1	2233	UGAGACUGACACAUUGUAAUA	9700-9720	A-1537663.1	2234	UAUUACAAUGUGUCAGUCUCAAG	9698-9720
AD-796087.1	A-1524195.1	2235	CUGAAUAUACAAGUAUUAGGA	1632-1652	A-1524196.1	2236	UCCUAAUACUUGUAUAUUCAGCC	1630-1652
AD-802625.2	A-1537023.1	2237	CAACCCAAAAUACUUAGCAUA	9298-9318	A-1537024.1	2238	UAUGCUAAGUAUUUUGGGUUGUG	9296-9318
AD-800966.1	A-1533709.1	2239	CUGAUAAUAGUCUCUUAAACA	7151-7171	A-1533710.1	2240	UGUUUAAGAGACUAUUAUCAGUA	7149-7171
AD-795920.1	A-1523863.1	2241	UUUGUCGUAGUGAUUUUCCUA	1442-1462	A-1523864.1	2242	UAGGAAAAUCACUACGACAAAGA	1440-1462
AD-796088.1	A-1524197.1	2243	UGAAUAUACAAGUAUUAGGAA	1633-1653	A-1524198.1	2244	UUCCUAAUACUUGUAUAUUCAGC	1631-1653
AD-799939.1	A-1531657.1	2245	AGAUGGAUUCUCUUCGUUCAA	5862-5882	A-1531658.1	2246	UUGAACGAAGAGAAUCCAUCUCC	5860-5882
AD-802853.2	A-1537477.1	2247	AAUAUCAUAAAGCUGUUUACA	9589-9609	A-1537478.1	2248	UGUAAACAGCUUUAUGAUAUUCA	9587-9609

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-801724.1	A-1535225.1	2249	UCUUUAUACCAUCUUAGGUUA	8099-8119	A-1535226.1	2250	UAACCUAAGAUGGUAUAAAGAAU	8097-8119
AD-797699.1	A-1527312.1	2251	GCAAAGGUCACAAUUUCCUCA	3438-3458	A-1527313.1	2252	UGAGGAAAUUGUGACCUUUGCUC	3436-3458
AD-796304.1	A-1524627.1	2253	AGUCACCACUCAGCAUUCGUA	1899-1919	A-1524628.1	2254	UACGAAUGCUGAGUGGUGACUGA	1897-1919
AD-796920.1	A-1525804.1	2255	UGCUAUAGGAAAUUUGGUCUA	2626-2646	A-1525805.1	2256	UAGACCAAAUUUCCUAUAGCAAG	2624-2646
AD-800110.1	A-1531997.1	2257	GACAGAGAUGAUGAUUUACUA	6059-6079	A-1531998.1	2258	UAGUAAAUCAUCAUCUCUGUCUC	6057-6079
AD-798579.1	A-1529027.1	2259	AAGUCAAGUUCCAAAUCGUUA	4381-4401	A-1529028.1	2260	UAACGAUUUGGAACUUGACUUGC	4379-4401
AD-795841.1	A-1523713.1	2261	UAGGCUAAUGACCCAAGAUUA	1363-1383	A-1523714.1	2262	UAAUCUUGGGUCAUUAGCCUAAA	1361-1383
AD-802105.2	A-1535987.1	2263	AAGAGCUUAUUAAGUAUAAGA	8669-8689	A-1535988.1	2264	UCUUAUACUUAAUAAGCUCUUUC	8667-8689
AD-799594.1	A-1531002.1	2265	UGGAAUAUUCUACUUUGUUAA	5503-5523	A-1531003.1	2266	UUAACAAAGUAGAAUAUUCCAAC	5501-5523

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-800661.1	A-1533099.1	2267	AUGUACAGAGGUUAUUCUAUA	6778-6798	A-1533100.1	2268	UAUAGAAUAACCUCUGUACAUUG	6776-6798
AD-800400.1	A-1532577.1	2269	AUCGUAAGAGAACUCUGUAGA	6462-6482	A-1532578.1	2270	UCUACAGAGUUCUCUUACGAUUC	6460-6482
AD-799587.1	A-1530988.1	2271	CAUCUGUUGGAAUAUUCUACA	5496-5516	A-1530989.1	2272	UGUAGAAUAUUCCAACAGAUGGG	5494-5516
AD-796936.1	A-1525836.1	2273	GUCUUUACUGGAAUCUUUGCA	2642-2662	A-1525837.1	2274	UGCAAAGAUUCCAGUAAAGACCA	2640-2662
AD-802014.1	A-1535805.1	2275	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	8498-8518	A-1535806.1	2276	UGCUAAGAAGAAAUUGUGUUGUU	8496-8518
AD-799942.1	A-1531663.1	2277	UGGAUUCUCUUCGUUCACAGA	5865-5885	A-1531664.1	2278	UCUGUGAACGAAGAGAAUCCAUC	5863-5885
AD-799221.1	A-1530266.1	2279	GUAUGUUUCUAGCUGAUUUGA	5073-5093	A-1530267.1	2280	UCAAAUCAGCUAGAAACAUACCU	5071-5093
AD-801062.1	A-1533901.1	2281	CCUUCCUGAUAUGCAGUUAGA	7247-7267	A-1533902.1	2282	UCUAACUGCAUAUCAGGAAGGAU	7245-7267
AD-799937.1	A-1531653.1	2283	GGAGAUGGAUUCUCUUCGUUA	5860-5880	A-1531654.1	2284	UAACGAAGAGAAUCCAUCUCCCC	5858-5880

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-800461.1	A-1532699.1	2285	GUAGAAAACUUUUACAUCUGA	6547-6567	A-1532700.1	2286	UCAGAUGUAAAAGUUUUCUACAU	6545-6567
AD-800058.1	A-1531895.1	2287	AGCGUGCUUAUAGACGUUACA	5988-6008	A-1531896.1	2288	UGUAACGUCUAUAAGCACGCUGA	5986-6008
AD-799225.1	A-1530274.1	2289	GUUUCUAGCUGAUUUGAUUGA	5077-5097	A-1530275.1	2290	UCAAUCAAAUCAGCUAGAAACAU	5075-5097
AD-800956.1	A-1533689.1	2291	GCCCAAAAUACUGAUAAUAGA	7141-7161	A-1533690.1	2292	UCUAUUAUCAGUAUUUUGGGCAG	7139-7161
AD-801681.2	A-1535139.1	2293	UUUGUCCUAAUCUACGUAUAA	8056-8076	A-1535140.1	2294	UUAUACGUAGAUUAGGACAAAUG	8054-8076
AD-802206.2	A-1536189.1	2295	UAAUCGCUGAACUUAUUACAA	8787-8807	A-1536190.1	2296	UUGUAAUAAGUUCAGCGAUUAUA	8785-8807
AD-801883.2	A-1535543.1	2297	UUUGAAUUCAAUCUACCGUUA	8327-8347	A-1535544.1	2298	UAACGGUAGAUUGAAUUCAAAUU	8325-8347
AD-800273.2	A-1532323.1	2299	CUCUUUUGAGGAAGUCUAUGA	6326-6346	A-1532324.1	2300	UCAUAGACUUCCUCAAAAGAGUU	6324-6346
AD-799231.2	A-1530286.1	2301	AGCUGAUUUGAUUGAAACGUA	5083-5103	A-1530287.1	2302	UACGUUUCAAUCAAAUCAGCUAG	5081-5103

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-801725.1	A-1535227.1	2303	CUUUAUACCAUCUUAGGUUCA	8100-8120	A-1535228.1	2304	UGAACCUAAGAUGGUAUAAAGAA	8098-8120
AD-794914.1	A-1521918.1	2305	UUGCAAGCCUCUUAUGUGAGA	243-263	A-1521919.1	2306	UCUCACAUAAGAGGCUUGCAACC	241-263
AD-801132.1	A-1534041.1	2307	UUAUUGCAUCACUUGUAUACA	7317-7337	A-1534042.1	2308	UGUAUACAAGUGAUGCAAUAAAU	7315-7337
AD-800492.2	A-1532761.1	2309	UUUCACAGGAUUGUAAUUAGA	6578-6598	A-1532762.1	2310	UCUAAUUACAAUCCUGUGAAAAG	6576-6598
AD-800490.1	A-1532757.1	2311	CUUUUCACAGGAUUGUAAUUA	6576-6596	A-1532758.1	2312	UAAUUACAAUCCUGUGAAAAGAU	6574-6596
AD-800414.2	A-1532605.1	2313	CUGUAGGAAUUAUUGAUUAUA	6476-6496	A-1532606.1	2314	UAUAAUCAAUAAUUCCUACAGAG	6474-6496
AD-801064.1	A-1533905.1	2315	UUCCUGAUAUGCAGUUAGUUA	7249-7269	A-1533906.1	2316	UAACUAACUGCAUAUCAGGAAGG	7247-7269
AD-798577.1	A-1529023.1	2317	GCAAGUCAAGUUCCAAAUCGA	4379-4399	A-1529024.1	2318	UCGAUUUGGAACUUGACUUGCAG	4377-4399
AD-799959.1	A-1531697.1	2319	GGAAGAAAGGUUCAUGUCUGA	5887-5907	A-1531698.1	2320	UCAGACAUGAACCUUUCUUCCAU	5885-5907

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-801708.2	A-1535193.1	2321	AUCUAGGGCUAAAGAUUCUUA	8083-8103	A-1535194.1	2322	UAAGAAUCUUUAGCCCUAGAUUG	8081-8103
AD-799230.2	A-1530284.1	2323	UAGCUGAUUUGAUUGAAACGA	5082-5102	A-1530285.1	2324	UCGUUUCAAUCAAAUCAGCUAGA	5080-5102
AD-801063.1	A-1533903.1	2325	CUUCCUGAUAUGCAGUUAGUA	7248-7268	A-1533904.1	2326	UACUAACUGCAUAUCAGGAAGGA	7246-7268
AD-800382.2	A-1532541.1	2327	ACUGAUGAUUCUUUAAGAAUA	6444-6464	A-1532542.1	2328	UAUUCUUAAAGAAUCAUCAGUGC	6442-6464
AD-800069.1	A-1531917.1	2329	AGACGUUACCGCUUAAGGCAA	5999-6019	A-1531918.1	2330	UUGCCUUAAGCGGUAACGUCUAU	5997-6019
AD-796318.1	A-1524655.1	2331	UCGUGGCUCCUUGUUUUCUGA	1915-1935	A-1524656.1	2332	UCAGAAAACAAGGAGCCACGAAU	1913-1935
AD-800849.2	A-1533475.1	2333	CCUUUCUUCUUUCAUAUCCCA	6974-6994	A-1533476.1	2334	UGGGAUAUGAAAGAAGAAAGGCU	6972-6994
AD-800487.1	A-1532751.1	2335	CAUCUUUUCACAGGAUUGUAA	6573-6593	A-1532752.1	2336	UUACAAUCCUGUGAAAAGAUGAC	6571-6593
AD-801835.1	A-1535447.1	2337	CUGUUGGAAAUAGGUUUUGAA	8222-8242	A-1535448.1	2338	UUCAAAACCUAUUUCCAACAGGC	8220-8242

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-799936.1	A-1531651.1	2339	GGGAGAUGGAUUCUCUUCGUA	5859-5879	A-1531652.1	2340	UACGAAGAGAAUCCAUCUCCCCA	5857-5879
AD-801884.2	A-1535545.1	2341	UUGAAUUCAAUCUACCGUUAA	8328-8348	A-1535546.1	2342	UUAACGGUAGAUUGAAUUCAAAU	8326-8348
AD-801747.2	A-1535271.1	2343	UCAUCUUAGGCUAUUUGAACA	8122-8142	A-1535272.1	2344	UGUUCAAAUAGCCUAAGAUGAAU	8120-8142
AD-800387.2	A-1532551.1	2345	UGAUUCUUUAAGAAUCGUAAA	6449-6469	A-1532552.1	2346	UUUACGAUUCUUAAAGAAUCAUC	6447-6469
AD-800606.2	A-1532989.1	2347	GUAAUGGACAUUAGUUAUGAA	6714-6734	A-1532990.1	2348	UUCAUAACUAAUGUCCAUUACUU	6712-6734
AD-802945.2	A-1537660.1	2349	UUGAGACUGACACAUUGUAAA	9699-9719	A-1537661.1	2350	UUUACAAUGUGUCAGUCUCAAGU	9697-9719
AD-801886.2	A-1535549.1	2351	GAAUUCAAUCUACCGUUAUUA	8330-8350	A-1535550.1	2352	UAAUAACGGUAGAUUGAAUUCAA	8328-8350
AD-800386.2	A-1532549.1	2353	AUGAUUCUUUAAGAAUCGUAA	6448-6468	A-1532550.1	2354	UUACGAUUCUUAAAGAAUCAUCA	6446-6468
AD-801832.1	A-1535441.1	2355	AGCCUGUUGGAAAUAGGUUUA	8219-8239	A-1535442.1	2356	UAAACCUAUUUCCAACAGGCUUG	8217-8239

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5'-3')	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-800060.1	A-1531899.1	2357	CGUGCUUAUAGACGUUACCGA	5990-6010	A-1531900.1	2358	UCGGUAACGUCUAUAAGCACGCU	5988-6010
AD-798332.1	A-1528540.1	2359	UUUAGUGGCAAACACUCUUGA	4114-4134	A-1528541.1	2360	UCAAGAGUGUUUGCCACUAAAGU	4112-4134
AD-802141.2	A-1536059.1	2361	ACCUCUCUUUCCAUGUAGAUA	8705-8725	A-1536060.1	2362	UAUCUACAUGGAAAGAGAGGUCU	8703-8725
AD-801251.1	A-1534279.1	2363	CAACUUACUUUCCUAAAUUAA	7456-7476	A-1534280.1	2364	UUAAUUUAGGAAAGUAAGUUGGU	7454-7476
AD-797963.1	A-1527829.1	2365	GCUGAACCUAUGAAUUCCGAA	3725-3745	A-1527830.1	2366	UUCGGAAUUCAUAGGUUCAGCCU	3723-3745
AD-800297.2	A-1532371.1	2367	UAUCAAAAUAUUCUCGAAGGA	6359-6379	A-1532372.1	2368	UCCUUCGAGAAUAUUUUGAUAAA	6357-6379
AD-801658.2	A-1535093.1	2369	ACAUCCGUUAUUACUUUGAGA	8033-8053	A-1535094.1	2370	UCUCAAAGUAAUAACGGAUGUUG	8031-8053
AD-801676.2	A-1535129.1	2371	AGACAUUUGUCCUAAUCUACA	8051-8071	A-1535130.1	2372	UGUAGAUUAGGACAAAUGUCUCA	8049-8071
AD-799683.1	A-1531160.1	2373	UGCCACUGAAGAAAGUACUGA	5593-5613	A-1531161.1	2374	UCAGUACUUUCUUCAGUGGCAAC	5591-5613

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-800486.1	A-1532749.1	2375	UCAUCUUUUCACAGGAUUGUA	6572-6592	A-1532750.1	2376	UACAAUCCUGUGAAAAGAUGACA	6570-6592
AD-798672.1	A-1529207.1	2377	CGGACUUGGUUACCUAUCUCA	4474-4494	A-1529208.1	2378	UGAGAUAGGUAACCAAGUCCGAC	4472-4494
AD-802145.2	A-1536067.1	2379	CUCUUUCCAUGUAGAUUACUA	8709-8729	A-1536068.1	2380	UAGUAAUCUACAUGGAAAGAGAG	8707-8729
AD-801540.2	A-1534857.1	2381	ACAACUUUCACUAAUUUGCUA	7834-7854	A-1534858.1	2382	UAGCAAAUUAGUGAAAGUUGUUU	7832-7854
AD-801654.2	A-1535085.1	2383	UACAACAUCCGUUAUUACUUA	8029-8049	A-1535086.1	2384	UAAGUAAUAACGGAUGUUGUAAA	8027-8049
AD-798667.1	A-1529197.1	2385	AAUGUCGGACUUGGUUACCUA	4469-4489	A-1529198.1	2386	UAGGUAACCAAGUCCGACAUUAU	4467-4489
AD-801655.2	A-1535087.1	2387	ACAACAUCCGUUAUUACUUUA	8030-8050	A-1535088.1	2388	UAAAGUAAUAACGGAUGUUGUAA	8028-8050
AD-795826.1	A-1523683.1	2389	CUUCUUAGCCUUGUUUAGGCA	1348-1368	A-1523684.1	2390	UGCCUAAACAAGGCUAAGAAGGC	1346-1368
AD-801490.2	A-1534757.1	2391	ACACAGGUAGAAUGUAGUUUA	7770-7790	A-1534758.1	2392	UAAACUACAUUCUACCUGUGUAG	7768-7790

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-797964.1	A-1527831.1	2393	CUGAACCUAUGAAUUCCGAUA	3726-3746	A-1527832.1	2394	UAUCGGAAUUCAUAGGUUCAGCC	3724-3746
AD-800389.2	A-1532555.1	2395	AUUCUUUAAGAAUCGUAAGAA	6451-6471	A-1532556.1	2396	UUCUUACGAUUCUUAAAGAAUCA	6449-6471
AD-800388.2	A-1532553.1	2397	GAUUCUUUAAGAAUCGUAAGA	6450-6470	A-1532554.1	2398	UCUUACGAUUCUUAAAGAAUCAU	6448-6470
AD-802070.2	A-1535917.1	2399	GUUUCAGGAAUGUCUACUUGA	8614-8634	A-1535918.1	2400	UCAAGUAGACAUUCCUGAAACAA	8612-8634
AD-801601.2	A-1534979.1	2401	UAUAGAAACAAAGAUUUAUGA	7958-7978	A-1534980.1	2402	UCAUAAAUCUUUGUUUCUAUAGG	7956-7978
AD-801653.1	A-1535083.1	2403	UUACAACAUCCGUUAUUACUA	8028-8048	A-1535084.1	2404	UAGUAAUAACGGAUGUUGUAAAA	8026-8048
AD-802071.2	A-1535919.1	2405	UUUCAGGAAUGUCUACUUGUA	8615-8635	A-1535920.1	2406	UACAAGUAGACAUUCCUGAAACA	8613-8635
AD-800968.2	A-1533713.1	2407	GAUAAUAGUCUCUUAAACUCA	7153-7173	A-1533714.1	2408	UGAGUUUAAGAGACUAUUAUCAG	7151-7173
AD-800667.2	A-1533111.1	2409	AGAGGUUAUUCUAUAUUUUGA	6784-6804	A-1533112.1	2410	UCAAAAUAUAGAAUAACCUCUGU	6782-6804

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-800008.2	A-1531795.1	2411	UCACAACCACACUAAAACGGA	5937-5957	A-1531796.1	2412	UCCGUUUUAGUGUGGUUGUGAUG	5935-5957
AD-802016.2	A-1535809.1	2413	ACACAAUUUCUUCUUAGCAUA	8500-8520	A-1535810.1	2414	UAUGCUAAGAAGAAAUUGUGUUG	8498-8520
AD-799549.1	A-1530912.1	2415	UCAUCCUGGAAGUUCAGUUGA	5458-5478	A-1530913.1	2416	UCAACUGAACUUCCAGGAUGAAC	5456-5478
AD-800706.2	A-1533189.1	2417	UUGCAUCAGAACCAAUUUAUA	6826-6846	A-1533190.1	2418	UAUAAAUUGGUUCUGAUGCAAUG	6824-6846
AD-801746.2	A-1535269.1	2419	UUCAUCUUAGGCUAUUUGAAA	8121-8141	A-1535270.1	2420	UUUCAAAUAGCCUAAGAUGAAUG	8119-8141
AD-801721.2	A-1535219.1	2421	GAUUCUUUAUACCAUCUUAGA	8096-8116	A-1535220.1	2422	UCUAAGAUGGUAUAAAGAAUCUU	8094-8116
AD-802205.2	A-1536187.1	2423	AUAAUCGCUGAACUUAUUACA	8786-8806	A-1536188.1	2424	UGUAAUAAGUUCAGCGAUUAUAA	8784-8806
AD-801680.2	A-1535137.1	2425	AUUUGUCCUAAUCUACGUAUA	8055-8075	A-1535138.1	2426	UAUACGUAGAUUAGGACAAAUGU	8053-8075
AD-800470.1	A-1532717.1	2427	UUUUACAUCUGCCUUGUCAUA	6556-6576	A-1532718.1	2428	UAUGACAAGGCAGAUGUAAAAGU	6554-6576

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-801678.2	A-1535133.1	2429	ACAUUUGUCCUAAUCUACGUA	8053-8073	A-1535134.1	2430	UACGUAGAUUAGGACAAAUGUCU	8051-8073
AD-801022.2	A-1533821.1	2431	UGUUUAGUCAUCCUUUCGCUA	7207-7227	A-1533822.1	2432	UAGCGAAAGGAUGACUAAACAAU	7205-7227
AD-801309.2	A-1534395.1	2433	UCUCCUUAAAAUUCUAUGAUA	7532-7552	A-1534396.1	2434	UAUCAUAGAAUUUUAAGGAGAAG	7530-7552
AD-800496.2	A-1532769.1	2435	ACAGGAUUGUAAUUAGUCUUA	6582-6602	A-1532770.1	2436	UAAGACUAAUUACAAUCCUGUGA	6580-6602
AD-801738.2	A-1535253.1	2437	UAGGUUCAUUCAUCUUAGGCA	8113-8133	A-1535254.1	2438	UGCCUAAGAUGAAUGAACCUAAG	8111-8133
AD-801539.2	A-1534855.1	2439	AACAACUUUCACUAAUUUGCA	7833-7853	A-1534856.1	2440	UGCAAAUUAGUGAAAGUUGUUUU	7831-7853
AD-799010.2	A-1529846.1	2441	AAGCCUUUGAUAUUAGUAUCA	4842-4862	A-1529847.1	2442	UGAUACUAAUAUCAAAGGCUUGA	4840-4862
AD-800850.2	A-1533477.1	2443	CUUUCUUCUUUCAUAUCCCUA	6975-6995	A-1533478.1	2444	UAGGGAUAUGAAAGAAGAAAGGC	6973-6995
AD-800494.2	A-1532765.1	2445	UCACAGGAUUGUAAUUAGUCA	6580-6600	A-1532766.1	2446	UGACUAAUUACAAUCCUGUGAAA	6578-6600

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-798614.1	A-1529091.1	2447	UUGCCCUUAUGAAUGUUAGUA	4410-4430	A-1529092.1	2448	UACUAACAUUCAUAAGGGCAAAA	4408-4430
AD-800709.2	A-1533195.1	2449	CAUCAGAACCAAUUUAUAUGA	6829-6849	A-1533196.1	2450	UCAUAUAAAUUGGUUCUGAUGCA	6827-6849
AD-801888.2	A-1535553.1	2451	AUUCAAUCUACCGUUAUUUCA	8332-8352	A-1535554.1	2452	UGAAAUAACGGUAGAUUGAAUUC	8330-8352
AD-801035.2	A-1533847.1	2453	UUUCGCUGUAAGCAAAGUUGA	7220-7240	A-1533848.1	2454	UCAACUUUGCUUACAGCGAAAGG	7218-7240
AD-801020.2	A-1533817.1	2455	AUUGUUUAGUCAUCCUUUCGA	7205-7225	A-1533818.1	2456	UCGAAAGGAUGACUAAACAAUAC	7203-7225
AD-801675.2	A-1535127.1	2457	GAGACAUUUGUCCUAAUCUAA	8050-8070	A-1535128.1	2458	UUAGAUUAGGACAAAUGUCUCAA	8048-8070
AD-801228.2	A-1534233.1	2459	UUGCCAACUUGCUCUCUUGCA	7433-7453	A-1534234.1	2460	UGCAAGAGAGCAAGUUGGCAAGA	7431-7453
AD-798984.1	A-1529794.1	2461	AUGUAUAUUUGACCUAGUGAA	4816-4836	A-1529795.1	2462	UUCACUAGGUCAAAUAUACAUCC	4814-4836
AD-800495.2	A-1532767.1	2463	CACAGGAUUGUAAUUAGUCUA	6581-6601	A-1532768.1	2464	UAGACUAAUUACAAUCCUGUGAA	6579-6601

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-801957.2	A-1535691.1	2465	GAUGUUUGACAGGUUCGUGUA	8404-8424	A-1535692.1	2466	UACACGAACCUGUCAAACAUCUU	8402-8424
AD-801399.2	A-1534575.1	2467	UAGCUGUAGACAUCUAGUUUA	7625-7645	A-1534576.1	2468	UAAACUAGAUGUCUACAGCUAAU	7623-7645
AD-801489.2	A-1534755.1	2469	UACACAGGUAGAAUGUAGUUA	7769-7789	A-1534756.1	2470	UAACUACAUUCUACCUGUGUAGC	7767-7789
AD-800974.2	A-1533725.1	2471	AGUCUCUUAAACUCUUUUGUA	7159-7179	A-1533726.1	2472	UACAAAAGAGUUUAAGAGACUAU	7157-7179
AD-800007.2	A-1531793.1	2473	AUCACAACCACACUAAAACGA	5936-5956	A-1531794.1	2474	UCGUUUUAGUGUGGUUGUGAUGG	5934-5956
AD-801679.2	A-1535135.1	2475	CAUUUGUCCUAAUCUACGUAA	8054-8074	A-1535136.1	2476	UUACGUAGAUUAGGACAAAUGUC	8052-8074
AD-798031.1	A-1527964.1	2477	CUGCCAAGUUAACAUAGAGUA	3793-3813	A-1527965.1	2478	UACUCUAUGUUAACUUGGCAGCA	3791-3813
AD-801397.2	A-1534571.1	2479	AUUAGCUGUAGACAUCUAGUA	7623-7643	A-1534572.1	2480	UACUAGAUGUCUACAGCUAAUGC	7621-7643
AD-800975.2	A-1533727.1	2481	GUCUCUUAAACUCUUUUGUCA	7160-7180	A-1533728.1	2482	UGACAAAAGAGUUUAAGAGACUA	7158-7180

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-801677.2	A-1535131.1	2483	GACAUUUGUCCUAAUCUACGA	8052-8072	A-1535132.1	2484	UCGUAGAUUAGGACAAAUGUCUC	8050-8072
AD-801723.2	A-1535223.1	2485	UUCUUUAUACCAUCUUAGGUA	8098-8118	A-1535224.1	2486	UACCUAAGAUGGUAUAAAGAAUC	8096-8118
AD-801491.2	A-1534759.1	2487	CACAGGUAGAAUGUAGUUUUA	7771-7791	A-1534760.1	2488	UAAAACUACAUUCUACCUGUGUA	7769-7791
AD-802153.2	A-1536083.1	2489	AUGUAGAUUACUGUUUGUACA	8717-8737	A-1536084.1	2490	UGUACAAACAGUAAUCUACAUGG	8715-8737
AD-801140.2	A-1534057.1	2491	UCACUUGUAUACAAUCCCGUA	7325-7345	A-1534058.1	2492	UACGGGAUUGUAUACAAGUGAUG	7323-7345
AD-801745.2	A-1535267.1	2493	AUUCAUCUUAGGCUAUUUGAA	8120-8140	A-1535268.1	2494	UUCAAAUAGCCUAAGAUGAAUGA	8118-8140
AD-801744.2	A-1535265.1	2495	CAUUCAUCUUAGGCUAUUUGA	8119-8139	A-1535266.1	2496	UCAAAUAGCCUAAGAUGAAUGAA	8117-8139
AD-802106.2	A-1535989.1	2497	AGAGCUUAUUAAGUAUAAGCA	8670-8690	A-1535990.1	2498	UGCUUAUACUUAAUAAGCUCUUU	8668-8690
AD-800384.2	A-1532545.1	2499	UGAUGAUUCUUUAAGAAUCGA	6446-6466	A-1532546.1	2500	UCGAUUCUUAAAGAAUCAUCAGU	6444-6466

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-796041.1	A-1524103.1	2501	CAACAGAUGUUAGACCGUCUA	1568-1588	A-1524104.1	2502	UAGACGGUCUAACAUCUGUUGAA	1566-1588

Таблица 5A. Типовые модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности киРНК SCN9A человека

Столбец 1 указывает название дуплекса и цифра после точки в названии дуплекса означает только номер производственной партии. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 указывает модифицированную последовательность, подходящую для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 6 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 7. Столбец 7 представляет последовательность модифицированной антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, например, дуплексе, содержащем смысловую последовательность в том же ряду таблицы. Столбец 8 указывает положение в мРНК-мишени (NM_002977.3) которое комплементарно антисмысловой цепи из столбца 7. Столбец 9 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Последовательность мРНК-мишени в NM_002977.3	SEQ ID NO: (мРНК-мишень)
AD-961208.1	A-1812652.1	2503	ususgug(Ahd)cudTudAaguuuagugaL96	A-1812653.1	2593	VPusdCsacdTadAacudAadAgdTcacaasusa	UAUUGUGACUUUAAGUUUAGUGG	3516
AD-961207.1	A-1812650.1	2504	usasuug(Uhd)gadCudTuaaguuuagaL96	A-1812651.1	2594	VPusdCsuadAadCuuaadAgdTcdAcaauasasg	CUUAUUGUGACUUUAAGUUUAGU	3517
AD-1010662.1	A-1851786.1	2505	ususcug(Uhd)gudAgdGagaauucacaL96	A-1875200.1	2595	VPusdGsugdAadTucucdCudAcdAcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	3518
AD-961188.1	A-1812612.1	2506	csasuga(Uhd)cudTcdTuugucguagaL96	A-1812613.1	2596	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusa	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	3519
AD-	A-	2507	usgsuag(Ghd)agdAa	A-	2597	VPusdGsaadAadGuga	UGUGUAGGAGAAU	3520

1010663.1	1851796.1		dTucacuuuucaL96	1875201.1		adTudCudCcuacascsa	UCACUUUUCU	
AD-1010661.1	A-1851664.1	2508	usgsucg(Ahd)gudAcdAcuuuuacugaL96	A-1875199.1	2598	VPusdCsagdTadAaagudGudAcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	3521
AD-961189.1	A-1812614.1	2509	asusgau(Chd)uudCudTugucguaguaL96	A-1812615.1	2599	VPusdAscudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUG	3522
AD-1010671.1	A-1853827.1	2510	asuscug(Ahd)gadCudGaauuugccgaL96	A-1875209.1	2600	VPusdCsggdCadAauucdAgdTcdTcagauscsc	GGAUCUGAGACUGAAUUUGCCGA	3523
AD-961190.1	A-1812616.1	2511	usgsauc(Uhd)ucdTudTgucguagugaL96	A-1812617.1	2601	VPusdCsacdTadCgacadAadGadAgaucasusg	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	3524
AD-961179.1	A-1812594.1	2512	asasggg(Ahd)aadAcdAaucuuccguaL96	A-1812595.1	2602	VPusdAscgdGadAgauudGudTudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	3525
AD-961342.1	A-1812920.1	2513	asgscuu(Ghd)aadGudAaaauuagacaL96	A-1812921.1	2603	VPusdGsucdTadAuuuudAcdTudCaagcususa	UAAGCUUGAAGUAAAAUUAGACC	3526
AD-1010673.1	A-1854804.1	2514	usgscua(Uhd)agdGadAauuuggucuaL96	A-1875211.1	2604	VPusdAsgadCcdAaauudTcdCudAuagcasasg	CUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCUU	3527
AD-961192.1	A-1812620.1	2515	asuscuu(Chd)uudTgdTcguagugauaL96	A-1812621.1	2605	VPusdAsucdAcdTacgadCadAadGaagauscsa	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAUU	3528
AD-961191.1	A-1812618.1	2516	gsasucu(Uhd)cudTudGucguagugaaL96	A-1812619.1	2606	VPusdTscadCudAcgacdAadAgdAagaucsas	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	3529

						u		
AD-1010693.1	A-1863139.1	2517	ususauu(Ghd)cadTcdAcuuguauacaL96	A-1875231.1	2607	VPusdGsuadTadCaagudGadTgdCaauaasasu	AUUUAUUGCAUCACUUGUAUACA	3530
AD-961334.1	A-1812904.1	2518	csasaca(Chd)aadTudTcuucuuagcaL96	A-1812905.1	2608	VPusdGscudAadGaagadAadTudGuguugsusu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	3531
AD-1010697.1	A-1864516.1	2519	csusguu(Ghd)gadAadTagguuuugaaL96	A-1875235.1	2609	VPusdTscadAadAccuadTudTcdCaacagsgsc	GCCUGUUGGAAAUAGGUUUUGAU	3532
AD-961203.1	A-1812642.1	2520	ususugu(Ahd)gadTcdTugcaauuacaL96	A-1812643.1	2610	VPusdGsuadAudTgcaadGadTcdTacaaasasg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	3533
AD-1010664.1	A-1852529.1	2521	usgsguu(Uhd)cadGcdAcagauucagaL96	A-1875202.1	2611	VPusdCsugdAadTcugudGcdTgdAaaccascsa	UGUGGUUUCAGCACAGAUUCAGG	3534
AD-1010698.1	A-1865925.1	2522	ususgau(Ahd)gudTadCcuaguuugcaL96	A-1875236.1	2612	VPusdGscadAadCuaggdTadAcdTaucaasasa	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	3535
AD-961187.1	A-1812610.1	2523	ascsaug(Ahd)ucdTudCuuugucguaaL96	A-1812611.1	2613	VPusdTsacdGadCaaagdAadGadTcaugusasg	CUACAUGAUCUUCUUUGUCGUAG	3536
AD-961350.1	A-1812936.1	2524	gsusuug(Ahd)acdAcdAaaucuuucgaL96	A-1812937.1	2614	VPusdCsgadAadGauudGudGudTcaaacscsu	AGGUUUGAACACAAAUCUUUCGG	3537
AD-1010700.1	A-1866708.1	2525	usgsaga(Chd)ugdAcdAcauuguaauaL96	A-1875238.1	2615	VPusdAsuudAcdAaugudGudCadGucucasasg	CUUGAGACUGACACAUUGUAAUA	3538

AD-961182.1	A-1812600.1	2526	asusguc(Ghd)agdTadCacuuuuacuaL96	A-1812601.1	2616	VPusdAsgudAadAagugdTadCudCgacaususu	AAAUGUCGAGUACACUUUUACUG	3539
AD-1010699.1	A-1865927.1	2527	usgsaua(Ghd)uudAcdCuaguuugcaaL96	A-1875237.1	2617	VPusdTsgcdAadAcuagdGudAadCuaucasasa	UUUGAUAGUUACCUAGUUUGCAA	3540
AD-1010696.1	A-1864159.1	2528	usasuau(Uhd)uudAcdAacauccguuaL96	A-1875234.1	2618	VPusdAsacdGgdAuguudGudAadAauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	3541
AD-961321.1	A-1812878.1	2529	csusuua(Uhd)acdCadTcuuagguucaL96	A-1812879.1	2619	VPusdGsaadCcdTaagadTgdGudAuaaagsasa	UUCUUUAUACCAUCUUAGGUUCA	3542
AD-961279.1	A-1812794.1	2530	asusgua(Chd)agdAgdGuuauucuauaL96	A-1812795.1	2620	VPusdAsuadGadAuaacdCudCudGuacaususg	CAAUGUACAGAGGUUAUUCUAUA	3543
AD-1010672.1	A-1854206.1	2531	gscsguu(Ghd)uadGudTccuaucuccaL96	A-1875210.1	2621	VPusdGsgadGadTaggadAcdTadCaacgcscsu	AGGCGUUGUAGUUCCUAUCUCCU	3544
AD-961226.1	A-1812688.1	2532	asasguc(Ahd)agdTudCcaaaucguuaL96	A-1812689.1	2622	VPusdAsacdGadTuuggdAadCudTgacuusgsc	GCAAGUCAAGUUCCAAAUCGUUC	3545
AD-961225.1	A-1812686.1	2533	gscsaag(Uhd)cadAgdTuccaaaucgaL96	A-1812687.1	2623	VPusdCsgadTudTggaadCudTgdAcuugcsasg	CUGCAAGUCAAGUUCCAAAUCGU	3546
AD-	A-	2534	ususggc(Ahd)gadAa	A-	2624	VPusdAsuadAudCag	AAUUGGCAGAAAC	3547

1010665.1	1852599.1		dCccugauuauaL96	1875203.1		ggdTudTcdTgccaasusu	CCUGAUUAUG	
AD-961259.1	A-1812754.1	2535	csusgau(Uhd)ucdCudAagaaaggugaL96	A-1812755.1	2625	VPusdCsacdCudTucuudAgdGadAaucagsasg	CUCUGAUUUCCUAAGAAAGGUGG	3548
AD-961201.1	A-1812638.1	2536	uscsgug(Ghd)cudCcdTuguuuucugaL96	A-1812639.1	2626	VPusdCsagdAadAacaadGgdAgdCcacgasasu	AUUCGUGGCUCCUUGUUUUCUGC	3549
AD-1010674.1	A-1854836.1	2537	gsuscuu(Uhd)acdTgdGaaucuuugcaL96	A-1875212.1	2627	VPusdGscadAadGauucdCadGudAaagacscsa	UGGUCUUUACUGGAAUCUUUGCA	3550
AD-1010670.1	A-1853318.1	2538	csusucu(Ghd)aadAcdAuccaaacugaL96	A-1875208.1	2628	VPusdCsagdTudTggaudGudTudCagaagsasa	UUCUUCUGAAACAUCCAAACUGA	3551
AD-961206.1	A-1812648.1	2539	ususgcu(Ahd)uadGgdAaauuuggucaL96	A-1812649.1	2629	VPusdGsacdCadAauudCcdTadTagcaasgsu	ACUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCU	3552
AD-961326.1	A-1812888.1	2540	asgsccu(Ghd)uudGgdAaauagguuuaL96	A-1812889.1	2630	VPusdAsaadCcdTauudCcdAadCaggcususg	CAAGCCUGUUGGAAAUAGGUUUU	3553
AD-961239.1	A-1812714.1	2541	asusguu(Uhd)cudAgdCugauuugauaL96	A-1812715.1	2631	VPusdAsucdAadAucagdCudAgdAaacausasc	GUAUGUUUCUAGCUGAUUUGAUU	3554
AD-1010660.1	A-1850886.1	2542	ususgca(Ahd)gcdCudCuuaugugagaL96	A-1875198.1	2632	VPusdCsucdAcdAuaagdAgdGcdTugcaascsc	GGUUGCAAGCCUCUUAUGUGAGG	3555
AD-	A-	2543	ususuag(Uhd)ggdCa	A-	2633	VPusdCsaadGadGugu	ACUUUAGUGGCAA	3556

1010677.1	1857611.1		dAacacucuugaL96	1875215.1		udTgdCcdAcuaaasgsu	ACACUCUUGG	
AD-1010690.1	A-1862528.1	2544	gsascuu(Ahd)ccdTudTagaguauugaL96	A-1875228.1	2634	VPusdCsaadTadCucuadAadGgdTaagucsusu	AAGACUUACCUUUAGAGUAUUGU	3557
AD-961202.1	A-1812640.1	2545	gsgscgu(Uhd)gudAgdTuccuaucucaL96	A-1812641.1	2635	VPusdGsagdAudAggaadCudAcdAacgccsusu	AAGGCGUUGUAGUUCCUAUCUCC	3558
AD-1010668.1	A-1852884.1	2546	ususugu(Chd)gudAgdTgauuuuccuaL96	A-1875206.1	2636	VPusdAsggdAadAaucadCudAcdGacaaasgsa	UCUUUGUCGUAGUGAUUUUCCUG	3559
AD-1010694.1	A-1863376.1	2547	csasacu(Uhd)acdTudTccuaaauuaaL96	A-1875232.1	2637	VPusdTsaadTudTaggadAadGudAaguugsgsu	ACCAACUUACUUUCCUAAAUUAU	3560
AD-1010679.1	A-1859377.1	2548	gsusaug(Uhd)uudCudAgcugauuugaL96	A-1875217.1	2638	VPusdCsaadAudCagcudAgdAadAcauacscsu	AGGUAUGUUUCUAGCUGAUUUGA	3561
AD-961257.1	A-1812750.1	2549	gsascag(Ahd)gadTgdAugauuuacuaL96	A-1812751.1	2639	VPusdAsgudAadAucaudCadTcdTcugucsusc	GAGACAGAGAUGAUGAUUUACUC	3562
AD-961245.1	A-1812726.1	2550	gsasgau(Ghd)gadTudCucuucguucaL96	A-1812727.1	2640	VPusdGsaadCgdAagagdAadTcdCaucucscsc	GGGAGAUGGAUUCUCUUCGUUCA	3563
AD-1010692.1	A-1863006.1	2551	ususccu(Ghd)audAudGcaguuaguuaL96	A-1875230.1	2641	VPusdAsacdTadAcugcdAudAudCaggaasgs	CCUUCCUGAUAUGCAGUUAGUUG	3564

						g		
AD-1010695.1	A-1863481.1	2552	csasccu(Uhd)cudCcdTuaaaauucuaL96	A-1875233.1	2642	VPusdAsgadAudTuuaadGgdAgdAaggugsasc	GUCACCUUCUCCUUAAAAUUCUA	3565
AD-961285.1	A-1812806.1	2553	csusgau(Ahd)audAgdTcucuuaaacaL96	A-1812807.1	2643	VPusdGsuudTadAgagadCudAudTaucagsusa	UACUGAUAAUAGUCUCUUAAACU	3566
AD-961300.1	A-1812836.1	2554	csusaaa(Uhd)uadTgdGaaguaaucuaL96	A-1812837.1	2644	VPusdAsgadTudAcuucdCadTadAuuuagsgsa	UCCUAAAUUAUGGAAGUAAUCUU	3567
AD-961320.1	A-1812876.1	2555	uscsuuu(Ahd)uadCcdAucuuagguuaL96	A-1812877.1	2645	VPusdAsacdCudAagaudGgdTadTaaagasasu	AUUCUUUAUACCAUCUUAGGUUC	3568
AD-1010684.1	A-1860794.1	2556	gsgsaga(Uhd)ggdAudTcucuucguuaL96	A-1875222.1	2646	VPusdAsacdGadAgagadAudCcdAucuccscsc	GGGGAGAUGGAUUCUCUUCGUUC	3569
AD-1010669.1	A-1853216.1	2557	usgsaau(Ahd)uadCadAguauuaggaaL96	A-1875207.1	2647	VPusdTsccdTadAuacudTgdTadTauucasgsc	GCUGAAUAUACAAGUAUUAGGAG	3570
AD-1010680.1	A-1859383.1	2558	gsusuuc(Uhd)agdCudGauuugauugaL96	A-1875218.1	2648	VPusdCsaadTcdAaaucdAgdCudAgaaacsasu	AUGUUUCUAGCUGAUUUGAUUGA	3571
AD-961227.1	A-1812690.1	2559	asgsuca(Ahd)gudTcdCaaaucguucaL96	A-1812691.1	2649	VPusdGsaadCgdAuugdGadAcdTugacususg	CAAGUCAAGUUCCAAAUCGUUCC	3572
AD-961243.1	A-1812722.1	2560	csasucu(Ghd)uudGgdAauauucuacaL96	A-1812723.1	2650	VPusdGsuadGadAauauudCcdAadCagaugsgsg	CCCAUCUGUUGGAAUAUUCUACU	3573

AD-961221.1	A-1812678.1	2561	csusgaa(Chd)cudAudGaauuccgauaL96	A-1812679.1	2651	VPusdAsucdGgdAaucdAudAgdGuucagscsc	GGCUGAACCUAUGAAUUCCGAUG	3574
AD-961271.1	A-1812778.1	2562	csusuuu(Chd)acdAgdGauuguaauuaL96	A-1812779.1	2652	VPusdAsaudTadCaaucdCudGudGaaaagsasu	AUCUUUUCACAGGAUUGUAAUUA	3575
AD-961251.1	A-1812738.1	2563	asgscgu(Ghd)cudTadTagacguuacaL96	A-1812739.1	2653	VPusdGsuadAcdGucuadTadAgdCacgcusgsa	UCAGCGUGCUUAUAGACGUUACC	3576
AD-961296.1	A-1812828.1	2564	csusucc(Uhd)gadTadTgcaguuaguaL96	A-1812829.1	2654	VPusdAscudAadCugcadTadTcdAggaagsgsa	UCCUUCCUGAUAUGCAGUUAGUU	3577
AD-961246.1	A-1812728.1	2565	gsgsaag(Ahd)aadGgdTucaugucugaL96	A-1812729.1	2655	VPusdCsagdAcdAugaadCcdTudTcuuccsasu	AUGGAAGAAAGGUUCAUGUCUGC	3578
AD-1010688.1	A-1861826.1	2566	gsusaga(Ahd)aadCudTuuacaucugaL96	A-1875226.1	2656	VPusdCsagdAudGuaaadAgdTudTucuacsasu	AUGUAGAAAACUUUUACAUCUGC	3579
AD-961269.1	A-1812774.1	2567	uscsauc(Uhd)uudTcdAcaggauuguaL96	A-1812775.1	2657	VPusdAscadAudCcugudGadAadAgaugascsa	UGUCAUCUUUUCACAGGAUUGUA	3580
AD-1010691.1	A-1862804.1	2568	gscscca(Ahd)aadTadCugauaauagaL96	A-1875229.1	2658	VPusdCsuadTudAucagdTadTudTugggcsasg	CUGCCCAAAAUACUGAUAAUAGU	3581
AD-1010689.1	A-1861844.1	2569	ususuua(Chd)audCudGccuugucauaL96	A-1875227.1	2659	VPusdAsugdAcdAaggcdAgdAudGuaaaasgsu	ACUUUUACAUCUGCCUUGUCAUC	3582

AD-1010667.1	A-1852732.1	2570	usasggc(Uhd)aadTgdAcccaagauuaL96	A-1875205.1	2660	VPusdAsaudCudTgggudCadTudAgccuasasa	UUUAGGCUAAUGACCCAAGAUUA	3583
AD-961252.1	A-1812740.1	2571	csgsugc(Uhd)uadTadGacguuaccgaL96	A-1812741.1	2661	VPusdCsggdTadAcgucdTadTadAgcacgscsu	AGCGUGCUUAUAGACGUUACCGC	3584
AD-1010666.1	A-1852704.1	2572	csusucu(Uhd)agdCcdTuguuuaggcaL96	A-1875204.1	2662	VPusdGsccdTadAacaadGgdCudAagaagsgsc	GCCUUCUUAGCCUUGUUUAGGCU	3585
AD-1010682.1	A-1860117.1	2573	usgsgaa(Uhd)audTcdTacuuuguuaaL96	A-1875220.1	2663	VPusdTsaadCadAaguadGadAudAuuccasasc	GUUGGAAUAUUCUACUUUGUUAG	3586
AD-961196.1	A-1812628.1	2574	csusgaa(Uhd)audAcdAaguauuaggaL96	A-1812629.1	2664	VPusdCscudAadTacudGudAudAuucagscsc	GGCUGAAUAUACAAGUAUUAGGA	3587
AD-1010676.1	A-1857011.1	2575	csusgcc(Ahd)agdTudAacauagaguaL96	A-1875214.1	2665	VPusdAscudCudAuguudAadCudTggcagscsa	UGCUGCCAAGUUAACAUAGAGUC	3588
AD-1010686.1	A-1860802.1	2576	usgsgau(Uhd)cudCudTcguucacagaL96	A-1875224.1	2666	VPusdCsugdTgdAacgadAgdAgdAauccasusc	GAUGGAUUCUCUUCGUUCACAGA	3589
AD-1010675.1	A-1856353.1	2577	gscsaaa(Ghd)gudCadCaauuuccucaL96	A-1875213.1	2667	VPusdGsagdGadAaugdTgdAcdCuuugcsusc	GAGCAAAGGUCACAAUUUCCUCA	3590
AD-	A-	2578	usgscca(Chd)ugdAa	A-	2668	VPusdCsagdTadCuuu	GUUGCCACUGAAG	3591

961244.1	1812724.1		dGaaaguacugaL96	1812725.1		cdTudCadGuggcasasc	AAAGUACUGA	
AD-961295.1	A-1812826.1	2579	cscsuuc(Chd)ugdAudAugcaguuagaL96	A-1812827.1	2669	VPusdCsuadAcdTgcaudAudCadGgaaggsasu	AUCCUUCCUGAUAUGCAGUUAGU	3592
AD-961270.1	A-1812776.1	2580	csasucu(Uhd)uudCadCaggauuguaaL96	A-1812777.1	2670	VPusdTsacdAadTccugdTgdAadAagaugsasc	GUCAUCUUUUCACAGGAUUGUAA	3593
AD-1010683.1	A-1860792.1	2581	gsgsgag(Ahd)ugdGadTucucuucguaL96	A-1875221.1	2671	VPusdAscgdAadGagaadTcdCadTcucccscsa	UGGGGAGAUGGAUUCUCUUCGUU	3594
AD-1010678.1	A-1858274.1	2582	asasugu(Chd)ggdAcdTugguuaccuaL96	A-1875216.1	2672	VPusdAsggdTadAccaadGudCcdGacauusasu	AUAAUGUCGGACUUGGUUACCUA	3595
AD-1010681.1	A-1860028.1	2583	uscsauc(Chd)ugdGadAguucaguugaL96	A-1875219.1	2673	VPusdCsaadCudGaacudTcdCadGgaugasasc	GUUCAUCCUGGAAGUUCAGUUGA	3596
AD-961233.1	A-1812702.1	2584	asusgua(Uhd)audTudGaccuagugaaL96	A-1812703.1	2674	VPusdTscadCudAggucdAadAudAuacauscsc	GGAUGUAUAUUUGACCUAGUGAC	3597
AD-961200.1	A-1812636.1	2585	asgsuca(Chd)cadCudCagcauucguaL96	A-1812637.1	2675	VPusdAscgdAadTgcugdAgdTgdGugacusgsa	UCAGUCACCACUCAGCAUUCGUG	3598
AD-961267.1	A-1812770.1	2586	asuscgu(Ahd)agdAgdAacucuguagaL96	A-1812771.1	2676	VPusdCsuadCadGagudCudCudTacgaususc	GAAUCGUAAGAGAACUCUGUAGG	3599
AD-	A-	2587	gscsuga(Ahd)ccdTa	A-	2677	VPusdTscgdGadAuuc	AGGCUGAACCUAU	3600

961220.1	1812676.1		dTgaauuccgaaL96	1812677.1		adTadGgdTucagcscsu	GAAUUCCGAU	
AD-961232.1	A-1812700.1	2588	csgsgac(Uhd)ugdGudTaccuaucucaL96	A-1812701.1	2678	VPusdGsagdAudAgguadAcdCadAguccgsasc	GUCGGACUUGGUUACCUAUCUCU	3601
AD-1010685.1	A-1860796.1	2589	asgsaug(Ghd)audTcdTcuucguucaaL96	A-1875223.1	2679	VPusdTsgadAcdGaagadGadAudCcaucuscsc	GGAGAUGGAUUCUCUUCGUUCAC	3602
AD-1010687.1	A-1861054.1	2590	asgsacg(Uhd)uadCcdGcuuaaggcaaL96	A-1875225.1	2680	VPusdTsgcdCudTaagcdGgdTadAcgucusasu	AUAGACGUUACCGCUUAAGGCAA	3603
AD-961204.1	A-1812644.1	2591	usgsuag(Ahd)ucdTudGcaauuaccaaL96	A-1812645.1	2681	VPusdTsggdTadAuugcdAadGadTcuacasasa	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACCAU	3604
AD-961231.1	A-1812698.1	2592	ususgcc(Chd)uudAudGaauguuaguaL96	A-1812699.1	2682	VPusdAscudAadCauucdAudAadGggcaasasa	UUUUGCCCUUAUGAAUGUUAGUC	3605

Таблица 5B. Типовые не модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности SCN9A человека.

Столбец 1 указывает название дуплекса и цифра после точки в названии дуплекса означает только номер производственной партии. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 представляет не модифицированную последовательность смысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 представляет положение в мРНК-мишени (NM_002977.3) смысловой цепи из столбца 4. Столбец 6 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 7 указывает D последовательности для последовательности из столбца 8. Столбец 8 представляет последовательность антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, без указания химической модификации. Столбец 9 указывает положение в мРНК-мишени (NM_002977.3) комплементарное антисмысловой цепи из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	диапазон мРНК-мишени в NM_002977.3	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_002977.3
AD-961208.1	A-1812652.1	2683	UUGUGACUTUAAGUUUAGUGA	2752-2772	A-1812653.1	2773	UCACTAAACUUAAAGTCACAAUA	2750-2772
AD-961207.1	A-1812650.1	2684	UAUUGUGACUTUAAGUUUAGA	2750-2770	A-1812651.1	2774	UCUAAACUUAAAGTCACAAUAAG	2748-2770
AD-1010662.1	A-1851786.1	2685	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	867-887	A-1875200.1	2775	UGUGAATUCUCCUACACAGAAGC	865-887
AD-961188.1	A-1812612.1	2686	CAUGAUCUTCTUUGUCGUAGA	1475-1495	A-1812613.1	2776	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUA	1473-1495
AD-	A-	2687	UGUAGGAGAATUC	872-892	A-1875201.1	2777	UGAAAAGUGAATUCU	870-892

1010663.1	1851796.1		ACUUUUCA				CCUACACA	
AD-1010661.1	A-1851664.1	2688	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	803-823	A-1875199.1	2778	UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU	801-823
AD-961189.1	A-1812614.1	2689	AUGAUCUUCUTUGUCGUAGUA	1476-1496	A-1812615.1	2779	UACUACGACAAAGAAGAUCAUGU	1474-1496
AD-1010671.1	A-1853827.1	2690	AUCUGAGACUGAAUUUGCCGA	2036-2056	A-1875209.1	2780	UCGGCAAAUUCAGTCTCAGAUCC	2034-2056
AD-961190.1	A-1812616.1	2691	UGAUCUUCTUTGUCGUAGUGA	1477-1497	A-1812617.1	2781	UCACTACGACAAAGAAGAUCAUG	1475-1497
AD-961179.1	A-1812594.1	2692	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	619-639	A-1812595.1	2782	UACGGAAGAUUGUTUTCCCUUUG	617-639
AD-961342.1	A-1812920.1	2693	AGCUUGAAGUAAAAUUAGACA	8697-8717	A-1812921.1	2783	UGUCTAAUUUUACTUCAAGCUUA	8695-8717
AD-1010673.1	A-1854804.1	2694	UGCUAUAGGAAAUUUGGUCUA	2636-2656	A-1875211.1	2784	UAGACCAAAUUTCCUAUAGCAAG	2634-2656
AD-961192.1	A-1812620.1	2695	AUCUUCUUTGTCGUAGUGAUA	1479-1499	A-1812621.1	2785	UAUCACTACGACAAAGAAGAUCA	1477-1499
AD-961191.1	A-1812618.1	2696	GAUCUUCUTUGUCGUAGUGAA	1478-1498	A-1812619.1	2786	UTCACUACGACAAAGAAGAUCAU	1476-1498
AD-1010693.1	A-1863139.1	2697	UUAUUGCATCACUUGUAUACA	7327-7347	A-1875231.1	2787	UGUATACAAGUGATGCAAUAAAU	7325-7347
AD-	A-	2698	CAACACAATUTCU	8508-8528	A-1812905.1	2788	UGCUAAGAAGAAATU	8506-8528

961334.1	1812904.1		UCUUAGCA				GUGUUGUU	
AD-1010697.1	A-1864516.1	2699	CUGUUGGAAATAGGUUUUGAA	8232-8252	A-1875235.1	2789	UTCAAAACCUATUTCCAACAGGC	8230-8252
AD-961203.1	A-1812642.1	2700	UUUGUAGATCTUGCAAUUACA	2541-2561	A-1812643.1	2790	UGUAAUTGCAAGATCTACAAAAG	2539-2561
AD-1010664.1	A-1852529.1	2701	UGGUUUCAGCACAGAUUCAGA	1286-1306	A-1875202.1	2791	UCUGAATCUGUGCTGAAACCACA	1284-1306
AD-1010698.1	A-1865925.1	2702	UUGAUAGUTACCUAGUUUGCA	9235-9255	A-1875236.1	2792	UGCAAACUAGGTAACTAUCAAAA	9233-9255
AD-961187.1	A-1812610.1	2703	ACAUGAUCTUCUUUGUCGUAA	1474-1494	A-1812611.1	2793	UTACGACAAAGAAGATCAUGUAG	1472-1494
AD-961350.1	A-1812936.1	2704	GUUUGAACACAAAUCUUUCGA	9184-9204	A-1812937.1	2794	UCGAAAGAUUUGUGUTCAAACCU	9182-9204
AD-1010700.1	A-1866708.1	2705	UGAGACUGACACAUUGUAAUA	9710-9730	A-1875238.1	2795	UAUUACAAUGUGUCAGUCUCAAG	9708-9730
AD-961182.1	A-1812600.1	2706	AUGUCGAGTACACUUUUACUA	802-822	A-1812601.1	2796	UAGUAAAAGUGTACUCGACAUUU	800-822
AD-1010699.1	A-1865927.1	2707	UGAUAGUUACCUAGUUUGCAA	9236-9256	A-1875237.1	2797	UTGCAAACUAGGUAACUAUCAAA	9234-9256
AD-1010696.1	A-1864159.1	2708	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8032-8052	A-1875234.1	2798	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8030-8052
AD-	A-	2709	CUUUAUACCATCU	8110-8130	A-1812879.1	2799	UGAACCTAAGATGGU	8108-8130

961321.1	1812878.1		UAGGUUCA				AUAAAGAA	
AD-961279.1	A-1812794.1	2710	AUGUACAGAGGUUAUUCUAUA	6788-6808	A-1812795.1	2800	UAUAGAAUAACCUCUGUACAUUG	6786-6808
AD-1010672.1	A-1854206.1	2711	GCGUUGUAGUTCCUAUCUCCA	2312-2332	A-1875210.1	2801	UGGAGATAGGAACTACAACGCCU	2310-2332
AD-961226.1	A-1812688.1	2712	AAGUCAAGTUCCAAAUCGUUA	4391-4411	A-1812689.1	2802	UAACGATUUGGAACUTGACUUGC	4389-4411
AD-961225.1	A-1812686.1	2713	GCAAGUCAAGTUCCAAAUCGA	4389-4409	A-1812687.1	2803	UCGATUTGGAACUTGACUUGCAG	4387-4409
AD-1010665.1	A-1852599.1	2714	UUGGCAGAAACCCUGAUUAUA	1339-1359	A-1875203.1	2804	UAUAAUCAGGGTUTCTGCCAAUU	1337-1359
AD-961259.1	A-1812754.1	2715	CUGAUUUCCUAAGAAAGGUGA	6406-6426	A-1812755.1	2805	UCACCUTUCUUAGGAAAUCAGAG	6404-6426
AD-961201.1	A-1812638.1	2716	UCGUGGCUCCTUGUUUUCUGA	1958-1978	A-1812639.1	2806	UCAGAAAACAAGGAGCCACGAAU	1956-1978
AD-1010674.1	A-1854836.1	2717	GUCUUUACTGGAAUCUUUGCA	2652-2672	A-1875212.1	2807	UGCAAAGAUUCCAGUAAAGACCA	2650-2672
AD-1010670.1	A-1853318.1	2718	CUUCUGAAACAUCCAAACUGA	1726-1746	A-1875208.1	2808	UCAGTUTGGAUGUTUCAGAAGAA	1724-1746
AD-961206.1	A-1812648.1	2719	UUGCUAUAGGAAAUUUGGUCA	2635-2655	A-1812649.1	2809	UGACCAAAUUUCCTATAGCAAGU	2633-2655
AD-	A-	2720	AGCCUGUUGGAAA	8229-8249	A-1812889.1	2810	UAAACCTAUUUCCAA	8227-8249

961326.1	1812888.1		UAGGUUUA				CAGGCUUG	
AD-961239.1	A-1812714.1	2721	AUGUUUCUAGCUGAUUUGAUA	5085-5105	A-1812715.1	2811	UAUCAAAUCAGCUAGAAACAUAC	5083-5105
AD-1010660.1	A-1850886.1	2722	UUGCAAGCCUCUUAUGUGAGA	286-306	A-1875198.1	2812	UCUCACAUAAGAGGCTUGCAACC	284-306
AD-1010677.1	A-1857611.1	2723	UUUAGUGGCAAACACUCUUGA	4124-4144	A-1875215.1	2813	UCAAGAGUGUUTGCCACUAAAGU	4122-4144
AD-1010690.1	A-1862528.1	2724	GACUUACCTUTAGAGUAUUGA	6954-6974	A-1875228.1	2814	UCAATACUCUAAAGGTAAGUCUU	6952-6974
AD-961202.1	A-1812640.1	2725	GGCGUUGUAGTUCCUAUCUCA	2311-2331	A-1812641.1	2815	UGAGAUAGGAACUACAACGCCUU	2309-2331
AD-1010668.1	A-1852884.1	2726	UUUGUCGUAGTGAUUUUCCUA	1485-1505	A-1875206.1	2816	UAGGAAAAUCACUACGACAAAGA	1483-1505
AD-1010694.1	A-1863376.1	2727	CAACUUACTUTCCUAAAUUAA	7466-7486	A-1875232.1	2817	UTAATUTAGGAAAGUAAGUUGGU	7464-7486
AD-1010679.1	A-1859377.1	2728	GUAUGUUUCUAGCUGAUUUGA	5083-5103	A-1875217.1	2818	UCAAAUCAGCUAGAAACAUACCU	5081-5103
AD-961257.1	A-1812750.1	2729	GACAGAGATGAUGAUUUACUA	6069-6089	A-1812751.1	2819	UAGUAAAUCAUCATCTCUGUCUC	6067-6089
AD-961245.1	A-1812726.1	2730	GAGAUGGATUCUCUUCGUUCA	5871-5891	A-1812727.1	2820	UGAACGAAGAGAATCCAUCUCCC	5869-5891
AD-	A-	2731	UUCCUGAUAUGCA	7259-7279	A-1875230.1	2821	UAACTAACUGCAUAU	7257-7279

1010692.1	1863006.1		GUUAGUUA				CAGGAAGG	
AD-1010695.1	A-1863481.1	2732	CACCUUCUCCTUAAAAUUCUA	7537-7557	A-1875233.1	2822	UAGAAUTUUAAGGAGAAGGUGAC	7535-7557
AD-961285.1	A-1812806.1	2733	CUGAUAAUAGTCUCUUAAACA	7161-7181	A-1812807.1	2823	UGUUTAAGAGACUAUTAUCAGUA	7159-7181
AD-961300.1	A-1812836.1	2734	CUAAAUUATGGAAGUAAUCUA	7478-7498	A-1812837.1	2824	UAGATUACUUCCATAAUUUAGGA	7476-7498
AD-961320.1	A-1812876.1	2735	UCUUUAUACCAUCUUAGGUUA	8109-8129	A-1812877.1	2825	UAACCUAAGAUGGTATAAAGAAU	8107-8129
AD-1010684.1	A-1860794.1	2736	GGAGAUGGAUTCUCUUCGUUA	5870-5890	A-1875222.1	2826	UAACGAAGAGAAUCCAUCUCCCC	5868-5890
AD-1010669.1	A-1853216.1	2737	UGAAUAUACAAGUAUUAGGAA	1676-1696	A-1875207.1	2827	UTCCTAAUACUTGTATAUUCAGC	1674-1696
AD-1010680.1	A-1859383.1	2738	GUUUCUAGCUGAUUUGAUUGA	5087-5107	A-1875218.1	2828	UCAATCAAAUCAGCUAGAAACAU	5085-5107
AD-961227.1	A-1812690.1	2739	AGUCAAGUTCCAAAUCGUUCA	4392-4412	A-1812691.1	2829	UGAACGAUUUGGAACTUGACUUG	4390-4412
AD-961243.1	A-1812722.1	2740	CAUCUGUUGGAAUAUUCUACA	5506-5526	A-1812723.1	2830	UGUAGAAUAUUCCAACAGAUGGG	5504-5526
AD-961221.1	A-1812678.1	2741	CUGAACCUAUGAAUUCCGAUA	3736-3756	A-1812679.1	2831	UAUCGGAAUUCAUAGGUUCAGCC	3734-3756
AD-	A-	2742	CUUUUCACAGGAU	6586-6606	A-1812779.1	2832	UAAUTACAAUCCUGU	6584-6606

961271.1	1812778.1		UGUAAUUA				GAAAAGAU	
AD-961251.1	A-1812738.1	2743	AGCGUGCUTATAGACGUUACA	5998-6018	A-1812739.1	2833	UGUAACGUCUATAAGCACGCUGA	5996-6018
AD-961296.1	A-1812828.1	2744	CUUCCUGATATGCAGUUAGUA	7258-7278	A-1812829.1	2834	UACUAACUGCATATCAGGAAGGA	7256-7278
AD-961246.1	A-1812728.1	2745	GGAAGAAAGGTUCAUGUCUGA	5897-5917	A-1812729.1	2835	UCAGACAUGAACCTUTCUUCCAU	5895-5917
AD-1010688.1	A-1861826.1	2746	GUAGAAAACUTUUACAUCUGA	6557-6577	A-1875226.1	2836	UCAGAUGUAAAAGTUTUCUACAU	6555-6577
AD-961269.1	A-1812774.1	2747	UCAUCUUUTCACAGGAUUGUA	6582-6602	A-1812775.1	2837	UACAAUCCUGUGAAAAGAUGACA	6580-6602
AD-1010691.1	A-1862804.1	2748	GCCCAAAATACUGAUAAUAGA	7151-7171	A-1875229.1	2838	UCUATUAUCAGTATUTUGGGCAG	7149-7171
AD-1010689.1	A-1861844.1	2749	UUUUACAUCUGCCUUGUCAUA	6566-6586	A-1875227.1	2839	UAUGACAAGGCAGAUGUAAAAGU	6564-6586
AD-1010667.1	A-1852732.1	2750	UAGGCUAATGACCCAAGAUUA	1406-1426	A-1875205.1	2840	UAAUCUTGGGUCATUAGCCUAAA	1404-1426
AD-961252.1	A-1812740.1	2751	CGUGCUUATAGACGUUACCGA	6000-6020	A-1812741.1	2841	UCGGTAACGUCTATAAGCACGCU	5998-6020
AD-1010666.1	A-1852704.1	2752	CUUCUUAGCCTUGUUUAGGCA	1391-1411	A-1875204.1	2842	UGCCTAAACAAGGCUAAGAAGGC	1389-1411
AD-	A-	2753	UGGAAUAUTCTAC	5513-5533	A-1875220.1	2843	UTAACAAAGUAGAAU	5511-5533

1010682.1	1860117.1		UUUGUUAA				AUUCCAAC	
AD-961196.1	A-1812628.1	2754	CUGAAUAUACAAGUAUUAGGA	1675-1695	A-1812629.1	2844	UCCUAATACUUGUAUAUUCAGCC	1673-1695
AD-1010676.1	A-1857011.1	2755	CUGCCAAGTUAACAUAGAGUA	3803-3823	A-1875214.1	2845	UACUCUAUGUUAACUTGGCAGCA	3801-3823
AD-1010686.1	A-1860802.1	2756	UGGAUUCUCUTCGUUCACAGA	5875-5895	A-1875224.1	2846	UCUGTGAACGAAGAGAAUCCAUC	5873-5895
AD-1010675.1	A-1856353.1	2757	GCAAAGGUCACAAUUUCCUCA	3448-3468	A-1875213.1	2847	UGAGGAAAUUGTGACCUUUGCUC	3446-3468
AD-961244.1	A-1812724.1	2758	UGCCACUGAAGAAAGUACUGA	5603-5623	A-1812725.1	2848	UCAGTACUUUCTUCAGUGGCAAC	5601-5623
AD-961295.1	A-1812826.1	2759	CCUUCCUGAUAUGCAGUUAGA	7257-7277	A-1812827.1	2849	UCUAACTGCAUAUCAGGAAGGAU	7255-7277
AD-961270.1	A-1812776.1	2760	CAUCUUUUCACAGGAUUGUAA	6583-6603	A-1812777.1	2850	UTACAATCCUGTGAAAAGAUGAC	6581-6603
AD-1010683.1	A-1860792.1	2761	GGGAGAUGGATUCUCUUCGUA	5869-5889	A-1875221.1	2851	UACGAAGAGAATCCATCUCCCCA	5867-5889
AD-1010678.1	A-1858274.1	2762	AAUGUCGGACTUGGUUACCUA	4479-4499	A-1875216.1	2852	UAGGTAACCAAGUCCGACAUUAU	4477-4499
AD-1010681.1	A-1860028.1	2763	UCAUCCUGGAAGUUCAGUUGA	5468-5488	A-1875219.1	2853	UCAACUGAACUTCCAGGAUGAAC	5466-5488
AD-	A-	2764	AUGUAUAUTUGAC	4826-4846	A-1812703.1	2854	UTCACUAGGUCAAAU	4824-4846

961233.1	1812702.1		CUAGUGAA				AUACAUCC	
AD-961200.1	A-1812636.1	2765	AGUCACCACUCAGCAUUCGUA	1942-1962	A-1812637.1	2855	UACGAATGCUGAGTGGUGACUGA	1940-1962
AD-961267.1	A-1812770.1	2766	AUCGUAAGAGAACUCUGUAGA	6472-6492	A-1812771.1	2856	UCUACAGAGUUCUCUTACGAUUC	6470-6492
AD-961220.1	A-1812676.1	2767	GCUGAACCTATGAAUUCCGAA	3735-3755	A-1812677.1	2857	UTCGGAAUUCATAGGTUCAGCCU	3733-3755
AD-961232.1	A-1812700.1	2768	CGGACUUGGUTACCUAUCUCA	4484-4504	A-1812701.1	2858	UGAGAUAGGUAACCAAGUCCGAC	4482-4504
AD-1010685.1	A-1860796.1	2769	AGAUGGAUTCTCUUCGUUCAA	5872-5892	A-1875223.1	2859	UTGAACGAAGAGAAUCCAUCUCC	5870-5892
AD-1010687.1	A-1861054.1	2770	AGACGUUACCGCUUAAGGCAA	6009-6029	A-1875225.1	2860	UTGCCUTAAGCGGTAACGUCUAU	6007-6029
AD-961204.1	A-1812644.1	2771	UGUAGAUCTUGCAAUUACCAA	2543-2563	A-1812645.1	2861	UTGGTAAUUGCAAGATCUACAAA	2541-2563
AD-961231.1	A-1812698.1	2772	UUGCCCUUAUGAAUGUUAGUA	4420-4440	A-1812699.1	2862	UACUAACAUUCAUAAGGGCAAAA	4418-4440

Таблица 6A. Типовые модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности киРНК SCN9A человека

Столбец 1 указывает название дуплекса и цифра после точки в названии дуплекса означает только номер производственной партии. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 указывает модифицированную последовательность, подходящую для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 6 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 7. Столбец 7 представляет последовательность модифицированной антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, например, дуплексе, содержащем смысловую последовательность в том же ряду таблицы. Столбец 8 указывает положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) которое комплементарно антисмысловой цепи из столбца 7. Столбец 9 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5'-3')	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Последовательность мРНК-мишени в NM_001365536.1	SEQ ID NO: (мРНК-мишень)
AD-996318.1	A-1525247.1	5816	gsgscgu(Uhd)GfuAfGfUfuccuaucucaL96	A-1240821.1	5905	VPusGfsagau(Agn)ggaacuAfcAfacgccsusu	AAGGCGUUGUAGUUCCUAUCUCC	3606
AD-995116.1	A-1522818.1	5817	ususcug(Uhd)GfuAfGfGfagaauucacaL96	A-1238317.1	5906	VPusGfsugaa(Tgn)ucuccuAfcAfcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	3607
AD-995486.1	A-1523509.1	5818	usgsguu(Uhd)CfaGfCfAfcagauucagaL96	A-1239063.1	5907	VPusCfsugaa(Tgn)cugugcUfgAfaaccascsa	UGUGGUUUCAGCACAGAUUCAGG	3608
AD-	A-	5819	usgsuag(Ghd)Afg	A-	5908	VPusGfsaaaa(Ggn)ug	UGUGUAGGAGA	3609

995121.1	1522828.1		AfAfUfucacuuuucaL96	1238327.1		aauuCfuCfcuacascsa	AUUCACUUUUCU	
AD-961022.1	A-1525636.1	5820	ususugu(Ahd)GfaUfCfUfugcaauuacaL96	A-1241249.1	5909	VPusGfsuaau(Tgn)gcaagaUfcUfacaaasasg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	3610
AD-1002051.1	A-1536779.1	5821	gsusuug(Ahd)AfcAfCfAfaaucuuucgaL96	A-1252583.1	5910	VPusCfsgaaa(Ggn)auuuguGfuUfcaaacscsu	AGGUUUGAACACAAAUCUUUCGG	3611
AD-995873.1	A-1524297.1	5822	csusucu(Ghd)AfaAfCfAfuccaaacugaL96	A-1239861.1	5911	VPusCfsaguu(Tgn)ggauguUfuCfagaagsasa	UUCUUCUGAAACAUCCAAACUGA	3612
AD-961040.1	A-1529029.1	5823	asgsuca(Ahd)GfuUfCfCfaaaucguucaL96	A-1244745.1	5912	VPusGfsaacg(Agn)uuuggaAfcUfugacususg	CAAGUCAAGUUCCAAAUCGUUCC	3613
AD-961013.1	A-1523849.1	5824	gsasucu(Uhd)CfuUfUfGfucguagugaaL96	A-1239411.1	5913	VPusUfscacu(Agn)cgacaaAfgAfagaucsasu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	3614
AD-995055.1	A-1522697.1	5825	usgsucg(Ahd)GfuAfCfAfcuuuuacugaL96	A-1238195.1	5914	VPusCfsagua(Agn)aaguguAfcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	3615
AD-961010.1	A-1523843.1	5826	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguagaL96	A-1239405.1	5915	VPusCfsuacg(Agn)caaagaAfgAfucaugsusa	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	3616

AD-961000.1	A-1522351.1	5827	asasggg(Ahd)AfaAfCfAfaucuuccguaL96	A-1237849.1	5916	VPusAfscgga(Agn)gauuguUfuUfcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	3617
AD-999598.1	A-1531657.1	5828	asgsaug(Ghd)AfuUfCfUfcuucguucaaL96	A-1247453.1	5917	VPusUfsgaac(Ggn)aagagaAfuCfcaucuscsc	GGAGAUGGAUUCUCUUCGUUCAC	3618
AD-1002101.1	A-1536879.1	5829	usgsaua(Ghd)UfuAfCfCfuaguuugcaaL96	A-1252683.1	5918	VPusUfsgcaa(Agn)cuagguAfaCfuaucasasa	UUUGAUAGUUACCUAGUUUGCAA	3619
AD-1001246.1	A-1535071.1	5830	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-1250879.1	5919	VPusAfsacgg(Agn)uguuguAfaAfauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	3620
AD-996618.1	A-1525802.1	5831	ususgcu(Ahd)UfaGfGfAfaauuuggucaL96	A-1241423.1	5920	VPusGfsacca(Agn)auuccUfaUfagcaasgsu	ACUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCU	3621
AD-961014.1	A-1523851.1	5832	asuscuu(Chd)UfuUfGfUfcguagugauaL96	A-1239413.1	5921	VPusAfsucac(Tgn)acgacaAfaGfaagauscsa	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAUU	3622
AD-1000046.1	A-1532577.1	5833	asuscgu(Ahd)AfgAfGfAfacucuguagaL96	A-1248385.1	5922	VPusCfsuaca(Ggn)aguucuCfuUfacgaususcc	GAAUCGUAAGAGAACUCUGUAGG	3623
AD-996319.1	A-1525249.1	5834	gscsguu(Ghd)UfaGfUfUfccuaucucca	A-1240823.1	5923	VPusGfsgaga(Tgn)aggaacUfaCfaacgcscsu	AGGCGUUGUAGUUCCUAUCUCCU	3624

			L96					
AD-961011.1	A-1523845.1	5835	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguaguaL96	A-1239407.1	5924	VPusAfscuac(Ggn)acaaagAfaGfaucausgsu	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUG	3625
AD-1002409.1	A-1537499.1	5836	gscsugu(Uhd)UfaCfAfUfaggauucuuaL96	A-1253305.1	5925	VPusAfsagaa(Tgn)ccuaugUfaAfacagcsusu	AAGCUGUUUACAUAGGAUUCUUU	3626
AD-1000916.1	A-1534385.1	5837	csasccu(Uhd)CfuCfCfUfuaaaauucuaL96	A-1250193.1	5926	VPusAfsgaau(Tgn)uuaaggAfgAfaggugsasc	GUCACCUUCUCCUUAAAAUUCUA	3627
AD-996733.1	A-1526036.1	5838	ususgug(Ahd)CfuUfUfAfaguuuagugaL96	A-1241657.1	5927	VPusCfsacua(Agn)acuuaaAfgUfcacaasusa	UAUUGUGACUUUAAGUUUAGUGG	3628
AD-961137.1	A-1535225.1	5839	uscsuuu(Ahd)UfaCfCfAfucuuagguuaL96	A-1251033.1	5928	VPusAfsaccu(Agn)agauggUfaUfaaagasasu	AUUCUUUAUACCAUCUUAGGUUC	3629
AD-961057.1	A-1531655.1	5840	gsasgau(Ghd)GfaUfUfCfucuucguucaL96	A-1247451.1	5929	VPusGfsaacg(Agn)agagaaUfcCfaucucscsc	GGGAGAUGGAUUCUCUUCGUUCA	3630
AD-1002100.1	A-1536877.1	5841	ususgau(Ahd)GfuUfAfCfcuaguuugcaL96	A-1252681.1	5930	VPusGfscaaa(Cgn)uagguaAfcUfaucaasasa	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	3631
AD-	A-	5842	gsascag(Ahd)GfaU	A-	5931	VPusAfsguaa(Agn)uc	GAGACAGAGAU	3632

999762.1	1531997.1		fGfAfugauuuacua L96	1247805.1		aucaUfcUfcugucsusc	GAUGAUUUACU C	
AD-961085.1	A-1533099.1	5843	asusgua(Chd)AfgA fGfGfuuauucuaua L96	A-1248907.1	5932	VPusAfsuaga(Agn)ua accuCfuGfuacaususg	CAAUGUACAGA GGUUAUUCUAU A	3633
AD-961049.1	A-1530270.1	5844	asusguu(Uhd)Cfu AfGfCfugauuugau aL96	A-1246031.1	5933	VPusAfsucaa(Agn)uc agcuAfgAfaacausasc	GUAUGUUUCUA GCUGAUUUGAU U	3634
AD-961155.1	A-1535805.1	5845	csasaca(Chd)AfaU fUfUfcuucuuagcaL 96	A-1251613.1	5934	VPusGfscuaa(Ggn)aa gaaaUfuGfuguugsusu	AACAACACAAU UUCUUCUUAGC A	3635
AD-961039.1	A-1529023.1	5846	gscsaag(Uhd)CfaA fGfUfuccaaaucgaL 96	A-1244739.1	5935	VPusCfsgauu(Tgn)gg aacuUfgAfcuugcsasg	CUGCAAGUCAA GUUCCAAAUCG U	3636
AD-998346.1	A-1529197.1	5847	asasugu(Chd)GfgA fCfUfugguuaccuaL 96	A-1244919.1	5936	VPusAfsggua(Agn)cc aaguCfcGfacauusasu	AUAAUGUCGGA CUUGGUUACCU A	3637
AD-961056.1	A-1530988.1	5848	csasucu(Ghd)UfuG fGfAfauauucuacaL 96	A-1246759.1	5937	VPusGfsuaga(Agn)ua uuccAfaCfagaugsgsg	CCCAUCUGUUG GAAUAUUCUAC U	3638
AD-999259.1	A-1531002.1	5849	usgsgaa(Uhd)Afu UfCfUfacuuuguua aL96	A-1246773.1	5938	VPusUfsaaca(Agn)ag uagaAfuAfuuccasasc	GUUGGAAUAUU CUACUUUGUUA G	3639

AD-961093.1	A-1533709.1	5850	csusgau(Ahd)AfuAfGfUfcucuuaaacaL96	A-1249517.1	5939	VPusGfsuuua(Agn)gagacuAfuUfaucagsusa	UACUGAUAAUAGUCUCUUAAACU	3640
AD-995521.1	A-1523579.1	5851	ususggc(Ahd)GfaAfAfCfccugauuauaL96	A-1239133.1	5940	VPusAfsuaau(Cgn)aggguuUfcUfgccaasusu	AAUUGGCAGAAACCCUGAUUAUG	3641
AD-997386.1	A-1527312.1	5852	gscsaaa(Ghd)GfuCfAfCfaauuuccucaL96	A-1242983.1	5941	VPusGfsagga(Agn)augugAfcCfuuugcsusc	GAGCAAAGGUCACAAUUUCCUCA	3642
AD-961037.1	A-1527831.1	5853	csusgaa(Chd)CfuAfUfGfaauuccgauaL96	A-1243513.1	5942	VPusAfsucgg(Agn)auucauAfgGfuucagscsc	GGCUGAACCUAUGAAUUCCGAUG	3643
AD-961058.1	A-1531697.1	5854	gsgsaag(Ahd)AfaGfGfUfucaugucugaL96	A-1247503.1	5943	VPusCfsagac(Agn)ugaaccUfuUfcuuccsasu	AUGGAAGAAAGGUUCAUGUCUGC	3644
AD-961146.1	A-1535441.1	5855	asgsccu(Ghd)UfuGfGfAfaauagguuuaL96	A-1251249.1	5944	VPusAfsaacc(Tgn)auuccAfaCfaggcususg	CAAGCCUGUUGGAAAUAGGUUUU	3645
AD-1000747.1	A-1534041.1	5856	ususauu(Ghd)CfaUfCfAfcuuguauacaL96	A-1249849.1	5945	VPusGfsuaua(Cgn)aagugaUfgCfaauaasasu	AUUUAUUGCAUCACUUGUAUACA	3646
AD-1001409.1	A-1535447.1	5857	csusguu(Ghd)GfaAfAfUfagguuuuga	A-1251255.1	5946	VPusUfscaaa(Agn)ccuauuUfcCfaacagsgsc	GCCUGUUGGAAAUAGGUUUUGA	3647

			aL96				U	
AD-996130.1	A-1524811.1	5858	asuscug(Ahd)GfaCfUfGfaauuugccgaL96	A-1240377.1	5947	VPusCfsggca(Agn)aucagUfcUfcagauscsc	GGAUCUGAGACUGAAUUUGCCGA	3648
AD-999715.1	A-1531895.1	5859	asgscgu(Ghd)CfuUfAfUfagacguuacaL96	A-1247701.1	5948	VPusGfsuaac(Ggn)ucuauaAfgCfacgcusgsa	UCAGCGUGCUUAUAGACGUUACC	3649
AD-1000678.1	A-1533901.1	5860	cscsuuc(Chd)UfgAfUfAfugcaguuagaL96	A-1249709.1	5949	VPusCfsuaac(Tgn)gcauauCfaGfgaaggsasu	AUCCUUCCUGAUAUGCAGUUAGU	3650
AD-1000106.1	A-1532699.1	5861	gsusaga(Ahd)AfaCfUfUfuuacaucugaL96	A-1248507.1	5950	VPusCfsagau(Ggn)uaaaagUfuUfucuacsasu	AUGUAGAAAACUUUUACAUCUGC	3651
AD-1000585.1	A-1533689.1	5862	gscscca(Ahd)AfaUfAfCfugauaauagaL96	A-1249497.1	5951	VPusCfsuauu(Agn)ucaguaUfuUfugggcsasg	CUGCCCAAAAUACUGAUAAUAGU	3652
AD-996635.1	A-1525836.1	5863	gsuscuu(Uhd)AfcUfGfGfaaucuuugcaL96	A-1241457.1	5952	VPusGfscaaa(Ggn)auuccaGfuAfaagacscsa	UGGUCUUUACUGGAAUCUUUGCA	3653
AD-961163.1	A-1536023.1	5864	asgscuu(Ghd)AfaGfUfAfaaauuagacaL96	A-1251831.1	5953	VPusGfsucua(Agn)uuuuacUfuCfaagcususa	UAAGCUUGAAGUAAAAUUAGACC	3654
AD-	A-	5865	usgsgau(Uhd)CfuC	A-	5954	VPusCfsugug(Agn)ac	GAUGGAUUCUC	3655

999601.1	1531663.1		fUfUfcguucacagaL96	1247459.1		gaagAfgAfauccasusc	UUCGUUCACAGA	
AD-998015.1	A-1528540.1	5866	ususuag(Uhd)GfgCfAfAfacacucuugaL96	A-1244249.1	5955	VPusCfsaaga(Ggn)uguuugCfcAfcuaaasgsu	ACUUUAGUGGCAAACACUCUUGG	3656
AD-961009.1	A-1523841.1	5867	ascsaug(Ahd)UfcUfUfCfuuugucguaaL96	A-1239403.1	5956	VPusUfsacga(Cgn)aaagaaGfaUfcaugusasg	CUACAUGAUCUUCUUUGUCGUAG	3657
AD-961078.1	A-1532751.1	5868	csasucu(Uhd)UfuCfAfCfaggauuguaaL96	A-1248559.1	5957	VPusUfsacaa(Tgn)ccugugAfaAfagaugsasc	GUCAUCUUUUCACAGGAUUGUAA	3658
AD-999986.1	A-1532445.1	5869	csusgau(Uhd)UfcCfUfAfagaaaggugaL96	A-1248253.1	5958	VPusCfsaccu(Tgn)ucuuagGfaAfaucagsasg	CUCUGAUUUCCUAAGAAAGGUGG	3659
AD-961138.1	A-1535227.1	5870	csusuua(Uhd)AfcCfAfUfcuuagguucaL96	A-1251035.1	5959	VPusGfsaacc(Tgn)aagaugGfuAfuaaagsasa	UUCUUUAUACCAUCUUAGGUUCA	3660
AD-961066.1	A-1531899.1	5871	csgsugc(Uhd)UfaUfAfGfacguuaccgaL96	A-1247705.1	5960	VPusCfsggua(Agn)cgucuaUfaAfgcacgscsu	AGCGUGCUUAUAGACGUUACCGC	3661
AD-998261.1	A-1529027.1	5872	asasguc(Ahd)AfgUfUfCfcaaaucguuaL96	A-1244743.1	5961	VPusAfsacga(Tgn)uuggaaCfuUfgacuusgsc	GCAAGUCAAGUUCCAAAUCGUUC	3662

AD-995823.1	A-1524195.1	5873	csusgaa(Uhd)AfuAfCfAfaguauuaggaL96	A-1239759.1	5962	VPusCfscuaa(Tgn)acuuguAfuAfuucagscsc	GGCUGAAUAUACAAGUAUUAGGA	3663
AD-996052.1	A-1524655.1	5874	uscsgug(Ghd)CfuCfCfUfuguuuucugaL96	A-1240221.1	5963	VPusCfsagaa(Agn)acaaggAfgCfcacgasasu	AUUCGUGGCUCCUUGUUUUCUGC	3664
AD-999721.1	A-1531917.1	5875	asgsacg(Uhd)UfaCfCfGfcuuaaggcaaL96	A-1247723.1	5964	VPusUfsgccu(Tgn)aagcggUfaAfcgucusasu	AUAGACGUUACCGCUUAAGGCAA	3665
AD-1000130.1	A-1532749.1	5876	uscsauc(Uhd)UfuUfCfAfcaggauuguaL96	A-1248557.1	5965	VPusAfscaau(Cgn)cugugaAfaAfgaugascsa	UGUCAUCUUUUCACAGGAUUGUA	3666
AD-1000115.1	A-1532717.1	5877	ususuua(Chd)AfuCfUfGfccuugucauaL96	A-1248525.1	5966	VPusAfsugac(Agn)aggcagAfuGfuaaaasgsu	ACUUUUACAUCUGCCUUGUCAUC	3667
AD-961106.1	A-1533903.1	5878	csusucc(Uhd)GfaUfAfUfgcaguuaguaL96	A-1249711.1	5967	VPusAfscuaa(Cgn)ugcauaUfcAfggaagsgsa	UCCUUCCUGAUAUGCAGUUAGUU	3668
AD-995824.1	A-1524197.1	5879	usgsaau(Ahd)UfaCfAfAfguauuaggaaL96	A-1239761.1	5968	VPusUfsccua(Agn)uacuugUfaUfauucasgsc	GCUGAAUAUACAAGUAUUAGGAG	3669
AD-998897.1	A-1530274.1	5880	gsusuuc(Uhd)AfgCfUfGfauuugauug	A-1246035.1	5969	VPusCfsaauc(Agn)aaucagCfuAfgaaacsasu	AUGUUUCUAGCUGAUUUGAUUG	3670

			aL96				A	
AD-999348.1	A-1531160.1	5881	usgscca(Chd)UfgAfAfGfaaaguacugaL96	A-1246951.1	5970	VPusCfsagua(Cgn)uuucuuCfaGfuggcasasc	GUUGCCACUGAAGAAAGUACUGA	3671
AD-961012.1	A-1523847.1	5882	usgsauc(Uhd)UfcUfUfUfgucguagugaL96	A-1239409.1	5971	VPusCfsacua(Cgn)gacaaaGfaAfgaucasusg	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	3672
AD-999215.1	A-1530912.1	5883	uscsauc(Chd)UfgGfAfAfguucaguugaL96	A-1246683.1	5972	VPusCfsaacu(Ggn)aacuucCfaGfgaugasasc	GUUCAUCCUGGAAGUUCAGUUGA	3673
AD-961044.1	A-1529794.1	5884	asusgua(Uhd)AfuUfUfGfaccuagugaaL96	A-1245553.1	5973	VPusUfscacu(Agn)ggucaaAfuAfuacauscsc	GGAUGUAUAUUUGACCUAGUGAC	3674
AD-961004.1	A-1522695.1	5885	asusguc(Ghd)AfgUfAfCfacuuuuacuaL96	A-1238193.1	5974	VPusAfsguaa(Agn)aguguaCfuCfgacaususu	AAAUGUCGAGUACACUUUUACUG	3675
AD-961024.1	A-1526032.1	5886	usasuug(Uhd)GfaCfUfUfuaaguuuagaL96	A-1241653.1	5975	VPusCfsuaaa(Cgn)uuaaagUfcAfcaauasasg	CUUAUUGUGACUUUAAGUUUAGU	3676
AD-998894.1	A-1530266.1	5887	gsusaug(Uhd)UfuCfUfAfgcugauuugaL96	A-1246027.1	5976	VPusCfsaaau(Cgn)agcuagAfaAfcauacscsu	AGGUAUGUUUCUAGCUGAUUUGA	3677
AD-	A-	5888	gsgsgag(Ahd)Ufg	A-	5977	VPusAfscgaa(Ggn)ag	UGGGGAGAUGG	3678

999596.1	1531651.1		GfAfUfucucuucguaL96	1247447.1		aaucCfaUfcucccscsa	AUUCUCUUCGUU	
AD-1000679.1	A-1533905.1	5889	ususccu(Ghd)AfuAfUfGfcaguuaguuaL96	A-1249713.1	5978	VPusAfsacua(Agn)cugcauAfuCfaggaasgsg	CCUUCCUGAUAUGCAGUUAGUUG	3679
AD-1000864.1	A-1534279.1	5890	csasacu(Uhd)AfcUfUfUfccuaaaauuaaL96	A-1250087.1	5979	VPusUfsaauu(Tgn)aggaaaGfuAfaguugsgsu	ACCAACUUACUUUCCUAAAUUAU	3680
AD-996619.1	A-1525804.1	5891	usgscua(Uhd)AfgGfAfAfauuuggucuaL96	A-1241425.1	5980	VPusAfsgacc(Agn)aauuucCfuAfuagcasasg	CUUGCUAUAGGAAAUUUGGUCUU	3681
AD-961109.1	A-1534303.1	5892	csusaaa(Uhd)UfaUfGfGfaaguaaucuaL96	A-1250111.1	5981	VPusAfsgauu(Agn)cuuccaUfaAfuuuagsgsa	UCCUAAAUUAUGGAAGUAAUCUU	3682
AD-1000451.1	A-1533415.1	5893	gsascuu(Ahd)CfcUfUfUfagaguauugaL96	A-1249223.1	5982	VPusCfsaaua(Cgn)ucuaaaGfgUfaagucsusu	AAGACUUACCUUUAGAGUAUUGU	3683
AD-961043.1	A-1529207.1	5894	csgsgac(Uhd)UfgGfUfUfaccuaucucaL96	A-1244929.1	5983	VPusGfsagau(Agn)gguaacCfaAfguccgsasc	GUCGGACUUGGUUACCUAUCUCU	3684
AD-996036.1	A-1524627.1	5895	asgsuca(Chd)CfaCfUfCfagcauucguaL96	A-1240189.1	5984	VPusAfscgaa(Tgn)gcugagUfgGfugacusgsa	UCAGUCACCACUCAGCAUUCGUG	3685

AD-961042.1	A-1529091.1	5896	ususgcc(Chd)UfuAfUfGfaauguuaguaL96	A-1244801.1	5985	VPusAfscuaa(Cgn)aucauAfaGfggcaasasa	UUUUGCCCUUAUGAAUGUUAGUC	3686
AD-1000133.1	A-1532757.1	5897	csusuuu(Chd)AfcAfGfGfauuguaauuaL96	A-1248565.1	5986	VPusAfsauua(Cgn)aauccuGfuGfaaaagsasu	AUCUUUUCACAGGAUUGUAAUUA	3687
AD-961036.1	A-1527829.1	5898	gscsuga(Ahd)CfcUfAfUfgaauuccgaaL96	A-1243511.1	5987	VPusUfscgga(Agn)ucauaGfgUfucagcscsu	AGGCUGAACCUAUGAAUUCCGAU	3688
AD-995573.1	A-1523683.1	5899	csusucu(Uhd)AfgCfCfUfuguuuaggcaL96	A-1239237.1	5988	VPusGfsccua(Agn)acaaggCfuAfagaagsgsc	GCCUUCUUAGCCUUGUUUAGGCU	3689
AD-997715.1	A-1527964.1	5900	csusgcc(Ahd)AfgUfUfAfacauagaguaL96	A-1243647.1	5989	VPusAfscucu(Agn)uguuaaCfuUfggcagscsa	UGCUGCCAAGUUAACAUAGAGUC	3690
AD-996533.1	A-1525638.1	5901	usgsuag(Ahd)UfcUfUfGfcaauuaccaaL96	A-1241253.1	5990	VPusUfsggua(Agn)ugcaaGfaUfcuacasasa	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACCAU	3691
AD-995587.1	A-1523713.1	5902	usasggc(Uhd)AfaUfGfAfcccaagauuaL96	A-1239267.1	5991	VPusAfsaucu(Tgn)gggucaUfuAfgccuasasa	UUUAGGCUAAUGACCCAAGAUUA	3692
AD-995660.1	A-1523863.1	5903	ususugu(Chd)GfuAfGfUfgauuuuccu	A-1239425.1	5992	VPusAfsggaa(Agn)aucacuAfcGfacaaasgsa	UCUUUGUCGUAGUGAUUUUCCU	3693

			aL96				G	
AD-994670.1	A-1521918.1	5904	ususgca(Ahd)GfcCfUfCfuuaugugagaL96	A-1237413.1	5993	VPusCfsucac(Agn)uaagagGfcUfugcaascsc	GGUUGCAAGCCUCUUAUGUGAGG	3694

Таблица 6B. Типовые не модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности SCN9A человека.

Столбец 1 указывает название дуплекса и цифра после точки в названии дуплекса означает только номер производственной партии. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 представляет не модифицированную последовательность смысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 представляет положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) смысловой цепи из столбца 4. Столбец 6 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 7 указывает D последовательности для последовательности из столбца 8. Столбец 8 представляет последовательность антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, без указания химической модификации. Столбец 9 указывает положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) комплементарное антисмысловой цепи из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5'-3')	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-996318.1	A-1525247.1	5994	GGCGUUGUAGUUCCUAUCUCA	2301-2321	A-1240821.1	2950	UGAGAUAGGAACUACAACGCCUU	2299-2321
AD-995116.1	A-1522818.1	5995	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-1238317.1	2951	UGUGAATUCUCCUACACAGAAGC	822-844
AD-995486.1	A-1523509.1	2863	UGGUUUCAGCACAGAUUCAGA	1243-1263	A-1239063.1	2952	UCUGAATCUGUGCUGAAACCACA	1241-1263
AD-995121.1	A-1522828.1	2864	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-1238327.1	2953	UGAAAAGUGAAUUCUCCUACACA	827-849
AD-	A-	2865	UUUGUAGAUCUU	2531-2551	A-	2954	UGUAAUTGCAAGA	2529-2551

961022.1	1525636.1		GCAAUUACA		1241249.1		UCUACAAAAG	
AD-1002051.1	A-1536779.1	2866	GUUUGAACACAAAUCUUUCGA	9174-9194	A-1252583.1	2955	UCGAAAGAUUUGUGUUCAAACCU	9172-9194
AD-995873.1	A-1524297.1	2867	CUUCUGAAACAUCCAAACUGA	1683-1703	A-1239861.1	2956	UCAGUUTGGAUGUUUCAGAAGAA	1681-1703
AD-961040.1	A-1529029.1	2868	AGUCAAGUUCCAAAUCGUUCA	4382-4402	A-1244745.1	2957	UGAACGAUUUGGAACUUGACUUG	4380-4402
AD-961013.1	A-1523849.1	2869	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-1239411.1	2958	UUCACUACGACAAAGAAGAUCAU	1433-1455
AD-995055.1	A-1522697.1	2870	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-1238195.1	2959	UCAGUAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-961010.1	A-1523843.1	2871	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-1239405.1	2960	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUA	1430-1452
AD-961000.1	A-1522351.1	2872	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-1237849.1	2961	UACGGAAGAUUGUUUUCCCUUUG	574-596
AD-999598.1	A-1531657.1	2873	AGAUGGAUUCUCUUCGUUCAA	5862-5882	A-1247453.1	2962	UUGAACGAAGAGAAUCCAUCUCC	5860-5882
AD-1002101.1	A-1536879.1	2874	UGAUAGUUACCUAGUUUGCAA	9226-9246	A-1252683.1	2963	UUGCAAACUAGGUAACUAUCAAA	9224-9246
AD-1001246.1	A-1535071.1	2875	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-1250879.1	2964	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8020-8042
AD-	A-	2876	UUGCUAUAGGAA	2625-2645	A-	2965	UGACCAAAUUUCC	2623-2645

996618.1	1525802.1		AUUUGGUCA		1241423.1		UAUAGCAAGU	
AD-961014.1	A-1523851.1	2877	AUCUUCUUUGUCGUAGUGAUA	1436-1456	A-1239413.1	2966	UAUCACTACGACAAAGAAGAUCA	1434-1456
AD-1000046.1	A-1532577.1	2878	AUCGUAAGAGAACUCUGUAGA	6462-6482	A-1248385.1	2967	UCUACAGAGUUCUCUUACGAUUC	6460-6482
AD-996319.1	A-1525249.1	2879	GCGUUGUAGUUCCUAUCUCCA	2302-2322	A-1240823.1	2968	UGGAGATAGGAACUACAACGCCU	2300-2322
AD-961011.1	A-1523845.1	2880	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUA	1433-1453	A-1239407.1	2969	UACUACGACAAAGAAGAUCAUGU	1431-1453
AD-1002409.1	A-1537499.1	2881	GCUGUUUACAUAGGAUUCUUA	9600-9620	A-1253305.1	2970	UAAGAATCCUAUGUAAACAGCUU	9598-9620
AD-1000916.1	A-1534385.1	2882	CACCUUCUCCUUAAAAUUCUA	7527-7547	A-1250193.1	2971	UAGAAUTUUAAGGAGAAGGUGAC	7525-7547
AD-996733.1	A-1526036.1	2883	UUGUGACUUUAAGUUUAGUGA	2742-2762	A-1241657.1	2972	UCACUAAACUUAAAGUCACAAUA	2740-2762
AD-961137.1	A-1535225.1	2884	UCUUUAUACCAUCUUAGGUUA	8099-8119	A-1251033.1	2973	UAACCUAAGAUGGUAUAAAGAAU	8097-8119
AD-961057.1	A-1531655.1	2885	GAGAUGGAUUCUCUUCGUUCA	5861-5881	A-1247451.1	2974	UGAACGAAGAGAAUCCAUCUCCC	5859-5881
AD-1002100.1	A-1536877.1	2886	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-1252681.1	2975	UGCAAACUAGGUAACUAUCAAAA	9223-9245
AD-	A-	2887	GACAGAGAUGAU	6059-6079	A-	2976	UAGUAAAUCAUCA	6057-6079

999762.1	1531997.1		GAUUUACUA		1247805.1		UCUCUGUCUC	
AD-961085.1	A-1533099.1	2888	AUGUACAGAGGUUAUUCUAUA	6778-6798	A-1248907.1	2977	UAUAGAAUAACCUCUGUACAUUG	6776-6798
AD-961049.1	A-1530270.1	2889	AUGUUUCUAGCUGAUUUGAUA	5075-5095	A-1246031.1	2978	UAUCAAAUCAGCUAGAAACAUAC	5073-5095
AD-961155.1	A-1535805.1	2890	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	8498-8518	A-1251613.1	2979	UGCUAAGAAGAAAUUGUGUUGUU	8496-8518
AD-961039.1	A-1529023.1	2891	GCAAGUCAAGUUCCAAAUCGA	4379-4399	A-1244739.1	2980	UCGAUUTGGAACUUGACUUGCAG	4377-4399
AD-998346.1	A-1529197.1	2892	AAUGUCGGACUUGGUUACCUA	4469-4489	A-1244919.1	2981	UAGGUAACCAAGUCCGACAUUAU	4467-4489
AD-961056.1	A-1530988.1	2893	CAUCUGUUGGAAUAUUCUACA	5496-5516	A-1246759.1	2982	UGUAGAAUAUUCCAACAGAUGGG	5494-5516
AD-999259.1	A-1531002.1	2894	UGGAAUAUUCUACUUUGUUAA	5503-5523	A-1246773.1	2983	UUAACAAAGUAGAAUAUUCCAAC	5501-5523
AD-961093.1	A-1533709.1	2895	CUGAUAAUAGUCUCUUAAACA	7151-7171	A-1249517.1	2984	UGUUUAAGAGACUAUUAUCAGUA	7149-7171
AD-995521.1	A-1523579.1	2896	UUGGCAGAAACCCUGAUUAUA	1296-1316	A-1239133.1	2985	UAUAAUCAGGGUUUCUGCCAAUU	1294-1316
AD-997386.1	A-1527312.1	2897	GCAAAGGUCACAAUUUCCUCA	3438-3458	A-1242983.1	2986	UGAGGAAAUUGUGACCUUUGCUC	3436-3458
AD-	A-	2898	CUGAACCUAUGA	3726-3746	A-	2987	UAUCGGAAUUCAU	3724-3746

961037.1	1527831.1		AUUCCGAUA		1243513.1		AGGUUCAGCC	
AD-961058.1	A-1531697.1	2899	GGAAGAAAGGUUCAUGUCUGA	5887-5907	A-1247503.1	2988	UCAGACAUGAACCUUUCUUCCAU	5885-5907
AD-961146.1	A-1535441.1	2900	AGCCUGUUGGAAAUAGGUUUA	8219-8239	A-1251249.1	2989	UAAACCTAUUUCCAACAGGCUUG	8217-8239
AD-1000747.1	A-1534041.1	2901	UUAUUGCAUCACUUGUAUACA	7317-7337	A-1249849.1	2990	UGUAUACAAGUGAUGCAAUAAAU	7315-7337
AD-1001409.1	A-1535447.1	2902	CUGUUGGAAAUAGGUUUUGAA	8222-8242	A-1251255.1	2991	UUCAAAACCUAUUUCCAACAGGC	8220-8242
AD-996130.1	A-1524811.1	2903	AUCUGAGACUGAAUUUGCCGA	1993-2013	A-1240377.1	2992	UCGGCAAAUUCAGUCUCAGAUCC	1991-2013
AD-999715.1	A-1531895.1	2904	AGCGUGCUUAUAGACGUUACA	5988-6008	A-1247701.1	2993	UGUAACGUCUAUAAGCACGCUGA	5986-6008
AD-1000678.1	A-1533901.1	2905	CCUUCCUGAUAUGCAGUUAGA	7247-7267	A-1249709.1	2994	UCUAACTGCAUAUCAGGAAGGAU	7245-7267
AD-1000106.1	A-1532699.1	2906	GUAGAAAACUUUUACAUCUGA	6547-6567	A-1248507.1	2995	UCAGAUGUAAAAGUUUUCUACAU	6545-6567
AD-1000585.1	A-1533689.1	2907	GCCCAAAAUACUGAUAAUAGA	7141-7161	A-1249497.1	2996	UCUAUUAUCAGUAUUUUGGGCAG	7139-7161
AD-996635.1	A-1525836.1	2908	GUCUUUACUGGAAUCUUUGCA	2642-2662	A-1241457.1	2997	UGCAAAGAUUCCAGUAAAGACCA	2640-2662
AD-	A-	2909	AGCUUGAAGUAA	8687-8707	A-	2998	UGUCUAAUUUUAC	8685-8707

961163.1	1536023.1		AAUUAGACA		1251831.1		UUCAAGCUUA	
AD-999601.1	A-1531663.1	2910	UGGAUUCUCUUCGUUCACAGA	5865-5885	A-1247459.1	2999	UCUGUGAACGAAGAGAAUCCAUC	5863-5885
AD-998015.1	A-1528540.1	2911	UUUAGUGGCAAACACUCUUGA	4114-4134	A-1244249.1	3000	UCAAGAGUGUUUGCCACUAAAGU	4112-4134
AD-961009.1	A-1523841.1	2912	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAA	1431-1451	A-1239403.1	3001	UUACGACAAAGAAGAUCAUGUAG	1429-1451
AD-961078.1	A-1532751.1	2913	CAUCUUUUCACAGGAUUGUAA	6573-6593	A-1248559.1	3002	UUACAATCCUGUGAAAAGAUGAC	6571-6593
AD-999986.1	A-1532445.1	2914	CUGAUUUCCUAAGAAAGGUGA	6396-6416	A-1248253.1	3003	UCACCUTUCUUAGGAAAUCAGAG	6394-6416
AD-961138.1	A-1535227.1	2915	CUUUAUACCAUCUUAGGUUCA	8100-8120	A-1251035.1	3004	UGAACCTAAGAUGGUAUAAAGAA	8098-8120
AD-961066.1	A-1531899.1	2916	CGUGCUUAUAGACGUUACCGA	5990-6010	A-1247705.1	3005	UCGGUAACGUCUAUAAGCACGCU	5988-6010
AD-998261.1	A-1529027.1	2917	AAGUCAAGUUCCAAAUCGUUA	4381-4401	A-1244743.1	3006	UAACGATUUGGAACUUGACUUGC	4379-4401
AD-995823.1	A-1524195.1	2918	CUGAAUAUACAAGUAUUAGGA	1632-1652	A-1239759.1	3007	UCCUAATACUUGUAUAUUCAGCC	1630-1652
AD-996052.1	A-1524655.1	2919	UCGUGGCUCCUUGUUUUCUGA	1915-1935	A-1240221.1	3008	UCAGAAAACAAGGAGCCACGAAU	1913-1935
AD-	A-	2920	AGACGUUACCGC	5999-6019	A-	3009	UUGCCUTAAGCGG	5997-6019

999721.1	1531917.1		UUAAGGCAA		1247723.1		UAACGUCUAU	
AD-1000130.1	A-1532749.1	2921	UCAUCUUUUCACAGGAUUGUA	6572-6592	A-1248557.1	3010	UACAAUCCUGUGAAAAGAUGACA	6570-6592
AD-1000115.1	A-1532717.1	2922	UUUUACAUCUGCCUUGUCAUA	6556-6576	A-1248525.1	3011	UAUGACAAGGCAGAUGUAAAAGU	6554-6576
AD-961106.1	A-1533903.1	2923	CUUCCUGAUAUGCAGUUAGUA	7248-7268	A-1249711.1	3012	UACUAACUGCAUAUCAGGAAGGA	7246-7268
AD-995824.1	A-1524197.1	2924	UGAAUAUACAAGUAUUAGGAA	1633-1653	A-1239761.1	3013	UUCCUAAUACUUGUAUAUUCAGC	1631-1653
AD-998897.1	A-1530274.1	2925	GUUUCUAGCUGAUUUGAUUGA	5077-5097	A-1246035.1	3014	UCAAUCAAAUCAGCUAGAAACAU	5075-5097
AD-999348.1	A-1531160.1	2926	UGCCACUGAAGAAAGUACUGA	5593-5613	A-1246951.1	3015	UCAGUACUUUCUUCAGUGGCAAC	5591-5613
AD-961012.1	A-1523847.1	2927	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	1434-1454	A-1239409.1	3016	UCACUACGACAAAGAAGAUCAUG	1432-1454
AD-999215.1	A-1530912.1	2928	UCAUCCUGGAAGUUCAGUUGA	5458-5478	A-1246683.1	3017	UCAACUGAACUUCCAGGAUGAAC	5456-5478
AD-961044.1	A-1529794.1	2929	AUGUAUAUUUGACCUAGUGAA	4816-4836	A-1245553.1	3018	UUCACUAGGUCAAAUAUACAUCC	4814-4836
AD-961004.1	A-1522695.1	2930	AUGUCGAGUACACUUUUACUA	759-779	A-1238193.1	3019	UAGUAAAAGUGUACUCGACAUUU	757-779
AD-	A-	2931	UAUUGUGACUUU	2740-2760	A-	3020	UCUAAACUUAAAG	2738-2760

961024.1	1526032.1		AAGUUUAGA		1241653.1		UCACAAUAAG	
AD-998894.1	A-1530266.1	2932	GUAUGUUUCUAGCUGAUUUGA	5073-5093	A-1246027.1	3021	UCAAAUCAGCUAGAAACAUACCU	5071-5093
AD-999596.1	A-1531651.1	2933	GGGAGAUGGAUUCUCUUCGUA	5859-5879	A-1247447.1	3022	UACGAAGAGAAUCCAUCUCCCCA	5857-5879
AD-1000679.1	A-1533905.1	2934	UUCCUGAUAUGCAGUUAGUUA	7249-7269	A-1249713.1	3023	UAACUAACUGCAUAUCAGGAAGG	7247-7269
AD-1000864.1	A-1534279.1	2935	CAACUUACUUUCCUAAAUUAA	7456-7476	A-1250087.1	3024	UUAAUUTAGGAAAGUAAGUUGGU	7454-7476
AD-996619.1	A-1525804.1	2936	UGCUAUAGGAAAUUUGGUCUA	2626-2646	A-1241425.1	3025	UAGACCAAAUUUCCUAUAGCAAG	2624-2646
AD-961109.1	A-1534303.1	2937	CUAAAUUAUGGAAGUAAUCUA	7468-7488	A-1250111.1	3026	UAGAUUACUUCCAUAAUUUAGGA	7466-7488
AD-1000451.1	A-1533415.1	2938	GACUUACCUUUAGAGUAUUGA	6944-6964	A-1249223.1	3027	UCAAUACUCUAAAGGUAAGUCUU	6942-6964
AD-961043.1	A-1529207.1	2939	CGGACUUGGUUACCUAUCUCA	4474-4494	A-1244929.1	3028	UGAGAUAGGUAACCAAGUCCGAC	4472-4494
AD-996036.1	A-1524627.1	2940	AGUCACCACUCAGCAUUCGUA	1899-1919	A-1240189.1	3029	UACGAATGCUGAGUGGUGACUGA	1897-1919
AD-961042.1	A-1529091.1	2941	UUGCCCUUAUGAAUGUUAGUA	4410-4430	A-1244801.1	3030	UACUAACAUUCAUAAGGGCAAAA	4408-4430
AD-	A-	2942	CUUUUCACAGGA	6576-6596	A-	3031	UAAUUACAAUCCU	6574-6596

1000133.1	1532757.1		UUGUAAUUA		1248565.1		GUGAAAAGAU	
AD-961036.1	A-1527829.1	2943	GCUGAACCUAUGAAUUCCGAA	3725-3745	A-1243511.1	3032	UUCGGAAUUCAUAGGUUCAGCCU	3723-3745
AD-995573.1	A-1523683.1	2944	CUUCUUAGCCUUGUUUAGGCA	1348-1368	A-1239237.1	3033	UGCCUAAACAAGGCUAAGAAGGC	1346-1368
AD-997715.1	A-1527964.1	2945	CUGCCAAGUUAACAUAGAGUA	3793-3813	A-1243647.1	3034	UACUCUAUGUUAACUUGGCAGCA	3791-3813
AD-996533.1	A-1525638.1	2946	UGUAGAUCUUGCAAUUACCAA	2533-2553	A-1241253.1	3035	UUGGUAAUUGCAAGAUCUACAAA	2531-2553
AD-995587.1	A-1523713.1	2947	UAGGCUAAUGACCCAAGAUUA	1363-1383	A-1239267.1	3036	UAAUCUTGGGUCAUUAGCCUAAA	1361-1383
AD-995660.1	A-1523863.1	2948	UUUGUCGUAGUGAUUUUCCUA	1442-1462	A-1239425.1	3037	UAGGAAAAUCACUACGACAAAGA	1440-1462
AD-994670.1	A-1521918.1	2949	UUGCAAGCCUCUUAUGUGAGA	243-263	A-1237413.1	3038	UCUCACAUAAGAGGCUUGCAACC	241-263

Таблица 13A. Типовые модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности киРНК SCN9A человека

Столбец 1 указывает название дуплекса и цифра после точки в названии дуплекса означает только номер производственной партии. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 указывает модифицированную последовательность, подходящую для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 6 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 7. Столбец 7 представляет последовательность модифицированной антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, например, дуплексе, содержащем смысловую последовательность в том же ряду таблицы. Столбец 8 указывает положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) которое комплементарно антисмысловой цепи из столбца 7. Столбец 9 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5'-3')	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Последовательность мРНК-мишени в NM_001365536.1	SEQ ID NO: (мРНК-мишень)
AD-1251302.1	A-2337487.1	4000	ascsacaaagdGgdAaaa(Chd)aaucuaL96	A-2337488.1	4266	VPusAfsgadTu(G2p)uuuudCcCfuUfugugususc		
AD-1251303.1	A-2337489.1	5802	csascaaagggAfAfaacaa(Uhd)cuuaL96	A-2337490.1	4267	VPusAfsagdAudTguuuucCfcUfuugugsusu		
AD-1251304.1	A-2337491.1	5803	ascsaaagggAfAfAfacaa(Uhd)cuucaL96	A-2337492.1	4268	VPudGaadGadTuguuuuCfcCfuuugusgsu	GAACAAAGGGAAAACAAUCUUCC	4534
AD-	A-	4003	csasaagggaAfAfAfcaau	A-	4269	VPudGgadAgdAuugu	AACAAAGGGAA	4535

1251305.1	2337493.1		(Chd)uuccaL96	2337494.1		uuUfcCfcuuugsusg	AACAAUCUUCCG	
AD-1251306.1	A-2337495.1	4004	asasagggAfaAfAfCfaauc(Uhd)uccgaL96	A-2337496.1	4270	VPusCfsggdAadGauuguuUfuCfccuuusgsu	ACAAAGGGAAAACAAUCUUCCGU	4536
AD-1251307.1	A-2337497.1	4005	asasagggaadAaCfaauc(Uhd)uccgaL96	A-2337498.1	4271	VPuCfggdAadGauugdTuUfuCfccuuusgsu	ACAAAGGGAAAACAAUCUUCCGU	4537
AD-1251315.1	A-2337506.1	4006	asasgggaaaAfCfAfaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337501.1	4272	VPusdAscgdGa(A2p)gauudGuUfudTcccuusg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGU	4538
AD-1251310.1	A-2337499.1	4007	asasgggaaadAcdAaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337501.1	4273	VPusdAscgdGa(A2p)gauudGuUfudTcccuusg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGU	4539
AD-961179.3	A-1812594.1	4008	asasggg(Ahd)aadAcdAaucuuccguaL96	A-1812595.1	4274	VPusdAscgdGadAgauudGudTudTcccuusg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGU	4540
AD-1251308.1	A-2337499.1	4009	asasgggaaadAcdAaucu(Uhd)ccguaL96	A-1812595.1	4275	VPusdAscgdGadAgauudGudTudTcccuusg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGU	4541
AD-1251314.1	A-2337506.1	4010	asasgggaaaAfCfAfaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337500.1	4276	VPusdAscgdGa(Agn)gauudGuUfudTcccuusg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGU	4542

AD-1251309.2	A-2337499.1	4011	asasgggaaadAcdAaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337500.1	4277	VPusdAscgdGa(Agn)gauudGuUfudTcccuusg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4543
AD-1251316.1	A-2337506.1	4012	asasgggaaaAfCfAfaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337507.1	4278	VPudAcgdGa(Agn)gauudGuUfudTcccuusug	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4544
AD-1251317.1	A-2337506.1	4013	asasgggaaaAfCfAfaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337508.1	4279	VPudAcgdGa(A2p)gauudGuUfudTcccuusug	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4545
AD-1251311.1	A-2337499.1	4014	asasgggaaadAcdAaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337502.1	4280	VPusdAscgdGa(A2p)gauudGuUfudTcccuuscsc	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4546
AD-1251309.1	A-2337499.1	4015	asasgggaaadAcdAaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337500.1	4281	VPusdAscgdGa(Agn)gauudGuUfudTcccuusg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4547
AD-1251318.1	A-2337509.1	4016	asgsggaaAfaCfAfAfucuu(Chd)cguuaL96	A-2337510.1	4282	VPusAfsacdGgdAagauugUfuUfucccususu	AAAGGGAAAACAAUCUUCCGUUU	4548
AD-1251319.1	A-2337511.1	4017	asgsggaaaaCfadAucuu(Chd)cguuaL96	A-2337512.1	4283	VPudAacdGgdAagaudTgUfuUfucccususu	AAAGGGAAAACAAUCUUCCGUUU	4549
AD-1251313.1	A-2337503.1	4018	gsgsgaaadAcdAaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337505.1	4284	VPusdAscgdGa(A2p)gauudGuUfudTcccsus	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4550

						u		
AD-1251312.1	A-2337503.1	4019	gsgsgaaadAcdAaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337504.1	4285	VPusdAscgdGa(Agn)gauudGuUfudTcccsusu	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	4551
AD-1251320.1	A-2337513.1	4020	gsgsgaaaAfcAfaUfcuuc(Chd)guuuaL96	A-2337514.1	4286	VPusAfsaadCgdGaagadTudGuUfuucccsusu	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUUUC	4552
AD-1251321.1	A-2337515.1	4021	gsgsaaaa(Chd)aaUfCfuuccguuucaL96	A-2337516.1	4287	VPudGaadAcdGgaagauUfgUfuuuccscsu	AGGGAAAACAAUCUUCCGUUUCA	4553
AD-1251323.1	A-2337519.1	4022	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccguuucaaL96	A-2337520.1	4288	VPuUfgadAa(C2p)ggaagaUfudGuuuucscsc	GGGAAAACAAUCUUCCGUUUCAA	4554
AD-1251322.1	A-2337517.1	4023	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccauuucaaL96	A-2337518.1	4289	VPuUfgadAadTggaagaUfudGuuuucscsc	GGGAAAACAAUCUUCCGUUUCAA	4555
AD-1251325.1	A-2337523.1	4024	asasaacaauCfUfUfccgu(Uhd)ucaaaL96	A-2337524.1	4290	VPuUfugdAadAcggadAgdAuUfguuuuscsc	GGAAAACAAUCUUCCGUUUCAAU	4556
AD-1251324.1	A-2337521.1	4025	asasaacaAfuCfUfUfccgu(Uhd)ucaaaL96	A-2337522.1	4291	VPusUfsugdAadAcggaagAfuUfguuuuscsc	GGAAAACAAUCUUCCGUUUCAAU	4557
AD-	A-	4026	usgsucgaguAfCfAfcuu	A-	4292	VPusCfsagdTadAaag	AAUGUCGAGUA	4558

1251249.1	2337423.1		u(Uhd)acugaL96	2337424.1		uguAfcUfcgacasusu	CACUUUUACUG G	
AD-1251254.1	A-2337423.1	4027	usgsucgaguAfCfAfcuu u(Uhd)acugaL96	A-2337431.1	4293	VPuCfagdTadAaagug uAfcUfcgacascsc	AAUGUCGAGUA CACUUUUACUG G	4559
AD-1251248.1	A-2337423.1	4028	usgsucgaguAfCfAfcuu u(Uhd)acugaL96	A-1522698.1	4294	VPusCfsaguAfaAfAf guguAfcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUA CACUUUUACUG G	4560
AD-1251284.1	A-2337423.1	4029	usgsucgaguAfCfAfcuu u(Uhd)acugaL96	A-2337467.1	4295	VPusCfsagdTadAaag udGuAfcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUA CACUUUUACUG G	4561
AD-1251253.1	A-2337428.1	4030	usgsucgagudAcdAcuuu (Uhd)acugaL96	A-2337430.1	4296	VPusCfsagdTadAaag udGudAcUfcgacascsc	AAUGUCGAGUA CACUUUUACUG G	4562
AD-1251286.1	A-2337423.1	4031	usgsucgaguAfCfAfcuu u(Uhd)acugaL96	A-2337469.1	4297	VPusCfsagdTadAaag udGuAfcdTcgacascsc	AAUGUCGAGUA CACUUUUACUG G	4563
AD-1251282.1	A-2337423.1	4032	usgsucgaguAfCfAfcuu u(Uhd)acugaL96	A-1875199.1	4298	VPusdCsagdTadAaag udGudAcdTcgacasus u	AAUGUCGAGUA CACUUUUACUG G	4564
AD-1010661.3	A-1851664.1	4033	usgsucg(Ahd)gudAcdA cuuuuacugaL96	A-1875199.1	4299	VPusdCsagdTadAaag udGudAcdTcgacasus u	AAUGUCGAGUA CACUUUUACUG G	4565

AD-795305.3	A-1522697.1	4034	usgsucg(Ahd)GfuAfCfAfcuuuuacugaL96	A-1522698.1	4300	VPusCfsaguAfaAfAfguguAfcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4566
AD-1251250.1	A-2337423.1	4035	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337425.1	4301	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgacascsc	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4567
AD-1251283.1	A-2337423.1	4036	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337466.1	4302	VPusCfsagdTadAaagudGudAcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4568
AD-1251281.1	A-2337428.1	4037	usgsucgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337466.1	4303	VPusCfsagdTadAaagudGudAcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4569
AD-1251255.1	A-2337428.1	4038	usgsucgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337432.1	4304	VPuCfagdTadAaagudGudAcUfcgacascsc	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4570
AD-1251289.1	A-2337428.1	4039	usgsucgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337473.1	4305	VPuCfagdTadAaagudGudAcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4571
AD-1251252.1	A-2337428.1	4040	usgsucgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337429.1	4306	VPusCfsagdTadAaagudGudAcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4572
AD-1251285.1	A-2337428.1	4041	usgsucgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337468.1	4307	VPusCfsagdTadAaagudGudAcdTcgacascsc	AAUGUCGAGUACACUUUUACUG	4573

							G	
AD-1251291.1	A-2337428.1	4042	usgsucgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337475.1	4308	VPuCfagdTadAaagudGudAcdTcgacascsc	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4574
AD-1251290.1	A-2337423.1	4043	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337474.1	4309	VPuCfagdTadAaagudGuAfcdTcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	4575
AD-1251251.1	A-2337426.1	4044	uscsgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337427.1	4310	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgascsg	UGUCGAGUACACUUUUACUGG	4576
AD-1251287.1	A-2337470.1	4045	uscsgagudAcdAcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337471.1	4311	VPusCfsagdTadAaagudGudAcdTcgascsg	UGUCGAGUACACUUUUACUGG	4577
AD-1251288.1	A-2337426.1	4046	uscsgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337472.1	4312	VPusCfsagdTadAaagudGuAfcdTcgascsg	UGUCGAGUACACUUUUACUGG	4578
AD-1251326.1	A-2337525.1	4047	gsasggc(Uhd)UfcUfgUfguaggagaaaL96	A-2337526.1	4313	VPuUfucdTc(C2p)uacadCadGaAfgccucsusu	AAGAGGCUUCUGUGUAGGAGAAU	4579
AD-1251327.1	A-1851778.1	4048	asgsgcu(Uhd)cudGudGuaggagaauaL96	A-2337527.1	4314	VPudAuudCu(C2p)cuacdAcdAgdAagccuscsu	AGAGGCUUCUGUGUAGGAGAAU	4580
AD-1251328.1	A-2337528.1	4049	gsgscuu(Chd)UfgUfgUfaggagaauuaL96	A-2337529.1	4315	VPudAaudTc(Tgn)ccuadCaCfadGaagccsusc	GAGGCUUCUGUGUAGGAGAAUUC	4581
AD-	A-	4050	gscsuuc(Uhd)gugUfAf	A-	4316	VPudGaadTu(C2p)uc	AGGCUUCUGUG	4582

1251329.1	2337530.1		ggagaauucaL96	2337531.1		cuacAfcAfgaagcscsu	UAGGAGAAUUCA	
AD-1251330.1	A-2337532.1	4051	csusucug(Uhd)gdTadGgagaauucaaL96	A-2337533.1	4317	VPuUfgadAu(Tgn)cuccdTaCfaCfagaagscsc	GGCUUCUGUGUAGGAGAAUUCAC	4583
AD-795366.3	A-1522818.1	4052	ususcug(Uhd)GfuAfGfGfagaauucacaL96	A-1522819.1	4318	VPusGfsugaAfuUfCfuccuAfcAfcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4584
AD-1251331.1	A-1522818.1	4053	ususcug(Uhd)GfuAfGfGfagaauucacaL96	A-2337534.1	4319	VPusGfsugdAa(Tgn)ucuccuAfcAfcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4585
AD-1251334.1	A-2337536.1	4054	ususcug(Uhd)guAfgdGagaauucacaL96	A-2337538.1	4320	VPusdGsugdAa(U2p)ucucdCuAfcAfcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4586
AD-1251333.1	A-2337536.1	4055	ususcug(Uhd)guAfgdGagaauucacaL96	A-2337537.1	4321	VPusdGsugdAa(Tgn)ucucdCuAfcAfcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4587
AD-1251338.1	A-1851786.1	4056	ususcug(Uhd)gudAgdGagaauucacaL96	A-2337542.1	4322	VPudGugdAa(U2p)ucucdCudAcdAcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4588
AD-1251337.1	A-1851786.1	4057	ususcug(Uhd)gudAgdGagaauucacaL96	A-2337541.1	4323	VPudGugdAa(Tgn)ucucdCudAcdAcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4589

AD-1251336.1	A-2337536.1	4058	ususcug(Uhd)guAfgdGagaauucacaL96	A-2337540.1	4324	VPusdGsugdAa(U2p)ucucdCuAfcAfcagaasusc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4590
AD-1251335.1	A-2337536.1	4059	ususcug(Uhd)guAfgdGagaauucacaL96	A-2337539.1	4325	VPusdGsugdAa(Tgn)ucucdCuAfcAfcagaasusc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	4591
AD-1251339.1	A-2337543.1	4060	uscsuguguadGgdAgaau(Uhd)cacuaL96	A-2337544.1	4326	VPudAgudGa(Agn)uucudCcUfaCfacagasgsg	CUUCUGUGUAGGAGAAUUCACUU	4592
AD-1251340.1	A-1851790.1	4061	csusgug(Uhd)agdGadGaauucacuuaL96	A-2337545.1	4327	VPudAagdTgdAauucdTcCfudAcacagsgsg	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACUUU	4593
AD-1251341.1	A-2337546.1	4062	usgsug(Uhd)aggAfgAfauucacuuuaL96	A-2337547.1	4328	VPudAaadGu(G2p)aauudCuCfcUfacacasgsg	UCUGUGUAGGAGAAUUCACUUUU	4594
AD-1251342.1	A-2337548.1	4063	gsusguaggadGadAuuca(Chd)uuuuaL96	A-2337549.1	4329	VPudAaadAgdTgaaudTcUfcCfuacacsgsg	CUGUGUAGGAGAAUUCACUUUUC	4595
AD-1251347.1	A-2337481.1	4064	usgsuaggagdAaUfucac(Uhd)uuucaL96	A-2337555.1	4330	VPusdGsaadAa(G2p)ugaadTuCfuCfcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4596
AD-795371.3	A-1522828.1	4065	usgsuag(Ghd)AfgAfAfUfucacuuuucaL96	A-1522829.1	4331	VPusGfsaaaAfgUfGfaauuCfuCfcuacascsa	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUC	4597

							U	
AD-1010663.3	A-1851796.1	4066	usgsuag(Ghd)agdAadTucacuuuucaL96	A-1875201.1	4332	VPusdGsaadAadGugaadTudCudCcuacascsa	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4598
AD-1251301.1	A-2337482.1	4067	usgsuaggagdAaUfUfcac(Uhd)uuucaL96	A-2337486.1	4333	VPudGaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4599
AD-1251348.1	A-2337556.1	4068	usgsuaggagdAaUfucau(Uhd)uuucaL96	A-2337557.1	4334	VPusdGsaadAadAugaadTuCfuCfcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4600
AD-1251343.1	A-2337550.1	4069	usgsuaggAfgAfAfUfucac(Uhd)uuucaL96	A-1522829.1	4335	VPusGfsaaaAfgUfGfaauuCfuCfcuacascsa	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4601
AD-1251346.1	A-2337550.1	4070	usgsuaggAfgAfAfUfucac(Uhd)uuucaL96	A-2337554.1	4336	VPusdGsaadAa(G2p)ugaauuCfuCfcuascsg	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4602
AD-1251299.1	A-2337476.1	4071	usgsuaggagdAadTucac(Uhd)uuucaL96	A-2337486.1	4337	VPudGaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4603
AD-1251345.1	A-2337552.1	4072	usgsuaggAfgAfAfUfucau(Uhd)uuucaL96	A-2337553.1	4338	VPusdGsaadAadAugaauuCfuCfcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4604
AD-1251349.1	A-2337481.1	4073	usgsuaggagdAaUfucac(Uhd)uuucaL96	A-2337558.1	4339	VPudGaadAa(G2p)ugaadTuCfuCfcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUC	4605

							U	
AD-1251292.1	A-2337476.1	4074	usgsuaggagdAadTucac(Uhd)uuucaL96	A-2337477.1	4340	VPusdGsaadAadGugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4606
AD-1251293.1	A-2337476.1	4075	usgsuaggagdAadTucac(Uhd)uuucaL96	A-2337478.1	4341	VPusdGsaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4607
AD-1251294.1	A-2337479.1	4076	usgsuaggagdAadTucau(Uhd)uuucaL96	A-2337480.1	4342	VPusdGsaadAadAugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4608
AD-1251344.1	A-2337550.1	4077	usgsuaggAfgAfAfUfucac(Uhd)uuucaL96	A-2337551.1	4343	VPusdGsaadAa(G2p)ugaauuCfuCfcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4609
AD-1251300.1	A-2337481.1	4078	usgsuaggagdAaUfucac(Uhd)uuucaL96	A-2337486.1	4344	VPudGaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4610
AD-1251295.1	A-2337481.1	4079	usgsuaggagdAaUfucac(Uhd)uuucaL96	A-2337478.1	4345	VPusdGsaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4611
AD-1251296.1	A-2337482.1	4080	usgsuaggagdAaUfUfcac(Uhd)uuucaL96	A-2337478.1	4346	VPusdGsaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4612
AD-	A-	4081	gsusaggagaAfUfUfcac	A-	4347	VPusAfsgadAadAgug	GUGUAGGAGAA	4613

1251350.1	2337559.1		u(Uhd)uucuaL96	2337560.1		aauUfcUfccuacsgsc	UUCACUUUUCU	
AD-1251351.1	A-2337561.1	4082	gsusaggagaaUfUfcacu(Uhd)uucuaL96	A-2337562.1	4348	VPudAgadAadAgugaauUfcUfccuacsgsc	GUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4614
AD-1251353.1	A-2337565.1	4083	usasggagaaUfUfCfacuu(Uhd)ucuuaL96	A-2337566.1	4349	VPusdAsagdAadAagugaaUfuCfuccuascsg	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCUUC	4615
AD-1251352.1	A-2337563.1	4084	usasggagAfaUfUfCfacuu(Uhd)ucuuaL96	A-2337564.1	4350	VPusAfsagdAadAagugaaUfuCfuccuascsg	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCUUC	4616
AD-1251298.1	A-2337485.1	4085	usasggagdAaUfUfcac(Uhd)uuucaL96	A-2337484.1	4351	VPusdGsaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuascsg	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4617
AD-1251297.1	A-2337483.1	4086	usasggagdAaUfucac(Uhd)uuucaL96	A-2337484.1	4352	VPusdGsaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuascsg	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	4618
AD-1251354.1	A-2337567.1	4087	asgsgagaauUfcdAcuuu(Uhd)cuucaL96	A-2337568.1	4353	VPudGaadGadAaagudGaAfuUfcuccusgsc	GUAGGAGAAUUCACUUUUCUUCG	4619
AD-1251355.1	A-2337569.1	4088	gsgsagaaUfuCfAfCfuuuu(Chd)uucgaL96	A-2337570.1	4354	VPusCfsgadAgdAaaagugAfaUfucuccsusg	UAGGAGAAUUCACUUUUCUUCGU	4620

AD-1251356.1	A-2337571.1	4089	gsgsagaaUfuCfaCfuuu(Chd)uucgaL96	A-2337572.1	4355	VPuCfgadAgdAaaagdTgdAaUfucuccsusg	UAGGAGAAUUCACUUUUCUUCGU	4621
AD-1251357.1	A-2337573.1	4090	gsasgaa(Uhd)UfcaCfUfuuucuucguaL96	A-2337574.1	4356	VPudAcgdAadGaaaadGudGadAuucucscsu	AGGAGAAUUCACUUUUCUUCGUG	4622
AD-1251358.1	A-2337575.1	4091	cscsugaagcAfUfAfaaug(Uhd)uuucaL96	A-2337576.1	4357	VPusdGsaadAadCauudAudGcUfucaggsusu	AACCUGAAGCAUAAAUGUUUUCG	4623
AD-1251359.1	A-2337577.1	4092	csusgaagCfaUfAfAfaugu(Uhd)uucgaL96	A-2337578.1	4358	VPusCfsgadAadAcauuuaUfgCfuucagsgsu	ACCUGAAGCAUAAAUGUUUUCGA	4624
AD-1251360.1	A-2337579.1	4093	csusgaagcadTadAaugu(Uhd)uucgaL96	A-2337580.1	4359	VPuCfgadAadAcauuuaUfgCfuucagsgsu	ACCUGAAGCAUAAAUGUUUUCGA	4625
AD-1251361.1	A-1852317.1	4094	usgsaag(Chd)audAadAuguuuucgaaL96	A-2337581.1	4360	VPuUfcgdAadAacaudTuAfudGcuucasgsg	CCUGAAGCAUAAAUGUUUUCGAA	4626
AD-1251363.1	A-2337584.1	4095	gsasagcauadAaUfguuu(Uhd)cgaaaL96	A-2337585.1	4361	VPuUfucdGadAaacadTuUfaUfgcuucsasg	CUGAAGCAUAAAUGUUUUCGAAA	4627
AD-1251362.1	A-2337582.1	4096	gsasagcaUfaAfAfUfguuu(Uhd)cgaaaL96	A-2337583.1	4362	VPusUfsucdGadAaacauuUfaUfgcuucsasg	CUGAAGCAUAAAUGUUUUCGAA	4628

							A	
AD-1251364.1	A-1812604.1	4097	asasgca(Uhd)aadAudGuuuucgaaaaL96	A-2337586.1	4363	VPuUfuudCgdAaaacdAuUfudAugcuuscsg	UGAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAU	4629
AD-1251372.1	A-2337591.1	4098	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-2337598.1	4364	VPudAuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4630
AD-1251366.1	A-2337589.1	4099	asgscauaAfaUfGfUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-1523300.1	4365	VPusAfsuuuCfgAfAfaacaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4631
AD-1251367.1	A-2337589.1	4100	asgscauaAfaUfGfUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-2337590.1	4366	VPusAfsuudTc(G2p)aaaacaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4632
AD-795634.4	A-1523299.1	4101	asgscau(Ahd)AfaUfGfUfuuucgaaauaL96	A-1523300.1	4367	VPusAfsuuuCfgAfAfaacaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4633
AD-1251369.1	A-2337593.1	4102	asgscauaaaUfgUfuuu(Uhd)gaaauaL96	A-2337594.1	4368	VPusAfsuudTcdAaaaadCaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4634
AD-1251368.1	A-2337591.1	4103	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-2337592.1	4369	VPusAfsuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4635
AD-	A-	4104	asgscauaaaUfgUfuuu(C	A-	4370	VPudAuudTc(G2p)aa	GAAGCAUAAAU	4636

1251373.1	2337591.1		hd)gaaauaL96	2337599.1		aadCaUfuUfaugcuscsc	GUUUUCGAAAUU	
AD-1251365.1	A-2337587.1	4105	asgsca(Uhd)aaaUfgUfuuucgaaauaL96	A-2337588.1	4371	VPudAuudTcdGaaaadCaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4637
AD-1251370.1	A-2337591.1	4106	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-2337595.1	4372	VPusdAsuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcuscsc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4638
AD-1251374.1	A-2337600.1	4107	gscsa(Uhd)aaaugUfUfuucgaaauuaL96	A-2337601.1	4373	VPusdAsaudTu(C2p)gaaaacAfuUfuaugcsusu	AAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUUC	4639
AD-1251375.1	A-2337602.1	4108	csasuaaa(Uhd)gUfUfUfucgaaauucaL96	A-2337603.1	4374	VPusdGsaadTu(Tgn)cgaaaaCfaUfuuaugscsu	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUUCA	4640
AD-1251371.1	A-2337596.1	4109	csasuaaaUfgUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-2337597.1	4375	VPusdAsuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugscsu	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	4641
AD-1251376.1	A-2337604.1	4110	asusaaa(Uhd)guUfUfUfcgaaauucaaL96	A-2337605.1	4376	VPusUfsgadAudTucgaaaAfcAfuuuausgsc	GCAUAAAUGUUUUCGAAAUUCAC	4642
AD-1251377.1	A-2337604.1	4111	asusaaa(Uhd)guUfUfUfcgaaauucaaL96	A-2337606.1	4377	VPusUfsgadAudTucgaaaAfcAfuuuausgsu	GCAUAAAUGUUUUCGAAAUUCAC	4643

AD-1251378.1	A-2337607.1	4112	usasaaugUfuUfuCfgaaa(Uhd)ucacaL96	A-2337608.1	4378	VPudGugdAadTuucgdAadAaCfauuuasusg	CAUAAAUGUUUUCGAAAUUCACU	4644
AD-1251379.1	A-2337609.1	4113	asasaug(Uhd)uuUfcdGaaauucacuaL96	A-2337610.1	4379	VPudAgudGa(A2p)uuucdGaAfaAfcauuusgsu	AUAAAUGUUUUCGAAAUUCACUU	4645
AD-1251380.1	A-2337611.1	4114	usasca(Uhd)gAfuCfUfUfcuuugucguaL96	A-2337612.1	4380	VPusAfscgdAcdAaagaagAfuCfauguasgsg	CCUACAUGAUCUUCUUUGUCGUA	4646
AD-1251381.1	A-2337613.1	4115	usasca(Uhd)gauCfUfUfcuuugucguaL96	A-2337614.1	4381	VPudAscgdAcdAaagaagAfuCfauguascsc	CCUACAUGAUCUUCUUUGUCGUA	4647
AD-1251382.1	A-2337615.1	4116	ascsaugaUfcUfUfCfuuug(Uhd)cguaaL96	A-2337616.1	4382	VPuUfacdGa(C2p)aaagdAadGaUfcaugusgsg	CUACAUGAUCUUCUUUGUCGUAG	4648
AD-1251384.1	A-1523843.1	4117	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337457.1	4383	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4649
AD-1251274.2	A-2337449.1	4118	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337457.1	4384	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4650
AD-961188.3	A-1812612.1	4119	csasuga(Uhd)cudTcdTuugucguagaL96	A-1812613.1	4385	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsus	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAG	4651

						a	U	
AD-1251383.1	A-1523843.1	4120	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337617.1	4386	VPusCfsuadCgdAcaaagaAfgAfucaugsusg	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4652
AD-1251269.1	A-2337449.1	4121	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337451.1	4387	VPusCfsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4653
AD-1251270.1	A-2337449.1	4122	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337452.1	4388	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugscsc	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4654
AD-1251268.1	A-2337449.1	4123	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337450.1	4389	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4655
AD-1251274.1	A-2337449.1	4124	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337457.1	4390	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4656
AD-1251271.1	A-2337449.1	4125	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337453.1	4391	VPusCfsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugscsc	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4657
AD-1251275.2	A-2337449.1	4126	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337458.1	4392	VPudCuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4658
AD-	A-	4127	csasuga(Uhd)cuUfCfUf	A-	4393	VPudCuadCgdAcaaa	UACAUGAUCUU	4659

1251275.1	2337449.1		uugucguagaL96	2337458.1		dGadAgdAucaugsusg	CUUUGUCGUAGU	
AD-1251385.1	A-1523845.1	4128	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguaguaL96	A-2337618.1	4394	VPudAcudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUG	4660
AD-1251272.1	A-2337454.1	4129	usgsaucuUfCfUfuugu(Chd)guagaL96	A-2337455.1	4395	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucasusg	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4661
AD-1251386.1	A-1523847.1	4130	usgsauc(Uhd)UfcUfUfUfgucguagugaL96	A-2337619.1	4396	VPudCacdTadCgacadAadGadAgaucasusg	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	4662
AD-1251273.1	A-2337454.1	4131	usgsaucuUfCfUfuugu(Chd)guagaL96	A-2337456.1	4397	VPusCfsuadCgdAcaaadGadAgdAucasusg	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	4663
AD-1251390.1	A-2337622.1	4132	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96	A-2337624.1	4398	VPusUfscadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4664
AD-1251398.1	A-2337622.1	4133	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96	A-2337630.1	4399	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4665
AD-1251396.1	A-2337629.1	4134	gsasucu(Uhd)CfuUfUfgUfCfguagugaaL96	A-2337621.1	4400	VPusUfscadCu(A2p)cgacaaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4666
AD-1251399.1	A-2337628.1	4135	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguagugaaL96	A-2337630.1	4401	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgs	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	4667

						u	U	
AD-795913.3	A-1523849.1	4136	gsasucu(Uhd)CfuUfUfGfucguagugaaL96	A-1523850.1	4402	VPusUfscacUfaCfGfacaaAfgAfagaucsasu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4668
AD-1251400.1	A-2337629.1	4137	gsasucu(Uhd)CfuUfUfgUfCfguagugaaL96	A-2337631.1	4403	VPuUfcadCu(A2p)cgacaaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4669
AD-1251388.1	A-1523849.1	4138	gsasucu(Uhd)CfuUfUfGfucguagugaaL96	A-2337621.1	4404	VPusUfscadCu(A2p)cgacaaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4670
AD-1251397.1	A-1812618.1	4139	gsasucu(Uhd)cudTudGucguagugaaL96	A-2337624.1	4405	VPusUfscadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4671
AD-1251395.1	A-2337628.1	4140	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguagugaaL96	A-2337624.1	4406	VPusUfscadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4672
AD-1251387.1	A-1523849.1	4141	gsasucu(Uhd)CfuUfUfGfucguagugaaL96	A-2337620.1	4407	VPusUfscadCu(Agn)cgacaaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4673
AD-1251389.1	A-2337622.1	4142	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96	A-2337623.1	4408	VPusUfscadCu(Agn)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4674
AD-	A-	4143	gsasucu(Uhd)CfuUfud	A-	4409	VPusUfscadCu(Agn)c	AUGAUCUUCUU	4675

1251393.1	2337628.1		GUfcguagugaaL96	2337623.1		gacdAaAfgAfagaucsgsu	UGUCGUAGUGAU	
AD-1251394.1	A-2337629.1	4144	gsasucu(Uhd)CfuUfUfgUfCfguagugaaL96	A-2337620.1	4410	VPusUfscadCu(Agn)cgacaaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4676
AD-1251401.1	A-2337632.1	4145	asuscuu(Chd)UfuUfgUfcguagugauaL96	A-2337633.1	4411	VPudAsucdAc(Tgn)acgadCaAfadGaagauscsg	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4677
AD-1251391.1	A-2337625.1	4146	uscsu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96	A-2337626.1	4412	VPusUfscadCu(Agn)cgacdAaAfgAfagasusc	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4678
AD-1251392.1	A-2337625.1	4147	uscsu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96	A-2337627.1	4413	VPusUfscadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagasusc	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	4679
AD-1251402.1	A-2337634.1	4148	uscsuuc(Uhd)UfugUfCfguagugauuaL96	A-2337635.1	4414	VPudAaudCa(C2p)uacgacAfaAfgaagasusc	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAUUU	4680
AD-1251403.1	A-2337636.1	4149	csusucu(Uhd)ugUfcdGuagugauuuaL96	A-2337637.1	4415	VPudAaadTc(A2p)cuacdGaCfaAfagaagsgsu	AUCUUCUUUGUCGUAGUGAUUU	4681
AD-1251404.1	A-2337638.1	4150	ususcuu(Uhd)guCfgUfagugauuuuaL96	A-2337639.1	4416	VPudAaadAu(C2p)acuadCgAfcAfaagaasgsg	UCUUCUUUGUCGUAGUGAUUUUC	4682
AD-1251405.1	A-2337640.1	4151	uscsuuugUfcgUfAfgugga(Uhd)uuucaL96	A-2337641.1	4417	VPudGaadAadTcacudAcdGaCfaaagasgsg	CUUCUUUGUCGUAGUGAUUUUC	4683

							C	
AD-1251406.1	A-2337642.1	4152	asusccu(Uhd)UfugUfAfgaucuugcaaL96	A-2337643.1	4418	VPusUfsgcdAa(G2p)aucuacAfaAfaggauscsc	GGAUCCUUUUGUAGAUCUUGCAA	4684
AD-1251407.1	A-2337644.1	4153	uscscuu(Uhd)UfgUfadGaucuugcaaaL96	A-2337645.1	4419	VPusUfsugdCa(Agn)gaucdTaCfaAfaaggasusc	GAUCCUUUUGUAGAUCUUGCAAU	4685
AD-1251408.1	A-1854629.1	4154	cscsuuu(Uhd)gudAgdAucuugcaauaL96	A-2337646.1	4420	VPudAuudGc(A2p)agaudCuAfcAfaaaggsgsu	AUCCUUUUGUAGAUCUUGCAAUU	4686
AD-1251409.1	A-2337647.1	4155	csusuuugUfagAfUfcuug(Chd)aauuaL96	A-2337648.1	4421	VPusAfsaudTg(C2p)aagaucUfaCfaaaagsgsg	UCCUUUUGUAGAUCUUGCAAUUA	4687
AD-1251411.1	A-2337650.1	4156	ususuug(Uhd)agAfUfCfuugcaauuaaL96	A-2337651.1	4422	VPusUfsaadTu(G2p)caagauCfuAfcaaagscsc		
AD-1251410.1	A-1525635.1	4157	ususuug(Uhd)AfgAfUfCfuugcaauuaaL96	A-2337649.1	4423	VPusUfsaadTu(G2p)caagauCfuAfcaaaasgsg	CCUUUUGUAGAUCUUGCAAUUAC	4689
AD-1251412.1	A-2337652.1	4158	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuacaL96	A-2337653.1	4424	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfcUfacaaasgsg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	4690
AD-796825.3	A-1525636.1	4159	ususugu(Ahd)GfaUfCfUfugcaauuacaL96	A-1257916.1	4425	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfcUfacaaasasg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUAC	4691

							C	
AD-1251413.1	A-2337652.1	4160	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuacaL96	A-2337654.1	4426	VPusdGsuadAu(Tgn)gcaagaUfcUfacaaasgsg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	4692
AD-1251414.1	A-2337652.1	4161	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuacaL96	A-2337655.1	4427	VPusdGsuadAu(U2p)gcaagaUfcUfacaaasgsg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	4693
AD-1251415.1	A-2337652.1	4162	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuacaL96	A-2337656.1	4428	VPudGuadAu(Tgn)gcaagaUfcUfacaaasgsg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	4694
AD-1251416.1	A-2337652.1	4163	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuacaL96	A-2337657.1	4429	VPudGuadAu(U2p)gcaagaUfcUfacaaasgsg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	4695
AD-1251417.1	A-2337658.1	4164	ususguagauCfUfUfgca(Uhd)uaccaL96	A-2337659.1	4430	VPusdGsgudAa(U2p)ugcaagAfuCfuacaasgsg	UUUUGUAGAUCUUGCAAUUACCA	4696
AD-1251418.1	A-2337660.1	4165	usgsuagaUfcUfudGcaau(Uhd)accaaL96	A-2337661.1	4431	VPuUfggdTadAuugcdAadGaUfcuacasgsg	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACCAU	4697
AD-1251419.1	A-2337662.1	4166	gsusaga(Uhd)CfuUfgCfaauuaccauaL96	A-2337663.1	4432	VPudAugdGudAauugdCaAfgAfucuacsgsg	UUGUAGAUCUUGCAAUUACCAUU	4698
AD-	A-	4167	usasgau(Chd)UfugCfA	A-	4433	VPusAfsaudGg(Tgn)a	UGUAGAUCUUG	4699

1251420.1	2337664.1		fauuaccauuaL96	2337665.1		auugcAfadGaucuascsg	CAAUUACCAUU U	
AD-1251421.1	A-1525641.1	4168	asgsauc(Uhd)UfgCfAfAfuuaccauuuaL96	A-2337666.1	4434	VPusAfsaadTg(G2p)uaauugCfaAfgaucusgsc	GUAGAUCUUGCAAUUACCAUUUG	4700
AD-1251422.1	A-2337667.1	4169	asgsauc(Uhd)ugCfadAuuaccauuuaL96	A-2337668.1	4435	VPudAaadTg(G2p)uaaudTgCfadAgaucusgsc	GUAGAUCUUGCAAUUACCAUUUG	4701
AD-1251423.1	A-1856083.1	4170	usasaau(Uhd)audGudGaaacaaaccaL96	A-2337669.1	4436	VPudGgudTu(G2p)uuucdAcAfuAfauuuasusu	AAUAAAUUAUGUGAAACAAACCU	4702
AD-1251425.1	A-1856087.1	4171	asasuua(Uhd)gudGadAacaaaccuuaL96	A-2337672.1	4437	VPudAagdGu(U2p)uguudTcAfcAfuaauususg	UAAAUUAUGUGAAACAAACCUUA	4703
AD-1251427.1	A-2337675.1	4172	asusuaugugdAadAcaaa(Chd)cuuaaL96	A-2337676.1	4438	VPuUfaadGg(Tgn)uugudTuCfaCfauaaususu	AAAUUAUGUGAAACAAACCUUAC	4704
AD-1251426.1	A-2337673.1	4173	asusuaugUfgAfAfAfcaaa(Chd)cuuaaL96	A-2337674.1	4439	VPusUfsaadGg(Tgn)uuguuuCfaCfauaaususu	AAAUUAUGUGAAACAAACCUUAC	4705
AD-1251428.1	A-2337677.1	4174	ususaug(Uhd)gaAfAfCfaaaccuuacaL96	A-2337678.1	4440	VPudGuadAg(G2p)uuuguuUfcAfcauaasusu	AAUUAUGUGAAACAAACCUUACG	4706

AD-797564.4	A-1527042.1	4175	usasugu(Ghd)AfaAfCfAfaaccuuacgaL96	A-1527043.1	4441	VPusCfsguaAfgGfUfuuguUfuCfacauasasu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4707
AD-1251434.1	A-2337679.1	4176	usasugugAfaAfCfAfaacc(Uhd)uacgaL96	A-2337687.1	4442	VPuCfgudAa(G2p)guuguUfuCfacauasgsu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4708
AD-1251431.1	A-2337681.1	4177	usasugugAfaAfCfAfaacu(Uhd)uacgaL96	A-2337682.1	4443	VPusCfsgudAadAguuguUfuCfacauasgsu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4709
AD-1251433.1	A-2337685.1	4178	usasugugaadAcdAaacc(Uhd)uacgaL96	A-2337686.1	4444	VPusCfsgudAa(G2p)guuudGuUfuCfacauasgsu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4710
AD-1251430.1	A-2337679.1	4179	usasugugAfaAfCfAfaacc(Uhd)uacgaL96	A-2337680.1	4445	VPusCfsgudAa(G2p)guuuguUfuCfacauasgsu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4711
AD-1251429.1	A-2337679.1	4180	usasugugAfaAfCfAfaacc(Uhd)uacgaL96	A-1527043.1	4446	VPusCfsguaAfgGfUfuuguUfuCfacauasasu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4712
AD-1251435.1	A-2337685.1	4181	usasugugaadAcdAaacc(Uhd)uacgaL96	A-2337688.1	4447	VPuCfgudAa(G2p)guudGuUfuCfacauasgsu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4713
AD-1251438.1	A-2337689.1	4182	asusgugaAfaCfAfAfaccu(Uhd)acguaL96	A-2337691.1	4448	VPusAfscgdTa(A2p)gguuugUfuUfcacausgs	UUAUGUGAAACAAACCUUACGU	4714

						g	G	
AD-1251436.1	A-2337689.1	4183	asusgugaAfaCfAfAfaccu(Uhd)acguaL96	A-1527045.1	4449	VPusAfscguAfaGfGfuuugUfuUfcacausasa	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4715
AD-1251437.1	A-2337689.1	4184	asusgugaAfaCfAfAfaccu(Uhd)acguaL96	A-2337690.1	4450	VPusAfscgdTa(Agn)gguuugUfuUfcacausggsg	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4716
AD-797565.4	A-1527044.1	4185	asusgug(Ahd)AfaCfAfAfaccuuacguaL96	A-1527045.1	4451	VPusAfscguAfaGfGfuuugUfuUfcacausasa	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4717
AD-1251443.1	A-2337689.1	4186	asusgugaAfaCfAfAfaccu(Uhd)acguaL96	A-2337698.1	4452	VPuAfcgdTa(Agn)gguuugUfuUfcacausgsg	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4718
AD-1251444.1	A-2337695.1	4187	asusgugaaaCfadAaccu(Uhd)acguaL96	A-2337699.1	4453	VPudAcgdTa(A2p)gguudTgUfuUfcacausggsg	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4719
AD-1251442.1	A-2337695.1	4188	asusgugaaaCfadAaccu(Uhd)acguaL96	A-2337697.1	4454	VPusdAscgdTa(A2p)gguudTgUfuUfcacausgsg	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4720
AD-1251441.1	A-2337695.1	4189	asusgugaaaCfadAaccu(Uhd)acguaL96	A-2337696.1	4455	VPusdAscgdTa(Agn)gguudTgUfuUfcacausgsg	UUAUGUGAAACAAACCUUACGUG	4721
AD-	A-	4190	usgsugaaacdAadAccu(	A-	4456	VPusdCsacdGudAagg	UAUGUGAAACA	4722

1251445.1	2337700.1		Uhd)acgugaL96	2337701.1		udTudGuUfucacasusg	AACCUUACGUGA	
AD-1251439.1	A-2337692.1	4191	gsusgaAfaCfAfAfaccu(Uhd)acguaL96	A-2337693.1	4457	VPusAfscgdTa(Agn)gguugUfuUfcacsgsu	AUGUGAAACAAACCUUACGUG	4723
AD-1251447.1	A-2337704.1	4192	gsusgaaaCfadAaCfcuua(Chd)gugaaL96	A-2337705.1	4458	VPuUfcadCgdTaaggdTuUfgUfuucacsgsu	AUGUGAAACAAACCUUACGUGAA	4724
AD-1251446.1	A-2337702.1	4193	gsusgaaaCfaAfAfCfcuua(Chd)gugaaL96	A-2337703.1	4459	VPusUfscadCgdTaagguuUfgUfuucacsgsu	AUGUGAAACAAACCUUACGUGAA	4725
AD-1251448.1	A-2337706.1	4194	usgsaaa(Chd)aaaCfCfuuacgugaaaL96	A-2337707.1	4460	VPusUfsucdAc(G2p)uaagguUfudGuuucascsa	UGUGAAACAAACCUUACGUGAAU	4726
AD-1251450.1	A-2337710.1	4195	gsasaacaaaCfCfUfuacg(Uhd)gaauaL96	A-2337711.1	4461	VPusdAsuudCa(C2p)guaaggUfuUfguuucsasc	GUGAAACAAACCUUACGUGAAUU	4727
AD-1251449.1	A-2337708.1	4196	gsasaacaAfaCfCfUfuacg(Uhd)gaauaL96	A-2337709.1	4462	VPusAfsuudCa(C2p)guaaggUfuUfguuucsasc	GUGAAACAAACCUUACGUGAAUU	4728
AD-1251451.1	A-2337712.1	4197	asasacaaacCfUfUfacg(Uhd)gaauuaL96	A-2337713.1	4463	VPusdAsaudTc(A2p)cugadAgdGuUfuguuuscsg		
AD-	A-	4198	usgsuga(Uhd)auaUfUf	A-	4464	VPudAugdTu(G2p)ua	AUUGUGAUAUA	4730

1251453.1	2337716.1		uuacaacauaL96	2337717.1		aaauAfuAfucacasgsu	UUUUACAACAUC	
AD-1251452.1	A-2337714.1	4199	usgsuga(Uhd)AfuAfUfUfuuacaacauaL96	A-2337715.1	4465	VPusAfsugdTu(G2p)uaaaauAfuAfucacasgsu	AUUGUGAUAUAUUUUACAACAUC	4731
AD-1251454.1	A-2337718.1	4200	gsusga(Uhd)aUfaUfUfUfuacaacaucaL96	A-2337719.1	4466	VPudGaudGu(U2p)guaaaaUfaUfaucacsgsg	UUGUGAUAUAUUUUACAACAUCC	4732
AD-1251455.1	A-2337720.1	4201	usgsaua(Uhd)auUfUfUfacaacauccaL96	A-2337721.1	4467	VPudGgadTg(U2p)uguaaaAfuAfuaucascsg	UGUGAUAUAUUUUACAACAUCCG	4733
AD-1251456.1	A-2337722.1	4202	gsasua(Uhd)aUfuUfUfAfcaacauccgaL96	A-2337723.1	4468	VPusCfsggdAudGuuguaaAfaUfauaucsgsc	GUGAUAUAUUUUACAACAUCCGU	4734
AD-1251457.1	A-2337724.1	4203	gsasua(Uhd)aUfuUfudAcaacauccgaL96	A-2337725.1	4469	VPuCfggdAudGuugudAadAaUfauaucsgsc	GUGAUAUAUUUUACAACAUCCGU	4735
AD-1251459.1	A-2337727.1	4204	asusaua(Uhd)UfuUfaCfaacauccguaL96	A-2337728.1	4470	VPudAcgdGadTguugdTadAadAuauauscsg	UGAUAUAUUUUACAACAUCCGUU	4736
AD-1251458.1	A-1535069.1	4205	asusaua(Uhd)UfuUfAfCfaacauccguaL96	A-2337726.1	4471	VPusAfscgdGadTguuguaAfaAfuauauscsg	UGAUAUAUUUUACAACAUCCGUU	4737

AD-1251462.1	A-1535071.1	4206	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337731.1	4472	VPusAfsacdGg(Agn)uguuguAfaAfauauascsc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4738
AD-1251461.1	A-1535071.1	4207	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337730.1	4473	VPusAfsacdGg(A2p)uguuguAfaAfauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4739
AD-1251468.1	A-1535071.1	4208	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337738.1	4474	VPuAfacdGg(Agn)uguuguAfaAfauauascsc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4740
AD-1251463.1	A-1535071.1	4209	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337732.1	4475	VPusAfsacdGg(A2p)uguuguAfaAfauauascsc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4741
AD-1251460.1	A-1535071.1	4210	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337729.1	4476	VPusAfsacdGg(Agn)uguuguAfaAfauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4742
AD-1251469.1	A-1864159.1	4211	usasuau(Uhd)uudAcdAacauccguuaL96	A-2337739.1	4477	VPudAacdGg(A2p)uguudGudAadAauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4743
AD-801647.3	A-1535071.1	4212	usasuau(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-1535072.1	4478	VPusAfsacgGfaUfGfuuguAfaAfauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4744
AD-1251467.1	A-1864159.1	4213	usasuau(Uhd)uudAcdAacauccguuaL96	A-2337737.1	4479	VPusdAsacdGg(A2p)uguudGudAadAauaua	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUU	4745

						susc	A	
AD-1251466.1	A-2337736.1	4214	usasuau(Uhd)UfudAcdAacauccguuaL96	A-2337737.1	4480	VPusdAsacdGg(A2p)uguudGudAadAauauasusc	GAUAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4746
AD-1251470.1	A-1535073.1	4215	asusauu(Uhd)UfaCfAfAfcauccguuaaL96	A-2337740.1	4481	VPusUfsaadCgdGauguugUfaAfaauausgsu	AUAUAUUUUACAACAUCCGUUAU	4747
AD-1251471.1	A-2337741.1	4216	asusauu(Uhd)UfaCfadAcauccguuaaL96	A-2337742.1	4482	VPuUfaadCgdGaugudTgUfadAaauausgsu	AUAUAUUUUACAACAUCCGUUAU	4748
AD-1251465.1	A-2337733.1	4217	usasu(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337735.1	4483	VPusAfsacdGg(A2p)uguuguAfaAfauasusg	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4749
AD-1251472.1	A-2337743.1	4218	usasuuu(Uhd)acdAaCfauccguuauaL96	A-2337744.1	4484	VPudAuadAcdGgaugdTudGudAaaauasusg	UAUAUUUUACAACAUCCGUUAU	4750
AD-1251464.1	A-2337733.1	4219	usasu(Uhd)UfuAfCfAfacauccguuaL96	A-2337734.1	4485	VPusAfsacdGg(Agn)uguuguAfaAfauasusg	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	4751
AD-1251473.1	A-2337745.1	4220	asusuuuaCfaAfCfAfucg(Uhd)uauuaL96	A-2337746.1	4486	VPusAfsaudAadCggauguUfgUfaaaausgsu	AUAUUUUACAACAUCCGUUAUUA	4752
AD-1251474.1	A-2337747.1	4221	asusuuuacadAcdAuccg(Uhd)uauuaL96	A-2337748.1	4487	VPudAaudAadCggaudGuUfgUfaaaausgsu	AUAUUUUACAACAUCCGUUAUUA	4753

AD-1251475.1	A-2337749.1	4222	usususua(Chd)aaCfaUfccguuauuaaL96	A-2337750.1	4488	VPuUfaadTadAcggadTgUfudGuaaaasusg	UAUUUUACAACAUCCGUUAUUAC	4754
AD-1251476.1	A-2337751.1	4223	ususua(Chd)aacaUfCfcguuauuacaL96	A-2337752.1	4489	VPudGuadAudAacggdAudGuUfguaaasgsu	AUUUUACAACAUCCGUUAUUACU	4755
AD-1251279.1	A-2337459.1	4224	csasaca(Chd)aaUfUfUfcuucuuagcaL96	A-2337464.1	4490	VPudGcudAadGaagadAaUfudGuguugsusu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	4756
AD-1251276.1	A-2337459.1	4225	csasaca(Chd)aaUfUfUfcuucuuagcaL96	A-2337460.1	4491	VPusdGscudAadGaagadAaUfudGuguugsusu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	4757
AD-1251280.1	A-2337459.1	4226	csasaca(Chd)aaUfUfUfcuucuuagcaL96	A-2337465.1	4492	VPudGcudAadGaagadAaUfudGuguugscsc	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	4758
AD-1251277.1	A-2337459.1	4227	csasaca(Chd)aaUfUfUfcuucuuagcaL96	A-2337461.1	4493	VPusdGscudAadGaagadAaUfudGuguugscsc	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	4759
AD-961334.3	A-1812904.1	4228	csasaca(Chd)aadTudTcuucuuagcaL96	A-1812905.1	4494	VPusdGscudAadGaagadAadTudGuguugsusu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	4760
AD-1251278.1	A-2337462.1	4229	ascsacaaUfUfUfcuuc(Uhd)uagcaL96	A-2337463.1	4495	VPusdGscudAadGaagadAaUfudGugususg	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	4761

AD-1251477.1	A-1865763.1	4230	gsgscuu(Chd)aadGudGuuccuacugaL96	A-2337753.1	4496	VPuCfagdTadGgaacdAcUfudGaagccsgsg	CUGGCUUCAAGUGUUCCUACUGU	4762
AD-1251478.1	A-2337754.1	4231	gscsuu(Chd)aagUfgUfuccuacuguaL96	A-2337755.1	4497	VPudAcadGu(Agn)ggaadCaCfuUfgaagcscsg	UGGCUUCAAGUGUUCCUACUGUC	4763
AD-1251479.1	A-2337756.1	4232	csusucaagugUfUfccua(Chd)ugucaL96	A-2337757.1	4498	VPusdGsacdAg(Tgn)aggaacAfcUfugaagscsc	GGCUUCAAGUGUUCCUACUGUCA	4764
AD-1251481.1	A-2337758.1	4233	ususcaagUfgUfUfCfcuac(Uhd)gucaaL96	A-2337760.1	4499	VPuUfgadCa(G2p)uaggaaCfaCfuugaasgsc	GCUUCAAGUGUUCCUACUGUCAU	4765
AD-1251480.1	A-2337758.1	4234	ususcaagUfgUfUfCfcuac(Uhd)gucaaL96	A-2337759.1	4500	VPusUfsgadCa(G2p)uaggaaCfaCfuugaasgsc	GCUUCAAGUGUUCCUACUGUCAU	4766
AD-1251482.1	A-2337761.1	4235	uscsaag(Uhd)guUfCfCfuacugucauaL96	A-2337762.1	4501	VPusAfsugdAc(Agn)guaggaAfcAfcuugasgsg	CUUCAAGUGUUCCUACUGUCAUG	4767
AD-1251483.1	A-2337761.1	4236	uscsaag(Uhd)guUfCfCfuacugucauaL96	A-2337763.1	4502	VPusdAsugdAc(A2p)guagdGadAcdAcuugasgsg	CUUCAAGUGUUCCUACUGUCAUG	4768
AD-1251492.1	A-2337764.1	4237	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337773.1	4503	VPuCfaudGa(C2p)aguaggAfaCfacuugscsc	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUG	4769

							A	
AD-1251485.1	A-2337764.1	4238	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337766.1	4504	VPusCfsaudGadCaguadGgdAaCfacuugsgsg	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4770
AD-802471.4	A-1536717.1	4239	csasagu(Ghd)UfuCfCfUfacugucaugaL96	A-1536718.1	4505	VPusCfsaugAfcAfGfuaggAfaCfacuugsasa	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4771
AD-1251486.1	A-2337764.1	4240	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-1536718.1	4506	VPusCfsaugAfcAfGfuaggAfaCfacuugsasa	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4772
AD-1251484.1	A-2337764.1	4241	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337765.1	4507	VPusCfsaudGadCaguaggAfaCfacuugsgsg	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4773
AD-1251491.1	A-2337764.1	4242	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337772.1	4508	VPuCfaudGa(C2p)aguaggAfaCfacuugsgsg	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4774
AD-1251487.1	A-2337764.1	4243	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337767.1	4509	VPusCfsaudGa(C2p)aguaggAfaCfacuugsgsg	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4775
AD-1251488.1	A-2337764.1	4244	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337768.1	4510	VPusCfsaudGa(C2p)aguaggAfaCfacuugscsc	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4776
AD-	A-	4245	csasagugUfuCfCfUfac	A-	4511	VPusCfsaudGa(C2p)a	UUCAAGUGUUC	4777

1251490.1	2337764.1		ug(Uhd)caugaL96	2337771.1		guadGgdAaCfacuugsggsg	CUACUGUCAUGA	
AD-1251494.1	A-2337775.1	4246	asasgug(Uhd)UfcCfudAcugucaugaaL96	A-2337776.1	4512	VPuUfcadTg(A2p)cagudAgdGadAcacuusgsg	UCAAGUGUUCCUACUGUCAUGAC	4778
AD-1251493.1	A-2337769.1	4247	asgsugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337774.1	4513	VPuCfaudGa(C2p)aguaggAfaCfacususg	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4779
AD-1251489.1	A-2337769.1	4248	asgsugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337770.1	4514	VPusCfsaudGa(C2p)aguaggAfaCfacususg	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	4780
AD-1251495.1	A-2337777.1	4249	asgsugu(Uhd)CfcUfaCfugucaugacaL96	A-2337778.1	4515	VPudGucdAu(G2p)acagdTadGgdAacacususg	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGACC	4781
AD-1251496.1	A-2337779.1	4250	gsusguu(Chd)CfuaCfUfgucaugaccaL96	A-2337780.1	4516	VPudGgudCa(Tgn)gacaguAfgdGaacacsusu	AAGUGUUCCUACUGUCAUGACCU	4782
AD-1251497.1	A-2337781.1	4251	usgsuuc(Chd)UfaCfudGUfcaugaccuaL96	A-2337782.1	4517	VPudAggdTc(Agn)ugacdAgUfadGgaacascsu	AGUGUUCCUACUGUCAUGACCUG	4783
AD-1251498.1	A-2337783.1	4252	gsusucc(Uhd)acUfgUfcaugaccugaL96	A-2337784.1	4518	VPuCfagdGu(C2p)augadCadGudAggaacsgsc	GUGUUCCUACUGUCAUGACCUGC	4784
AD-802552.3	A-1536877.1	4253	ususgau(Ahd)GfuUfAfCfcuaguuugcaL96	A-1536878.1	4519	VPusGfscaaAfcUfAfgguaAfcUfaucaasasa	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGC	4785

							A	
AD-1251267.1	A-2337439.1	4254	ususgauagudTadCcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337448.1	4520	VPudGcadAadCuaggdTadAcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4786
AD-1251260.1	A-2337439.1	4255	ususgauagudTadCcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337438.1	4521	VPusdGscadAadCuaggdTadAcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4787
AD-1251256.1	A-2337433.1	4256	ususgauaGfuUfAfCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-1536878.1	4522	VPusGfscaaAfcUfAfgguaAfcUfaucaasasa	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4788
AD-1251265.1	A-2337436.1	4257	ususgauaguUfAfCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337447.1	4523	VPudGcadAadCuagguaAfcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4789
AD-1251257.1	A-2337434.1	4258	ususgau(Ahd)guUfAfCfcuaguuugcaL96	A-2337435.1	4524	VPusdGscadAadCuagguaAfcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4790
AD-1251266.1	A-2337437.1	4259	ususgauaguUfaCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337448.1	4525	VPudGcadAadCuaggdTadAcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4791
AD-1251264.1	A-2337445.1	4260	ususgauaguUfAfCfcuaa(Uhd)uugcaL96	A-2337446.1	4526	VPusdGscadAadTuagguaAfcUfaucaasgsg		
AD-1251259.1	A-2337437.1	4261	ususgauaguUfaCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337438.1	4527	VPusdGscadAadCuaggdTadAcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGC	4793

							A	
AD-1251258.1	A-2337436.1	4262	ususgauaguUfAfCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337435.1	4528	VPusdGscadAadCuagguaAfcUfaucaasgsg	UUUUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4794
AD-1251263.1	A-2337444.1	4263	gsasuagudTadCcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337443.1	4529	VPusdGscadAadCuaggdTadAcUfaucsgsg	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4795
AD-1251262.1	A-2337442.1	4264	gsasuaguUfaCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337443.1	4530	VPusdGscadAadCuaggdTadAcUfaucsgsg	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4796
AD-1251261.1	A-2337440.1	4265	gsasuaguUfAfCfcuag(Uhd)uugcaL96	A-2337441.1	4531	VPusdGscadAadCuagguaAfcUfaucsgsg	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	4797

Таблица 13B. Типовые не модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности SCN9A человека.

Столбец 1 указывает название дуплекса; и цифра после точки в названии дуплекса означает только номер производственной партии. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 представляет не модифицированную последовательность смысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 представляет положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) смысловой цепи из столбца 4. Столбец 6 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 7 указывает D последовательности для последовательности из столбца 8. Столбец 8 представляет последовательность антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, без указания химической модификации. Столбец 9 указывает положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) комплементарное антисмысловой цепи из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-1251302.1	A-2337487.1	4798	ACACAAAGGGAAAACAAUCUA	571-591	A-2337488.1	5064	UAGATUGUUUUCCCUUUGUGUUC	
AD-1251303.1	A-2337489.1	4799	CACAAAGGGAAAACAAUCUUA	572-592	A-2337490.1	5065	UAAGAUTGUUUUCCCUUUGUGUU	
AD-1251304.1	A-2337491.1	4800	ACAAAGGGAAAACAAUCUUCA	573-593	A-2337492.1	5066	UGAAGATUGUUUUCCCUUUGUGU	571-593
AD-1251305.1	A-2337493.1	4801	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCA	574-594	A-2337494.1	5067	UGGAAGAUUGUUUUCCCUUUGUG	572-594
AD-1251306.1	A-2337495.1	4802	AAAGGGAAAACAAUCUUCCGA	575-595	A-2337496.1	5068	UCGGAAGAUUGUUUUCCCUUUGU	573-595

AD-1251307.1	A-2337497.1	4803	AAAGGGAAAACAAUCUUCCGA	575-595	A-2337498.1	5069	UCGGAAGAUUGTUUUCCCUUUGU	573-595
AD-1251315.1	A-2337506.1	4804	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-2337501.1	5070	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUUUG	574-596
AD-1251310.1	A-2337499.1	4805	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-2337501.1	5071	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUUUG	574-596
AD-961179.3	A-1812594.1	4806	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-1812595.1	5072	UACGGAAGAUUGUTUTCCCUUUG	574-596
AD-1251308.1	A-2337499.1	4807	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-1812595.1	5073	UACGGAAGAUUGUTUTCCCUUUG	574-596
AD-1251314.1	A-2337506.1	4808	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-2337500.1	5074	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUUUG	574-596
AD-1251309.2	A-2337499.1	4809	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-2337500.1	5075	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUUUG	574-596
AD-1251316.1	A-2337506.1	4810	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-2337507.1	5076	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUUUG	574-596
AD-1251317.1	A-2337506.1	4811	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-2337508.1	5077	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUUUG	574-596
AD-1251311.1	A-2337499.1	4812	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-2337502.1	5078	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUUCC	574-596
AD-1251309.1	A-2337499.1	4813	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-2337500.1	5079	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUUUG	574-596

AD-1251318.1	A-2337509.1	4814	AGGGAAAACAAUCUUCCGUUA	577-597	A-2337510.1	5080	UAACGGAAGAUUGUUUUCCCUUU	575-597
AD-1251319.1	A-2337511.1	4815	AGGGAAAACAAUCUUCCGUUA	577-597	A-2337512.1	5081	UAACGGAAGAUTGUUUUCCCUUU	575-597
AD-1251313.1	A-2337503.1	4816	GGGAAAACAAUCUUCCGUA	578-596	A-2337505.1	5082	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUU	576-596
AD-1251312.1	A-2337503.1	4817	GGGAAAACAAUCUUCCGUA	578-596	A-2337504.1	5083	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUU	576-596
AD-1251320.1	A-2337513.1	4818	GGGAAAACAAUCUUCCGUUUA	578-598	A-2337514.1	5084	UAAACGGAAGATUGUUUUCCCUU	576-598
AD-1251321.1	A-2337515.1	4819	GGAAAACAAUCUUCCGUUUCA	579-599	A-2337516.1	5085	UGAAACGGAAGAUUGUUUUCCCU	577-599
AD-1251323.1	A-2337519.1	4820	GAAAACAAUCUUCCGUUUCAA	580-600	A-2337520.1	5086	UUGAAACGGAAGAUUGUUUUCCC	578-600
AD-1251322.1	A-2337517.1	4821	GAAAACAAUCUUCCAUUUCAA	580-600	A-2337518.1	5087	UUGAAATGGAAGAUUGUUUUCCC	578-600
AD-1251325.1	A-2337523.1	4822	AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA	581-601	A-2337524.1	5088	UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC	579-601
AD-1251324.1	A-2337521.1	4823	AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA	581-601	A-2337522.1	5089	UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC	579-601
AD-1251249.1	A-2337423.1	4824	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337424.1	5090	UCAGTAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780

AD-1251254.1	A-2337423.1	4825	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337431.1	5091	UCAGTAAAAGUGUACUCGACACC	758-780
AD-1251248.1	A-2337423.1	4826	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-1522698.1	5092	UCAGUAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-1251284.1	A-2337423.1	4827	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337467.1	5093	UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU	758-780
AD-1251253.1	A-2337428.1	4828	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337430.1	5094	UCAGTAAAAGUGUACUCGACACC	758-780
AD-1251286.1	A-2337423.1	4829	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337469.1	5095	UCAGTAAAAGUGUACTCGACACC	758-780
AD-1251282.1	A-2337423.1	4830	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-1875199.1	5096	UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU	758-780
AD-1010661.3	A-1851664.1	4831	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	803-823	A-1875199.1	5097	UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU	801-823
AD-795305.3	A-1522697.1	4832	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-1522698.1	5098	UCAGUAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-1251250.1	A-2337423.1	4833	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337425.1	5099	UCAGTAAAAGUGUACUCGACACC	758-780
AD-1251283.1	A-2337423.1	4834	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337466.1	5100	UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU	758-780
AD-1251281.1	A-2337428.1	4835	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337466.1	5101	UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU	758-780

AD-1251255.1	A-2337428.1	4836	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337432.1	5102	UCAGTAAAAGUGUACUCGACACC	758-780
AD-1251289.1	A-2337428.1	4837	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337473.1	5103	UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU	758-780
AD-1251252.1	A-2337428.1	4838	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337429.1	5104	UCAGTAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-1251285.1	A-2337428.1	4839	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337468.1	5105	UCAGTAAAAGUGUACTCGACACC	758-780
AD-1251291.1	A-2337428.1	4840	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337475.1	5106	UCAGTAAAAGUGUACTCGACACC	758-780
AD-1251290.1	A-2337423.1	4841	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337474.1	5107	UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU	758-780
AD-1251251.1	A-2337426.1	4842	UCGAGUACACUUUUACUGA	762-780	A-2337427.1	5108	UCAGTAAAAGUGUACUCGACG	760-780
AD-1251287.1	A-2337470.1	4843	UCGAGUACACUUUUACUGA	762-780	A-2337471.1	5109	UCAGTAAAAGUGUACTCGACG	760-780
AD-1251288.1	A-2337426.1	4844	UCGAGUACACUUUUACUGA	762-780	A-2337472.1	5110	UCAGTAAAAGUGUACTCGACG	760-780
AD-1251326.1	A-2337525.1	4845	GAGGCUUCUGUGUAGGAGAAA	819-839	A-2337526.1	5111	UUUCTCCUACACAGAAGCCUCUU	817-839
AD-1251327.1	A-1851778.1	4846	AGGCUUCUGUGUAGGAGAAUA	863-883	A-2337527.1	5112	UAUUCUCCUACACAGAAGCCUCU	861-883

AD-1251328.1	A-2337528.1	4847	GGCUUCUGUGUAGGAGAAUUA	821-841	A-2337529.1	5113	UAAUTCTCCUACACAGAAGCCUC	819-841
AD-1251329.1	A-2337530.1	4848	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCA	822-842	A-2337531.1	5114	UGAATUCUCCUACACAGAAGCCU	820-842
AD-1251330.1	A-2337532.1	4849	CUUCUGUGTAGGAGAAUUCAA	823-843	A-2337533.1	5115	UUGAAUTCUCCTACACAGAAGCC	821-843
AD-795366.3	A-1522818.1	4850	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-1522819.1	5116	UGUGAAUUCUCCUACACAGAAGC	822-844
AD-1251331.1	A-1522818.1	4851	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-2337534.1	5117	UGUGAATUCUCCUACACAGAAGC	822-844
AD-1251334.1	A-2337536.1	4852	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-2337538.1	5118	UGUGAAUUCUCCUACACAGAAGC	822-844
AD-1251333.1	A-2337536.1	4853	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-2337537.1	5119	UGUGAATUCUCCUACACAGAAGC	822-844
AD-1251338.1	A-1851786.1	4854	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	867-887	A-2337542.1	5120	UGUGAAUUCUCCUACACAGAAGC	865-887
AD-1251337.1	A-1851786.1	4855	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	867-887	A-2337541.1	5121	UGUGAATUCUCCUACACAGAAGC	865-887
AD-1251336.1	A-2337536.1	4856	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-2337540.1	5122	UGUGAAUUCUCCUACACAGAAUC	822-844
AD-1251335.1	A-2337536.1	4857	UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA	824-844	A-2337539.1	5123	UGUGAATUCUCCUACACAGAAUC	822-844

AD-1251339.1	A-2337543.1	4858	UCUGUGUAGGAGAAUUCACUA	825-845	A-2337544.1	5124	UAGUGAAUUCUCCUACACAGAGG	823-845
AD-1251340.1	A-1851790.1	4859	CUGUGUAGGAGAAUUCACUUA	869-889	A-2337545.1	5125	UAAGTGAAUUCTCCUACACAGGG	867-889
AD-1251341.1	A-2337546.1	4860	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUA	827-847	A-2337547.1	5126	UAAAGUGAAUUCUCCUACACAGG	825-847
AD-1251342.1	A-2337548.1	4861	GUGUAGGAGAAUUCACUUUUA	828-848	A-2337549.1	5127	UAAAAGTGAAUTCUCCUACACGG	826-848
AD-1251347.1	A-2337481.1	4862	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337555.1	5128	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-795371.3	A-1522828.1	4863	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-1522829.1	5129	UGAAAAGUGAAUUCUCCUACACA	827-849
AD-1010663.3	A-1851796.1	4864	UGUAGGAGAATUCACUUUUCA	872-892	A-1875201.1	5130	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACA	870-892
AD-1251301.1	A-2337482.1	4865	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337486.1	5131	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251348.1	A-2337556.1	4866	UGUAGGAGAAUUCAUUUUUCA	829-849	A-2337557.1	5132	UGAAAAAUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251343.1	A-2337550.1	4867	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-1522829.1	5133	UGAAAAGUGAAUUCUCCUACACA	827-849
AD-1251346.1	A-2337550.1	4868	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337554.1	5134	UGAAAAGUGAAUUCUCCUACG	829-849

AD-1251299.1	A-2337476.1	4869	UGUAGGAGAATUCACUUUUCA	829-849	A-2337486.1	5135	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251345.1	A-2337552.1	4870	UGUAGGAGAAUUCAUUUUUCA	829-849	A-2337553.1	5136	UGAAAAAUGAAUUCUCCUACACG	827-849
AD-1251349.1	A-2337481.1	4871	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337558.1	5137	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251292.1	A-2337476.1	4872	UGUAGGAGAATUCACUUUUCA	829-849	A-2337477.1	5138	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251293.1	A-2337476.1	4873	UGUAGGAGAATUCACUUUUCA	829-849	A-2337478.1	5139	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251294.1	A-2337479.1	4874	UGUAGGAGAATUCAUUUUUCA	829-849	A-2337480.1	5140	UGAAAAAUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251344.1	A-2337550.1	4875	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337551.1	5141	UGAAAAGUGAAUUCUCCUACACG	827-849
AD-1251300.1	A-2337481.1	4876	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337486.1	5142	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251295.1	A-2337481.1	4877	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337478.1	5143	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251296.1	A-2337482.1	4878	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337478.1	5144	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849
AD-1251350.1	A-2337559.1	4879	GUAGGAGAAUUCACUUUUCUA	830-850	A-2337560.1	5145	UAGAAAAGUGAAUUCUCCUACGC	828-850

AD-1251351.1	A-2337561.1	4880	GUAGGAGAAUUCACUUUUCUA	830-850	A-2337562.1	5146	UAGAAAAGUGAAUUCUCCUACGC	828-850
AD-1251353.1	A-2337565.1	4881	UAGGAGAAUUCACUUUUCUUA	831-851	A-2337566.1	5147	UAAGAAAAGUGAAUUCUCCUACG	829-851
AD-1251352.1	A-2337563.1	4882	UAGGAGAAUUCACUUUUCUUA	831-851	A-2337564.1	5148	UAAGAAAAGUGAAUUCUCCUACG	829-851
AD-1251298.1	A-2337485.1	4883	UAGGAGAAUUCACUUUUCA	831-849	A-2337484.1	5149	UGAAAAGUGAATUCUCCUACG	829-849
AD-1251297.1	A-2337483.1	4884	UAGGAGAAUUCACUUUUCA	831-849	A-2337484.1	5150	UGAAAAGUGAATUCUCCUACG	829-849
AD-1251354.1	A-2337567.1	4885	AGGAGAAUUCACUUUUCUUCA	832-852	A-2337568.1	5151	UGAAGAAAAGUGAAUUCUCCUGC	830-852
AD-1251355.1	A-2337569.1	4886	GGAGAAUUCACUUUUCUUCGA	833-853	A-2337570.1	5152	UCGAAGAAAAGUGAAUUCUCCUG	831-853
AD-1251356.1	A-2337571.1	4887	GGAGAAUUCACUUUUCUUCGA	833-853	A-2337572.1	5153	UCGAAGAAAAGTGAAUUCUCCUG	831-853
AD-1251357.1	A-2337573.1	4888	GAGAAUUCACUUUUCUUCGUA	834-854	A-2337574.1	5154	UACGAAGAAAAGUGAAUUCUCCU	832-854
AD-1251358.1	A-2337575.1	4889	CCUGAAGCAUAAAUGUUUUCA	1108-1128	A-2337576.1	5155	UGAAAACAUUUAUGCUUCAGGUU	1106-1128
AD-1251359.1	A-2337577.1	4890	CUGAAGCAUAAAUGUUUUCGA	1109-1129	A-2337578.1	5156	UCGAAAACAUUUAUGCUUCAGGU	1107-1129

AD-1251360.1	A-2337579.1	4891	CUGAAGCATAAAUGUUUUCGA	1109-1129	A-2337580.1	5157	UCGAAAACAUUUAUGCUUCAGGU	1107-1129
AD-1251361.1	A-1852317.1	4892	UGAAGCAUAAAUGUUUUCGAA	1153-1173	A-2337581.1	5158	UUCGAAAACAUTUAUGCUUCAGG	1151-1173
AD-1251363.1	A-2337584.1	4893	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAA	1111-1131	A-2337585.1	5159	UUUCGAAAACATUUAUGCUUCAG	1109-1131
AD-1251362.1	A-2337582.1	4894	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAA	1111-1131	A-2337583.1	5160	UUUCGAAAACAUUUAUGCUUCAG	1109-1131
AD-1251364.1	A-1812604.1	4895	AAGCAUAAAUGUUUUCGAAAA	1112-1132	A-2337586.1	5161	UUUUCGAAAACAUUUAUGCUUCG	1110-1132
AD-1251372.1	A-2337591.1	4896	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337598.1	5162	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-1251366.1	A-2337589.1	4897	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-1523300.1	5163	UAUUUCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-1251367.1	A-2337589.1	4898	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337590.1	5164	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-795634.4	A-1523299.1	4899	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-1523300.1	5165	UAUUUCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-1251369.1	A-2337593.1	4900	AGCAUAAAUGUUUUUGAAAUA	1113-1133	A-2337594.1	5166	UAUUTCAAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-1251368.1	A-2337591.1	4901	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337592.1	5167	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133

AD-1251373.1	A-2337591.1	4902	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337599.1	5168	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCUCC	1111-1133
AD-1251365.1	A-2337587.1	4903	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337588.1	5169	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-1251370.1	A-2337591.1	4904	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337595.1	5170	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCUCC	1111-1133
AD-1251374.1	A-2337600.1	4905	GCAUAAAUGUUUUCGAAAUUA	1114-1134	A-2337601.1	5171	UAAUTUCGAAAACAUUUAUGCUU	1112-1134
AD-1251375.1	A-2337602.1	4906	CAUAAAUGUUUUCGAAAUUCA	1115-1135	A-2337603.1	5172	UGAATUTCGAAAACAUUUAUGCU	1113-1135
AD-1251371.1	A-2337596.1	4907	CAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1115-1133	A-2337597.1	5173	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCU	1113-1133
AD-1251376.1	A-2337604.1	4908	AUAAAUGUUUUCGAAAUUCAA	1116-1136	A-2337605.1	5174	UUGAAUTUCGAAAACAUUUAUGC	1114-1136
AD-1251377.1	A-2337604.1	4909	AUAAAUGUUUUCGAAAUUCAA	1116-1136	A-2337606.1	5175	UUGAAUTUCGAAAACAUUUAUGU	1114-1136
AD-1251378.1	A-2337607.1	4910	UAAAUGUUUUCGAAAUUCACA	1117-1137	A-2337608.1	5176	UGUGAATUUCGAAAACAUUUAUG	1115-1137
AD-1251379.1	A-2337609.1	4911	AAAUGUUUUCGAAAUUCACUA	1118-1138	A-2337610.1	5177	UAGUGAAUUUCGAAAACAUUUGU	1116-1138
AD-1251380.1	A-2337611.1	4912	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUA	1430-1450	A-2337612.1	5178	UACGACAAAGAAGAUCAUGUAGG	1428-1450

AD-1251381.1	A-2337613.1	4913	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUA	1430-1450	A-2337614.1	5179	UACGACAAAGAAGAUCAUGUACC	1428-1450
AD-1251382.1	A-2337615.1	4914	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAA	1431-1451	A-2337616.1	5180	UUACGACAAAGAAGAUCAUGUGG	1429-1451
AD-1251384.1	A-1523843.1	4915	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337457.1	5181	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251274.2	A-2337449.1	4916	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337457.1	5182	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-961188.3	A-1812612.1	4917	CAUGAUCUTCTUUGUCGUAGA	1432-1452	A-1812613.1	5183	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUA	1430-1452
AD-1251383.1	A-1523843.1	4918	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337617.1	5184	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251269.1	A-2337449.1	4919	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337451.1	5185	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251270.1	A-2337449.1	4920	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337452.1	5186	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGCC	1430-1452
AD-1251268.1	A-2337449.1	4921	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337450.1	5187	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251274.1	A-2337449.1	4922	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337457.1	5188	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251271.1	A-2337449.1	4923	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337453.1	5189	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGCC	1430-1452

AD-1251275.2	A-2337449.1	4924	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337458.1	5190	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251275.1	A-2337449.1	4925	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337458.1	5191	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-1251385.1	A-1523845.1	4926	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUA	1433-1453	A-2337618.1	5192	UACUACGACAAAGAAGAUCAUGU	1431-1453
AD-1251272.1	A-2337454.1	4927	UGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1434-1452	A-2337455.1	5193	UCUACGACAAAGAAGAUCAUG	1432-1452
AD-1251386.1	A-1523847.1	4928	UGAUCUUCUUUGUCGUAGUGA	1434-1454	A-2337619.1	5194	UCACTACGACAAAGAAGAUCAUG	1432-1454
AD-1251273.1	A-2337454.1	4929	UGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1434-1452	A-2337456.1	5195	UCUACGACAAAGAAGAUCAUG	1432-1452
AD-1251390.1	A-2337622.1	4930	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337624.1	5196	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251398.1	A-2337622.1	4931	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337630.1	5197	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251396.1	A-2337629.1	4932	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337621.1	5198	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251399.1	A-2337628.1	4933	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337630.1	5199	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-795913.3	A-1523849.1	4934	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-1523850.1	5200	UUCACUACGACAAAGAAGAUCAU	1433-1455

AD-1251400.1	A-2337629.1	4935	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337631.1	5201	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251388.1	A-1523849.1	4936	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337621.1	5202	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251397.1	A-1812618.1	4937	GAUCUUCUTUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337624.1	5203	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251395.1	A-2337628.1	4938	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337624.1	5204	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251387.1	A-1523849.1	4939	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337620.1	5205	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251389.1	A-2337622.1	4940	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337623.1	5206	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251393.1	A-2337628.1	4941	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337623.1	5207	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251394.1	A-2337629.1	4942	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337620.1	5208	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251401.1	A-2337632.1	4943	AUCUUCUUUGUCGUAGUGAUA	1436-1456	A-2337633.1	5209	UAUCACTACGACAAAGAAGAUCG	1434-1456
AD-1251391.1	A-2337625.1	4944	UCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1437-1455	A-2337626.1	5210	UUCACUACGACAAAGAAGAUC	1435-1455
AD-1251392.1	A-2337625.1	4945	UCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1437-1455	A-2337627.1	5211	UUCACUACGACAAAGAAGAUC	1435-1455

AD-1251402.1	A-2337634.1	4946	UCUUCUUUGUCGUAGUGAUUA	1437-1457	A-2337635.1	5212	UAAUCACUACGACAAAGAAGAUC	1435-1457
AD-1251403.1	A-2337636.1	4947	CUUCUUUGUCGUAGUGAUUUA	1438-1458	A-2337637.1	5213	UAAATCACUACGACAAAGAAGGU	1436-1458
AD-1251404.1	A-2337638.1	4948	UUCUUUGUCGUAGUGAUUUUA	1439-1459	A-2337639.1	5214	UAAAAUCACUACGACAAAGAAGG	1437-1459
AD-1251405.1	A-2337640.1	4949	UCUUUGUCGUAGUGAUUUUCA	1440-1460	A-2337641.1	5215	UGAAAATCACUACGACAAAGAGG	1438-1460
AD-1251406.1	A-2337642.1	4950	AUCCUUUUGUAGAUCUUGCAA	2526-2546	A-2337643.1	5216	UUGCAAGAUCUACAAAAGGAUCC	2524-2546
AD-1251407.1	A-2337644.1	4951	UCCUUUUGUAGAUCUUGCAAA	2527-2547	A-2337645.1	5217	UUUGCAAGAUCTACAAAAGGAUC	2525-2547
AD-1251408.1	A-1854629.1	4952	CCUUUUGUAGAUCUUGCAAUA	2538-2558	A-2337646.1	5218	UAUUGCAAGAUCUACAAAAGGGU	2536-2558
AD-1251409.1	A-2337647.1	4953	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUA	2529-2549	A-2337648.1	5219	UAAUTGCAAGAUCUACAAAAGGG	2527-2549
AD-1251411.1	A-2337650.1	4954	UUUUGUAGAUCUUGCAAUUAA	2530-2550	A-2337651.1	5220	UUAATUGCAAGAUCUACAAAGCC	
AD-1251410.1	A-1525635.1	4955	UUUUGUAGAUCUUGCAAUUAA	2530-2550	A-2337649.1	5221	UUAATUGCAAGAUCUACAAAAGG	2528-2550
AD-1251412.1	A-2337652.1	4956	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-2337653.1	5222	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAAGG	2529-2551

AD-796825.3	A-1525636.1	4957	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-1257916.1	5223	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAAAG	2529-2551
AD-1251413.1	A-2337652.1	4958	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-2337654.1	5224	UGUAAUTGCAAGAUCUACAAAGG	2529-2551
AD-1251414.1	A-2337652.1	4959	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-2337655.1	5225	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAAGG	2529-2551
AD-1251415.1	A-2337652.1	4960	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-2337656.1	5226	UGUAAUTGCAAGAUCUACAAAGG	2529-2551
AD-1251416.1	A-2337652.1	4961	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-2337657.1	5227	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAAGG	2529-2551
AD-1251417.1	A-2337658.1	4962	UUGUAGAUCUUGCAAUUACCA	2532-2552	A-2337659.1	5228	UGGUAAUUGCAAGAUCUACAAGG	2530-2552
AD-1251418.1	A-2337660.1	4963	UGUAGAUCUUGCAAUUACCAA	2533-2553	A-2337661.1	5229	UUGGTAAUUGCAAGAUCUACAGG	2531-2553
AD-1251419.1	A-2337662.1	4964	GUAGAUCUUGCAAUUACCAUA	2534-2554	A-2337663.1	5230	UAUGGUAAUUGCAAGAUCUACGG	2532-2554
AD-1251420.1	A-2337664.1	4965	UAGAUCUUGCAAUUACCAUUA	2535-2555	A-2337665.1	5231	UAAUGGTAAUUGCAAGAUCUACG	2533-2555
AD-1251421.1	A-1525641.1	4966	AGAUCUUGCAAUUACCAUUUA	2536-2556	A-2337666.1	5232	UAAATGGUAAUUGCAAGAUCUGC	2534-2556
AD-1251422.1	A-2337667.1	4967	AGAUCUUGCAAUUACCAUUUA	2536-2556	A-2337668.1	5233	UAAATGGUAAUTGCAAGAUCUGC	2534-2556

AD-1251423.1	A-1856083.1	4968	UAAAUUAUGUGAAACAAACCA	3304-3324	A-2337669.1	5234	UGGUTUGUUUCACAUAAUUUAUU	3302-3324
AD-1251425.1	A-1856087.1	4969	AAUUAUGUGAAACAAACCUUA	3306-3326	A-2337672.1	5235	UAAGGUUUGUUTCACAUAAUUUG	3304-3326
AD-1251427.1	A-2337675.1	4970	AUUAUGUGAAACAAACCUUAA	3297-3317	A-2337676.1	5236	UUAAGGTUUGUTUCACAUAAUUU	3295-3317
AD-1251426.1	A-2337673.1	4971	AUUAUGUGAAACAAACCUUAA	3297-3317	A-2337674.1	5237	UUAAGGTUUGUUUCACAUAAUUU	3295-3317
AD-1251428.1	A-2337677.1	4972	UUAUGUGAAACAAACCUUACA	3298-3318	A-2337678.1	5238	UGUAAGGUUUGUUUCACAUAAUU	3296-3318
AD-797564.4	A-1527042.1	4973	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-1527043.1	5239	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAAU	3297-3319
AD-1251434.1	A-2337679.1	4974	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-2337687.1	5240	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAGU	3297-3319
AD-1251431.1	A-2337681.1	4975	UAUGUGAAACAAACUUUACGA	3299-3319	A-2337682.1	5241	UCGUAAAGUUUGUUUCACAUAGU	3297-3319
AD-1251433.1	A-2337685.1	4976	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-2337686.1	5242	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAGU	3297-3319
AD-1251430.1	A-2337679.1	4977	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-2337680.1	5243	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAGU	3297-3319
AD-1251429.1	A-2337679.1	4978	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-1527043.1	5244	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAAU	3297-3319

AD-1251435.1	A-2337685.1	4979	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-2337688.1	5245	UCGUAAGGUUUGUUCACAUAGU	3297-3319
AD-1251438.1	A-2337689.1	4980	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-2337691.1	5246	UACGTAAGGUUUGUUUCACAUGG	3298-3320
AD-1251436.1	A-2337689.1	4981	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-1527045.1	5247	UACGUAAGGUUUGUUUCACAUAA	3298-3320
AD-1251437.1	A-2337689.1	4982	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-2337690.1	5248	UACGTAAGGUUUGUUUCACAUGG	3298-3320
AD-797565.4	A-1527044.1	4983	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-1527045.1	5249	UACGUAAGGUUUGUUUCACAUAA	3298-3320
AD-1251443.1	A-2337689.1	4984	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-2337698.1	5250	UACGTAAGGUUUGUUUCACAUGG	3298-3320
AD-1251444.1	A-2337695.1	4985	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-2337699.1	5251	UACGTAAGGUUTGUUUCACAUGG	3298-3320
AD-1251442.1	A-2337695.1	4986	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-2337697.1	5252	UACGTAAGGUUTGUUUCACAUGG	3298-3320
AD-1251441.1	A-2337695.1	4987	AUGUGAAACAAACCUUACGUA	3300-3320	A-2337696.1	5253	UACGTAAGGUUTGUUUCACAUGG	3298-3320
AD-1251445.1	A-2337700.1	4988	UGUGAAACAAACCUUACGUGA	3301-3321	A-2337701.1	5254	UCACGUAAGGUTUGUUUCACAUG	3299-3321
AD-1251439.1	A-2337692.1	4989	GUGAAACAAACCUUACGUA	3302-3320	A-2337693.1	5255	UACGTAAGGUUUGUUUCACGU	3300-3320

AD-1251447.1	A-2337704.1	4990	GUGAAACAAACCUUACGUGAA	3302-3322	A-2337705.1	5256	UUCACGTAAGGTUUGUUUCACGU	3300-3322
AD-1251446.1	A-2337702.1	4991	GUGAAACAAACCUUACGUGAA	3302-3322	A-2337703.1	5257	UUCACGTAAGGUUUGUUUCACGU	3300-3322
AD-1251448.1	A-2337706.1	4992	UGAAACAAACCUUACGUGAAA	3303-3323	A-2337707.1	5258	UUUCACGUAAGGUUUGUUUCACA	3301-3323
AD-1251450.1	A-2337710.1	4993	GAAACAAACCUUACGUGAAUA	3304-3324	A-2337711.1	5259	UAUUCACGUAAGGUUUGUUUCAC	3302-3324
AD-1251449.1	A-2337708.1	4994	GAAACAAACCUUACGUGAAUA	3304-3324	A-2337709.1	5260	UAUUCACGUAAGGUUUGUUUCAC	3302-3324
AD-1251451.1	A-2337712.1	4995	AAACAAACCUUACGUGAAUUA	3305-3325	A-2337713.1	5261	UAAUTCACUGAAGGUUUGUUUCG	
AD-1251453.1	A-2337716.1	4996	UGUGAUAUAUUUUACAACAUA	8017-8037	A-2337717.1	5262	UAUGTUGUAAAAUAUAUCACAGU	8015-8037
AD-1251452.1	A-2337714.1	4997	UGUGAUAUAUUUUACAACAUA	8017-8037	A-2337715.1	5263	UAUGTUGUAAAAUAUAUCACAGU	8015-8037
AD-1251454.1	A-2337718.1	4998	GUGAUAUAUUUUACAACAUCA	8018-8038	A-2337719.1	5264	UGAUGUUGUAAAAUAUAUCACGG	8016-8038
AD-1251455.1	A-2337720.1	4999	UGAUAUAUUUUACAACAUCCA	8019-8039	A-2337721.1	5265	UGGATGUUGUAAAAUAUAUCACG	8017-8039
AD-1251456.1	A-2337722.1	5000	GAUAUAUUUUACAACAUCCGA	8020-8040	A-2337723.1	5266	UCGGAUGUUGUAAAAUAUAUCGC	8018-8040

AD-1251457.1	A-2337724.1	5001	GAUAUAUUUUACAACAUCCGA	8020-8040	A-2337725.1	5267	UCGGAUGUUGUAAAAUAUAUCGC	8018-8040
AD-1251459.1	A-2337727.1	5002	AUAUAUUUUACAACAUCCGUA	8021-8041	A-2337728.1	5268	UACGGATGUUGTAAAAUAUAUCG	8019-8041
AD-1251458.1	A-1535069.1	5003	AUAUAUUUUACAACAUCCGUA	8021-8041	A-2337726.1	5269	UACGGATGUUGUAAAAUAUAUCG	8019-8041
AD-1251462.1	A-1535071.1	5004	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-2337731.1	5270	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUACC	8020-8042
AD-1251461.1	A-1535071.1	5005	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-2337730.1	5271	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8020-8042
AD-1251468.1	A-1535071.1	5006	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-2337738.1	5272	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUACC	8020-8042
AD-1251463.1	A-1535071.1	5007	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-2337732.1	5273	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUACC	8020-8042
AD-1251460.1	A-1535071.1	5008	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-2337729.1	5274	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8020-8042
AD-1251469.1	A-1864159.1	5009	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8032-8052	A-2337739.1	5275	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8030-8052
AD-801647.3	A-1535071.1	5010	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-1535072.1	5276	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8020-8042
AD-1251467.1	A-1864159.1	5011	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8032-8052	A-2337737.1	5277	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8030-8052

AD-1251466.1	A-2337736.1	5012	UAUAUUUUACAACAUCCGUUA	8022-8042	A-2337737.1	5278	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUAUC	8020-8042
AD-1251470.1	A-1535073.1	5013	AUAUUUUACAACAUCCGUUAA	8023-8043	A-2337740.1	5279	UUAACGGAUGUUGUAAAAUAUGU	8021-8043
AD-1251471.1	A-2337741.1	5014	AUAUUUUACAACAUCCGUUAA	8023-8043	A-2337742.1	5280	UUAACGGAUGUTGUAAAAUAUGU	8021-8043
AD-1251465.1	A-2337733.1	5015	UAUUUUACAACAUCCGUUA	8024-8042	A-2337735.1	5281	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUG	8022-8042
AD-1251472.1	A-2337743.1	5016	UAUUUUACAACAUCCGUUAUA	8024-8044	A-2337744.1	5282	UAUAACGGAUGTUGUAAAAUAUG	8022-8044
AD-1251464.1	A-2337733.1	5017	UAUUUUACAACAUCCGUUA	8024-8042	A-2337734.1	5283	UAACGGAUGUUGUAAAAUAUG	8022-8042
AD-1251473.1	A-2337745.1	5018	AUUUUACAACAUCCGUUAUUA	8025-8045	A-2337746.1	5284	UAAUAACGGAUGUUGUAAAAUGU	8023-8045
AD-1251474.1	A-2337747.1	5019	AUUUUACAACAUCCGUUAUUA	8025-8045	A-2337748.1	5285	UAAUAACGGAUGUUGUAAAAUGU	8023-8045
AD-1251475.1	A-2337749.1	5020	UUUUACAACAUCCGUUAUUAA	8026-8046	A-2337750.1	5286	UUAATAACGGATGUUGUAAAAUG	8024-8046
AD-1251476.1	A-2337751.1	5021	UUUACAACAUCCGUUAUUACA	8027-8047	A-2337752.1	5287	UGUAAUAACGGAUGUUGUAAAGU	8025-8047
AD-1251279.1	A-2337459.1	5022	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	8498-8518	A-2337464.1	5288	UGCUAAGAAGAAAUUGUGUUGUU	8496-8518

AD-1251276.1	A-2337459.1	5023	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	8498-8518	A-2337460.1	5289	UGCUAAGAAGAAAUUGUGUUGUU	8496-8518
AD-1251280.1	A-2337459.1	5024	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	8498-8518	A-2337465.1	5290	UGCUAAGAAGAAAUUGUGUUGCC	8496-8518
AD-1251277.1	A-2337459.1	5025	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	8498-8518	A-2337461.1	5291	UGCUAAGAAGAAAUUGUGUUGCC	8496-8518
AD-961334.3	A-1812904.1	5026	CAACACAATUTCUUCUUAGCA	8498-8518	A-1812905.1	5292	UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU	8496-8518
AD-1251278.1	A-2337462.1	5027	ACACAAUUUCUUCUUAGCA	8500-8518	A-2337463.1	5293	UGCUAAGAAGAAAUUGUGUUG	8498-8518
AD-1251477.1	A-1865763.1	5028	GGCUUCAAGUGUUCCUACUGA	9109-9129	A-2337753.1	5294	UCAGTAGGAACACUUGAAGCCGG	9107-9129
AD-1251478.1	A-2337754.1	5029	GCUUCAAGUGUUCCUACUGUA	9100-9120	A-2337755.1	5295	UACAGUAGGAACACUUGAAGCCG	9098-9120
AD-1251479.1	A-2337756.1	5030	CUUCAAGUGUUCCUACUGUCA	9101-9121	A-2337757.1	5296	UGACAGTAGGAACACUUGAAGCC	9099-9121
AD-1251481.1	A-2337758.1	5031	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAA	9102-9122	A-2337760.1	5297	UUGACAGUAGGAACACUUGAAGC	9100-9122
AD-1251480.1	A-2337758.1	5032	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAA	9102-9122	A-2337759.1	5298	UUGACAGUAGGAACACUUGAAGC	9100-9122
AD-1251482.1	A-2337761.1	5033	UCAAGUGUUCCUACUGUCAUA	9103-9123	A-2337762.1	5299	UAUGACAGUAGGAACACUUGAGG	9101-9123

AD-1251483.1	A-2337761.1	5034	UCAAGUGUUCCUACUGUCAUA	9103-9123	A-2337763.1	5300	UAUGACAGUAGGAACACUUGAGG	9101-9123
AD-1251492.1	A-2337764.1	5035	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337773.1	5301	UCAUGACAGUAGGAACACUUGCC	9102-9124
AD-1251485.1	A-2337764.1	5036	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337766.1	5302	UCAUGACAGUAGGAACACUUGGG	9102-9124
AD-802471.4	A-1536717.1	5037	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-1536718.1	5303	UCAUGACAGUAGGAACACUUGAA	9102-9124
AD-1251486.1	A-2337764.1	5038	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-1536718.1	5304	UCAUGACAGUAGGAACACUUGAA	9102-9124
AD-1251484.1	A-2337764.1	5039	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337765.1	5305	UCAUGACAGUAGGAACACUUGGG	9102-9124
AD-1251491.1	A-2337764.1	5040	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337772.1	5306	UCAUGACAGUAGGAACACUUGGG	9102-9124
AD-1251487.1	A-2337764.1	5041	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337767.1	5307	UCAUGACAGUAGGAACACUUGGG	9102-9124
AD-1251488.1	A-2337764.1	5042	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337768.1	5308	UCAUGACAGUAGGAACACUUGCC	9102-9124
AD-1251490.1	A-2337764.1	5043	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337771.1	5309	UCAUGACAGUAGGAACACUUGGG	9102-9124
AD-1251494.1	A-2337775.1	5044	AAGUGUUCCUACUGUCAUGAA	9105-9125	A-2337776.1	5310	UUCATGACAGUAGGAACACUUGG	9103-9125

AD-1251493.1	A-2337769.1	5045	AGUGUUCCUACUGUCAUGA	9106-9124	A-2337774.1	5311	UCAUGACAGUAGGAACACUUG	9104-9124
AD-1251489.1	A-2337769.1	5046	AGUGUUCCUACUGUCAUGA	9106-9124	A-2337770.1	5312	UCAUGACAGUAGGAACACUUG	9104-9124
AD-1251495.1	A-2337777.1	5047	AGUGUUCCUACUGUCAUGACA	9106-9126	A-2337778.1	5313	UGUCAUGACAGTAGGAACACUUG	9104-9126
AD-1251496.1	A-2337779.1	5048	GUGUUCCUACUGUCAUGACCA	9107-9127	A-2337780.1	5314	UGGUCATGACAGUAGGAACACUU	9105-9127
AD-1251497.1	A-2337781.1	5049	UGUUCCUACUGUCAUGACCUA	9108-9128	A-2337782.1	5315	UAGGTCAUGACAGUAGGAACACU	9106-9128
AD-1251498.1	A-2337783.1	5050	GUUCCUACUGUCAUGACCUGA	9109-9129	A-2337784.1	5316	UCAGGUCAUGACAGUAGGAACGC	9107-9129
AD-802552.3	A-1536877.1	5051	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-1536878.1	5317	UGCAAACUAGGUAACUAUCAAAA	9223-9245
AD-1251267.1	A-2337439.1	5052	UUGAUAGUTACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337448.1	5318	UGCAAACUAGGTAACUAUCAAGG	9223-9245
AD-1251260.1	A-2337439.1	5053	UUGAUAGUTACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337438.1	5319	UGCAAACUAGGTAACUAUCAAGG	9223-9245
AD-1251256.1	A-2337433.1	5054	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-1536878.1	5320	UGCAAACUAGGUAACUAUCAAAA	9223-9245
AD-1251265.1	A-2337436.1	5055	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337447.1	5321	UGCAAACUAGGUAACUAUCAAGG	9223-9245

AD-1251257.1	A-2337434.1	5056	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337435.1	5322	UGCAAACUAGGUAACUAUCAAGG	9223-9245
AD-1251266.1	A-2337437.1	5057	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337448.1	5323	UGCAAACUAGGTAACUAUCAAGG	9223-9245
AD-1251264.1	A-2337445.1	5058	UUGAUAGUUACCUAAUUUGCA	9225-9245	A-2337446.1	5324	UGCAAATUAGGUAACUAUCAAGG	
AD-1251259.1	A-2337437.1	5059	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337438.1	5325	UGCAAACUAGGTAACUAUCAAGG	9223-9245
AD-1251258.1	A-2337436.1	5060	UUGAUAGUUACCUAGUUUGCA	9225-9245	A-2337435.1	5326	UGCAAACUAGGUAACUAUCAAGG	9223-9245
AD-1251263.1	A-2337444.1	5061	GAUAGUTACCUAGUUUGCA	9227-9245	A-2337443.1	5327	UGCAAACUAGGTAACUAUCGG	9225-9245
AD-1251262.1	A-2337442.1	5062	GAUAGUUACCUAGUUUGCA	9227-9245	A-2337443.1	5328	UGCAAACUAGGTAACUAUCGG	9225-9245
AD-1251261.1	A-2337440.1	5063	GAUAGUUACCUAGUUUGCA	9227-9245	A-2337441.1	5329	UGCAAACUAGGUAACUAUCGG	9225-9245

Таблица 14A. Типовые модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности киРНК SCN9A человека

Столбец 1 указывает название дуплекса и цифра после точки в названии дуплекса означает только номер производственной партии. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 указывает модифицированную последовательность, подходящую для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 6 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 7. Столбец 7 представляет последовательность модифицированной антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, например, дуплексе, содержащем смысловую последовательность в том же ряду таблицы. Столбец 8 указывает положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) которое комплементарно антисмысловой цепи из столбца 7. Столбец 9 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5'-3')	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Последовательность мРНК-мишени в NM_001365536.1	SEQ ID NO: (мРНК-мишень)
AD-795305.2	A-1522697.1	5330	usgsucg(Ahd)GfuAfCfAfcuuuuacugaL96	A-1522698.1	5346	VPusCfsaguAfaAfAfguguAfcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	5362
AD-1251249.1	A-2337423.1	5331	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337424.1	5347	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgacasusu	AAUGUCGAGUACACUUUUACUGG	5363
AD-1251251.1	A-2337426.1	5332	uscsgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	A-2337427.1	5348	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgascsg	UGUCGAGUACACUUUUACUGG	5364
AD-1010663.2	A-1851796.1	5333	usgsuag(Ghd)agdAadTucacuuuucaL96	A-1875201.1	5349	VPusdGsaadAadGugaadTudCudCcuacascsa	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	5365
AD-1251301.1	A-2337482.1	5334	usgsuaggagdAaUfUfcac(Uhd)uuucaL96	A-2337486.1	5350	VPudGaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg	UGUGUAGGAGAAUUCACUUUUCU	5366

AD-961179.3	A-1812594.1	5335	asasggg(Ahd)aadAcdAaucuuccguaL96	A-1812595.1	5351	VPusdAscgdGadAgauudGudTudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	5367
AD-1251317.1	A-2337506.1	5336	asasgggaaaAfCfAfaucu(Uhd)ccguaL96	A-2337508.1	5352	VPudAcgdGa(A2p)gaudGuUfudTcccuususg	CAAAGGGAAAACAAUCUUCCGUU	5368
AD-1251318.1	A-2337509.1	5337	asgsggaaAfaCfAfAfucuu(Chd)cguuaL96	A-2337510.1	5353	VPusAfsacdGgdAagaugUfuUfucccususu	AAAGGGAAAACAAUCUUCCGUUU	5369
AD-1251323.1	A-2337519.1	5338	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccguuucaaL96	A-2337520.1	5354	VPuUfgadAa(C2p)ggaagaUfudGuuuucscsc	GGGAAAACAAUCUUCCGUUUCAA	5370
AD-1251325.1	A-2337523.1	5339	asasaacaauCfUfUfccgu(Uhd)ucaaaL96	A-2337524.1	5355	VPuUfugdAadAcggadAgdAuUfguuuuscsc	GGAAAACAAUCUUCCGUUUCAAU	5371
AD-795634.3	A-1523299.1	5340	asgscau(Ahd)AfaUfGfUfuuucgaaauaL96	A-1523300.1	5356	VPusAfsuuuCfgAfAfaacaUfuUfaugcususc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	5372
AD-1251363.1	A-2337584.1	5341	gsasagcauadAaUfguuu(Uhd)cgaaaL96	A-2337585.1	5357	VPuUfucdGadAaacadTuUfaUfgcuucsasg	CUGAAGCAUAAAUGUUUUCGAAA	5373
AD-1251364.1	A-1812604.1	5342	asasgca(Uhd)aadAudGuuuucgaaaaL96	A-2337586.1	5358	VPuUfuudCgdAaaacdAuUfudAugcuuscsg	UGAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAU	5374
AD-1251373.1	A-2337591.1	5343	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaauaL96	A-2337599.1	5359	VPudAuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcuscsc	GAAGCAUAAAUGUUUUCGAAAUU	5375
AD-1251385.1	A-1523845.1	5344	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguaguaL96	A-2337618.1	5360	VPudAcudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	ACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGUG	5376
AD-	A-	5345	uscsu(Uhd)CfuUfud	A-	5361	VPusUfscadCu(Agn)cg	GAUCUUCUUUGU	5377

1251391.1	2337625.1		GucguagugaaL96	2337626.1		acdAaAfgAfagasusc	CGUAGUGAU	

Таблица 14B. Типовые не модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности SCN9A человека.

Столбец 1 указывает название дуплекса; и цифра после точки в названии дуплекса означает только номер производственной партии. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 представляет не модифицированную последовательность смысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 представляет положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) смысловой цепи из столбца 4. Столбец 6 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 7 указывает D последовательности для последовательности из столбца 8. Столбец 8 представляет последовательность антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, без указания химической модификации. Столбец 9 указывает положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) комплементарное антисмысловой цепи из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5'-3')	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (анти смысл.)	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-795305.2	A-1522697.1	5378	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-1522698.1	5394	UCAGUAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-1251249.1	A-2337423.1	5379	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337424.1	5395	UCAGTAAAAGUGUACUCGACAUU	758-780
AD-1251251.1	A-2337426.1	5380	UCGAGUACACUUUUACUGA	762-780	A-2337427.1	5396	UCAGTAAAAGUGUACUCGACG	760-780
AD-1010663.2	A-1851796.1	5381	UGUAGGAGAATUCACUUUUCA	872-892	A-1875201.1	5397	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACA	870-892
AD-1251301.1	A-2337482.1	5382	UGUAGGAGAAUUCACUUUUCA	829-849	A-2337486.1	5398	UGAAAAGUGAATUCUCCUACACG	827-849

AD-961179.3	A-1812594.1	5383	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-1812595.1	5399	UACGGAAGAUUGUTUTCCCUUUG	574-596
AD-1251317.1	A-2337506.1	5384	AAGGGAAAACAAUCUUCCGUA	576-596	A-2337508.1	5400	UACGGAAGAUUGUUUTCCCUUUG	574-596
AD-1251318.1	A-2337509.1	5385	AGGGAAAACAAUCUUCCGUUA	577-597	A-2337510.1	5401	UAACGGAAGAUUGUUUUCCCUUU	575-597
AD-1251323.1	A-2337519.1	5386	GAAAACAAUCUUCCGUUUCAA	580-600	A-2337520.1	5402	UUGAAACGGAAGAUUGUUUUCCC	578-600
AD-1251325.1	A-2337523.1	5387	AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA	581-601	A-2337524.1	5403	UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC	579-601
AD-795634.3	A-1523299.1	5388	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-1523300.1	5404	UAUUUCGAAAACAUUUAUGCUUC	1111-1133
AD-1251363.1	A-2337584.1	5389	GAAGCAUAAAUGUUUUUCGAAA	1111-1131	A-2337585.1	5405	UUUCGAAAACATUUAUGCUUCAG	1109-1131
AD-1251364.1	A-1812604.1	5390	AAGCAUAAAUGUUUUCGAAAA	1112-1132	A-2337586.1	5406	UUUUCGAAAACAUUUAUGCUUCG	1110-1132
AD-1251373.1	A-2337591.1	5391	AGCAUAAAUGUUUUCGAAAUA	1113-1133	A-2337599.1	5407	UAUUTCGAAAACAUUUAUGCUCC	1111-1133
AD-1251385.1	A-1523845.1	5392	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUA	1433-1453	A-2337618.1	5408	UACUACGACAAAGAAGAUCAUGU	1431-1453
AD-1251391.1	A-2337625.1	5393	UCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1437-1455	A-2337626.1	5409	UUCACUACGACAAAGAAGAUC	1435-1455

Таблица 15A. Типовые модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности киРНК SCN9A человека

Столбец 1 указывает название дуплекса и цифра после точки в названии дуплекса означает только номер производственной партии. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 указывает модифицированную последовательность, подходящую для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 6 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 7. Столбец 7 представляет последовательность модифицированной антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, например, дуплексе, содержащем смысловую последовательность в том же ряду таблицы. Столбец 8 указывает положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) которое комплементарно антисмысловой цепи из столбца 7. Столбец 9 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5'-3')	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5'-3')	Последовательность мРНК-мишени в NM_001365536.1	SEQ ID NO: (мРНК-мишень)
AD-1251492.2	A-2337764.1	5410	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	A-2337773.1	5426	VPuCfaudGa(C2p)aguaggAfaCfacuugscsc	UUCAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	5442
AD-961334.2	A-1812904.1	5411	csasaca(Chd)aadTudTcuucuuagcaL96	A-1812905.1	5427	VPusdGscudAadGaagadAadTudGuguugsusu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	5443
AD-1251279.2	A-2337459.1	5412	csasaca(Chd)aaUfUfUfcuucuuagcaL96	A-2337464.1	5428	VPudGcudAadGaagadAaUfudGuguugsusu	AACAACACAAUUUCUUCUUAGCA	5444
AD-	A-	5413	usgsucgaguAfCfAf	A-	5429	VPusCfsagdTadAaagu	AAUGUCGAGUACA	5445

1251284.2	2337423.1		cuuu(Uhd)acugaL96	2337467.1		dGuAfcdTcgacasusu	CUUUUACUGG	
AD-1251334.2	A-2337536.1	5414	ususcug(Uhd)guAfgdGagaauucacaL96	A-2337538.1	5430	VPusdGsugdAa(U2p)ucucdCuAfcAfcagaasgsc	GCUUCUGUGUAGGAGAAUUCACU	5446
AD-1251377.2	A-2337604.1	5415	asusaaa(Uhd)guUfUfUfcgaaauucaaL96	A-2337606.1	5431	VPusUfsgadAudTucgaaaAfcAfuuuausgsu	GCAUAAAUGUUUUCGAAAUUCAC	5447
AD-1251398.2	A-2337622.1	5416	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96	A-2337630.1	5432	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	5448
AD-1251399.2	A-2337628.1	5417	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguagugaaL96	A-2337630.1	5433	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	AUGAUCUUCUUUGUCGUAGUGAU	5449
AD-961188.2	A-1812612.1	5418	csasuga(Uhd)cudTcdTuugucguagaL96	A-1812613.1	5434	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusa	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	5450
AD-1251274.3	A-2337449.1	5419	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	A-2337457.1	5435	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	UACAUGAUCUUCUUUGUCGUAGU	5451
AD-796825.2	A-1525636.1	5420	ususugu(Ahd)GfaUfCfUfugcaauuacaL96	A-1257916.1	5436	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfcUfacaaasasg	CUUUUGUAGAUCUUGCAAUUACC	5452

AD-1251411.2	A-2337650.1	5421	ususuug(Uhd)agAfUfCfuugcaauuaaL96	A-2337651.1	5437	VPusUfsaadTu(G2p)caagauCfuAfcaaagscsc		
AD-1251419.2	A-2337662.1	5422	gsusaga(Uhd)CfuUfgCfaauuaccauaL96	A-2337663.1	5438	VPudAugdGudAauugdCaAfgAfucuacsgsg	UUGUAGAUCUUGCAAUUACCAUU	5454
AD-797564.3	A-1527042.1	5423	usasugu(Ghd)AfaAfCfAfaaccuuacgaL96	A-1527043.1	5439	VPusCfsguaAfgGfUfuuguUfuCfacauasasu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	5455
AD-1251428.2	A-2337677.1	5424	ususaug(Uhd)gaAfAfCfaaaccuuacaL96	A-2337678.1	5440	VPudGuadAg(G2p)uuuguuUfcAfcauaasusu	AAUUAUGUGAAACAAACCUUACG	5456
AD-1251434.2	A-2337679.1	5425	usasugugAfaAfCfAfaacc(Uhd)uacgaL96	A-2337687.1	5441	VPuCfgudAa(G2p)guuuguUfuCfacauasgsu	AUUAUGUGAAACAAACCUUACGU	5457

Таблица 15B. Типовые не модифицированные одноцепочечные и дуплексные последовательности SCN9A человека.

Столбец 1 указывает название дуплекса; и цифра после точки в названии дуплекса означает только номер производственной партии. Столбец 2 указывает название смысловой последовательности. Столбец 3 указывает ID последовательности для последовательности из столбца 4. Столбец 4 представляет не модифицированную последовательность смысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе. Столбец 5 представляет положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) смысловой цепи из столбца 4. Столбец 6 указывает название антисмысловой последовательности. Столбец 7 указывает D последовательности для последовательности из столбца 8. Столбец 8 представляет последовательность антисмысловой цепи, подходящей для применения в дуплексе, описанном в настоящем документе, без указания химической модификации. Столбец 9 указывает положение в мРНК-мишени (NM_001365536.1) комплементарное антисмысловой цепи из столбца 8.

Название дуплекса	Название смысловой последовательности	Seq ID NO: (смысл.)	Смысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1	Название антисмысловой последовательности	Seq ID NO: (антисмысл.)	Антисмысловая последовательность (5’-3’)	Диапазон мРНК-мишени в NM_001365536.1
AD-1251492.2	A-2337764.1	5458	CAAGUGUUCCUACUGUCAUGA	9104-9124	A-2337773.1	5474	UCAUGACAGUAGGAACACUUGCC	9102-9124
AD-961334.2	A-1812904.1	5459	CAACACAATUTCUUCUUAGCA	8498-8518	A-1812905.1	5475	UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU	8496-8518
AD-1251279.2	A-2337459.1	5460	CAACACAAUUUCUUCUUAGCA	8498-8518	A-2337464.1	5476	UGCUAAGAAGAAAUUGUGUUGUU	8496-8518
AD-1251284.2	A-2337423.1	5461	UGUCGAGUACACUUUUACUGA	760-780	A-2337467.1	5477	UCAGTAAAAGUGUACTCGACAUU	758-780
AD-	A-	5462	UUCUGUGUAGGA	824-844	A-2337538.1	5478	UGUGAAUUCUCC	822-844

1251334.2	2337536.1		GAAUUCACA				UACACAGAAGC	
AD-1251377.2	A-2337604.1	5463	AUAAAUGUUUUCGAAAUUCAA	1116-1136	A-2337606.1	5479	UUGAAUTUCGAAAACAUUUAUGU	1114-1136
AD-1251398.2	A-2337622.1	5464	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337630.1	5480	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-1251399.2	A-2337628.1	5465	GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA	1435-1455	A-2337630.1	5481	UUCACUACGACAAAGAAGAUCGU	1433-1455
AD-961188.2	A-1812612.1	5466	CAUGAUCUTCTUUGUCGUAGA	1432-1452	A-1812613.1	5482	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUA	1430-1452
AD-1251274.3	A-2337449.1	5467	CAUGAUCUUCUUUGUCGUAGA	1432-1452	A-2337457.1	5483	UCUACGACAAAGAAGAUCAUGUG	1430-1452
AD-796825.2	A-1525636.1	5468	UUUGUAGAUCUUGCAAUUACA	2531-2551	A-1257916.1	5484	UGUAAUUGCAAGAUCUACAAAAG	2529-2551
AD-1251411.2	A-2337650.1	5469	UUUUGUAGAUCUUGCAAUUAA	2530-2550	A-2337651.1	5485	UUAATUGCAAGAUCUACAAAGCC	
AD-1251419.2	A-2337662.1	5470	GUAGAUCUUGCAAUUACCAUA	2534-2554	A-2337663.1	5486	UAUGGUAAUUGCAAGAUCUACGG	2532-2554
AD-797564.3	A-1527042.1	5471	UAUGUGAAACAAACCUUACGA	3299-3319	A-1527043.1	5487	UCGUAAGGUUUGUUUCACAUAAU	3297-3319
AD-1251428.2	A-2337677.1	5472	UUAUGUGAAACAAACCUUACA	3298-3318	A-2337678.1	5488	UGUAAGGUUUGUUUCACAUAAUU	3296-3318
AD-	A-	5473	UAUGUGAAACAA	3299-3319	A-2337687.1	5489	UCGUAAGGUUUG	3297-3319

1251434.2	2337679.1		ACCUUACGA				UUUCACAUAGU	

Таблица 16. Липид-конъюгированные модифицированные последовательности SCN9A.

Показанные C16 модификации представляют собой типовые модификации. Понятно, что другие липофильные группы могут применяться в других положениях в дуплексе, представленном выше.

Название дуплекса	Модифицированная последовательность смысловой цепи	SEQ ID NO:	Модифицированная последовательность антисмысловой цепи	SEQ ID NO:
AD-1479539	gscscca(Ahd)AfaUfAfCfugauaauasgsa	5490	VPusCfsuauUfaUfCfaguaUfuUfugggcsasg	5645
AD-1479540	asasggg(Ahd)AfaAfCfAfaucuuccgsusa	5491	VPusAfscggAfaGfAfuuguUfuUfcccuususg	5646
AD-1479541	ususugu(Ahd)gadTcdTugcaauuascsa	5492	VPusdGsuadAudTgcaadGadTcdTacaaasasg	5647
AD-1479542	asusguc(Ghd)AfgUfAfCfacuuuuacsusa	5493	VPusAfsguaAfaAfGfuguaCfuCfgacaususu	5648
AD-1479543	csusaaa(Uhd)UfaUfGfGfaaguaaucsusa	5494	VPusAfsgauUfaCfUfuccaUfaAfuuuagsgsa	5649
AD-1479544	usgsaga(Chd)UfgAfCfAfcauuguaasusa	5495	VPusAfsuuaCfaAfUfguguCfaGfucucasasg	5650
AD-1479545	asuscuu(Chd)uudTgdTcguagugasusa	5496	VPusdAsucdAcdTacgadCadAadGaagauscsa	5651
AD-1479546	usgsguu(Uhd)CfaGfCfAfcagauucasgsa	5497	VPusCfsugaAfuCfUfgugcUfgAfaaccascsa	5652
AD-1479547	ascsaug(Ahd)ucdTudCuuugucgusasa	5498	VPusdTsacdGadCaaagdAadGadTcaugusasg	5653
AD-1479548	csusucu(Ghd)AfaAfCfAfuccaaacusgsa	5499	VPusCfsaguUfuGfGfauguUfuCfagaagsasa	5654
AD-1479549	usasuug(Uhd)GfaCfUfUfuaaguuuasgsa	5500	VPusCfsuaaAfcUfUfaaagUfcAfcaauasasg	5655
AD-1479550	csasccu(Uhd)CfuCfCfUfuaaaauucsusa	5501	VPusAfsgaaUfuUfUfaaggAfgAfaggugsasc	5656
AD-1479551	ususgug(Ahd)CfuUfUfAfaguuuagusgsa	5502	VPusCfsacuAfaAfCfuuaaAfgUfcacaasusa	5657
AD-1479552	gsasucu(Uhd)cudTudGucguagugsasa	5503	VPusdTscadCudAcgacdAadAgdAagaucsasu	5658
AD-1479553	ususgcu(Ahd)UfaGfGfAfaauuugguscsa	5504	VPusGfsaccAfaAfUfuuccUfaUfagcaasgsu	5659
AD-1479554	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguasgsa	5505	VPusCfsuacGfaCfAfaagaAfgAfucaugsusa	5660
AD-1479555	ususgau(Ahd)GfuUfAfCfcuaguuugscsa	5506	VPusGfscaaAfcUfAfgguaAfcUfaucaasasa	5661
AD-1479556	ususcug(Uhd)GfuAfGfGfagaauucascsa	5507	VPusGfsugaa(Tgn)ucuccuAfcAfcagaasgsc	5662

AD-1479557	usgscua(Uhd)agdGadAauuuggucsusa	5508	VPusdAsgadCcdAaauudTcdCudAuagcasasg	5663
AD-1479558	ususcug(Uhd)gudAgdGagaauucascsa	5509	VPusdGsugdAadTucucdCudAcdAcagaasgsc	5664
AD-1479559	usgsaua(Ghd)UfuAfCfCfuaguuugcsasa	5510	VPusUfsgcaAfaCfUfagguAfaCfuaucasasa	5665
AD-1479560	gsusuug(Ahd)AfcAfCfAfaaucuuucsgsa	5511	VPusCfsgaaAfgAfUfuuguGfuUfcaaacscsu	5666
AD-1479561	gsasgau(Ghd)GfaUfUfCfucuucguuscsa	5512	VPusGfsaacGfaAfGfagaaUfcCfaucucscsc	5667
AD-1479562	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguagsusa	5513	VPusAfscuaCfgAfCfaaagAfaGfaucausgsu	5668
AD-1479563	asgscuu(Ghd)AfaGfUfAfaaauuagascsa	5514	VPusGfsucuAfaUfUfuuacUfuCfaagcususa	5669
AD-1479564	asuscuu(Chd)UfuUfGfUfcguagugasusa	5515	VPusAfsucaCfuAfCfgacaAfaGfaagauscsa	5670
AD-1479565	usgsauc(Uhd)ucdTudTgucguagusgsa	5516	VPusdCsacdTadCgacadAadGadAgaucasusg	5671
AD-1479566	asuscug(Ahd)gadCudGaauuugccsgsa	5517	VPusdCsggdCadAauucdAgdTcdTcagauscsc	5672
AD-1479567	asusgau(Chd)uudCudTugucguagsusa	5518	VPusdAscudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	5673
AD-1479568	csasagu(Ghd)UfuCfCfUfacugucausgsa	5519	VPusCfsaugAfcAfGfuaggAfaCfacuugsasa	5674
AD-1479569	asusgug(Ahd)AfaCfAfAfaccuuacgsusa	5520	VPusAfscguAfaGfGfuuugUfuUfcacausasa	5675
AD-1479570	usgsucg(Ahd)gudAcdAcuuuuacusgsa	5521	VPusdCsagdTadAaagudGudAcdTcgacasusu	5676
AD-1479571	usgsuag(Ghd)AfgAfAfUfucacuuuuscsa	5522	VPusGfsaaaAfgUfGfaauuCfuCfcuacascsa	5677
AD-1479572	gsgscgu(Uhd)GfuAfGfUfuccuaucuscsa	5523	VPusGfsagaUfaGfGfaacuAfcAfacgccsusu	5678
AD-1479573	usasuug(Uhd)gadCudTuaaguuuasgsa	5524	VPusdCsuadAadCuuaadAgdTcdAcaauasasg	5679
AD-1479574	ususgug(Ahd)cudTudAaguuuagusgsa	5525	VPusdCsacdTadAacuudAadAgdTcacaasusa	5680
AD-1209344	csasaca(Chd)aadTudTcuucuuagscsa	5526	VPusdGscudAadGaagadAadTudGuguugsusu	5681
AD-1479575	asasggg(Ahd)aadAcdAaucuuccgsusa	5527	VPusdAscgdGadAgauudGudTudTcccuususg	5682
AD-1331347	usgsucg(Ahd)GfuAfCfAfcuuuuacusgsa	5528	VPusCfsaguAfaAfAfguguAfcUfcgacasusu	5683
AD-1479576	gsasucu(Uhd)CfuUfUfGfucguagugsasa	5529	VPusUfscacUfaCfGfacaaAfgAfagaucsasu	5684

AD-1443073	asgscau(Ahd)AfaUfGfUfuuucgaaasusa	5530	VPusAfsuuuCfgAfAfaacaUfuUfaugcususc	5685
AD-1479577	usasugu(Ghd)AfaAfCfAfaaccuuacsgsa	5531	VPusCfsguaAfgGfUfuuguUfuCfacauasasu	5686
AD-1479578	usgsuag(Ghd)agdAadTucacuuuuscsa	5532	VPusdGsaadAadGugaadTudCudCcuacascsa	5687
AD-1479579	csasuga(Uhd)cudTcdTuugucguasgsa	5533	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusa	5688
AD-1183928	ususcug(Uhd)GfuAfGfGfagaauucascsa	5534	VPusGfsugaAfuUfCfuccuAfcAfcagaasgsc	5689
AD-1183930	ususugu(Ahd)GfaUfCfUfugcaauuascsa	5535	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfcUfacaaasasg	5690
AD-1331355	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acusgsa	5536	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgacasusu	5691
AD-1479580	uscsgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acusgsa	5537	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgascsg	5692
AD-1331354	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguasgsa	5538	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	5693
AD-1479581	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccauuucsasa	5539	VPuUfgadAadTggaagaUfudGuuuucscsc	5694
AD-1331351	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccguuucsasa	5540	VPuUfgadAa(C2p)ggaagaUfudGuuuucscsc	5695
AD-1479582	asasaacaAfuCfUfUfccgu(Uhd)ucasasa	5541	VPusUfsugdAadAcggaagAfuUfguuuuscsc	5696
AD-1331350	asasaacaauCfUfUfccgu(Uhd)ucasasa	5542	VPuUfugdAadAcggadAgdAuUfguuuuscsc	5697
AD-1479583	gsgscuu(Chd)UfgUfgUfaggagaaususa	5543	VPudAaudTc(Tgn)ccuadCaCfadGaagccsusc	5698
AD-1479584	ususcug(Uhd)guAfgdGagaauucascsa	5544	VPusdGsugdAa(U2p)ucucdCuAfcAfcagaasgsc	5699
AD-1479585	gsusguaggadGadAuuca(Chd)uuususa	5545	VPudAaadAgdTgaaudTcUfcCfuacacsgsg	5700
AD-1479586	usgsuaggagdAaUfucau(Uhd)uuuscsa	5546	VPusdGsaadAadAugaadTuCfuCfcuacascsg	5701
AD-1479587	gsgsagaaUfuCfAfCfuuuu(Chd)uucsgsa	5547	VPusCfsgadAgdAaaagugAfaUfucuccsusg	5702
AD-1479588	gsgsagaaUfuCfaCfuuuu(Chd)uucsgsa	5548	VPuCfgadAgdAaaagdTgdAaUfucuccsusg	5703
AD-1479589	csusgaagCfaUfAfAfaugu(Uhd)uucsgsa	5549	VPusCfsgadAadAcauuuaUfgCfuucagsgsu	5704
AD-1479590	usgsaag(Chd)audAadAuguuuucgsasa	5550	VPuUfcgdAadAacaudTuAfudGcuucasgsg	5705
AD-1479591	gsasagcaUfaAfAfUfguuu(Uhd)cgasasa	5551	VPusUfsucdGadAaacauuUfaUfgcuucsasg	5706

AD-1331349	gsasagcauadAaUfguuu(Uhd)cgasasa	5552	VPuUfucdGadAaacadTuUfaUfgcuucsasg	5707
AD-1479592	asasgca(Uhd)aadAudGuuuucgaasasa	5553	VPuUfuudCgdAaaacdAuUfudAugcuuscsg	5708
AD-1479593	asgsca(Uhd)aaaUfgUfuuucgaaasusa	5554	VPudAuudTcdGaaaadCaUfuUfaugcususc	5709
AD-1479594	asgscauaAfaUfGfUfuuu(Chd)gaaasusa	5555	VPusAfsuuuCfgAfAfaacaUfuUfaugcususc	5710
AD-1479595	asgscauaAfaUfGfUfuuu(Chd)gaaasusa	5556	VPusAfsuudTc(G2p)aaaacaUfuUfaugcususc	5711
AD-1479596	asgscauaaaUfgUfuuu(Uhd)gaaasusa	5557	VPusAfsuudTcdAaaaadCaUfuUfaugcususc	5712
AD-1479597	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaasusa	5558	VPusdAsuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcuscsc	5713
AD-1479598	csasuaaaUfgUfuuu(Chd)gaaasusa	5559	VPusdAsuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugscsu	5714
AD-1479599	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaasusa	5560	VPudAuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcususc	5715
AD-1479600	gscsa(Uhd)aaaugUfUfuucgaaaususa	5561	VPusdAsaudTu(C2p)gaaaacAfuUfuaugcsusu	5716
AD-1479601	asusaaa(Uhd)guUfUfUfcgaaauucsasa	5562	VPusUfsgadAudTucgaaaAfcAfuuuausgsc	5717
AD-1479602	asusaaa(Uhd)guUfUfUfcgaaauucsasa	5563	VPusUfsgadAudTucgaaaAfcAfuuuausgsu	5718
AD-1479603	usasaaugUfuUfuCfgaaa(Uhd)ucascsa	5564	VPudGugdAadTuucgdAadAaCfauuuasusg	5719
AD-1479604	usasca(Uhd)gAfuCfUfUfcuuugucgsusa	5565	VPusAfscgdAcdAaagaagAfuCfauguasgsg	5720
AD-1479605	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguasgsa	5566	VPusCfsuadCgdAcaaagaAfgAfucaugsusg	5721
AD-1479606	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguasgsa	5567	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	5722
AD-1331348	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguagsusa	5568	VPudAcudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	5723
AD-1479607	usgsauc(Uhd)UfcUfUfUfgucguagusgsa	5569	VPudCacdTadCgacadAadGadAgaucasusg	5724
AD-1479608	uscsu(Uhd)CfuUfudGucguagugsasa	5570	VPusUfscadCu(Agn)cgacdAaAfgAfagasusc	5725
AD-1479609	uscsu(Uhd)CfuUfudGucguagugsasa	5571	VPusUfscadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagasusc	5726
AD-1443072	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguagugsasa	5572	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	5727
AD-1479610	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguagugsasa	5573	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	5728

AD-1479611	gsasucu(Uhd)CfuUfUfgUfCfguagugsasa	5574	VPuUfcadCu(A2p)cgacaaAfgAfagaucsgsu	5729
AD-1479612	uscsuuugUfcgUfAfguga(Uhd)uuuscsa	5575	VPudGaadAadTcacudAcdGaCfaaagasgsg	5730
AD-1479613	asusccu(Uhd)UfugUfAfgaucuugcsasa	5576	VPusUfsgcdAa(G2p)aucuacAfaAfaggauscsc	5731
AD-1479614	cscsuuu(Uhd)gudAgdAucuugcaasusa	5577	VPudAuudGc(A2p)agaudCuAfcAfaaaggsgsu	5732
AD-1479615	csusuuugUfagAfUfcuug(Chd)aaususa	5578	VPusAfsaudTg(C2p)aagaucUfaCfaaaagsgsg	5733
AD-1479616	ususuug(Uhd)AfgAfUfCfuugcaauusasa	5579	VPusUfsaadTu(G2p)caagauCfuAfcaaaasgsg	5734
AD-1479617	ususuug(Uhd)agAfUfCfuugcaauusasa	5580	VPusUfsaadTu(G2p)caagauCfuAfcaaagscsc	5735
AD-1479618	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuascsa	5581	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfcUfacaaasgsg	5736
AD-1479619	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuascsa	5582	VPusdGsuadAu(Tgn)gcaagaUfcUfacaaasgsg	5737
AD-1479620	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuascsa	5583	VPudGuadAu(Tgn)gcaagaUfcUfacaaasgsg	5738
AD-1479621	ususguagauCfUfUfgcaa(Uhd)uacscsa	5584	VPusdGsgudAa(U2p)ugcaagAfuCfuacaasgsg	5739
AD-1479622	gsusaga(Uhd)CfuUfgCfaauuaccasusa	5585	VPudAugdGudAauugdCaAfgAfucuacsgsg	5740
AD-1479623	asasuua(Uhd)gudGadAacaaaccususa	5586	VPudAagdGu(U2p)uguudTcAfcAfuaauususg	5741
AD-1479624	asusuaugugdAadAcaaa(Chd)cuusasa	5587	VPuUfaadGg(Tgn)uugudTuCfaCfauaaususu	5742
AD-1479625	ususaug(Uhd)gaAfAfCfaaaccuuascsa	5588	VPudGuadAg(G2p)uuuguuUfcAfcauaasusu	5743
AD-1331354	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguasgsa	5589	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	5744
AD-1479581	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccauuucsasa	5590	VPuUfgadAadTggaagaUfudGuuuucscsc	5745
AD-1331351	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccguuucsasa	5591	VPuUfgadAa(C2p)ggaagaUfudGuuuucscsc	5746
AD-1331350	asasaacaauCfUfUfccgu(Uhd)ucasasa	5592	VPuUfugdAadAcggadAgdAuUfguuuuscsc	5747
AD-1479583	gsgscuu(Chd)UfgUfgUfaggagaaususa	5593	VPudAaudTc(Tgn)ccuadCaCfadGaagccsusc	5748
AD-1479585	gsusguaggadGadAuuca(Chd)uuususa	5594	VPudAaadAgdTgaaudTcUfcCfuacacsgsg	5749
AD-1479588	gsgsagaaUfuCfaCfuuuu(Chd)uucsgsa	5595	VPuCfgadAgdAaaagdTgdAaUfucuccsusg	5750

AD-1479590	usgsaag(Chd)audAadAuguuuucgsasa	5596	VPuUfcgdAadAacaudTuAfudGcuucasgsg	5751
AD-1331349	gsasagcauadAaUfguuu(Uhd)cgasasa	5597	VPuUfucdGadAaacadTuUfaUfgcuucsasg	5752
AD-1479592	asasgca(Uhd)aadAudGuuuucgaasasa	5598	VPuUfuudCgdAaaacdAuUfudAugcuuscsg	5753
AD-1479593	asgsca(Uhd)aaaUfgUfuuucgaaasusa	5599	VPudAuudTcdGaaaadCaUfuUfaugcususc	5754
AD-1479599	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaasusa	5600	VPudAuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcususc	5755
AD-1479603	usasaaugUfuUfuCfgaaa(Uhd)ucascsa	5601	VPudGugdAadTuucgdAadAaCfauuuasusg	5756
AD-1479606	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguasgsa	5602	VPuCfuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	5757
AD-1331348	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguagsusa	5603	VPudAcudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	5758
AD-1479607	usgsauc(Uhd)UfcUfUfUfgucguagusgsa	5604	VPudCacdTadCgacadAadGadAgaucasusg	5759
AD-1443072	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguagugsasa	5605	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	5760
AD-1479610	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguagugsasa	5606	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	5761
AD-1479611	gsasucu(Uhd)CfuUfUfgUfCfguagugsasa	5607	VPuUfcadCu(A2p)cgacaaAfgAfagaucsgsu	5762
AD-1479612	uscsuuugUfcgUfAfguga(Uhd)uuuscsa	5608	VPudGaadAadTcacudAcdGaCfaaagasgsg	5763
AD-1479614	cscsuuu(Uhd)gudAgdAucuugcaasusa	5609	VPudAuudGc(A2p)agaudCuAfcAfaaaggsgsu	5764
AD-1479620	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuascsa	5610	VPudGuadAu(Tgn)gcaagaUfcUfacaaasgsg	5765
AD-1479622	gsusaga(Uhd)CfuUfgCfaauuaccasusa	5611	VPudAugdGudAauugdCaAfgAfucuacsgsg	5766
AD-1479623	asasuua(Uhd)gudGadAacaaaccususa	5612	VPudAagdGu(U2p)uguudTcAfcAfuaauususg	5767
AD-1479624	asusuaugugdAadAcaaa(Chd)cuusasa	5613	VPuUfaadGg(Tgn)uugudTuCfaCfauaaususu	5768
AD-1479625	ususaug(Uhd)gaAfAfCfaaaccuuascsa	5614	VPudGuadAg(G2p)uuuguuUfcAfcauaasusu	5769
AD-1481938	gsusaga(Uhd)CfuUfgCfaauuaccasusa	5615	VPusdAsugdGudAauugdCaAfgAfucuacsgsg	5770
AD-1481939	asasuua(Uhd)gudGadAacaaaccususa	5616	VPusdAsagdGu(U2p)uguudTcAfcAfuaauususg	5771
AD-1481940	asusuaugugdAadAcaaa(Chd)cuusasa	5617	VPusUfsaadGg(Tgn)uugudTuCfaCfauaaususu	5772

AD-1481941	ususaug(Uhd)gaAfAfCfaaaccuuascsa	5618	VPusdGsuadAg(G2p)uuuguuUfcAfcauaasusu	5773
AD-1481942	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguasgsa	5619	VPusCfsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	5774
AD-1481943	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccauuucsasa	5620	VPusUfsgadAadTggaagaUfudGuuuucscsc	5775
AD-1481944	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccguuucsasa	5621	VPusUfsgadAa(C2p)ggaagaUfudGuuuucscsc	5776
AD-1481945	asasaacaauCfUfUfccgu(Uhd)ucasasa	5622	VPusUfsugdAadAcggadAgdAuUfguuuuscsc	5777
AD-1481946	gsgscuu(Chd)UfgUfgUfaggagaaususa	5623	VPusdAsaudTc(Tgn)ccuadCaCfadGaagccsusc	5778
AD-1481947	gsusguaggadGadAuuca(Chd)uuususa	5624	VPusdAsaadAgdTgaaudTcUfcCfuacacsgsg	5779
AD-1481948	gsgsagaaUfuCfaCfuuuu(Chd)uucsgsa	5625	VPusCfsgadAgdAaaagdTgdAaUfucuccsusg	5780
AD-1481949	usgsaag(Chd)audAadAuguuuucgsasa	5626	VPusUfscgdAadAacaudTuAfudGcuucasgsg	5781
AD-1481950	gsasagcauadAaUfguuu(Uhd)cgasasa	5627	VPusUfsucdGadAaacadTuUfaUfgcuucsasg	5782
AD-1481951	asasgca(Uhd)aadAudGuuuucgaasasa	5628	VPusUfsuudCgdAaaacdAuUfudAugcuuscsg	5783
AD-1481952	asgsca(Uhd)aaaUfgUfuuucgaaasusa	5629	VPusdAsuudTcdGaaaadCaUfuUfaugcususc	5784
AD-1481953	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaasusa	5630	VPusdAsuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcususc	5785
AD-1481954	usasaaugUfuUfuCfgaaa(Uhd)ucascsa	5631	VPusdGsugdAadTuucgdAadAaCfauuuasusg	5786
AD-1481955	csasuga(Uhd)CfuUfCfUfuugucguasgsa	5632	VPusCfsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusg	5787
AD-1481956	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguagsusa	5633	VPusdAscudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu	5788
AD-1481957	usgsauc(Uhd)UfcUfUfUfgucguagusgsa	5634	VPusdCsacdTadCgacadAadGadAgaucasusg	5789
AD-1481958	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguagugsasa	5635	VPusUfscadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	5790
AD-1481959	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguagugsasa	5636	VPusUfscadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	5791
AD-1481960	gsasucu(Uhd)CfuUfUfgUfCfguagugsasa	5637	VPusUfscadCu(A2p)cgacaaAfgAfagaucsgsu	5792
AD-1481961	uscsuuugUfcgUfAfguga(Uhd)uuuscsa	5638	VPusdGsaadAadTcacudAcdGaCfaaagasgsg	5793
AD-1481962	cscsuuu(Uhd)gudAgdAucuugcaasusa	5639	VPusdAsuudGc(A2p)agaudCuAfcAfaaaggsgsu	5794

AD-1479619	ususug(Uhd)agaUfCfUfugcaauuascsa	5640	VPusdGsuadAu(Tgn)gcaagaUfcUfacaaasgsg	5795
AD-1481938	gsusaga(Uhd)CfuUfgCfaauuaccasusa	5641	VPusdAsugdGudAauugdCaAfgAfucuacsgsg	5796
AD-1481939	asasuua(Uhd)gudGadAacaaaccususa	5642	VPusdAsagdGu(U2p)uguudTcAfcAfuaauususg	5797
AD-1481940	asusuaugugdAadAcaaa(Chd)cuusasa	5643	VPusUfsaadGg(Tgn)uugudTuCfaCfauaaususu	5798
AD-1481941	ususaug(Uhd)gaAfAfCfaaaccuuascsa	5644	VPusdGsuadAg(G2p)uuuguuUfcAfcauaasusu	5799
AD-1331352	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acusgsa	5800	VPusCfsagdTadAaagudGuAfcdTcgacasusu	5801

Пример 2. Скрининг киРНК SCN9A *in vitro*

Экспериментальные способы

Анализ люциферазы Dual-Glo®

Клетки Hepa1-6 (ATCC) выращивают почти до слияния при 37°C в атмосфере 5% CO_2 в среде DMEM (ATCC) с добавлением 10% FBS, затем их высвобождают из планшета путем трипсинизации. Эксперимент с разовой дозой проводят при конечной концентрации дуплекса 10 нМ. Проводят три различные трансфекции киРНК и плазмиды psiCHECK2-SCN9A с каждой плазмидой, содержащей 3'-нетранслируемую область (UTR). Три плазмиды обозначают как SCN9A-1, SCN9A-2 и SCN9A-3. Трансфекцию осуществляют путем добавления 10 нМ дуплексов киРНК и 30-75 нг одной из трех плазмид psiCHECK2-SCN9A на лунку вместе с 4,9 мкл Opti-MEM плюс 0,5 мкл липофектамина 2000 на лунку (Invitrogen, Carlsbad, CA, кат. № 13778-150), и затем инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем смесь добавляют к клеткам (приблизительно 15000 на лунку), которые повторно суспендируют в 35 мкл свежей полной среды. Трансфицированные клетки инкубируют при 37°C в атмосфере 5% CO_2.

Через двадцать четыре часа после трансфекции киРНК и плазмиды psiCHECK2-SCN9A; измеряют люциферазу светлячка (контроль трансфекции) и Renilla (слитая с последовательностью-мишенью SCN9A). Сначала из клеток удаляют среду. Затем измеряют активность люциферазы светлячка путем добавления 20 мкл реагента Dual-Glo® Luciferase Reagent (Promega), равного объему культуральной среды, в каждую лунку, и перемешиванием. Смесь инкубируют при комнатной температуре в течение 30 минут перед измерением люминесценции (500 нм) на Spectramax (Molecular Devices) для обнаружения сигнала люциферазы светлячка. Активность люциферазы Renilla измеряют путем добавления 20 мкл реагента Dual-Glo® Stop & Glo® (Promega) при комнатной температуре в каждую лунку, и планшеты инкубируют в течение 10-15 минут перед повторным измерением люминесценции для определения активности сигнала люциферазы Renilla. Реагент Dual-Glo® Stop & Glo® подавляет сигнал люциферазы светлячка и поддерживает люминесценцию в реакции люциферазы Renilla. Активность киРНК определяют путем нормализации сигнала Renilla (SCN9A) к сигналу светлячка (контроль) в каждой лунке. Затем оценивают величину активности киРНК относительно клеток, которые трансфицированы тем же вектором, но не обработаны киРНК или обработаны киРНК, не таргетирующей SCN9A. Все трансфекции осуществляют с n=4.

Результаты

Результаты скрининга двойной люциферазы однократной дозы в клетках Hepa1-6, трансфицированных либо плазмидой SCN9A-1 (добавленной в количестве 30 нг/лунка), SCN9A-2 (добавленной в количестве 75 нг/лунка), либо плазмидой SCN9A-3 (добавленной в количестве 30 нг/лунку) и обрабатывают типовым набором киРНК SCN9A, показанным в таблице 3 (соответствует киРНК в таблице 2A). Эксперимент с однократной дозой проводят при конечной концентрации дуплекса 10 нМ, и данные выражают как долю оставшегося сигнала люциферазы SCN9A по отношению к клеткам, обработанным контролем, не

являющимся мишенью.

Из дуплексов киРНК, оцененных в клетках, трансфицированных SCN9A-1, 2 достигли ≥80% нокдауна SCN9A, 34 достигли ≥60% нокдауна SCN9A, 92 достигли ≥30% нокдауна SCN9A и 95 достигли ≥20% нокдауна SCN9A.

Из дуплексов киРНК, оцененных в клетках, трансфицированных SCN9A-2, 9 достигли ≥ 80% нокдауна SCN9A, 90 достигли ≥60% нокдауна SCN9A, 130 достигли ≥30% нокдауна SCN9A и 132 достигли ≥20% нокдауна SCN9A.

Из дуплексов киРНК, оцененных в клетках, трансфицированных SCN9A-3, 7 достигли нокдауна ≥60% SCN9A, 34 достигли нокдауна ≥30% SCN9A и 47 достигли нокдауна ≥20% SCN9A.

Таблица 3: Скрининг двойной люциферазы 10 нМ SCN9A *in vitro* с одним набором типовых киРНК SCN9A человека (*число после запятой в названии дуплекса просто относится к серийному номеру партии)

ID дуплекса*	Плазмида	10 нМ	
		% оставшегося сигнала люциферазы SCN9A	Ст. откл.
AD-887232.1	SCN9A-1	93,8	0,080
AD-887233.1		20,6	0,038
AD-887234.1		42,8	0,086
AD-887235.1		20,6	0,035
AD-887236.1		21,9	0,037
AD-887237.1		24,8	0,018
AD-887238.1		57,6	0,040
AD-887239.1		28,7	0,014
AD-887240.1		60,8	0,043
AD-887241.1		35,2	0,014
AD-887242.1		58,7	0,092
AD-887243.1		65,6	0,099
AD-887244.1		23,7	0,019
AD-887245.1		15,9	0,020
AD-887246.1		20,4	0,022
AD-887247.1		20,1	0,018
AD-887248.1		19,9	0,011
AD-887249.1		24,1	0,045
AD-887250.1		31,5	0,039
AD-887251.1		27,1	0,040
AD-887252.1		22,4	0,026

ID дуплекса*	Плазмида	10 нМ	
		% оставшегося сигнала люциферазы SCN9A	Ст. откл.
AD-887253.1		23,1	0,015
AD-887254.1		24,6	0,033
AD-887255.1		44,5	0,072
AD-887256.1		51,4	0,082
AD-887257.1		21,8	0,025
AD-887258.1		51,7	0,124
AD-887259.1		30,2	0,046
AD-887260.1		26,8	0,043
AD-887261.1		27,9	0,030
AD-887262.1		33,3	0,094
AD-887263.1		40,6	0,042
AD-887264.1		31,2	0,047
AD-887265.1		37,0	0,045
AD-887266.1		44,5	0,131
AD-887267.1		46,4	0,059
AD-887268.1		36,7	0,035
AD-887269.1		35,2	0,038
AD-887270.1		34,1	0,046
AD-887271.1		71,6	0,036
AD-887272.1		49,4	0,018
AD-887273.1		50,6	0,041
AD-887274.1		36,7	0,099
AD-887275.1		89,3	0,041
AD-887276.1		49,8	0,036
AD-887277.1		97,5	0,152
AD-887278.1		49,3	0,052
AD-887279.1		86,3	0,086
AD-887280.1		45,5	0,025
AD-887281.1		42,7	0,086
AD-887282.1		105,3	0,240
AD-887283.1		121,4	0,208
AD-887284.1		82,6	0,116

ID дуплекса*	Плазмида	10 нМ	
		% оставшегося сигнала люциферазы SCN9A	Ст. откл.
AD-887285.1		54,7	0,147
AD-887286.1		122,0	0,057
AD-887287.1		44,2	0,090
AD-887288.1		40,7	0,026
AD-887289.1		54,0	0,083
AD-887290.1		51,4	0,094
AD-887291.1		52,5	0,112
AD-887292.1		37,5	0,061
AD-887293.1		41,8	0,083
AD-887294.1		103,6	0,109
AD-887295.1		46,0	0,100
AD-887296.1		60,7	0,049
AD-887297.1		42,3	0,072
AD-887298.1		47,6	0,035
AD-887299.1		65,9	0,068
AD-887300.1		89,9	0,040
AD-887301.1		66,6	0,078
AD-887302.1		59,6	0,053
AD-887303.1		31,3	0,032
AD-887304.1		37,5	0,055
AD-887305.1		73,2	0,056
AD-887306.1		35,5	0,021
AD-887307.1		36,7	0,032
AD-887308.1		97,6	0,098
AD-887309.1		60,5	0,066
AD-887310.1		45,8	0,018
AD-887311.1		40,8	0,037
AD-887312.1		44,9	0,113
AD-887313.1		48,3	0,077
AD-887314.1		45,3	0,056
AD-887315.1		44,2	0,029
AD-887316.1		55,0	0,054

ID дуплекса*	Плазмида	10 нМ	
		% оставшегося сигнала люциферазы SCN9A	Ст. откл.
AD-887317.1		51,3	0,045
AD-887318.1		55,8	0,053
AD-887319.1		44,2	0,020
AD-887320.1		50,9	0,060
AD-887321.1		50,3	0,093
AD-887322.1		104,1	0,129
AD-887323.1		99,3	0,064
AD-887324.1		94,8	0,083
AD-887325.1		36,2	0,063
AD-887326.1		42,4	0,033
AD-887327.1		57,2	0,104
AD-887328.1		57,9	0,036
AD-887329.1		65,0	0,124
AD-887330.1		61,0	0,026
AD-887331.1		89,2	0,079
AD-887332.1		44,3	0,078
AD-887333.1		42,7	0,135
AD-887334.1		57,7	0,035
AD-887335.1		59,8	0,088
AD-887336.1		75,3	0,098
AD-887337.1		47,5	0,080
AD-887338.1		51,8	0,056
AD-887339.1		60,2	0,068
AD-887340.1		126,3	0,223
AD-887341.1		109,1	0,127
AD-887342.1		53,1	0,101
AD-887343.1		55,3	0,042
AD-887344.1	SCN9A-2	13,5	0,039
AD-887345.1		21,4	0,006
AD-887346.1		13,0	0,026
AD-887347.1		27,0	0,041
AD-887348.1		34,9	0,039

ID дуплекса*	Плазмида	10 нМ	
		% оставшегося сигнала люциферазы SCN9A	Ст. откл.
AD-887349.1		13,6	0,045
AD-887350.1		18,4	0,033
AD-887351.1		12,8	0,021
AD-887352.1		14,6	0,034
AD-887353.1		84,0	0,081
AD-887354.1		12,8	0,028
AD-887355.1		25,5	0,051
AD-887356.1		17,7	0,040
AD-887357.1		17,3	0,009
AD-887358.1		22,6	0,033
AD-887359.1		35,0	0,032
AD-887360.1		23,8	0,048
AD-887361.1		21,7	0,026
AD-887362.1		21,5	0,027
AD-887363.1		25,6	0,044
AD-887364.1		33,5	0,038
AD-887365.1		28,2	0,037
AD-887366.1		25,6	0,015
AD-887367.1		23,4	0,028
AD-887368.1		21,5	0,033
AD-887369.1		30,8	0,032
AD-887370.1		28,8	0,034
AD-887371.1		27,6	0,050
AD-887372.1		27,0	0,053
AD-887373.1		39,0	0,042
AD-887374.1		78,8	0,037
AD-887375.1		37,0	0,056
AD-887376.1		30,0	0,069
AD-887377.1		28,1	0,032
AD-887378.1		20,8	0,025
AD-887379.1		26,2	0,023
AD-887380.1		39,9	0,086

ID дуплекса*	Плазмида	10 нМ	
		% оставшегося сигнала люциферазы SCN9A	Ст. откл.
AD-887381.1		34,5	0,007
AD-887382.1		25,5	0,027
AD-887383.1		29,2	0,040
AD-887384.1		27,2	0,043
AD-887385.1		33,6	0,044
AD-887386.1		29,4	0,020
AD-887387.1		28,8	0,060
AD-887388.1		45,3	0,087
AD-887389.1		32,6	0,062
AD-887390.1		27,0	0,055
AD-887391.1		43,3	0,039
AD-887392.1		35,7	0,019
AD-887393.1		30,5	0,017
AD-887394.1		33,3	0,022
AD-887395.1		32,9	0,051
AD-887396.1		39,5	0,028
AD-887397.1		33,7	0,040
AD-887398.1		37,0	0,020
AD-887399.1		36,5	0,069
AD-887400.1		42,4	0,042
AD-887401.1		44,3	0,074
AD-887402.1		35,2	0,070
AD-887403.1		35,7	0,027
AD-887404.1		45,5	0,126
AD-887405.1		37,8	0,065
AD-887406.1		36,6	0,064
AD-887407.1		37,9	0,036
AD-887408.1		41,0	0,049
AD-887409.1		39,5	0,044
AD-887410.1		47,0	0,031
AD-887411.1		39,3	0,014
AD-887412.1		34,6	0,052

ID дуплекса*	Плазмида	10 нМ	
		% оставшегося сигнала люциферазы SCN9A	Ст. откл.
AD-887413.1		42,1	0,057
AD-887414.1		34,1	0,051
AD-887415.1		32,0	0,036
AD-887416.1		34,1	0,032
AD-887417.1		35,4	0,041
AD-887418.1		42,5	0,078
AD-887419.1		46,2	0,067
AD-887420.1		53,0	0,047
AD-887421.1		37,1	0,025
AD-887422.1		38,0	0,099
AD-887423.1		29,6	0,038
AD-887424.1		44,5	0,077
AD-887425.1		50,5	0,065
AD-887426.1		49,4	0,026
AD-887427.1		38,5	0,067
AD-887428.1		34,0	0,033
AD-887429.1		33,5	0,035
AD-887430.1		33,4	0,046
AD-887431.1		25,2	0,045
AD-887432.1		43,8	0,055
AD-887433.1		34,8	0,043
AD-887434.1		67,0	0,075
AD-887435.1		49,0	0,021
AD-887436.1		35,6	0,099
AD-887437.1		36,8	0,076
AD-887438.1		34,1	0,096
AD-887439.1		32,6	0,031
AD-887440.1		37,9	0,016
AD-887441.1		35,9	0,065
AD-887442.1		46,6	0,085
AD-887443.1		40,5	0,027
AD-887444.1		42,6	0,028

ID дуплекса*	Плазмида	10 нМ	
		% оставшегося сигнала люциферазы SCN9A	Ст. откл.
AD-887445.1		63,9	0,129
AD-887446.1		41,0	0,105
AD-887447.1		56,1	0,053
AD-887448.1		37,8	0,101
AD-887449.1		38,8	0,041
AD-887450.1		45,4	0,057
AD-887451.1		61,1	0,024
AD-887452.1		36,3	0,034
AD-887453.1		40,6	0,028
AD-887454.1		45,3	0,081
AD-887455.1		42,7	0,097
AD-887456.1		36,1	0,068
AD-887457.1		54,0	0,057
AD-887458.1		45,0	0,056
AD-887459.1		55,9	0,041
AD-887460.1		37,2	0,023
AD-887461.1		70,7	0,120
AD-887462.1		63,4	0,050
AD-887463.1		28,7	0,015
AD-887464.1		39,9	0,043
AD-887465.1		30,2	0,046
AD-887466.1		43,0	0,056
AD-887467.1		27,8	0,032
AD-887468.1		27,2	0,021
AD-887469.1		49,1	0,052
AD-887470.1		39,3	0,067
AD-887471.1		46,1	0,074
AD-887472.1		40,3	0,071
AD-887473.1		52,3	0,055
AD-887474.1		61,7	0,079
AD-887475.1		55,7	0,020
AD-887476.1		57,8	0,026

ID дуплекса*	Плазмида	10 нМ	
		% оставшегося сигнала люциферазы SCN9A	Ст. откл.
AD-887477.1	SCN9A-3	45,3	0,027
AD-887478.1		26,4	0,033
AD-887479.1		69,3	0,083
AD-887480.1		24,3	0,035
AD-887481.1		28,9	0,054
AD-887482.1		32,8	0,077
AD-887483.1		31,6	0,044
AD-887484.1		39,4	0,012
AD-887485.1		38,0	0,044
AD-887486.1		46,3	0,049
AD-887487.1		50,4	0,087
AD-887488.1		47,2	0,076
AD-887489.1		54,9	0,050
AD-887490.1		65,3	0,052
AD-887491.1		74,5	0,080
AD-887492.1		63,8	0,105
AD-887493.1		89,2	0,223
AD-887494.1		43,8	0,085
AD-887495.1		71,7	0,140
AD-887496.1		85,9	0,069
AD-887497.1		72,9	0,025
AD-887498.1		52,9	0,083
AD-887499.1		78,7	0,071
AD-887500.1		70,3	0,062
AD-887501.1		60,9	0,073
AD-887502.1		59,3	0,077
AD-887503.1		55,1	0,068
AD-887504.1		63,9	0,087
AD-887505.1		63,0	0,031
AD-887506.1		62,3	0,062
AD-887507.1		70,9	0,095
AD-887508.1		56,3	0,072

ID дуплекса*	Плазмида	10 нМ	
		% оставшегося сигнала люциферазы SCN9A	Ст. откл.
AD-887509.1		78,4	0,065
AD-887510.1		50,9	0,038
AD-887511.1		75,0	0,029
AD-887512.1		81,5	0,154
AD-887513.1		65,7	0,039
AD-887514.1		53,4	0,036
AD-887515.1		55,2	0,084
AD-887516.1		69,7	0,099
AD-887517.1		68,3	0,057
AD-887518.1		91,5	0,134
AD-887519.1		101,2	0,188
AD-887520.1		72,9	0,082
AD-887521.1		75,7	0,048
AD-887522.1		70,8	0,082
AD-887523.1		89,9	0,104
AD-887524.1		54,1	0,062
AD-887525.1		61,5	0,034
AD-887526.1		58,1	0,098
AD-887527.1		66,2	0,138
AD-887528.1		72,5	0,096
AD-887529.1		80,7	0,122
AD-887530.1		73,8	0,018
AD-887531.1		81,8	0,090

Пример 3. Скрининг киРНК SCN9A *in vitro*

Экспериментальные способы

Культура клеток и трансфекции:

Клетки нейробластомы человека BE(2)-C, экспрессирующие ген SC9NA, трансфицируют независимо путем добавления 5 мкл Opti-MEM плюс 0,1 мкл липофектамина RNAiMax на лунку (Invitrogen, Carlsbad CA. кат. № 13778-150) к 5,1 мкл дуплексов киРНК на лунку в 384-луночный планшет и инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем к смеси киРНК добавляют 40 мкл среды InVitroGRO CP (BioIVT кат. № Z99029), содержащей 5×10^3 клеток BE(2)-C. Клетки инкубируют в течение 24 часов перед очисткой РНК. Эксперименты проводят при конечных концентрациях дуплекса 0,1 нМ, 1 нМ, 10 нМ и 50 нМ, и результаты показаны в таблице 8.

Во втором эксперименте, клетки BE(2)-C, экспрессирующие ген SC9NA, трансфицируют независимо добавлением 5 мкл Opti-MEM плюс 0,1 мкл липофектамина RNAiMax на лунку (Invitrogen, Carlsbad CA. кат. № 13778-150) к 5,1 мкл киРНК дуплексов на лунку в 384-луночный планшет, и инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем к смеси киРНК добавляют 40 мкл среды InVitroGRO CP (BioIVT кат. № Z99029), содержащей 5×10^3 клеток BE(2)-C. Клетки инкубируют в течение 24 часов перед очисткой РНК. Эксперименты проводят при конечных концентрациях дуплекса 0,1 нМ, 1 нМ, 10 нМ и 50 нМ, и результаты показаны в таблице 17.

Выделение РНК:

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. Затем связанную с микроносителями РНК промывают 2 раза 150 мкл промывочного буфера A и один раз промывочным буфером B. Затем микроносители промывают 150 мкл элюирующего буфера, повторно собирают и удаляют надосадочную жидкость.

Синтез кДНК:

кДНК синтезируют с использованием набора для обратной транскрипции кДНК ABI High capacity (Applied Biosystems, Foster City, CA, кат. № 4368813). 10 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 РНК, выделенной выше. Планшеты герметично закрывают, перемешивают и инкубируют на электромагнитном шейкере в течение 10 минут при комнатной температуре, затем 2 часа при 37°C.

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 GAPDH TaqMan человека (4326317E), либо к 0,5 мкл зонда SCN9A человека на лунку в 384-луночном планшете (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 контрольной киРНК, не являющейся мишенью. Для расчета относительного кратного изменения, данные в реальном времени анализируют с использованием способа $\Delta\Delta$Ct и нормализуют к анализам, проведенным с клетками, трансфицированными контрольной киРНК, не являющейся мишенью.

Результаты:

Результаты многодозового скрининга в клетках BE(2)-C, трансфицированных SCN9A и обработанных типовым набором киРНК SCN9A, показаны в таблице 8 (соответствуют киРНК в таблицах 4A, 4B, 5A, 5B, 6A и 6B). Эксперимент проводят при

конечных концентрациях дуплекса 0,1 нМ, 1 нМ, 10 нМ и 50 нМ, и данные выражены как доля оставшихся сообщений относительно контроля, не являющегося мишенью.

Из дуплексов киРНК, оцененных при 50 нМ, 5 достигли ≥80% нокдауна SCN9A, 86 достигли ≥60% нокдауна SCN9A, 266 достигли ≥30% нокдауна SCN9A, 298 достигли ≥20% нокдауна SCN9A и 314 достигли ≥10% нокдауна SCN9A.

Из дуплексов киРНК, оцененных при 10 нМ, 2 достигли ≥80% нокдауна SCN9A, 104 достигли ≥60% нокдауна SCN9A, 290 достигли ≥30% нокдауна SCN9A, 316 достигли ≥20% нокдауна SCN9A и 324 достигли ≥10% нокдауна SCN9A.

Из дуплексов киРНК, оцененных при 1 нМ, 32 достигли ≥60% нокдауна SCN9A, 203 достигли ≥30% нокдауна SCN9A, 256 достигли ≥20% нокдауна SCN9A и 296 достигли ≥10% нокдауна SCN9A.

Из дуплексов киРНК, оцененных при 0,1 нМ, 6 достигли ≥60% нокдауна SCN9A, 111 достигли ≥30% нокдауна SCN9A, 167 достигли ≥20% нокдауна SCN9A и 213 достигли ≥10% нокдауна SCN9A.

Таблица 8. Многодозовый скрининг SCN9A *in vitro* с одним набором типовых дуплексов киРНК SCN9A человека (*число после запятой в названии дуплекса просто относится к серийному номеру партии)

Имя дуплекса*	50 нМ		10 нМ		1 нМ		0,1 нМ	
	% оставшихся сообщений	Ст. откл.	% оставшихся сообщений	Ст. откл.	% оставшихся сообщений	Ст. откл.	% оставшихся сообщений	Ст. откл.
AD-1010663.1	20,4	3,1	22,0	3,4	32,2	3,3	29,7	6,2
AD-802123.1	25,2	4,1	31,1	2,6	27,8	2,8	34,8	5,0
AD-961342.1	44,6	9,2	28,8	3,5	46,6	3,0	37,3	1,3
AD-961334.1	40,1	15,1	29,6	3,2	42,0	1,2	39,5	8,9
AD-961179.1	26,1	1,9	28,8	3,1	38,8	1,4	39,6	2,9
AD-1010661.1	22,6	2,8	24,1	5,0	39,5	4,4	39,8	5,5
AD-1010662.1	27,0	4,9	21,1	3,0	44,6	7,0	40,5	7,3
AD-961192.1	29,4	2,2	28,9	2,4	53,5	2,4	40,8	4,0
AD-961189.1	23,7	6,1	24,3	5,6	37,6	1,4	40,9	7,4
AD-961188.1	19,0	0,6	22,0	4,6	34,3	5,6	41,6	1,0
AD-1010665.1	48,8	5,4	36,9	1,7	69,6	4,1	42,2	3,8
AD-802853.2	35,3	3,2	36,9	6,4	40,1	4,2	44,1	5,2
AD-802471.2	23,7	5,7	26,1	4,9	24,5	2,6	44,5	4,4

AD-1010664.1	31,0	3,8	29,9	2,3	54,2	4,4	45,0	5,2
AD-802552.1	27,9	5,0	34,3	2,6	37,9	5,3	45,1	5,5
AD-802625.2	37,8	5,1	36,4	8,7	36,9	4,0	45,2	1,4
AD-802503.1	26,6	1,1	33,7	4,0	34,4	4,0	45,3	6,4
AD-1010700.1	63,7	5,0	32,4	1,4	50,5	1,4	45,4	6,4
AD-961207.1	19,3	1,9	21,0	4,8	43,9	10,2	45,5	10,5
AD-1010671.1	23,7	4,0	26,8	4,0	52,8	7,8	45,6	2,5
AD-1002101.1	33,4	7,3	39,2	3,0	50,1	6,3	45,8	4,9
AD-961208.1	18,6	1,9	20,9	1,5	45,8	10,4	46,6	6,8
AD-1010693.1	44,0	9,9	29,5	2,5	54,2	6,6	46,6	9,2
AD-802553.1	26,7	2,6	32,2	3,2	39,1	5,6	46,9	1,3
AD-961190.1	24,7	1,0	28,4	5,3	49,4	5,0	47,5	4,4
AD-802946.1	29,8	3,8	35,8	4,1	41,1	6,2	48,0	4,5
AD-961191.1	28,3	1,1	29,0	3,0	62,2	5,6	48,9	4,8
AD-801647.1	31,3	4,1	31,6	3,6	45,0	6,6	48,9	6,2
AD-961279.1	42,0	9,7	33,9	5,3	44,2	4,5	50,0	12,3
AD-1010697.1	33,1	4,3	29,8	1,2	54,9	6,5	50,0	15,7

AD-799938.1	26,4	3,5	27,5	8,3	38,6	4,0	51,0	9,2
AD-797636.2	34,7	6,4	25,7	2,7	53,2	9,9	52,4	8,4
AD-961326.1	57,6	9,4	45,9	12,6	48,8	3,2	52,6	7,4
AD-802945.2	46,1	6,1	50,0	3,4	46,1	8,6	52,7	5,3
AD-802206.2	37,4	2,7	43,6	2,8	40,6	9,1	53,0	2,6
AD-1002409.1	40,8	11,4	43,9	2,2	48,4	7,1	53,3	6,3
AD-801263.1	29,9	2,8	33,1	7,1	36,9	4,3	53,4	5,0
AD-961201.1	35,3	3,4	40,8	9,3	66,4	8,6	53,9	7,0
AD-795371.1	22,4	3,7	21,4	1,9	31,9	1,9	54,0	3,8
AD-799587.1	45,6	4,9	40,8	2,1	45,6	4,1	54,4	2,5
AD-802014.1	43,0	2,7	41,3	1,7	46,1	4,2	54,8	4,1
AD-961182.1	32,5	3,1	33,2	5,5	39,8	3,8	54,8	26,8
AD-800966.1	33,8	3,3	36,4	2,5	52,5	2,7	54,9	5,2
AD-795305.1	24,5	1,5	24,8	2,0	38,9	6,0	55,0	9,3
AD-798584.2	45,7	5,5	33,7	3,7	55,1	5,8	55,2	7,5
AD-795366.1	17,1	2,2	19,4	2,7	28,5	3,2	56,2	4,1
AD-1002051.1	38,2	6,7	33,0	5,6	40,3	7,5	56,3	6,6

AD-961321.1	65,9	6,7	33,8	7,4	57,5	5,1	56,7	7,8
AD-797565.2	23,0	1,2	20,6	4,3	43,1	4,8	56,8	3,7
AD-1010698.1	57,0	8,8	30,9	2,7	49,6	2,3	56,8	12,7
AD-799223.1	31,0	3,2	26,8	7,1	36,6	5,3	57,2	5,8
AD-801883.2	42,9	6,3	43,7	8,6	36,9	7,0	57,2	7,5
AD-961155.1	58,5	4,5	50,1	5,2	54,9	9,4	57,5	8,8
AD-1002100.1	45,6	11,2	48,9	6,3	58,7	6,6	57,9	11,8
AD-801658.2	52,9	11,9	51,7	5,9	54,5	5,6	57,9	5,4
AD-800110.1	44,3	8,0	38,6	5,0	44,2	2,1	58,2	3,5
AD-800819.1	32,8	1,7	32,9	6,5	48,0	7,8	58,5	4,3
AD-796618.1	20,8	2,1	23,4	2,2	31,7	3,0	58,6	7,9
AD-797564.2	21,6	3,1	22,7	5,7	48,6	9,8	58,9	7,8
AD-796825.1	13,9	1,4	18,5	2,1	26,3	2,6	59,0	6,8
AD-800297.2	63,1	6,1	51,5	6,4	79,9	8,4	59,3	6,8
AD-801304.1	28,5	2,6	35,0	3,7	46,5	3,5	59,5	3,2
AD-801708.2	48,9	5,3	46,0	7,2	57,8	5,5	59,7	9,0
AD-1010673.1	27,2	4,7	28,8	4,3	52,6	17,0	59,9	8,6

AD-1010699.1	72,3	3,2	33,3	4,7	53,4	2,3	59,9	10,1
AD-1001246.1	40,3	4,9	40,0	1,2	51,9	7,1	60,1	10,8
AD-796209.1	31,6	5,6	26,7	3,0	42,6	3,6	60,5	8,6
AD-801835.1	45,7	2,8	48,9	3,6	55,6	3,5	60,6	3,2
AD-1010677.1	40,4	4,5	49,1	5,8	61,3	13,3	61,1	7,1
AD-802141.2	51,4	7,1	50,8	3,7	54,8	3,8	61,9	1,8
AD-802153.2	67,9	2,2	73,0	4,5	64,5	9,1	63,0	4,7
AD-1010670.1	34,8	4,1	45,0	6,9	58,9	3,2	63,3	15,2
AD-800661.1	42,7	5,7	40,6	2,9	48,7	2,1	63,3	4,1
AD-800058.1	50,9	6,3	42,3	2,5	46,1	1,2	63,8	3,0
AD-795910.1	28,0	1,8	34,2	7,6	39,7	2,7	64,0	5,4
AD-961200.1	52,8	6,6	92,3	36,4	75,1	9,5	64,1	11,1
AD-799939.1	34,8	3,9	36,8	0,3	39,9	3,7	64,1	3,8
AD-1010660.1	42,2	1,5	48,5	9,5	70,2	10,6	64,3	10,0
AD-961093.1	54,9	9,5	53,1	1,9	59,8	4,7	64,4	3,5
AD-1000916.1	42,0	3,3	44,1	2,9	52,6	2,9	64,4	7,3
AD-801681.2	45,4	2,6	43,0	4,6	68,1	5,1	64,5	2,9

AD-995116.1	27,9	6,6	25,8	2,9	48,1	13,4	64,7	3,7
AD-800461.1	40,2	4,1	42,2	1,6	51,0	5,8	64,7	5,6
AD-996318.1	34,1	4,7	23,8	2,0	48,5	7,4	64,8	15,1
AD-795634.2	23,4	6,1	23,2	7,2	46,2	15,6	65,0	9,2
AD-795911.1	26,3	3,0	27,9	4,3	38,4	2,1	65,0	7,0
AD-797036.1	28,3	4,7	27,8	3,2	36,2	3,2	65,1	8,0
AD-961137.1	44,6	5,1	45,9	1,2	63,0	7,1	65,1	5,8
AD-801884.2	41,9	2,3	49,3	3,0	60,9	11,5	65,2	11,4
AD-801490.2	54,0	5,7	56,2	5,9	56,4	6,6	65,3	4,7
AD-802145.2	47,7	1,9	54,3	4,7	45,5	8,3	65,6	10,6
AD-961146.1	54,6	6,1	55,3	2,4	72,6	10,4	65,8	7,3
AD-795909.1	31,2	7,9	30,8	2,9	35,2	2,7	65,9	1,8
AD-1010690.1	75,9	12,7	49,3	12,4	57,5	3,7	66,0	12,8
AD-802071.2	64,9	7,0	58,4	6,1	70,0	2,7	66,2	5,9
AD-795913.1	23,9	3,0	23,3	2,3	35,0	2,5	66,4	8,4
AD-800334.1	37,2	4,7	35,3	6,1	50,8	8,2	66,4	6,1
AD-795739.1	29,0	5,7	24,7	2,4	42,3	6,4	66,6	2,8

AD-796619.1	33,1	2,9	31,4	5,2	39,4	3,1	66,7	4,7
AD-800400.1	31,8	1,9	40,7	3,5	47,8	1,4	66,9	4,9
AD-800414.2	53,0	5,0	45,4	1,9	66,4	4,2	67,5	3,4
AD-801886.2	49,6	4,0	50,2	4,5	59,2	3,6	67,5	7,9
AD-961187.1	28,8	2,4	31,2	4,7	51,7	4,6	68,4	17,7
AD-799594.1	47,2	2,9	40,6	4,0	47,2	3,6	69,0	2,2
AD-798579.1	43,3	3,6	39,4	1,9	44,3	2,3	69,1	6,9
AD-802105.2	36,1	7,1	40,4	6,5	37,8	9,7	69,5	6,2
AD-798588.2	40,3	3,4	31,2	2,7	66,5	8,6	69,5	4,1
AD-797034.1	28,6	4,1	30,3	1,7	35,2	5,9	69,5	13,4
AD-961203.1	30,2	6,1	29,8	5,7	39,5	6,4	69,6	9,5
AD-961259.1	58,2	9,8	40,3	6,0	53,0	5,0	69,7	18,2
AD-798580.1	35,5	1,6	33,4	4,7	41,5	3,4	69,9	4,9
AD-1010696.1	78,4	6,6	33,4	6,3	49,7	3,9	70,3	14,2
AD-802205.2	49,5	6,6	61,7	3,0	55,9	6,6	70,4	11,7
AD-801724.1	36,5	4,2	37,2	2,9	51,0	5,0	70,4	5,4
AD-801738.2	51,2	2,1	63,5	4,7	65,4	3,2	70,4	5,5

AD-801064.1	48,5	9,8	45,5	2,6	53,6	4,4	70,5	8,3
AD-995486.1	36,1	3,1	27,0	4,4	52,9	6,8	70,9	7,8
AD-961163.1	50,2	9,8	60,6	16,2	58,8	14,9	71,1	2,7
AD-961138.1	63,7	4,3	68,4	7,2	71,9	4,3	71,1	3,8
AD-799231.2	40,6	3,3	44,5	8,0	60,1	7,3	71,3	7,9
AD-1000046.1	40,3	4,2	41,6	3,5	62,9	5,8	71,4	8,7
AD-800273.2	52,4	3,2	43,9	5,5	68,2	6,6	71,5	14,9
AD-800487.1	51,9	2,7	48,7	4,4	59,8	3,7	71,6	8,4
AD-800069.1	56,3	4,7	46,9	2,3	52,3	3,1	71,6	3,0
AD-1010694.1	81,7	6,5	50,5	9,8	67,0	4,5	71,6	19,8
AD-799221.1	48,7	4,7	41,8	4,1	50,5	3,6	71,8	7,9
AD-961257.1	47,5	3,9	52,3	4,9	70,0	22,0	71,8	12,1
AD-961014.1	58,5	4,4	40,6	3,0	78,8	5,4	72,0	3,1
AD-961300.1	96,3	24,0	59,2	5,3	60,8	4,2	72,3	20,0
AD-800492.2	60,4	8,3	45,2	4,5	70,2	6,9	72,4	8,3
AD-801957.2	53,6	4,6	68,1	8,0	59,3	7,1	72,4	5,8
AD-799937.1	48,1	6,0	42,2	4,1	50,9	5,6	72,4	6,8

AD-800709.2	63,6	4,5	64,5	4,7	79,1	9,5	72,5	8,7
AD-801832.1	42,6	4,7	50,5	6,9	55,1	2,1	72,6	5,5
AD-999598.1	46,5	5,4	38,9	4,2	65,0	5,0	72,7	12,7
AD-800956.1	30,7	1,7	42,5	3,5	65,7	14,9	72,8	9,8
AD-961225.1	36,2	0,4	36,1	3,6	60,2	8,7	73,3	10,4
AD-801063.1	40,5	4,5	46,1	2,5	53,2	7,8	73,4	5,5
AD-801676.2	42,2	0,7	51,9	2,3	57,8	5,1	73,5	14,7
AD-799942.1	38,6	5,7	41,7	4,3	47,1	3,9	73,5	5,7
AD-802016.2	51,8	1,8	59,8	6,8	61,6	5,6	73,7	9,2
AD-1000585.1	55,5	8,8	59,6	5,4	76,8	6,6	73,8	8,8
AD-1010674.1	32,5	2,1	43,9	4,0	76,7	12,1	74,1	12,7
AD-801725.1	42,2	2,6	44,5	2,8	58,5	1,2	74,2	6,3
AD-961350.1	62,6	6,5	31,3	2,6	57,5	2,6	74,5	10,7
AD-799959.1	46,2	8,8	45,7	2,2	52,0	2,9	74,5	7,1
AD-800486.1	46,9	3,0	53,4	6,3	54,7	1,5	74,6	10,4
AD-961245.1	52,3	10,7	53,5	10,2	54,0	2,9	74,6	13,1
AD-995121.1	35,1	7,6	28,8	3,3	46,8	6,8	75,2	6,8

AD-995521.1	81,9	13,8	53,3	6,1	87,0	13,5	75,3	8,9
AD-800849.2	57,0	4,8	47,4	6,3	80,3	3,5	75,5	11,3
AD-801654.2	52,5	4,4	55,3	5,1	71,1	2,6	75,6	5,7
AD-802070.2	53,7	2,3	57,9	3,4	63,2	5,1	75,8	10,7
AD-797699.1	43,6	5,1	37,5	4,4	54,0	4,5	76,1	15,5
AD-1001409.1	54,0	3,1	58,0	4,5	65,7	6,5	76,3	1,6
AD-801062.1	43,7	8,3	42,1	5,3	64,3	3,7	76,3	5,5
AD-801675.2	52,4	2,7	66,7	4,3	65,1	1,9	76,4	9,3
AD-797964.1	53,2	10,9	56,6	3,8	54,4	4,3	76,7	5,5
AD-795914.1	24,8	1,7	24,4	0,6	38,2	4,2	77,6	19,2
AD-796041.1	45,7	2,5	116,1	16,4	66,8	10,4	77,8	10,4
AD-798667.1	47,4	6,7	55,7	20,4	55,6	5,1	78,1	12,0
AD-799225.1	48,5	10,3	42,3	6,9	54,2	3,9	79,1	4,6
AD-961000.1	43,8	5,3	37,5	5,3	65,4	1,0	79,2	4,8
AD-800490.1	50,9	6,5	45,3	5,8	53,9	4,9	79,5	8,8
AD-961040.1	57,2	11,3	35,3	4,7	77,3	11,3	79,8	11,7
AD-795304.1	30,0	2,9	32,1	6,3	43,3	5,5	79,9	17,9

AD-798577.1	53,6	3,6	45,7	6,7	51,5	3,6	79,9	8,8
AD-801132.1	48,0	2,8	45,2	2,7	58,5	4,6	80,2	8,5
AD-961106.1	71,2	14,7	78,0	8,6	89,8	6,5	80,2	17,7
AD-801747.2	49,5	5,9	49,7	4,3	75,9	6,8	80,2	4,6
AD-1010667.1	71,4	16,0	71,0	15,6	73,6	3,0	80,3	21,0
AD-961085.1	60,0	3,9	49,2	1,1	66,3	7,8	80,5	5,7
AD-961267.1	77,9	4,6	96,8	63,6	52,3	2,5	80,6	8,3
AD-961221.1	57,2	12,8	66,5	7,7	79,9	23,0	80,9	20,1
AD-795920.1	39,6	9,3	36,6	5,6	52,4	6,9	81,3	6,4
AD-1000678.1	54,1	6,6	59,0	5,2	68,5	7,5	81,5	10,9
AD-796396.1	32,3	2,9	31,3	4,6	43,5	3,1	81,8	9,8
AD-1010695.1	100,2	23,6	57,9	20,2	56,9	3,8	82,2	31,8
AD-1010679.1	44,4	2,9	50,8	6,2	84,4	19,0	82,6	9,3
AD-999715.1	60,0	9,6	58,4	10,7	71,5	5,0	83,1	6,2
AD-796304.1	39,4	6,4	37,9	2,9	48,4	6,1	83,3	2,9
AD-795132.1	30,6	1,6	28,3	2,9	45,1	3,5	83,3	11,6
AD-800060.1	54,7	4,2	50,5	5,9	56,5	3,9	83,4	3,9

AD-1000106.1	75,0	7,6	59,6	11,5	80,3	9,4	83,5	7,7
AD-795912.1	32,2	5,7	33,5	3,9	49,4	4,4	83,6	5,2
AD-961056.1	51,2	4,5	50,5	0,9	74,5	11,3	83,8	9,1
AD-1010684.1	48,0	5,6	59,3	8,8	83,1	16,0	83,9	7,8
AD-801601.2	58,6	2,8	57,9	1,8	75,3	11,2	84,0	6,1
AD-1010666.1	64,5	9,2	72,3	15,1	78,2	5,2	84,1	21,0
AD-801746.2	62,8	3,2	60,7	2,7	77,7	2,2	84,7	7,9
AD-796919.1	28,1	1,1	29,9	2,8	43,1	8,4	84,8	5,2
AD-1000130.1	71,1	11,5	74,5	5,6	81,1	9,7	85,2	5,8
AD-800387.2	53,1	4,4	49,7	4,9	75,4	3,1	85,6	15,5
AD-801680.2	57,5	1,7	61,9	6,1	73,5	2,5	85,8	12,0
AD-1010692.1	76,4	9,2	54,3	4,3	57,8	7,2	86,2	26,9
AD-801540.2	52,6	3,2	54,5	4,7	65,3	4,2	86,6	9,7
AD-801251.1	58,6	4,9	50,9	2,1	61,0	6,8	86,6	12,2
AD-996733.1	63,0	13,1	45,7	5,2	88,0	6,5	86,7	16,2
AD-961013.1	47,9	5,1	36,5	3,8	65,6	10,8	86,8	7,5
AD-1000679.1	78,4	6,9	93,8	3,9	89,7	7,8	86,9	9,2

AD-800389.2	63,3	4,4	56,9	6,5	81,1	11,2	87,2	9,5
AD-961049.1	48,2	5,6	49,7	10,0	74,6	5,9	87,3	13,2
AD-961320.1	78,9	8,5	59,3	5,6	56,5	2,4	87,5	19,6
AD-801491.2	59,2	3,2	71,8	8,3	75,2	13,8	87,7	2,1
AD-800706.2	65,7	1,9	60,7	6,0	81,8	3,6	87,8	11,6
AD-801723.2	61,3	8,1	71,3	2,1	81,4	5,5	88,0	3,2
AD-800606.2	54,0	3,4	50,0	10,3	89,4	4,4	88,6	13,6
AD-801721.2	49,3	4,6	61,3	5,5	70,1	5,1	89,5	5,3
AD-1000747.1	52,2	7,4	57,5	6,7	68,7	6,0	89,6	12,2
AD-797963.1	61,3	8,6	51,2	5,4	63,7	6,8	89,7	9,3
AD-995055.1	44,4	3,0	37,0	3,6	66,9	11,9	89,8	6,6
AD-800470.1	61,6	8,8	62,7	4,0	71,1	3,2	89,9	5,1
AD-961226.1	47,0	10,8	34,8	4,4	65,4	15,8	90,0	14,2
AD-801678.2	56,3	3,0	62,9	5,8	68,2	2,7	90,2	10,6
AD-801677.2	59,8	1,9	70,7	7,4	79,4	9,1	90,3	8,1
AD-801035.2	63,3	3,1	64,8	5,2	84,3	7,3	90,4	8,0
AD-800386.2	49,6	1,5	50,3	3,0	67,6	9,5	91,1	5,7

AD-798332.1	59,2	12,3	50,5	2,3	63,2	6,8	91,1	7,1
AD-802106.2	78,8	2,3	93,0	9,7	84,6	13,3	91,5	7,9
AD-798614.1	70,8	15,0	64,3	8,5	89,6	14,2	91,7	12,9
AD-798672.1	63,7	7,8	53,8	6,3	65,7	6,2	91,8	5,5
AD-961196.1	48,3	5,6	74,3	44,2	77,1	9,4	91,9	11,8
AD-799230.2	48,7	3,2	46,1	4,7	68,2	6,2	92,1	6,1
AD-961206.1	43,2	2,7	45,8	7,5	58,2	4,8	92,1	5,2
AD-800667.2	64,2	3,4	59,5	4,7	88,0	17,1	92,6	9,3
AD-961022.1	39,3	2,1	31,1	2,7	62,9	5,8	92,7	11,1
AD-796920.1	32,8	3,1	38,5	6,0	48,3	3,4	92,8	14,5
AD-801888.2	57,3	4,9	64,7	1,1	78,4	15,3	92,9	3,8
AD-961239.1	52,9	5,5	45,9	9,3	57,9	6,1	93,0	10,8
AD-800008.2	61,9	9,1	59,8	2,5	84,5	10,6	93,0	15,5
AD-800494.2	64,5	3,2	64,2	6,0	69,1	8,2	93,7	2,0
AD-961296.1	92,8	5,4	67,6	5,6	99,0	54,9	94,1	18,4
AD-796827.1	37,3	3,3	33,9	3,8	53,6	9,2	94,2	11,7
AD-961270.1	91,7	10,3	81,5	22,7	65,3	8,8	94,3	17,1

AD-961012.1	116,4	6,8	82,2	2,8	122,2	12,1	94,6	14,2
AD-800382.2	60,6	5,2	46,6	5,8	76,2	11,6	94,7	18,1
AD-799683.1	56,0	4,2	52,2	2,8	58,6	6,3	95,0	9,7
AD-799549.1	63,4	4,6	60,6	3,7	67,2	2,5	95,0	4,3
AD-801655.2	65,3	7,5	55,8	5,0	86,9	9,4	95,1	10,5
AD-801679.2	60,1	4,0	69,5	1,9	73,1	5,1	95,6	15,9
AD-961011.1	47,8	4,4	42,2	3,6	73,7	11,5	95,6	4,4
AD-961058.1	65,7	3,6	55,0	7,5	78,8	12,6	95,7	16,0
AD-800968.2	61,3	3,7	58,7	3,1	76,2	7,2	96,0	16,7
AD-961010.1	43,1	5,8	37,5	1,9	72,8	11,0	96,6	10,3
AD-1000864.1	107,1	13,4	95,5	6,0	97,1	2,3	96,7	13,9
AD-796087.1	36,1	3,3	36,1	6,2	53,6	2,7	96,7	8,6
AD-961251.1	110,4	13,6	67,3	15,3	80,3	15,8	96,8	7,9
AD-800495.2	64,7	6,5	67,3	7,1	82,9	7,5	97,2	7,5
AD-799936.1	58,4	2,6	49,1	4,7	62,2	3,6	97,3	3,7
AD-801539.2	53,2	1,9	63,5	3,2	72,3	6,5	97,4	10,1
AD-996130.1	61,5	4,0	58,1	7,9	87,1	8,9	97,4	11,1

AD-1010669.1	42,6	4,8	61,2	10,8	71,8	10,7	97,4	21,9
AD-1000115.1	81,7	6,2	74,8	14,4	85,0	3,0	97,5	9,0
AD-796088.1	37,4	6,2	36,8	4,3	50,2	1,8	97,7	8,5
AD-795841.1	54,9	4,4	39,4	5,1	61,5	4,4	97,9	12,5
AD-999259.1	56,4	9,1	52,2	3,5	78,0	10,3	98,3	24,5
AD-999762.1	65,0	12,5	49,0	7,1	82,6	12,1	98,4	9,3
AD-801653.1	54,6	4,6	58,3	7,0	75,1	4,0	98,5	5,8
AD-796138.1	28,7	5,8	29,5	4,0	44,4	1,9	98,6	13,1
AD-1010676.1	56,7	10,5	76,0	8,7	101,2	44,8	98,7	14,9
AD-801744.2	65,2	2,8	74,7	4,6	76,3	4,7	98,8	5,9
AD-795774.1	38,0	5,1	30,6	5,0	55,3	10,0	99,2	8,4
AD-999601.1	75,3	4,1	61,4	2,9	97,2	18,3	99,3	19,7
AD-961078.1	62,3	4,2	65,4	9,3	76,8	19,5	99,4	15,9
AD-798984.1	75,3	6,8	67,0	2,9	82,7	7,3	99,8	12,7
AD-800007.2	68,0	5,0	69,4	7,5	98,3	9,2	100,6	7,6
AD-801228.2	68,9	4,0	66,9	6,9	77,7	10,6	101,0	10,6
AD-961109.1	101,8	15,6	98,2	19,2	97,9	13,9	101,1	14,5

AD-961057.1	57,9	7,9	47,1	5,7	79,8	8,2	101,9	10,1
AD-801745.2	72,4	9,2	74,1	4,5	89,2	6,6	102,0	16,4
AD-801489.2	72,9	6,2	69,0	5,9	84,2	5,7	102,3	6,5
AD-800388.2	71,5	1,7	57,6	3,1	95,3	3,6	102,9	9,8
AD-796936.1	37,1	3,5	40,9	3,8	61,3	1,8	103,7	9,8
AD-796318.1	44,4	7,3	47,3	3,3	66,9	8,6	103,9	6,5
AD-801397.2	64,6	4,3	69,9	11,1	80,7	2,8	104,1	7,6
AD-961004.1	89,4	11,4	88,5	8,5	107,5	19,2	104,7	9,5
AD-961202.1	53,4	5,1	49,3	15,0	71,3	8,2	104,8	10,1
AD-995873.1	40,1	1,2	34,6	6,0	78,2	9,9	105,0	18,1
AD-801022.2	62,7	2,8	63,0	5,3	88,2	7,8	105,3	11,8
AD-800496.2	68,4	1,8	63,4	5,7	90,2	7,0	105,5	11,7
AD-1010668.1	54,7	6,4	50,1	10,3	61,7	4,4	105,6	30,8
AD-801399.2	61,6	4,5	68,1	6,4	78,8	4,5	106,3	6,9
AD-961227.1	70,7	13,2	62,4	18,3	69,4	13,2	106,6	24,6
AD-961285.1	84,7	4,3	58,6	4,4	57,0	4,0	106,8	12,3
AD-799010.2	72,4	3,2	63,8	6,6	88,7	8,9	107,6	22,6

AD-961243.1	64,6	17,0	66,4	9,0	60,3	13,3	107,8	12,8
AD-800974.2	62,8	3,6	69,2	4,8	80,5	5,3	108,5	6,8
AD-800850.2	68,8	7,6	64,0	1,7	83,0	5,1	110,0	9,7
AD-961066.1	64,2	6,4	68,6	9,0	94,8	8,0	110,6	11,9
AD-961220.1	91,6	11,9	97,9	17,5	106,8	19,0	111,3	15,8
AD-1010683.1	91,9	9,3	84,9	13,1	91,8	11,9	111,6	15,8
AD-961009.1	86,0	8,0	64,8	11,9	94,8	15,3	111,9	10,9
AD-961269.1	91,7	11,5	69,7	4,0	74,8	15,5	112,3	11,0
AD-961271.1	54,8	11,6	66,8	8,6	63,9	4,8	112,5	10,4
AD-961042.1	131,0	17,7	104,1	14,8	132,1	19,7	113,1	16,1
AD-961233.1	86,8	2,7	92,3	11,2	115,2	12,0	113,5	24,6
AD-1010691.1	83,2	13,4	70,3	12,5	70,5	20,0	114,3	9,2
AD-1010680.1	75,5	14,3	62,1	20,6	69,2	3,6	115,3	9,3
AD-997386.1	75,4	11,9	54,6	2,2	102,7	5,3	115,7	10,0
AD-801140.2	81,4	2,3	73,8	7,3	110,3	8,9	115,8	18,3
AD-996618.1	49,0	6,8	40,5	1,0	83,2	17,7	115,9	14,5
AD-1000451.1	102,3	7,4	100,7	10,4	117,9	11,6	116,1	6,2

AD-961024.1	102,3	1,9	90,5	8,4	129,4	9,6	116,2	7,7
AD-1010688.1	81,2	10,5	68,2	16,2	76,2	10,5	116,4	5,1
AD-999721.1	88,2	14,5	74,3	8,8	105,7	7,6	117,0	15,7
AD-999986.1	92,1	7,1	68,3	4,2	103,6	25,5	117,7	4,4
AD-961252.1	76,5	5,7	71,6	8,5	93,7	5,0	118,3	8,2
AD-1000133.1	108,6	9,9	104,8	4,5	103,4	14,8	118,4	22,2
AD-1010672.1	47,9	7,7	34,5	10,1	67,6	14,0	119,1	14,0
AD-961039.1	63,3	8,9	50,4	6,3	92,7	18,6	119,5	8,3
AD-800384.2	109,7	11,6	107,5	11,0	157,3	12,1	119,8	16,6
AD-998897.1	95,0	7,2	80,0	8,1	113,6	10,8	119,8	13,0
AD-996319.1	50,5	3,3	41,7	4,8	93,7	5,9	119,9	18,3
AD-996635.1	69,5	5,3	60,3	5,6	107,1	1,9	120,2	14,4
AD-1010678.1	88,1	12,5	85,5	10,6	89,0	17,2	121,1	15,0
AD-1010685.1	111,6	15,7	108,7	12,2	78,0	7,2	122,2	7,9
AD-961044.1	97,5	9,6	88,4	12,2	134,5	10,9	122,7	22,2
AD-1010686.1	78,7	6,5	76,7	7,0	86,1	26,9	123,1	19,5
AD-1010687.1	117,9	15,8	115,2	30,5	107,5	26,3	124,7	19,7

AD-994670.1	129,5	59,3	134,9	46,8	118,4	32,5	124,8	42,9
AD-996052.1	91,5	4,9	72,6	13,5	121,3	21,0	125,5	29,0
AD-961244.1	76,7	11,0	77,3	12,3	86,9	17,0	125,7	11,9
AD-1010689.1	97,6	12,4	70,6	13,0	72,1	13,8	125,7	12,1
AD-998894.1	99,2	7,1	92,6	8,1	127,6	21,1	126,2	23,1
AD-995824.1	79,3	6,1	79,4	5,6	132,8	21,0	127,8	17,2
AD-998346.1	63,5	10,6	50,5	11,1	83,0	29,0	127,9	17,0
AD-995660.1	136,0	20,1	113,3	16,3	138,8	21,7	128,3	27,5
AD-961204.1	131,2	6,3	120,0	23,3	93,0	6,9	128,4	16,1
AD-998261.1	92,0	5,8	69,2	3,7	120,4	14,9	128,8	10,2
AD-800975.2	68,4	14,1	70,0	14,9	93,4	23,3	128,9	30,2
AD-794914.1	54,4	20,5	45,0	8,5	85,8	5,5	129,1	22,5
AD-1010682.1	74,2	13,6	73,0	10,6	77,2	11,2	129,5	7,4
AD-961246.1	74,2	5,9	67,8	8,9	104,0	16,8	130,0	10,2
AD-961037.1	73,0	6,1	55,0	6,2	97,9	11,1	130,1	15,6
AD-961043.1	113,8	12,2	101,4	8,0	136,2	19,6	131,8	6,0
AD-798031.1	80,4	12,9	69,9	8,2	86,4	19,4	132,3	18,6

AD-961232.1	106,8	22,1	102,7	18,1	127,4	26,3	132,5	16,0
AD-996036.1	110,9	9,5	102,8	7,5	123,2	6,6	132,5	11,3
AD-995573.1	144,5	17,9	109,1	8,6	139,9	28,2	132,8	12,3
AD-995587.1	141,8	15,3	112,6	18,3	141,1	16,7	133,9	11,4
AD-961295.1	100,5	8,5	78,2	5,3	76,0	6,5	135,3	15,9
AD-999596.1	102,6	5,7	93,6	13,8	131,0	1,9	136,1	27,0
AD-996619.1	94,9	5,1	96,5	13,6	118,2	17,2	136,6	10,8
AD-795826.1	70,1	11,1	56,1	13,8	100,3	7,9	136,7	18,9
AD-998015.1	82,1	2,8	63,8	3,4	107,7	11,0	137,3	5,5
AD-1010675.1	90,0	16,1	76,8	13,1	99,9	24,3	137,7	24,0
AD-1010681.1	102,6	13,3	91,2	26,3	119,3	18,8	138,2	22,6
AD-995823.1	77,4	5,2	69,6	8,2	127,3	13,1	138,3	14,2
AD-999215.1	97,0	18,5	87,0	4,4	113,7	16,5	139,4	19,5
AD-801020.2	78,5	6,5	66,2	5,4	101,1	4,1	139,7	11,6
AD-999348.1	87,0	12,7	80,6	3,6	111,4	12,2	141,1	13,3
AD-996533.1	110,0	6,7	110,4	11,6	148,8	15,8	146,0	22,6
AD-961036.1	129,0	17,9	106,4	13,8	135,2	13,4	149,0	12,0

AD-961231.1	131,4	20,6	127,4	10,6	126,4	31,6	155,5	24,9
AD-997715.1	117,7	16,6	110,1	14,6	129,0	20,5	157,2	35,0
AD-801309.2	59,4	6,8	63,1	7,3	83,8	4,8	158,4	66,9

Результаты многодозового скрининга клеток BE(2)-C, экспрессирующих ген SCN9A и обработанных типичным набором киРНК SCN9A, показаны в таблице 17 (соответствуют киРНК в таблице 13A). Эксперимент проводят при конечных концентрациях дуплекса 0,1 нМ, 1 нМ, 10 нМ и 50 нМ, и данные выражены как доля оставшихся сообщений относительно контроля, не являющегося мишенью.

Из дуплексов киРНК, оцененных при 50 нМ в таблице 17, 5 достигли ≥90% нокдауна SCN9A, 52 достигли ≥80% нокдауна SCN9A, 180 достигли ≥60% нокдауна SCN9A, 254 достигли ≥30% нокдауна SCN9A, 261 достигли ≥20% нокдауна SCN9A и 264 человека достигли ≥10% нокдауна SCN9A.

Из дуплексов киРНК, оцененных при 10 нМ в таблице 17, 3 достигли ≥90% нокдауна SCN9A, 59 достигли ≥80% нокдауна SCN9A, 174 достигли ≥60% нокдауна SCN9A, 233 достигли ≥30% нокдауна SCN9A, 249 достигли ≥20% нокдауна SCN9A, и 255 достигли ≥10% нокдауна SCN9A.

Из дуплексов киРНК, оцененных при 1 нМ в таблице 17, 2 достигли ≥90% нокдауна SCN9A, 15 достигли ≥80% нокдауна SCN9A, 109 достигли ≥60% нокдауна SCN9A, 228 достигли ≥30% нокдауна SCN9A, 247 достигли ≥20% нокдаун SCN9A, и 258 достигли ≥10% нокдауна SCN9A.

Из дуплексов киРНК, оцененных при 0,1 нМ в таблице 17, 9 достигли ≥70% нокдауна SCN9A, 30 достигли ≥60% нокдауна SCN9A, 77 достигли ≥50% нокдауна SCN9A, 178 достигли ≥30% нокдауна SCN9A, 203 достигли ≥20% нокдауна SCN9A, и 225 достигли ≥10% нокдауна SCN9A.

Таблица 17. Многодозовый скрининг SCN9A *in vitro* с одним набором типовых дуплексов киРНК SCN9A человека (* число после запятой в названии дуплекса просто относится к серийному номеру партии)

Дуплекс	**SC9NA**	**Ошибочное спаривание**	**50 нМ**		**10 нМ**		**1 нМ**		**0,1 нМ**	
			% оставшихся сообщений	**Ст. откл**	**% оставшихся сообщений**	**Ст. откл**	**% оставшихся сообщений**	**Ст. откл.**	**% оставшихся сообщений**	**Ст. откл**
AD-12513	HsSCN9A_	3	88,2	15,4	75,7	19,8	81,6	6,1	70,8	2,7

02.1	ORF1rp									
AD-1251303.1	HsSCN9A_ORF1rp	2	73,2	8,7	84,2	27,4	61,9	8,6	68,2	3,6
AD-1251304.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25,8	4,0	53,2	23,0	44,2	5,1	43,9	1,7
AD-1251305.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25,6	4,7	18,8	3,3	38,3	6,9	49,1	3,4
AD-1251306.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27,7	5,2	20,7	2,1	40,2	9,0	55,6	5,5
AD-1251307.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	40,5	2,1	64,0	22,8	56,1	4,4	68,3	4,1
AD-1251315.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	26,6	1,3	24,7	1,5	44,7	4,8	46,9	2,6
AD-1251310.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	32,0	1,1	28,3	2,0	48,9	5,1	59,8	5,1
AD-961179.3	HsSCN9A_ORF1rp	1	33,9	2,9	29,3	3,2	42,5	4,8	49,9	3,7

AD-1251308.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	40,3	3,7	29,4	2,8	49,1	6,4	58,1	3,5
AD-1251314.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	41,7	3,0	34,1	2,9	58,0	8,3	58,8	3,4
AD-1251309.2	HsSCN9A_ORF1rp	1	48,4	3,9	34,4	1,1	66,1	10,1	60,3	4,9
AD-1251316.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	43,4	2,5	37,1	6,7	49,8	1,7	72,8	16,2
AD-1251317.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27,2	2,9	58,7	43,5	34,3	2,0	40,3	2,7
AD-1251311.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	45,9	14,8	58,9	37,2	59,2	4,8	69,3	24,8
AD-1251309.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	53,5	3,2	80,0	46,2	57,9	4,1	64,7	5,8
AD-1251318.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23,3	1,3	18,0	2,7	30,2	5,3	37,7	7,8
AD-12513	HsSCN9A_	1	25,4	0,9	21,3	1,9	48,0	13,8	46,8	1,6

19.1	ORF1rp									
AD-1251313.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	36,3	1,6	30,8	7,3	53,0	4,0	65,6	4,2
AD-1251312.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	54,4	6,9	38,8	2,4	66,9	5,4	69,3	3,5
AD-1251320.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	26,5	2,0	43,2	29,5	39,8	5,2	47,7	5,3
AD-1251321.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	19,3	3,3	15,3	3,5	38,1	12,7	36,2	2,4
AD-1251323.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	17,3	4,1	18,9	9,8	27,2	4,7	35,9	5,5
AD-1251322.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	16,3	2,4	22,5	10,0	27,5	1,2	40,8	5,4
AD-1251325.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	19,6	2,8	30,6	15,0	29,2	5,3	35,4	1,6
AD-1251324.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22,0	9,0	33,4	14,4	27,5	6,9	33,2	2,7

AD-1251249.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25,0	2,2	15,0	1,3	29,6	6,1	36,6	5,4
AD-1251254.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	19,3	1,3	17,6	2,9	30,4	4,1	43,8	20,0
AD-1251248.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	29,8	5,2	17,8	2,4	35,8	4,6	47,0	6,4
AD-1251284.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	21,8	1,9	19,0	2,4	30,1	3,3	32,2	1,8
AD-1251253.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	28,6	2,0	22,0	3,0	48,2	5,9	102,4	47,0
AD-1251286.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25,4	4,1	22,6	3,5	36,5	5,9	37,3	3,7
AD-1251282.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	30,9	8,8	22,8	9,3	36,9	5,5	50,8	3,4
AD-1010661.3	HsSCN9A_ORF1rp	1	34,2	4,6	23,1	5,5	48,8	11,5	56,1	6,3
AD-79530	HsSCN9A_	1	23,6	3,8	23,4	16,3	47,7		36,0	2,0

5.3	ORF1rp									
AD-1251250.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22,9	1,8	24,6	12,5	30,6	3,7	43,6	4,7
AD-1251283.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	28,9	6,0	26,8	9,0	36,5	7,8	45,0	5,7
AD-1251281.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	33,7	11,0	26,8	5,7	54,1	5,9	61,1	2,6
AD-1251255.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	30,5	1,9	26,9	10,7	49,1	8,5	63,8	5,7
AD-1251289.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	26,4	1,6	35,1	5,9	49,0	4,2	68,1	9,7
AD-1251252.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	28,1	1,9	44,5	31,9	44,9	4,2	58,8	6,1
AD-1251285.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	34,3	5,6	47,3	33,3	50,0	5,3	60,3	8,1
AD-1251291.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	39,7	7,7	48,5	18,9	64,0	15,2	64,5	3,5

AD-1251290.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23,7	2,0	66,4	27,7	36,9	2,3	42,2	3,7
AD-1251251.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	17,9	0,8	13,9	1,9	27,8	4,8	35,4	3,9
AD-1251287.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27,9	7,8	25,9	0,7	49,1	10,2	55,2	7,4
AD-1251288.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	21,3	4,1	29,0	7,5	51,3	18,3	41,2	2,0
AD-1251326.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	32,0	5,4	24,4	0,2	52,9	3,2	63,0	3,0
AD-1251327.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	67,9	7,7	74,9	27,8	69,2	9,1	69,9	2,9
AD-1251328.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	19,3	2,3	25,3	4,0	27,3	6,1	66,1	5,8
AD-1251329.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	34,9	1,9	101,9	3,9	55,1	4,7	91,4	8,7
AD-12513	HsSCN9A_	1	54,9	5,1	48,1	3,6	55,2	9,0	77,1	10,3

30.1	ORF1rp									
AD-795366.3	HsSCN9A_ORF1rp	1	18,6	5,7	15,7	2,4	26,1	8,5	42,8	7,0
AD-1251331.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	17,6	2,0	20,9	1,5	30,8	6,1	56,5	4,6
AD-1251334.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	20,1	5,8	26,4	2,8	24,2	2,8	37,1	6,4
AD-1251333.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27,0	1,6	28,8	4,2	40,8	4,7	59,1	6,6
AD-1251338.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	28,5	2,0	31,6	6,3	47,9	0,7	92,7	10,2
AD-1251337.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	39,3	2,5	41,6	5,2	65,7	13,5	98,8	6,2
AD-1251336.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	45,9	3,6	54,4	6,2	72,8	7,3	106,0	11,0
AD-1251335.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	52,5	6,1	71,4	5,5	66,2	6,9	101,9	22,0

AD-1251339.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25,4	1,0	28,3	2,1	51,9	2,0	78,1	7,9
AD-1251340.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	34,1	3,9	29,5	5,2	45,8	1,2	65,6	8,5
AD-1251341.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	51,9	2,9	48,3	5,0	51,3	3,3	60,1	7,4
AD-1251342.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	18,3	4,3	20,8	1,3	20,2	2,5	27,9	2,1
AD-1251347.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25,4	4,3	15,9	5,6	34,8	4,4	55,2	6,2
AD-795371.3	HsSCN9A_ORF1rp	1	17,3	3,2	19,0	4,2	24,1	8,2	43,4	5,8
AD-1010663.3	HsSCN9A_ORF1rp	1	28,3	2,4	20,4	1,6	32,5	3,5	45,2	5,2
AD-1251301.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	26,4	1,3	20,4	1,5	39,6	3,0	47,9	5,8
AD-12513	HsSCN9A_	2	17,5	8,4	22,8	2,1	29,8	6,8	41,0	5,3

48.1	ORF1rp									
AD-1251343.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23,1	1,6	23,3	4,6	41,3	7,1	63,7	11,5
AD-1251346.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	29,4	3,4	26,2	4,3	46,1	2,1	68,6	14,2
AD-1251299.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	32,4	7,9	29,5	14,3	48,7	3,5	58,7	3,8
AD-1251345.1	HsSCN9A_ORF1rp	2	30,4	2,1	29,7	3,6	47,7	6,3	78,9	7,2
AD-1251349.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23,8	4,4	31,2	6,1	33,6	11,0	55,6	10,1
AD-1251292.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27,0	3,7	31,8	12,7	42,1	6,7	128,8	66,1
AD-1251293.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	32,4	4,6	32,5	13,1	43,9	4,9	58,5	4,1
AD-1251294.1	HsSCN9A_ORF1rp	2	44,6	3,5	33,3	3,3	54,8	5,2	65,1	0,8

AD-1251344.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	30,0	2,9	33,5	2,0	47,0	4,6	81,8	7,0
AD-1251300.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	32,2	4,4	39,5	21,6	42,6	3,6	58,2	4,4
AD-1251295.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	31,6	5,8	43,2	12,4	64,8	4,1	62,3	3,7
AD-1251296.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	37,2	7,3	60,8	31,7	52,5	11,4	60,4	7,7
AD-1251350.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	28,0	2,9	29,3	3,3	36,9	4,9	67,8	7,3
AD-1251351.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	26,3	2,2	31,5	3,6	52,4	5,5	80,5	10,0
AD-1251353.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25,4	0,8	26,4	5,8	39,2	5,0	60,7	4,0
AD-1251352.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27,1	1,4	28,1	3,9	38,7	4,4	79,3	7,7
AD-12512	HsSCN9A_	1	58,5	11,3	34,5	6,3	61,7	6,7	61,1	3,2

98.1	ORF1rp									
AD-1251297.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	50,7	9,4	45,4	19,9	64,9	11,2	68,5	3,1
AD-1251354.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25,6	3,7	25,2	4,1	36,5	3,5	61,3	10,9
AD-1251355.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	12,9	6,8	15,5	5,4	14,6	2,6	27,9	3,6
AD-1251356.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	21,4	6,6	30,9	2,2	21,2	13,2	45,7	5,6
AD-1251357.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	29,0	1,0	31,8	4,9	49,7	14,6	60,1	17,7
AD-1251358.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	19,3	1,3	26,5	6,7	52,1	6,5	76,8	36,1
AD-1251359.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	16,3	2,0	16,5	3,6	26,8	12,1	47,0	25,6
AD-1251360.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	23,5	2,1	23,0	3,3	33,2	9,9	62,8	5,0

AD-1251361.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	20,0	1,2	19,8	4,4	29,8	8,5	46,8	5,4
AD-1251363.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	9,4	3,0	10,9	1,9	14,7	2,8	34,0	12,5
AD-1251362.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	12,5	1,7	13,3	1,5	24,3	5,1	36,3	7,1
AD-1251364.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	12,5	4,1	14,8	1,7	11,8	6,0	25,0	1,5
AD-1251372.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	21,3	3,1	11,0	6,1	23,6	4,6	58,5	8,3
AD-1251366.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	14,5	0,6	13,8	3,9	25,6	3,5	62,5	3,0
AD-1251367.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	15,0	2,6	16,2	1,0	27,2	5,6	56,8	4,9
AD-795634.4	HsSCN9A_ORF1rp	1	14,1	0,7	16,8	1,9	28,4	7,4	64,4	2,7
AD-12513	HsSCN9A_	2	19,5	0,8	17,4	2,7	20,9	6,9	41,7	11,7

69.1	ORF1rp									
AD-1251368.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	17,8	1,5	19,2	2,7	33,2	2,1	50,7	2,7
AD-1251373.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25,3	1,3	22,3	2,8	30,5	15,1	42,5	22,0
AD-1251365.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	17,8	1,2	22,4	2,2	28,4	4,6	49,9	11,6
AD-1251370.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	26,1	3,8	24,4	3,3	10,0	2,8	49,2	12,9
AD-1251374.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23,6	4,5	27,5	6,8	20,9	9,6	69,2	12,6
AD-1251375.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	22,3	1,0	21,8	9,4	30,5	14,9	63,2	2,8
AD-1251371.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	29,4	2,4	27,1	2,4	25,0	6,3	65,7	8,7
AD-1251376.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	15,5	2,3	14,2	4,8	16,8	4,7	27,4	7,1

AD-1251377.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	10,7	6,8	15,6	2,6	10,1	3,8	22,6	5,2
AD-1251378.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	20,9	1,8	21,1	3,7	10,0	5,3	48,6	19,4
AD-1251379.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	39,1	4,1	42,8	3,2	53,8	8,1	96,8	2,1
AD-1251380.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	22,4	3,5	21,1	1,1	22,0	4,9	50,0	2,7
AD-1251381.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	22,0	1,9	22,1	2,9	32,0	8,8	51,8	2,8
AD-1251382.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	25,7	2,1	20,8	4,3	40,1	15,4	76,5	9,5
AD-1251384.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	15,0	0,8	11,8	4,4	20,7	1,8	40,7	1,4
AD-1251274.2	HsSCN9A_ORF1rp	1	22,3	1,4	14,2	5,0	29,3	2,4	38,5	4,7
AD-96118	HsSCN9A_	1	20,9	1,1	14,8	1,8	35,5	5,8	49,9	4,7

8.3	ORF1rp									
AD-1251383.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	16,6	2,2	14,8	3,3	27,8	6,5	47,5	6,1
AD-1251269.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23,0	6,7	15,5	1,4	41,6	17,6	43,6	4,3
AD-1251270.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22,1	2,9	16,8	4,6	47,0	8,0	60,8	4,2
AD-1251268.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	20,3	3,0	17,1	6,6	46,2	12,4	46,8	4,1
AD-1251274.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	16,9	3,7	17,9	6,9	34,3	5,2	104,5	47,1
AD-1251271.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23,6	2,1	19,9	3,1	35,2	1,9	53,7	5,6
AD-1251275.2	HsSCN9A_ORF1rp	1	23,0	4,1	26,0	7,7	54,8	20,9	51,3	2,6
AD-1251275.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	21,0	3,5	38,9	22,9	43,9	15,8	51,1	6,7

AD-1251385.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	8,9	3,7	9,4	4,8	11,9	6,0	30,3	5,2
AD-1251272.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22,0	2,4	19,3	6,8	31,8	2,2	54,8	4,8
AD-1251386.1	HsSCN9A_ORF1rp	0	24,8	2,7	26,0	2,1	27,1	13,8	47,2	17,2
AD-1251273.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	24,4	1,5	50,5	19,9	35,7	7,0	49,2	1,9
AD-1251390.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23,4	1,8	13,0	4,8	37,9	11,8	59,5	9,9
AD-1251398.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	19,9	10,8	16,2	3,1	14,6	6,5	47,5	8,8
AD-1251396.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	23,8	1,5	17,1	4,6	31,1	8,8	55,7	3,6
AD-1251399.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	20,2	4,6	17,6	3,9	19,9	6,1	39,4	17,9
AD-79591	HsSCN9A_	1	19,2	1,0	18,1	2,2	31,3	8,2	62,2	3,8

3.3	ORF1rp									
AD-1251400.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22,4	3,4	19,1	2,1	29,6	14,6	58,7	5,9
AD-1251388.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	21,1	1,8	21,5	2,8	33,9	13,3	62,8	6,4
AD-1251397.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	30,5	2,0	24,4	12,3	51,6	11,2	63,9	12,3
AD-1251395.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	29,4	4,9	26,1	5,4	40,4	12,2	66,6	8,5
AD-1251387.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	27,9	1,4	28,4	3,1	43,0	18,2	80,9	9,0
AD-1251389.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	37,3	2,3	35,9	9,6	60,0	7,4	87,0	15,3
AD-1251393.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	39,6	2,8	41,8	6,2	60,0	21,7	105,3	8,9
AD-1251394.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	50,4	2,6	42,5	11,2	83,4	17,4	98,1	10,9

AD-1251401.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	59,1	3,9	46,0	9,7	51,5	22,8	77,7	15,2
AD-1251391.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	10,1	6,8	16,4	8,0	15,4	3,1	47,9	20,6
AD-1251392.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22,9	2,8	20,8	5,9	21,1	5,7	71,0	16,2
AD-1251402.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	45,1	7,4	40,7	6,9	87,2	6,8	86,2	10,2
AD-1251403.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	35,1	2,3	31,3	3,4	47,0	8,7	62,7	3,4
AD-1251404.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	55,3	6,4	58,0	15,5	48,7	18,2	73,5	8,5
AD-1251405.1	HsSCN9A_ORF1rp	1	22,8	2,4	25,5	5,8	25,1	12,5	37,4	19,6
AD-1251406.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	29,5	11,4	34,2	5,4	26,3	4,9	38,7	13,3
AD-12514	HsSCN9A_	1	26,6	2,6	26,2	2,1	43,8	8,8	63,4	16,8

07.1	ORF2rp									
AD-1251408.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	14,1	4,2	17,4	4,7	22,3	6,1	54,1	14,5
AD-1251409.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	17,7	2,5	17,5	5,5	28,9	7,3	55,6	9,0
AD-1251411.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	11,9	0,5	11,5	2,5	16,2	2,1	29,2	3,6
AD-1251410.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	12,0	2,1	11,7	2,9	17,7	2,5	29,6	7,2
AD-1251412.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	4,7	1,7	7,6	3,0	15,2	3,4	23,1	9,5
AD-796825.3	HsSCN9A_ORF2rp	1	5,2	2,5	9,6	2,6	16,6	3,1	35,0	7,7
AD-1251413.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	14,2	2,9	12,0	1,9	26,6	7,3	46,9	4,2
AD-1251414.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	13,6	1,7	15,4	2,7	31,7	4,6	64,8	9,0

AD-1251415.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	13,5	0,7	15,9	2,4	23,0	3,6	51,2	6,1
AD-1251416.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	12,8	2,2	17,3	2,6	31,1	2,8	57,0	6,5
AD-1251417.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	11,3	2,4	13,5	3,9	23,6	2,2	42,4	10,3
AD-1251418.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	46,4	5,0	48,1	2,6	50,6	2,9	57,6	9,0
AD-1251419.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	8,7	1,3	12,9	1,4	23,0	2,3	27,2	3,2
AD-1251420.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	15,3	1,1	18,7	1,3	35,5	2,9	44,8	3,1
AD-1251421.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	16,5	1,2	18,2	2,7	32,3	4,0	56,2	6,1
AD-1251422.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	21,9	2,5	23,5	4,6	36,5	3,7	68,5	4,2
AD-12514	HsSCN9A_	1	48,6	3,7	45,7	3,8	62,7	3,8	84,1	8,5

23.1	ORF2rp									
AD-1251425.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	18,0	2,3	25,7	3,4	28,3	2,9	45,7	2,3
AD-1251427.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	18,5	2,3	22,0	1,3	29,6	1,3	42,5	3,1
AD-1251426.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	29,7	1,9	29,7	3,0	38,7	3,9	67,0	10,6
AD-1251428.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	12,5	0,8	17,5	1,9	23,6	0,1	30,9	3,4
AD-797564.4	HsSCN9A_ORF2rp	1	21,2	3,5	23,9	6,1	39,4	2,3	69,2	7,9
AD-1251434.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	16,3	1,0	25,1	4,2	34,4	3,1	39,1	2,5
AD-1251431.1	HsSCN9A_ORF2rp	2	21,3	3,5	27,4	5,5	34,6	5,4	62,8	3,1
AD-1251433.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	22,1	6,3	28,4	2,7	39,3	2,2	48,6	7,5

AD-1251430.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	32,1	3,3	30,9	4,2	49,6	7,5	81,5	6,4
AD-1251429.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	30,0	4,6	33,3	9,9	52,0	3,4	92,1	4,8
AD-1251435.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	34,9	6,3	47,8	8,5	58,1	7,4	93,2	14,2
AD-1251438.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	20,1	3,8	25,1	5,2	35,5	3,8	55,5	2,9
AD-1251436.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	25,0	3,0	33,4	11,1	47,7	9,8	86,2	24,0
AD-1251437.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	24,6	3,9	34,4	3,9	41,8	7,1	65,3	7,3
AD-797565.4	HsSCN9A_ORF2rp	1	28,2	6,0	39,3	8,0	54,4	0,0	76,1	7,2
AD-1251443.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	43,2	4,4	52,4	3,6	63,0	4,0	94,7	10,5
AD-12514	HsSCN9A_	1	39,3	7,9	54,5	13,1	59,8	14,9	72,2	9,9

44.1	ORF2rp									
AD-1251442.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	44,2	5,8	61,1	9,7	76,8	8,9	102,9	5,6
AD-1251441.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	51,0	10,9	71,0	14,2	78,9	12,0	119,7	14,5
AD-1251445.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	56,7	7,7	57,9	1,8	84,7	14,2	101,1	18,9
AD-1251439.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	21,7	4,1	30,7	2,6	35,2	0,3	49,0	4,9
AD-1251447.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	34,1	3,4	32,8	4,6	47,4	1,8	77,8	6,3
AD-1251446.1	HsSCN9A_ORF2rp	0	29,8	4,3	34,6	0,9	46,9	9,3	64,0	8,0
AD-1251448.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	21,7	3,3	24,6	3,4	36,2	2,3	57,2	8,1
AD-1251450.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	45,4	5,5	64,0	8,0	80,5	11,1	90,5	5,5

AD-1251449.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	39,5	1,9	66,5	8,8	70,0	13,7	79,7	8,7
AD-1251451.1	HsSCN9A_ORF2rp	1	151,3	26,1	173,5	16,6	134,6	12,6	112,4	20,9
AD-1251453.1	HsSCN9A_3UTR2	1	63,7	11,4	79,2	7,3	88,9	12,9	94,1	6,4
AD-1251452.1	HsSCN9A_3UTR2	1	71,3	4,8	81,2	9,3	85,0	10,8	82,6	5,4
AD-1251454.1	HsSCN9A_3UTR2	1	63,5	13,3	79,3	9,2	75,8	9,3	97,6	6,8
AD-1251455.1	HsSCN9A_3UTR2	1	51,7	9,1	46,1	4,9	63,5	3,0	80,6	2,1
AD-1251456.1	HsSCN9A_3UTR2	1	64,3	6,0	90,5	11,6	78,4	4,2	101,9	20,7
AD-1251457.1	HsSCN9A_3UTR2	1	79,1	14,7	110,0	9,9	115,5	20,4	112,2	12,8
AD-12514	HsSCN9A_	1	67,9	17,2	95,3	3,1	98,0	8,5	98,4	13,2

59.1	3UTR 2									
AD-12514 58.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	1	65,7	8,9	96,7	5,2	89,7	8,1	92,6	19, 5
AD-12514 62.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	53,7	11, 0	45,4	8,0	69,1	7,1	92,5	10, 8
AD-12514 61.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	39,5	4,4	52,2	9,5	52,4	10, 0	73,4	7,2
AD-12514 68.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	57,2	11, 7	69,7	6,9	69,9	27, 8	96,3	13, 0
AD-12514 63.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	59,0	6,0	71,0	7,3	76,1	25, 4	84,5	0,7
AD-12514 60.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	51,7	11, 9	76,8	8,3	73,0	13, 5	78,6	10, 6
AD-12514 69.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	58,2	6,4	80,9	6,3	86,4	9,0	93,7	7,8
AD-80164 7.3	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	64,5	11, 9	83,8	8,1	78,4	5,2	80,1	7,9

AD-1251467.1	HsSCN9A_3UTR2	0	56,8	15,2	100,9	15,2	104,8	8,8	86,3	15,7
AD-1251466.1	HsSCN9A_3UTR2	0	72,3	18,5	105,2	10,0	112,2	10,3	113,0	13,4
AD-1251470.1	HsSCN9A_3UTR2	1	44,9	7,9	52,3	9,7	61,4	3,7	63,6	4,1
AD-1251471.1	HsSCN9A_3UTR2	1	51,3	2,7	69,5	5,1	54,2	3,3	80,1	11,2
AD-1251465.1	HsSCN9A_3UTR2	0	66,1	11,7	76,8	7,3	84,5	9,8	94,9	20,2
AD-1251472.1	HsSCN9A_3UTR2	1	86,2	4,2	98,3	12,9	76,8	8,6	109,5	6,7
AD-1251464.1	HsSCN9A_3UTR2	0	77,4	9,8	108,6	13,9	115,7	4,2	106,4	8,1
AD-1251473.1	HsSCN9A_3UTR2	0	57,3	1,8	68,9	6,8	76,5	6,6	84,0	8,0
AD-12514	HsSCN9A_	0	57,4	9,3	74,5	4,4	71,6	7,7	84,8	1,6

74.1	3UTR 2									
AD-12514 75.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	1	57,3	6,3	64,7	8,7	70,6	9,1	80,0	9,0
AD-12514 76.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	1	55,1	8,6	88,3	7,1	79,4	6,6	90,9	18, 5
AD-12512 79.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	41,1	2,9	30,9	2,1	38,7	4,8	46,6	2,3
AD-12512 76.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	39,0	7,0	33,4	11, 2	49,1	7,2	54,6	8,2
AD-12512 80.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	43,9	2,9	41,1	13, 8	43,0	4,2	46,3	3,9
AD-12512 77.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	42,6	6,4	47,0	24, 3	51,8	8,4	52,3	4,9
AD-96133 4.3	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	52,6	8,4	68,4	20, 0	52,5	7,6	59,3	5,8
AD-12512 78.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	36,6	3,1	45,6	20, 8	44,7	4,7	47,2	2,1

AD-1251477.1	HsSCN9A_3UTR2	1	46,1	17,5	58,6	8,4	90,9	1,7	93,4	12,8
AD-1251478.1	HsSCN9A_3UTR2	1	78,6	3,2	82,8	1,1	77,7	8,7	112,7	15,5
AD-1251479.1	HsSCN9A_3UTR2	0	81,1	10,6	103,1	8,9	91,1	9,8	115,5	10,6
AD-1251481.1	HsSCN9A_3UTR2	1	65,0	4,7	76,1	9,1	73,4	3,7	98,6	9,3
AD-1251480.1	HsSCN9A_3UTR2	1	69,5	4,9	76,6	2,6	88,1	8,3	117,5	12,9
AD-1251482.1	HsSCN9A_3UTR2	1	60,8	2,9	65,6	13,3	72,6	8,4	91,2	14,0
AD-1251483.1	HsSCN9A_3UTR2	1	62,5	12,5	75,6	7,9	75,4	6,0	91,5	12,7
AD-1251492.1	HsSCN9A_3UTR2	0	22,3	2,6	29,1	3,3	33,3	3,4	52,8	7,6
AD-12514	HsSCN9A_	0	27,9	3,7	33,9	7,3	41,4	5,4	56,2	6,4

85.1	3UTR 2									
AD-802471.4	HsSCN9A_3UTR2	0	38,5	4,6	39,0	5,3	57,9	8,0	82,7	17,2
AD-1251486.1	HsSCN9A_3UTR2	0	38,5	2,8	39,8	8,1	51,6	4,4	78,1	11,1
AD-1251484.1	HsSCN9A_3UTR2	0	33,7	2,8	39,9	9,1	72,9	27,3	76,1	3,9
AD-1251491.1	HsSCN9A_3UTR2	0	33,7	7,5	45,6	5,7	48,4	6,8	61,9	11,3
AD-1251487.1	HsSCN9A_3UTR2	0	46,0	7,1	50,1	12,4	61,6	10,6	82,9	8,4
AD-1251488.1	HsSCN9A_3UTR2	0	47,9	6,4	52,1	6,6	57,2	8,0	82,0	7,7
AD-1251490.1	HsSCN9A_3UTR2	0	46,5	12,0	53,9	17,4	52,6	4,1	79,0	5,3
AD-1251494.1	HsSCN9A_3UTR2	1	51,7	6,1	42,6	2,8	51,8	7,3	80,5	5,4

AD-1251493.1	HsSCN9A_3UTR2	0	28,2	1,2	30,4	2,3	38,7	3,8	53,6	2,8
AD-1251489.1	HsSCN9A_3UTR2	0	38,9	4,4	54,3	8,1	59,3	13,6	83,7	16,5
AD-1251495.1	HsSCN9A_3UTR2	1	67,8	6,5	58,8	3,1	68,8	14,7	77,6	25,9
AD-1251496.1	HsSCN9A_3UTR2	1	61,6	7,8	48,6	5,8	64,2	7,1	78,7	7,9
AD-1251497.1	HsSCN9A_3UTR2	1	78,9	10,4	71,3	9,4	67,7	5,5	93,1	6,0
AD-1251498.1	HsSCN9A_3UTR2	1	91,0	6,2	79,9	14,1	79,0	11,5	89,1	10,4
AD-802552.3	HsSCN9A_3UTR2	0	45,8	3,9	31,8	4,5	60,8	9,9	51,1	3,4
AD-1251267.1	HsSCN9A_3UTR2	0	44,9	2,7	32,2	2,1	48,4	2,2	55,7	3,8
AD-12512	HsSCN9A_	0	48,1	7,6	33,0	6,6	59,5	10,8	58,4	1,8

60.1	3UTR 2									
AD-12512 56.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	42,3	4,0	33,6	8,3	47,5	3,2	52,8	3,1
AD-12512 65.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	50,9	6,8	34,5	10, 1	60,0	16, 7	58,4	4,3
AD-12512 57.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	50,0	5,2	40,8	7,9	50,1	4,1	65,8	11, 6
AD-12512 66.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	52,4	7,1	41,8	6,8	58,0	5,5	70,0	16, 1
AD-12512 64.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	1	49,2	3,0	47,6	11, 3	64,5	5,4	71,7	10, 0
AD-12512 59.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	49,0	4,7	48,9	23, 0	49,1	3,1	64,4	1,8
AD-12512 58.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	47,3	8,8	54,9	42, 4	52,1	7,1	52,7	4,2
AD-12512 63.1	HsSC N9A_ 3UTR 2	0	30,4	1,6	22,8	4,0	67,4	15, 5	71,5	24, 2

AD-1251262.1	HsSCN9A_3UTR2	0	45,1	3,6	30,5	4,3	57,8	3,6	57,4	1,7
AD-1251261.1	HsSCN9A_3UTR2	0	43,1	5,3	34,1	10,0	47,5	5,0	51,5	4,8

Пример 4. Скрининг киРНК SCN9A *in vivo*

Экспериментальные способы

Мышам B6/C57 дикого типа (Charles Rivers Laboratory) ретроорбитально инъецируют конструкции SCN9A человека, предназначенные для охвата различных областей SCN9A человека (например, 3'UTR_AAV1 (положения 6266-7998), 3'UTR-AAV2 (положения 7999-9750) и две открытые рамки считывания (ORF-1 (положения 299-2441) или ORF-2 (положения 2392-4354)) упакованные в частицы AAV (2×10^{10} гк/мышь). Через две недели мышам подкожно вводят 3 мг/кг типовых киРНК (C16, VCP или GalNAc) (таблицы 4A, 5A, 6A, 18 (также суммированы на **ФИГ. 1A-1C)** или 20 (также суммированы на **ФИГ. 3A-3D)**, или PBS, или контроль киРНК, не являющийся мишенью (таблица 9). На 14 день после обработки, печень собирают для кПЦР анализа с зондом, специфически распознающим SCN9A. GAPDH мыши используют в качестве контроля нормализации. Относительные уровни мРНК SCN9A в печени рассчитывают с помощью способа дельта/дельта Ct, нормализуют по отношению к контрольным группам и отображают как долю оставшихся сообщений в таблицах 10-12, 19 и 21 ниже.

Таблица 9: Контрольные последовательности киРНК

Имя дуплекса	**Мишень**	**Цепь**	**Seq ID No: (модифицированная)**	**Модифицированные последовательности**	**Seq ID No: (не модифицированная)**	**Не модифицированные последовательности**
AD-64228.39	нет	Смысловая	3695	asascaguGfuUfCfUfugcucuauaaL96	3696	AACAGUGUUCUUGCUCUAUAA
AD-86460	mTTR	Антисмысловая	3697	usUfsauaGfaGfCfaagaAfcAfcuguususu	3698	UUAUAGAGCAAGAACACUGUUUU

Таблица 18: Типовые исследованные дуплексы SCN9A и соответствующая

химия, таргетирующие ORF-1 из SCN9A (например, положения 299-2441). В этой таблице, столбец «Название дуплекса» содержит числовую часть названия дуплекса с суффиксом (числом после запятой в названии дуплекса), который просто указывает на серийный номер партии. Суффикс может быть опущен в названии дуплекса без изменения химической структуры.

Название дуплекса	**Цепь**	**SEQ ID NO:**	**Модифицированная последовательность**
AD-795305.2 (исходный)	смысловая	5330	usgsucg(Ahd)GfuAfCfAfcuuuuacugaL96
	анти-смысловая	5346	VPusCfsaguAfaAfAfguguAfcUfcgacasusu
AD-1251249.1	смысловая	5331	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96
	анти-смысловая	5347	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgacasusu
AD-1251251.1	смысловая	5332	uscsgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96
	анти-смысловая	5348	VPusCfsagdTadAaaguguAfcUfcgascsg
AD-1010663.2 (исходный)	смысловая	5333	usgsuag(Ghd)agdAadTucacuuuucaL96
	анти-смысловая	5349	VPusdGsaadAadGugaadTudCudCcuacascsa
AD-1251301.1	смысловая	5334	usgsuaggagdAaUfUfcac(Uhd)uuucaL96
	анти-смысловая	5350	VPudGaadAa(G2p)ugaadTudCudCcuacascsg
AD-961179.3 (исходный)	смысловая	5335	asasggg(Ahd)aadAcdAaucuuccguaL96
	анти-смысловая	5351	VPusdAscgdGadAgauudGudTudTcccuususg
AD-1251317.1	смысловая	5336	asasgggaaaAfCfAfaucu(Uhd)ccguaL96
	анти-смысловая	5352	VPudAcgdGa(A2p)gauudGuUfudTcccuususg
AD-1251318.1	смысловая	5337	asgsggaaAfaCfAfAfucuu(Chd)cguuaL96
	анти-смысловая	5353	VPusAfsacdGgdAagauugUfuUfucccususu
AD-1251323.1	смысловая	5338	gsasaaa(Chd)aaUfCfUfuccguuucaaL96
	анти-смысловая	5354	VPuUfgadAa(C2p)ggaagaUfudGuuuucscsc
AD-1251325.1	смысловая	5339	asasaacaauCfUfUfccgu(Uhd)ucaaaL96

	анти-смысловая	5355	VPuUfugdAadAcggadAgdAuUfguuuuscsc
AD-795634.3 (исходный)	смысловая	5340	asgscau(Ahd)AfaUfGfUfuuucgaaauaL96
	анти-смысловая	5356	VPusAfsuuuCfgAfAfaacaUfuUfaugcususc
AD-1251363.1	смысловая	5341	gsasagcauadAaUfguuu(Uhd)cgaaaL96
	анти-смысловая	5357	VPuUfucdGadAaacadTuUfaUfgcuucsasg
AD-1251364.1	смысловая	5342	asasgca(Uhd)aadAudGuuuucgaaaaL96
	анти-смысловая	5358	VPuUfuudCgdAaaacdAuUfudAugcuuscsg
AD-1251373.1	смысловая	5343	asgscauaaaUfgUfuuu(Chd)gaaauaL96
	анти-смысловая	5359	VPudAuudTc(G2p)aaaadCaUfuUfaugcuscsc
AD-1251385.1 (исходный: AD-795913)	смысловая	5344	asusgau(Chd)UfuCfUfUfugucguaguaL96
	анти-смысловая	5360	VPudAcudAcdGacaadAgdAadGaucausgsu
AD-1251391.1 (исходный: AD-795913)	смысловая	5345	uscsu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96
	анти-смысловая	5361	VPusUfscadCu(Agn)cgacdAaAfgAfagasusc

Таблица 20: Типовые исследованные дуплексы SCN9A и соответствующая химия, таргетирующие область 2 3'-UTR из SCN9A (HsSCN9A_3UTR2, например, положения 7999-9750), ORF-1 из SCN9A (HsSCN9A_ORF1rp, например, положения 299-2441) и ORF2 из SCN9A (HsSCN9A_ORF2rp, например, положения 2392-4345). В этой таблице столбец «Название дуплекса» содержит числовую часть названия дуплекса с суффиксом (числом после запятой в названии дуплекса), который просто указывает на серийный номер партии. Суффикс может быть опущен в названии дуплекса без изменения химической структуры.

AAV	**Название дуплекса**	**Цепь**	**SEQ ID NO:**	**Модифицированная последовательность**	**Исходный**
HsSCN9A_3UTR2	AD-1251492.2	смысловая	5410	csasagugUfuCfCfUfacug(Uhd)caugaL96	AD-802471
		анти-смысловая	5426	VPuCfaudGa(C2p)aguaggAfaCfacuugscsc	
	AD-961334.2	смысловая	5411	csasaca(Chd)aadTudTcuucuu	Себя

	(Исходный)			agcaL96	
		анти-смысловая	5427	VPusdGscudAadGaagadAadTudGuguugsusu	
	AD-1251279.2	смысловая	5412	csasaca(Chd)aaUfUfUfcuucuuagcaL96	AD-961334
		анти-смысловая	5428	VPudGcudAadGaagadAaUfudGuguugsusu	
HsSCN9A_ORF1rp	AD-1251284.2	смысловая	5413	usgsucgaguAfCfAfcuuu(Uhd)acugaL96	AD-1010661
		анти-смысловая	5429	VPusCfsagdTadAaagudGuAfcdTcgacasusu	
	AD-1251334.2	смысловая	5414	ususcug(Uhd)guAfgdGagaaucacaL96	AD-795366
		анти-смысловая	5430	VPusdGsugdAa(U2p)ucucdCuAfcAfcagaasgsc	
	AD-1251377.2	смысловая	5415	asusaaa(Uhd)guUfUfUfcgaaauucaaL96	AD-795634
		анти-смысловая	5431	VPusUfsgadAudTucgaaaAfcAfuuuausgsu	
	AD-1251398.2	смысловая	5416	gsasucu(Uhd)CfuUfudGucguagugaaL96	AD-795913
		анти-смысловая	5432	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	
	AD-1251399.2	смысловая	5417	gsasucu(Uhd)CfuUfudGUfcguagugaaL96	AD-795913
		анти-смысловая	5433	VPuUfcadCu(A2p)cgacdAaAfgAfagaucsgsu	
	AD-961188.2 **(Исходный)**	смысловая	5418	csasuga(Uhd)cudTcdTuugucguagaL96	Себя
		анти-смысловая	5434	VPusdCsuadCgdAcaaadGadAgdAucaugsusa	
	AD-1251274.3	смысловая	5419	csasuga(Uhd)cuUfCfUfuugucguagaL96	AD-961188
		анти-	5435	VPuCfuadCgdAcaaadGadAg	

		смысловая		dAucaugsusg	
H sSCN9A_ORF2rp	AD-796825.2 **(Исходный)**	смысловая	5420	ususugu(Ahd)GfaUfCfUfugc aauuacaL96	Себя
		анти-смысловая	5436	VPusGfsuaaUfuGfCfaagaUfc Ufacaaasasg	
	AD-1251411.2	смысловая	5421	ususuug(Uhd)agAfUfCfuugc aauuaaL96	AD-796825
		анти-смысловая	5437	VPusUfsaadTu(G2p)caagauC fuAfcaaagscsc	
	AD-1251419.2	смысловая	5422	gsusaga(Uhd)CfuUfgCfaauua ccauaL96	AD-796825
		анти-смысловая	5438	VPudAugdGudAauugdCaAfg Afucuacsgsg	
	AD-797564.3 **(Исходный)**	смысловая	5423	usasugu(Ghd)AfaAfCfAfaacc uuacgaL96	Себя
		анти-смысловая	5439	VPusCfsguaAfgGfUfuuguUf uCfacauasasu	
	AD-1251428.2	смысловая	5424	ususaug(Uhd)gaAfAfCfaaacc uuacaL96	AD-1251428
		анти-смысловая	5440	VPudGuadAg(G2p)uuuguuU fcAfcauaasusu	
	AD-1251434.2	смысловая	5425	usasugugAfaAfCfAfaacc(Uh d)uacgaL96	AD-1251428
		анти-смысловая	5441	VPuCfgudAa(G2p)guuuguUf uCfacauasgsu	

Результаты

В Таблице 10 (дуплексы киРНК соответствуют последовательностям киРНК в таблицах 4A и 5A) показаны результаты скрининга *in vivo* для дуплексов, таргетирующих ORF-1, и она включает дуплексы киРНК с фторсодержащими и не фторсодержащими химическими веществами. Из дуплексов киРНК, оцененных в скрининге *in vivo,* показанном в таблице 10, 1 достиг ≥80% нокдауна SCN9A, 8 достиг ≥60% нокдауна SCN9A, 13 достиг ≥40% нокдауна SCN9A и 15 достиг ≥20% нокдауна SCN9A.

Таблица 10: Эффективность и продолжительность типовой киРНК SCN9A, таргетирующей ORF-1, у мышей (*число после запятой в названии дуплекса просто относится к серийному номеру партии)

Обработка*	**Химия**	**% сообщений,**	**Ст.**

		оставшихся на 14 день после лечения	**откл.**
PBS	Н/Д	100,00	19,46
Наивные (только AAV)		115,79	22,37
AD-64228.39 (AAV-контроль)	Фтор	59,06	27,45
AD-961179.2	Без фтора	20,49	0,95
AD-795305.2	Фтор	21,96	5,16
AD-1010661.2	Без фтора	41,08	6,19
AD-795366.2	Фтор	29,15	4,74
AD-1010662.2	Без фтора	52,17	4,57
AD-795371.2	Фтор	16,30	6,34
AD-1010663.2	Без фтора	21,60	1,20
AD-795634.3	Фтор	20,80	6,50
AD-795739.2	Фтор	41,18	10,45
AD-1010664.2	Без фтора	71,93	4,59
AD-961188.2	Без фтора	38,51	0,36
AD-961189.2	Без фтора	55,25	14,04
AD-795913.2	Фтор	26,74	5,61
AD-795914.2	Фтор	76,20	11,80
AD-961192.2	Без фтора	104,26	12,37
AD-1010671.2	Без фтора	98,29	17,97
AD-796618.2	Фтор	57,42	1,30

Таблица 11 (дуплексы киРНК соответствуют последовательностям киРНК в таблицах 4A, 5A и 6A) демонстрирует результаты скрининга *in vivo* для дуплексов, таргетирующих ORF-2, и дуплексов, таргетирующих 3'UTR_AAV1 и 3'UTR_AAV2, и включает киРНК дуплексы с химическими составами с фтором, без фтора, фтор+GNA. Из ORF-2, таргетирующих киРНК дуплексы, оцененных в скрининге *in vivo,* показанном в Таблице 11, 3 достигли ≥80% нокдауна SCN9A, 4 достигли ≥30% нокдауна SCN9A и 5 достигли ≥20% нокдауна SCN9A. Из дуплексов киРНК 3'UTR_AAV1 (положения 6266-7998), оцененных в этом скрининге, показанном в таблице 11, 2 достигли ≥20% нокдауна SCN9A. Из дуплексов киРНК 3'UTR_AAV2 (положения 7999-9750), оцененных в этом скрининге, показанном в таблице 11, 2 достигли ≥60% нокдауна SCN9A, и 5 достигли ≥30% нокдауна SCN9A.

Таблица 11: Эффективность и продолжительность типовых ORF-2 и 3'UTR, таргетирующих киРНК SCN9A у мышей (*число после запятой в названии дуплекса

просто относится к серийному номеру партии)

AAV	Обработка*	Химия	% сообщений, оставшихся на 14 день после лечения	Ст. откл.
HsSCN9A_ORF2rp	PBS	н/д	100,00	13,04
	Наивные (только AAV)		96,31	19,26
	AD-796825.1	Фтор	12,49	2,90
	AD-961207.1	Без фтора	71,01	17,81
	AD-961208.1	Без фтора	66,66	10,33
	AD-797564.2	Фтор	13,59	5,19
	AD-797565.2	Фтор	12,26	1,86
3'UTR_AAV1	PBS	н/д	100,00	21,53
	Наивные (только AAV)		117,95	19,80
	AD-800819.1	Фтор	79,02	5,13
	AD-1010693.1	Без фтора	70,89	9,77
3'UTR_AAV2	PBS	н/д	100,00	28,24
	Наивные (только AAV)		114,62	35,06
	AD-802503.1	Фтор	50,95	7,80
	AD-802552.1	Фтор	31,59	5,19
	AD-1002101.1	Фтор+GNA	55,04	23,31
	AD-802625.2	Фтор	47,78	4,47
	AD-802853.2	Фтор	35,44	5,41

В таблице 12 (дуплексы киРНК соответствуют последовательностям киРНК в таблицах 4A, 5A и 6A) показаны результаты скрининга *in vivo* киРНК дуплексов, таргетирующих 3'UTR AAV2 (положения 7999-9750), и она включает дуплексы киРНК с альтернативным химическим составом. Из дуплексов киРНК, таргетирующих 3'UTR_AAV2 (положения 7999-9750), оцененных в скрининге *in vivo,* показанном в таблице 12, 1 достиг ≥80% нокдауна SCN9A, 4 достигли ≥60% нокдауна SCN9A, 6 достигли ≥30% нокдауна SCN9A и 7 достигли ≥20% нокдауна SCN9A.

Таблица 12. Эффективность и продолжительность типовых киРНК SCN9A, таргетирующих дистальный 3'UTR (положения 7999-9750) у мышей (*число после десятичной точки в названии дуплекса просто относится к серийному номеру партии)

Обработка*	Химия	% сообщений, оставшихся на 14 день после лечения	Ст. откл.
PBS	н/д	100,00	9,16

Только AAV		109,27	7,75
AD-64228.39 (TTR контроль)	(AAV контроль) Фтор	64,03	9,62
AD-802471.2	N6-C16+VP+Фтор	28,30	3,24
AD-961342.2	N6-C16+VP+без фтора	42,46	6,81
AD-961334.2	N6-C16+VP+без фтора	29,65	2,41
AD-1010697.2	N6-C16+VP+без фтора	84,05	13,41
AD-1010698.2	N6-C16+VP+без фтора	72,76	10,07
AD-802123.2	N6-C16+VP+Фтор	36,01	1,91
AD-801647.2	N6-C16+VP+Фтор	10,26	0,94
AD-961163.2	N6-C16+VP+Фтор+GNA	61,24	15,34

Таблица 19 и **ФИГ. 2** (дуплексы киРНК соответствуют последовательностям киРНК в таблице 18 и на **ФИГ. 1A-1C)** демонстрируют результаты скрининга *in vivo* на наличие дуплексов, таргетирующих ORF-1, с химическим составом, описанным в таблице 18 и показанным на **ФИГ. 1A-1C.** Из дуплексов, таргетирующих ORF-1, оцененных в скрининге *in vivo,* показанном в таблице 19, 1 достиг ≥80% нокдауна SCN9A, 8 достигли ≥70% нокдауна SCN9A, 13 достигли ≥60% нокдауна SCN9A, 14 достигли ≥50% нокдауна SCN9A и 15 достигли ≥30% нокдауна SCN9A. Результаты, суммированные в Таблице 19, также демонстрируют, что некоторые модификации были переносимы *in vivo* с аналогичной или улучшенной активностью по сравнению с исходными дуплексами.

Таблица 19. Эффективность типовых дуплексов киРНК SCN9A у мышей. В этой таблице столбец «Название дуплекса» содержит числовую часть названия дуплекса без суффикса (например, число после запятой, которое может быть включено в название дуплекса). Суффикс просто относится к серийному номеру партии. Суффикс может быть опущен в названии дуплекса без изменения химической структуры. Например, дуплекс AD-795305 в таблице 19 относится к тому же дуплексу, что и AD-795305.2 в таблице 18.

Название дуплекса	**14 день после лечения**	
(вводится в дозе 3 мг/кг)	**% оставшихся сообщений SCN9A**	**Ст. откл.**
PBS	100,00	4,16
AD-795305 (исходный)	31,56	2,46
AD-1251249	23,56	3,45
AD-1251251	19,56	1,28
AD-1010663 (исходный)	34,01	4,55
AD-1251301	64,01	6,65
AD-961179 (исходный)	35,99	21,51
AD-1251317	36,50	6,98

Название дуплекса (вводится в дозе 3 мг/кг)	14 день после лечения	
	% оставшихся сообщений SCN9A	Ст. откл.
AD-1251318	23,35	2,38
AD-1251323	33,32	5,62
AD-1251325	27,82	2,14
AD-795634 (исходный)	25,39	5,54
AD-1251363	20,81	6,51
AD-1251364	26,37	6,88
AD-1251373	41,23	5,94
AD-1251385	29,05	12,32
AD-1251391	86,58	13,78

После тестирования *in vitro* в Примере 3 и результатов в Таблице 17 выбирают подмножество дуплексов и делят две группы: скрининг 1, который включает AD-1010663.3, AD-1251301.1, AD-1251249.1, AD-1251251.1, AD-795305.3, AD-1251363.1, AD-1251364.1, AD-1251373.1, AD-795634.4, AD-1251385.1, AD-1251391.1, AD-1251317.1, AD-1251318.1, AD-1251323.1, AD-1251325.1 и AD-961179.3, скрининг 2, который включает AD-1251492.1, AD-1251279.1, AD-961334.3, AD-1251284.1, AD-1251334.1, AD-1251377.1, AD-1251398.1, AD-1251399.1, AD-1251274.2, AD-961188.3, AD-1251411.1, AD-1251419.1, AD-796825, AD-1251428.1, AD-797564.4 и AD-1251434.1. График доли сообщений SCN9A, оставшихся после тестирования этих дуплексов при 0,1 нМ (**ФИГ. 4A)**, 1 нМ (**ФИГ. 4B)** и 10 нМ (**ФИГ. 4C)** строят в зависимости от положения смысловой цепи тестируемого дуплекса в мРНК-мишени SCN9A. Из этих графиков выбирают ряд дуплексов для исследования *in vivo,* которые показаны в таблице 20 и на **ФИГ. 3A-3D.**

Таблица 21 и **ФИГ. 5** (дуплексы киРНК соответствуют последовательностям киРНК в таблице 20 и на **ФИГ. 3A-3D)** демонстрируют результаты скрининга *in vivo* дуплексов, таргетирующих область 2 3'-UTR из SCN9A (HsSCN9A_3UTR2, например, положения 7999-9750), ORF-1 из SCN9A (HsSCN9A_ORF1rp, например, положения 299-2441) и ORF2 из SCN9A (HsSCN9A_ORF2rp, например, положения 2392-4345) с химическим составом, описанным в таблице 20 и показанным на **ФИГ. 3A-3D.** Из типовых дуплексов, исследованных в скрининге *in vivo,* показанном в таблице 20, 4 достигли ≥ 80% нокдауна SCN9A, 11 достигли ≥70% нокдауна SCN9A, 13 достигли ≥50% нокдауна SCN9A, 14 достигли ≥30% нокдауна SCN9A, 15 достигли ≥20% нокдауна SCN9A и 16 достигли ≥10% нокдауна SCN9A. Результаты, суммированные в Таблице 19, также демонстрируют, что некоторые модификации были переносимы *in vivo* с аналогичной эффективностью по сравнению с исходными дуплексами.

Таблица 21. Эффективность типовых дуплексов киРНК SCN9A у мышей. В этой таблице, типовые исследованные дуплексы соответствуют тем, которые суммированы в таблице 20 и на фиг. 3A-3D. Предыдущие исходные данные соответствуют дуплексам,

протестированным с данными, обобщенными в таблицах 10-12. Столбец «Название исходного дуплекса» содержит числовую часть названия дуплекса без суффикса (например, число после запятой, которое может быть включено в название дуплекса). Суффикс просто относится к серийному номеру партии. Суффикс может быть опущен в названии дуплекса без изменения химической структуры. Например, дуплекс AD-802471 в таблице 21 относится к тому же дуплексу, что и AD-802471.2 в таблице 12.

AAV	**Примеры исследованных дуплексов**			**Предыдущие исходные данные (см. таблицы 10-12)**		
	Название дуплекса (вводится в дозе 3 мг/кг)	**14 день после лечения**		**Название родительского дуплекса**	**14 день после лечения**	
		% оставшихся сообщений SCN9A	**Ст. откл.**		**% оставшихся сообщений SCN9A**	**Ст. откл.**
3UTR2	PBS	100,00	17,39			
	AD-1251492.2*	19,42	13,58	AD-802471	28,30	3,24
	AD-961334.2 (исходный)	17,15	1,96	AD-961334 (сам)	29,65	2,41
	AD-1251279.2	13,34	3,34	AD-961334	29,65	2,41
ORF1rp	PBS	100,00	29,22			
	AD-1251284.2*	14,43	2,84	AD-1010661	41,08	6,19
	AD-1251334.2*	65,74	28,11	AD-795366	29,15	4,74
	AD-1251377.2*	28,53	17,61	AD-795634	20,80	6,50
	AD-1251398.2*	81,26	6,35	AD-795913	26,74	5,61
	AD-1251399.2*	75,63	37,43	AD-795913	26,74	5,61
	AD-961188.2 (исходный)	44,91	20,18	AD-961188 (сам)	38,51	0,36
	AD-1251274.2	27,38	2,23	AD-961188	38,51	0,36
ORF2rp	PBS	100,00	21,48			
	AD-796825.2 (исходный)	20,38	2,13	AD-796825 (сам)	12,49	2,90
	AD-1251411.2	24,57	5,44	AD-796825	12,49	2,90
	AD-1251419.2	28,49	4,48	AD-796825	12,49	2,90
	AD-797564.3 (исходный)	22,90	5,49	AD-797564 (сам)	13,59	5,19

	AD-1251428.2	43,00	7,98	AD-797564	13,59	5,19
	AD-1251434.2	26,85	10,83	AD-797564	13,59	5,19
* исходные не подвергали скринингу в этом исследовании						

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Агент двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии натриевого канала потенциалозависимой альфа-субъединицы типа IX (SCN9A), отличающийся тем, что агент дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующую двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов, с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, из одной из антисмысловых последовательностей, перечисленных в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18, и 20, и где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую, по меньшей мере, 15 смежных нуклеотидов с 0, 1, 2 или 3 ошибочными спариваниями, из смысловой последовательности, указанной в любой из таблиц 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B., 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 и 20, которая соответствует антисмысловой последовательности.

2. Агент дцРНК по п.1, отличающийся тем, что часть смысловой цепи представляет собой часть в пределах нуклеотидов 581-601, 760-780 или 8498-8518 SEQ ID NO: 4001.

3. Агент дцРНК по п.1 или 2, отличающийся тем, что часть смысловой цепи представляет собой часть смысловой цепи дуплекса, выбранного из AD-1251284 (UGUCGAGUACACUUUUACUGA (SEQ ID NO:4827)), AD-961334 (CAACACAATUTCUUCUUAGCA (SEQ ID NO: 5026) или AD-1251325 (AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA (SEQ ID NO: 4822)).

4. Агент дцРНК по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что часть смысловой цепи представляет собой смысловую цепь, выбранную из смысловых цепей AD-1251284 (UGUCGAGUACACUUUUACUGA (SEQ ID NO:4827)), AD-961334 (CAACACAATUTCUUCUUAGCA). (SEQ ID NO: 5026) или AD-1251325 (AAAACAAUCUUCCGUUUCAAA (SEQ ID NO: 4822)).

5. ДцРНК по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что часть антисмысловой цепи представляет собой часть антисмысловой цепи из дуплекса, выбранного из AD-1251284 (UCAGTAAAAGUACTCGACAUU (SEQ ID NO: 5093)), AD-961334 (UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU (SEQ ID NO: 5292) или AD-1251325 (UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC (SEQ ID NO: 5088)).

6. ДцРНК по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что часть антисмысловой цепи представляет собой антисмысловую цепь, выбранную из антисмысловых цепей AD-1251284 (UCAGTAAAAGUACTCGACAUU (SEQ ID NO: 5093)), AD-961334 (UGCUAAGAAGAAATUGUGUUGUU (SEQ ID NO: 5292) или AD-1251325 (UUUGAAACGGAAGAUUGUUUUCC (SEQ ID NO: 5088)).

7. ДцРНК по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что смысловая цепь и антисмысловая цепь содержат нуклеотидные последовательности спаренной смысловой цепи и антисмысловой цепи дуплекса, выбранного из AD-1251284 (SEQ ID NO: 4827 и 5093), AD-961334 (SEQ ID NO: 5026 и 5292) или AD-1251325 (SEQ ID NO: 4822 и 5088).

8. Агент дцРНК по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что антисмысловая цепь

содержит нуклеотидную последовательность антисмысловой последовательности, представленную в таблице 16, и смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность смысловой последовательности, представленную в таблице 16, которая соответствует антисмысловой последовательности.

9. Агент дцРНК по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что агент дцРНК представляет собой AD-1251284, AD-961334, AD-1251325, AD-1331352, AD-1209344 или AD-1331350.

10. Агент дцРНК по любому из пп.1-9, где по меньшей мере, одна из смысловой цепи и антисмысловой цепи конъюгирована с одной или несколькими липофильными группами.

11. Агент дцРНК по п.10, где липофильная группа конъюгирована через линкер или носитель.

12. Агент дцРНК по п.10 или 11, отличающийся тем, что одна или несколько липофильных групп конъюгированы с одним или несколькими внутренними положениями, по меньшей мере, на одной цепи.

13. Агент дцРНК по п.12, отличающийся тем, что одна или несколько липофильных групп конъюгированы с одним или несколькими внутренними положениями, по меньшей мере, на одной цепи через линкер или носитель.

14. Агент дцРНК по любому из пп.10-13, отличающийся тем, что липофильная группа представляет собой алифатическое, алициклическое или полиалициклическое соединение.

15. Агент дцРНК по п.14, отличающийся тем, что липофильная группа содержит насыщенную или ненасыщенную С16 углеводородную цепь.

16. Агент дцРНК по любому из пп.10-15, отличающийся тем, что липофильная группа конъюгирована через носитель, который заменяет один или несколько нуклеотидов во внутреннем(их) положении(ях) или двухцепочечной области.

17. Агент дцРНК по любому из пп.10-15, отличающийся тем, что липофильная группа конъюгирована с двухцепочечным агентом иРНК через линкер, содержащий простой эфир, тиоэфир, мочевину, карбонат, амин, амид, малеимид-тиоэфир, дисульфид, фосфодиэфир, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции или карбамат.

18. Двухцепочечный иРНК-агент по любому из пп.10-16, отличающийся тем, что липофильная группа конъюгирована с нуклеооснованием, сахарной группой или межнуклеозидной связью.

19. Агент дцРНК по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что агент дцРНК содержит, по меньшей мере, один модифицированный нуклеотид.

20. Агент дцРНК по п.19, отличающийся тем, что не более пяти нуклеотидов смысловой цепи и не более пяти нуклеотидов антисмысловой цепи являются не модифицированными нуклеотидами.

21. Агент дцРНК по п.19, отличающийся тем, что все нуклеотиды смысловой цепи и все нуклеотиды антисмысловой цепи содержат модификацию.

22. Агент дцРНК по любому из пп.19-21, отличающийся тем, что, по меньшей мере,

один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 3'-концевого дезокситимидинового (dT) нуклеотида, 2'-О-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, закрытого нуклеотида, открытого 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'-метоксиэтил-модифицированного нуклеотида, 2'-О-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинонуклеотида, фосфорамидата, не существующего в природе основания, содержащего нуклеотид, нуклеотида, модифицированного тетрагидропираном, нуклеотида, модифицированного 1,5-ангидрогекситолом, нуклеотида, модифицированного циклогексенилом, нуклеотида, содержащего фосфоротиоатную группу, нуклеотида, содержащего метилфосфонатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-фосфат, нуклеотида, содержащего миметик 5'-фосфата, нуклеотида, модифицированного гликолем, и нуклеотида, модифицированного 2-О-(N-метилацетамидом); и их комбинаций.

23. Агент дцРНК по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна цепь содержит липкий 3'-конец, по меньшей мере, из 2 нуклеотидов.

24. Агент дцРНК по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что длина двухцепочечной области составляет 15-30 пар нуклеотидов.

25. Агент дцРНК по п.24, отличающийся тем, что длина двухцепочечной области составляет 17-23 пары нуклеотидов.

26. Агент дцРНК по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что каждая цепь имеет 19-30 нуклеотидов.

27. Агент дцРНК по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что агент содержит, по меньшей мере, одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь.

28. Агент дцРНК по любому из пп.10-27, дополнительно содержащий таргетирующий лиганд, *например,* лиганд, таргетирующий ткань ЦНС.

29. Агент дцРНК по п.28, отличающийся тем, что лиганд-мишень представляет собой лиганд, который таргетирует ткань ЦНС.

30. Агент дцРНК по п.29, отличающийся тем, что ткань ЦНС представляет собой ткань головного мозга или ткань позвоночника.

31. Агент дцРНК по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащий фосфат или миметик фосфата на 5'-конце антисмысловой цепи.

32. Агент дцРНК по п.31, отличающийся тем, что миметик фосфата представляет собой 5'-винилфосфонат (VP).

33. ДцРНК по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что:

(i) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 4029, и антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 4295;

(ii) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 4228, и антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 4494;

(iii) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5339, и антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5355;

(iv) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5800, и антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5801;

(v) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5526, и антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5681; или

(vi) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5542, и антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации SEQ ID NO: 5697.

34. Клетка, содержащая агент дцРНК по любому из пп.1-33.

35. Фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии SCN9A, содержащая агент дцРНК по любому из пп.1-33.

36. Способ ингибирования экспрессии SCN9A в клетке, включающий:

(a) контакт клетки с агентом дцРНК по любому из пп. 1-33 или фармацевтической композицией по п. 35; и

(b) сохранение клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для снижения уровней мРНК SCN9A, белка SCN9A или как мРНК, так и белка SCN9A, тем самым ингибируя экспрессию SCN9A в клетке.

37. Способ по п.36, отличающийся тем, что клетка находится внутри субъекта.

38. Способ по п.37, отличающийся тем, что субъектом является человек.

39. Способ по п.38, отличающийся тем, что у субъекта диагностировано SCN9A-ассоциированное нарушение, *например,* боль, например, хроническая боль, например, воспалительная боль, невропатическая боль, гиперчувствительность к боли, гипочувствительность к боли, первичная эритромелалгия (PE), пароксизмальное экстремальное болевое нарушение (PEPD), невропатия мелких волокон (SFN), невралгия тройничного нерва (TN) и боль, связанная, например, с раком, артритом, диабетом, травматическими повреждениями и вирусными инфекциями.

40. Способ лечения субъекта, имеющего или диагностированного как имеющий SCN9A-ассоциированное нарушение, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества агента дцРНК по любому из пп. 1-33 или фармацевтической композиции по п. 35, тем самым вылечивая нарушение.

41. Способ по п.40, отличающийся тем, что SCN9A-ассоциированное нарушение, представляет собой боль, например, хроническую боль.

42. Способ по п.40, отличающийся тем, что SCN9A-ассоциированное нарушение,

представляет собой хроническую боль.

43. Способ по п.41 или 42, отличающийся тем, что хроническая боль связана с одним или несколькими нарушениями из группы, состоящей из повышенной чувствительности к боли, гипочувствительности к боли, неспособности чувствовать боль, первичной эритромелалгии (ПЭ), пароксизмального экстремального болевого нарушения (PEPD), невропатии мелких волокон (SFN), невралгии тройничного нерва (TN) или боли, связанной с раком, артритом, диабетом, травматическим повреждением или вирусными инфекциями.

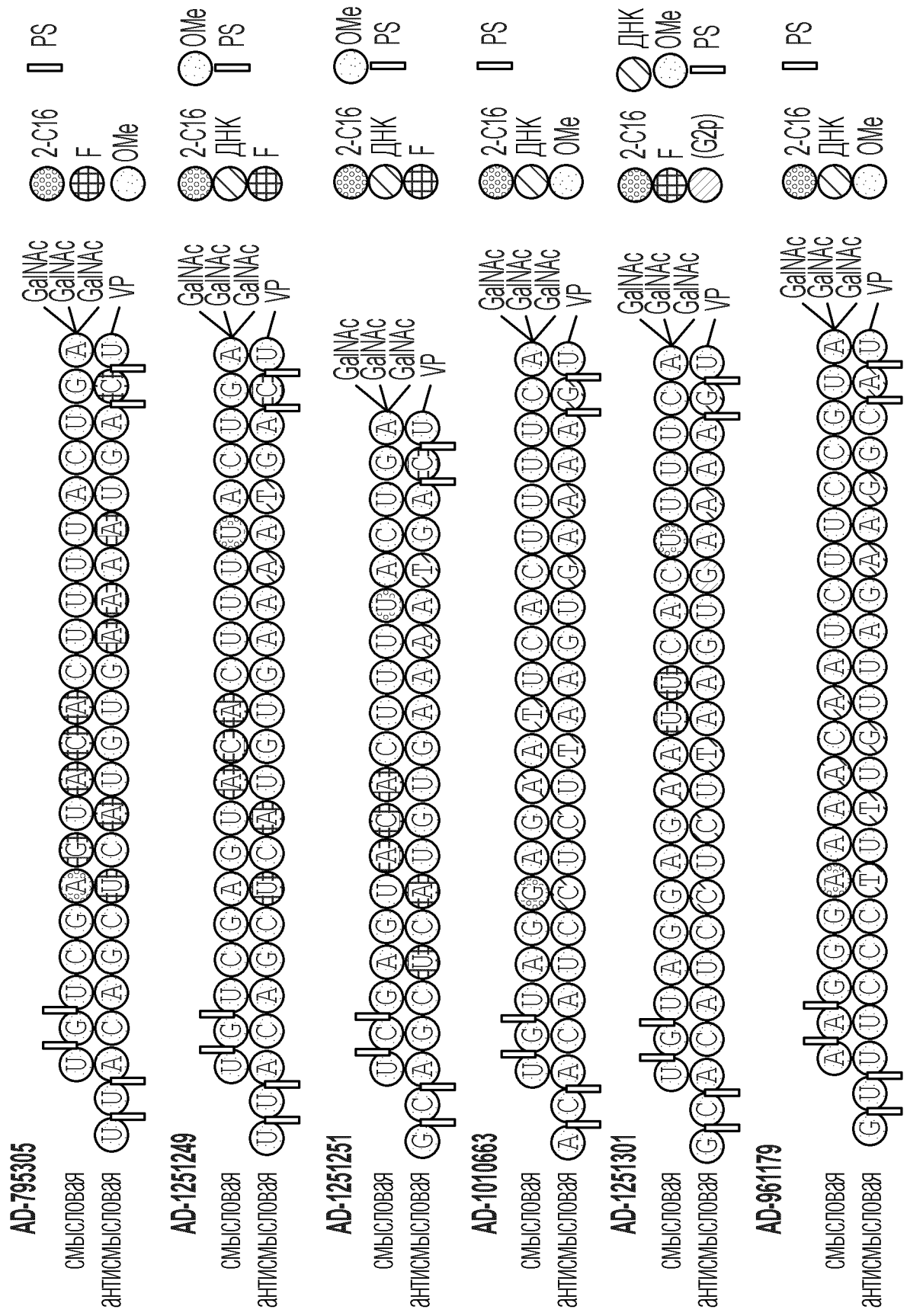
44. Способ по любому из пп. 40-43, отличающийся тем, что лечение включает улучшение, по меньшей мере, одного признака или симптома нарушения.

45. Способ по любому из пп. 40-44, отличающийся тем, что лечение включает (a) уменьшение боли; или (b) ингибирование или снижение экспрессии или активности SCN9A.

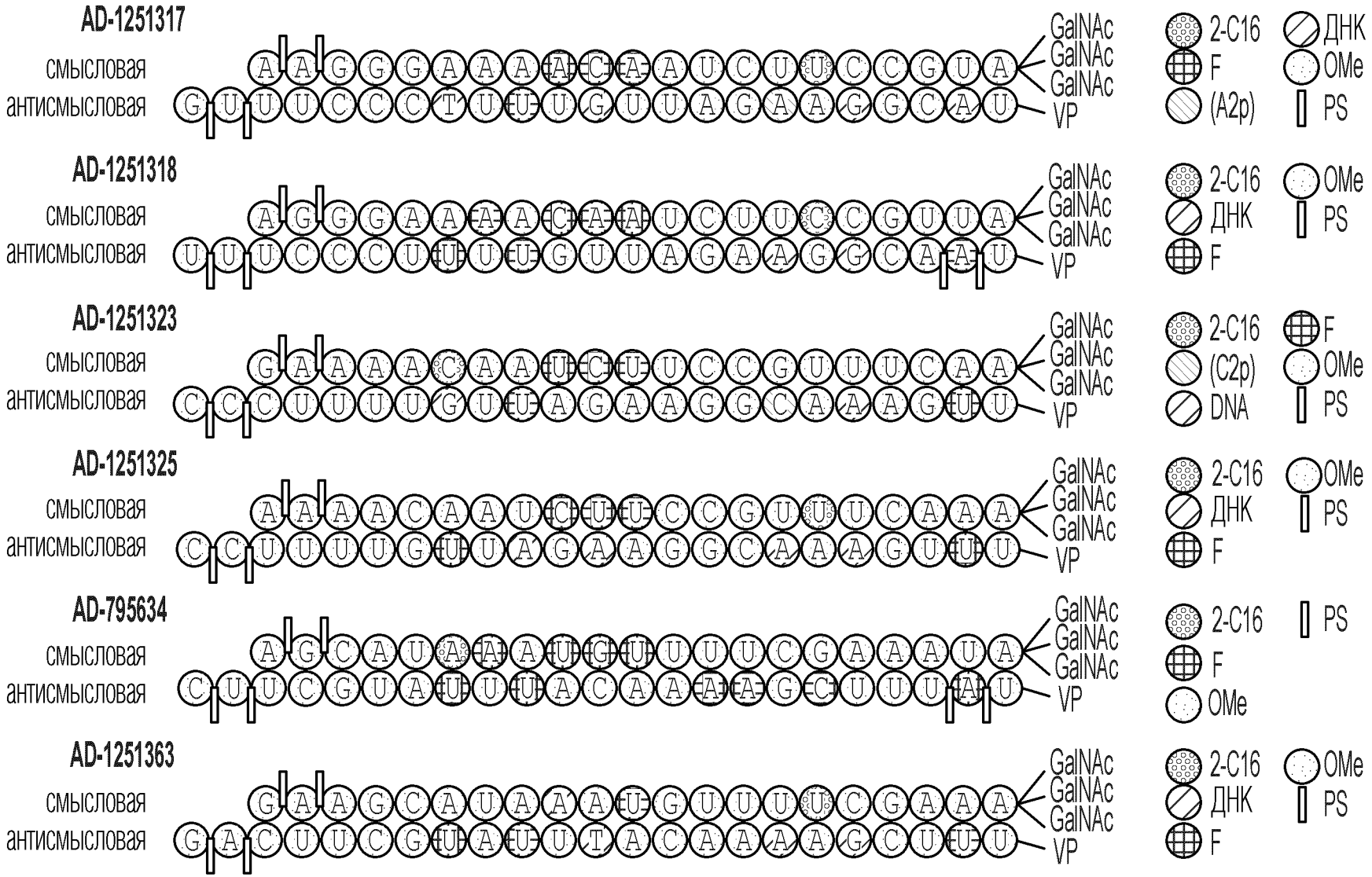
46. Способ по любому из пп.37-45, отличающийся тем, что агент дцРНК вводят субъекту интракраниально или интратекально.

47. Способ по п.44, отличающийся тем, что агент дцРНК вводят субъекту интратекально, внутрижелудочково или интрацеребрально.

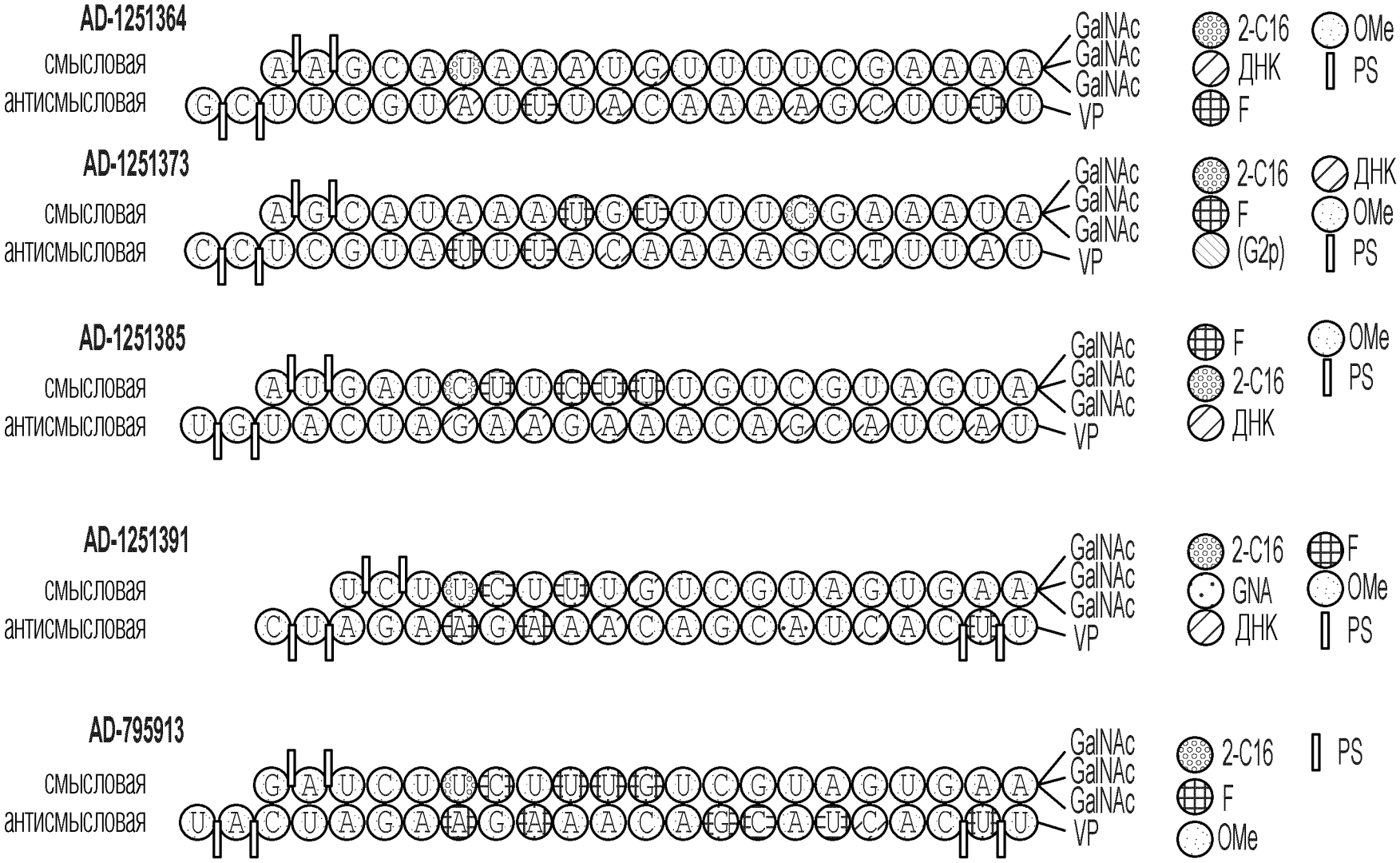
48. Способ по любому из пп. 37-47, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного агента или терапии, подходящей для лечения или профилактики SCN9A-ассоциированного нарушения (*например,* нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAID), ацетаминофена, опиоидов или кортикостероидов, иглоукалывания, лечебного массажа, стимуляции спинномозговых ганглиев, стимуляции спинного мозга или местных обезболивающих).


AD-795305
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
AD-1251249
AD-1251251
AD-1010663
AD-1251301
AD-961179
2-C16
F
OMe
PS
ДНК
(G2p)

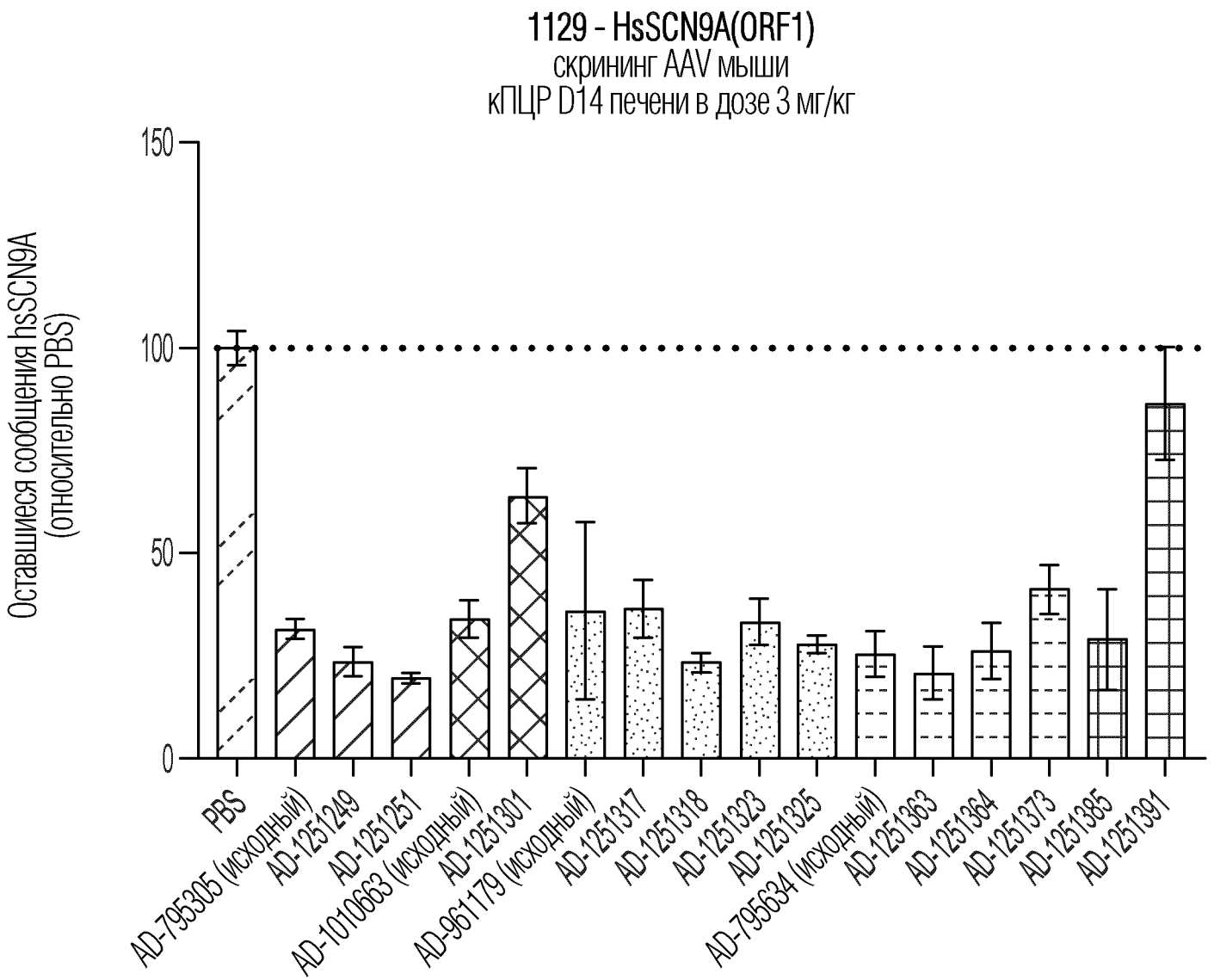
ФИГ. 1А


AD-1251317
смысловая
антисмысловая
AD-1251318
AD-1251323
AD-1251325
AD-795634
AD-1251363
GalNAc
VP
2-C16
F
(A2p)
ДНК
OMe
PS
(C2p)
DNA

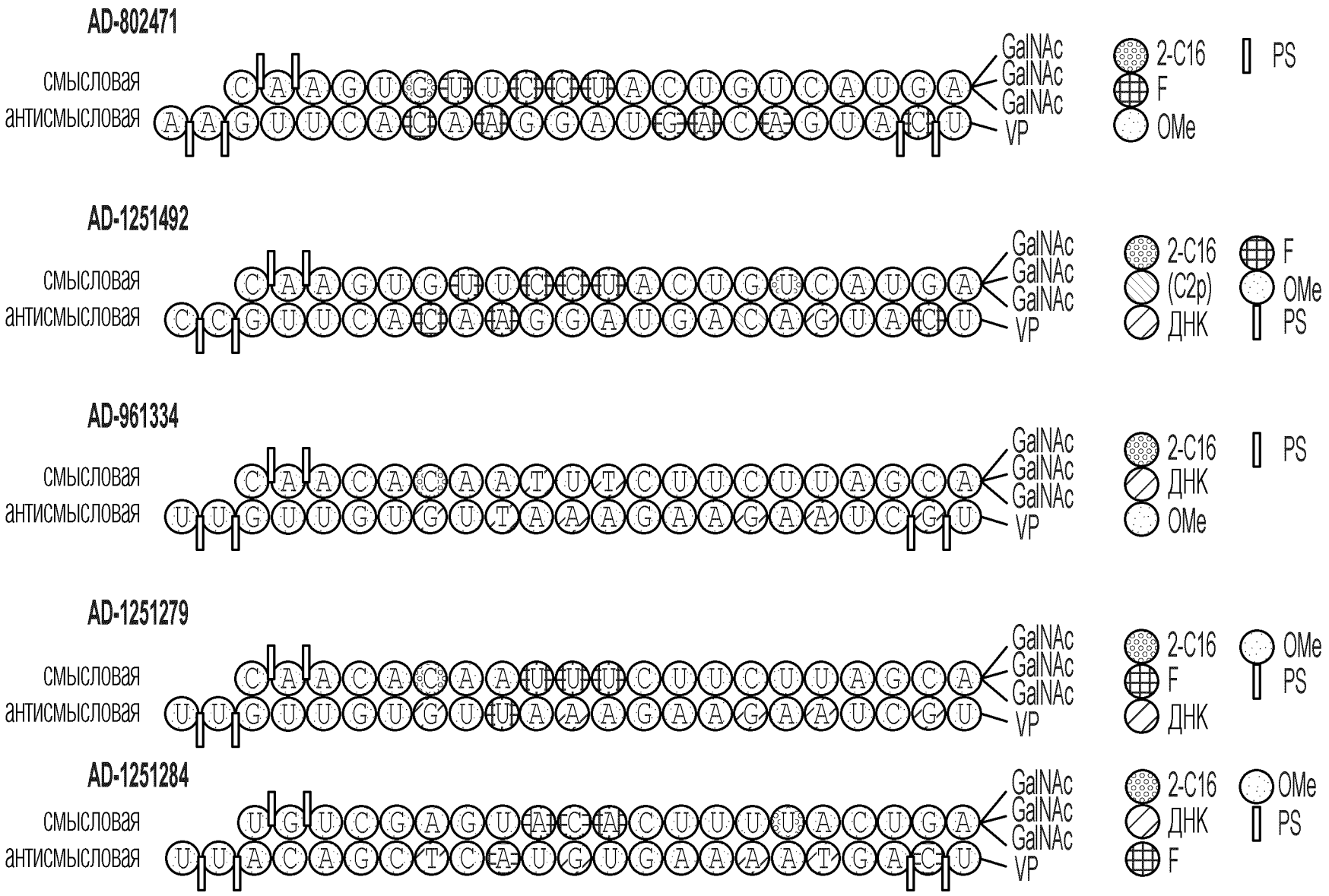
ФИГ. 1B


AD-1251364
смысловая
антисмысловая
AAGCAUAAAUGUUUUCGAAAA
GCUUCGUAUUUACAAAAAGCUUUU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
ДНК
F
OMe
PS
AD-1251373
смысловая
антисмысловая
AGCAUAAAUGUUUCGAAAUA
CCUCGUAUUUACAAAAGCUUAU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
(G2p)
ДНК
OMe
PS
AD-1251385
смысловая
антисмысловая
AUGAUCUUCUUGUCGUAGUA
UGUACUAGAAGAAACAGCAUCAU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
F
2-C16
ДНК
OMe
PS
AD-1251391
смысловая
антисмысловая
UCUUCUUGUCGUAGUGAA
CUAGAAGAACAGCAUCACUU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
GNA
ДНК
F
OMe
PS
AD-795913
смысловая
антисмысловая
GAUCUUCUUGUCGUAGUGAA
UACUAGAAGAACAGCAUCACUU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
OMe
PS

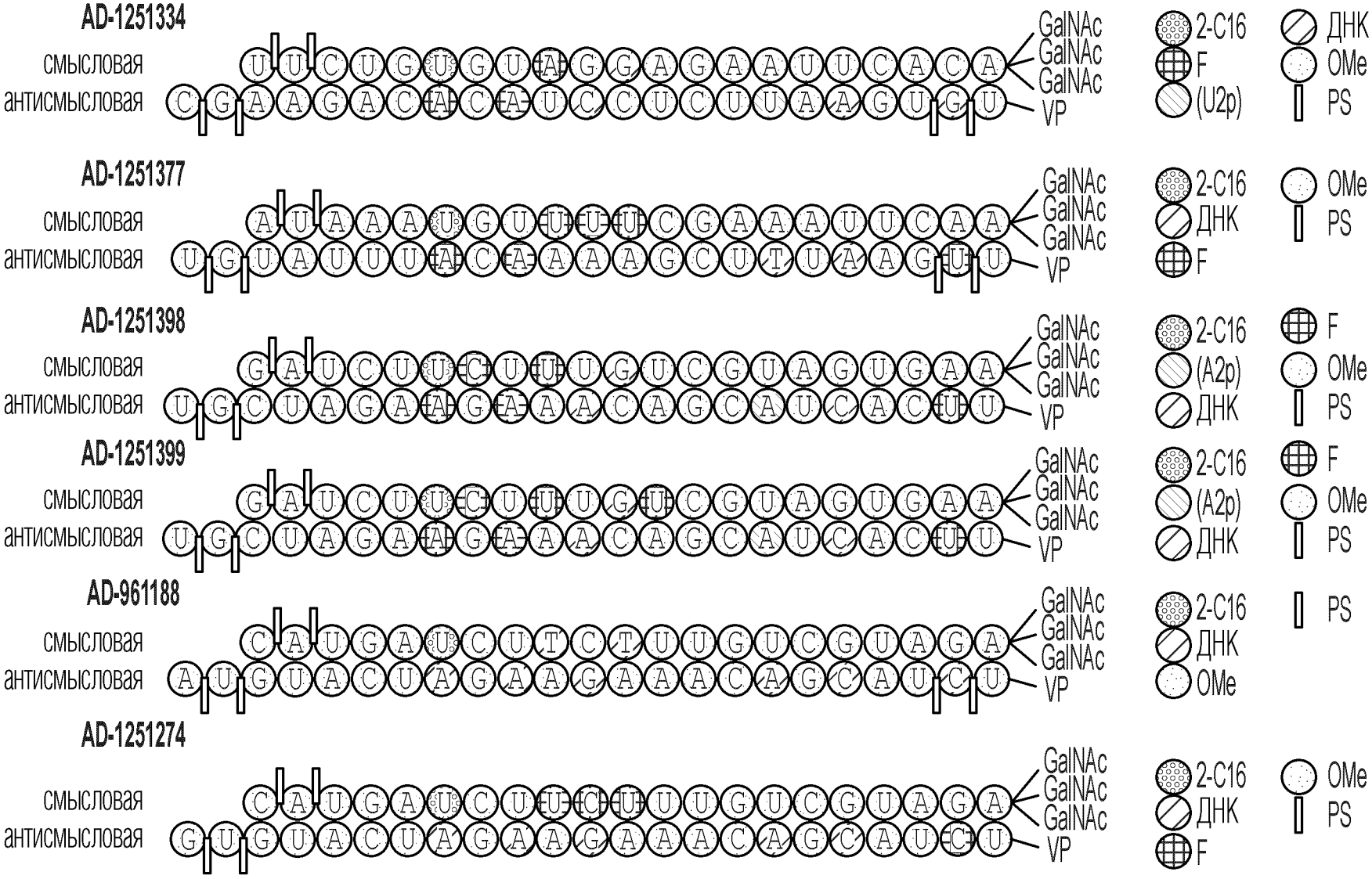
ФИГ. 1С


1129 - HsSCN9A(ORF1)
скрининг AAV мыши
кПЦР D14 печени в дозе 3 мг/кг
Оставшиеся сообщения hsSCN9A
(относительно PBS)
150
100
50
0
PBS
AD-795305 (исходный)
AD-1251249
AD-1251251
AD-1010663 (исходный)
AD-1251301
AD-961179 (исходный)
AD-1251317
AD-1251318
AD-1251323
AD-1251325
AD-795634 (исходный)
AD-1251363
AD-1251364
AD-1251373
AD-1251385
AD-1251391

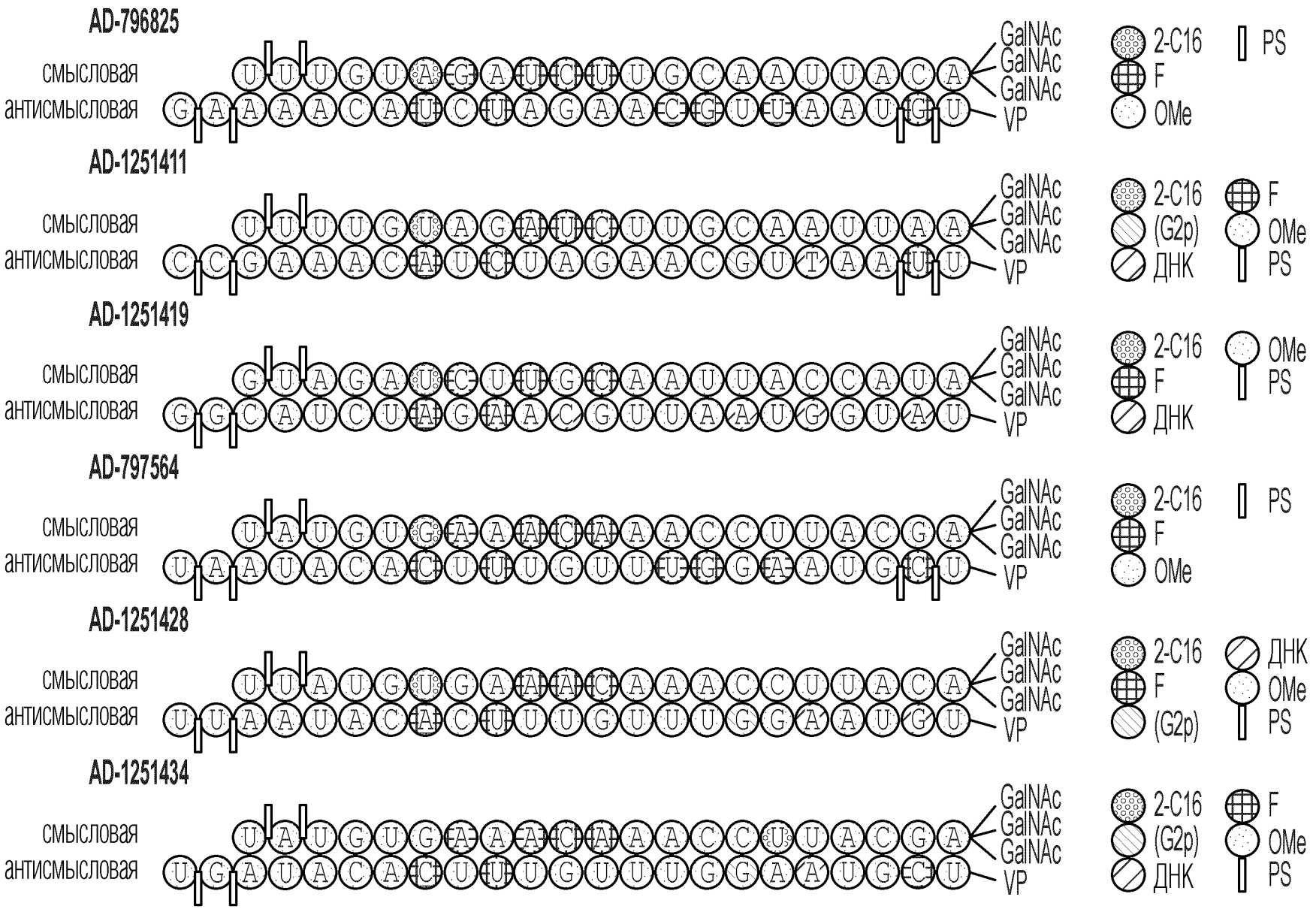
ФИГ. 2


AD-802471
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
OMe
PS
AD-1251492
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
(C2p)
ДНК
F
OMe
PS
AD-961334
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
ДНК
OMe
PS
AD-1251279
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
ДНК
OMe
PS
AD-1251284
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
ДНК
F
OMe
PS

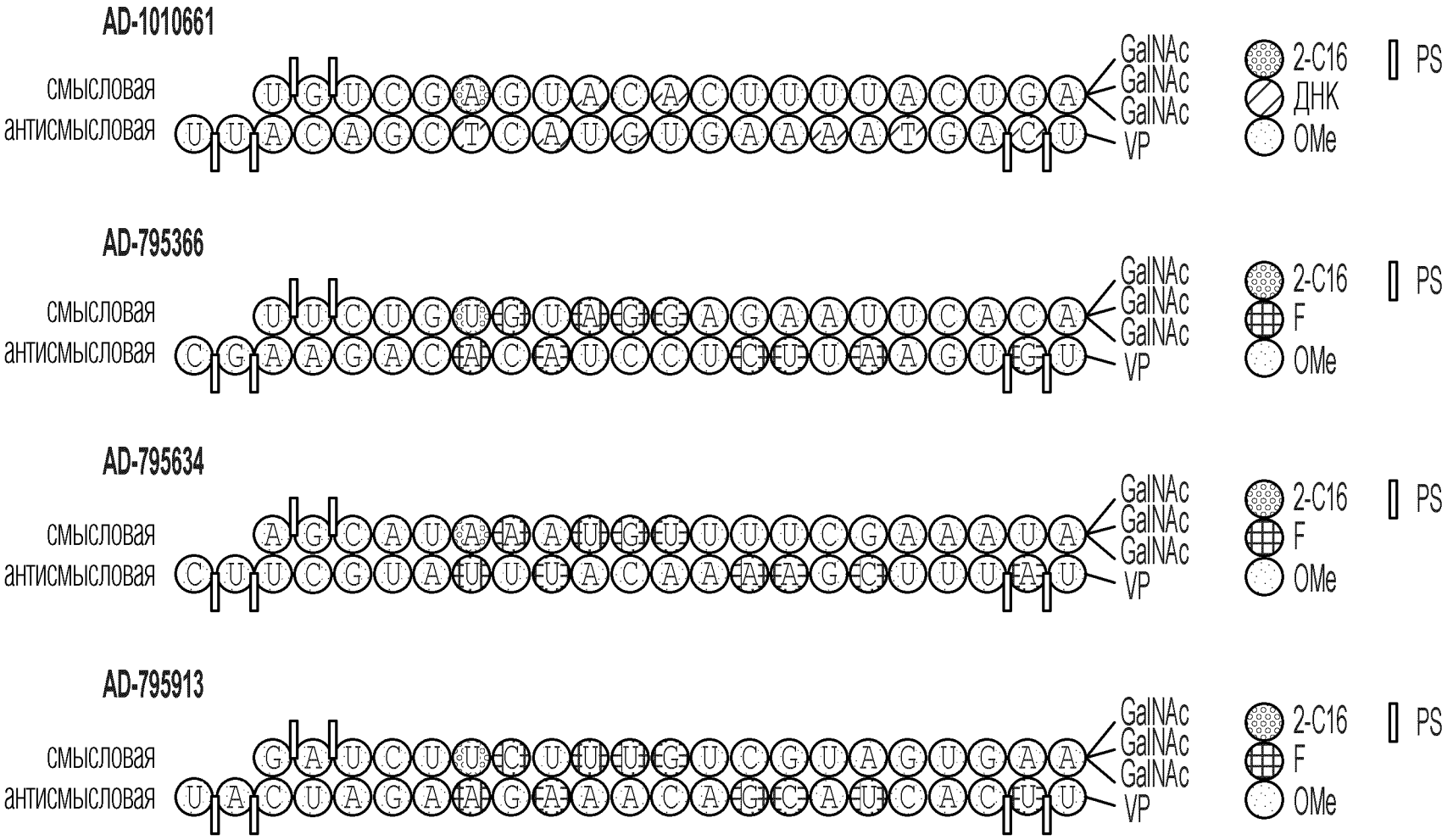
ФИГ. 3А


AD-1251334
смысловая
антисмысловая
AD-1251377
смысловая
антисмысловая
AD-1251398
смысловая
антисмысловая
AD-1251399
смысловая
антисмысловая
AD-961188
смысловая
антисмысловая
AD-1251274
смысловая
антисмысловая
GalNAc
VP
2-C16
F
(U2p)
ДНК
OMe
PS
(A2p)

ФИГ. 3B


AD-796825
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
OMe
PS
AD-1251411
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
(G2p)
ДНК
F
OMe
PS
AD-1251419
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
ДНК
OMe
PS
AD-797564
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
OMe
PS
AD-1251428
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
(G2p)
ДНК
OMe
PS
AD-1251434
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
(G2p)
ДНК
F
OMe
PS

ФИГ. 3С

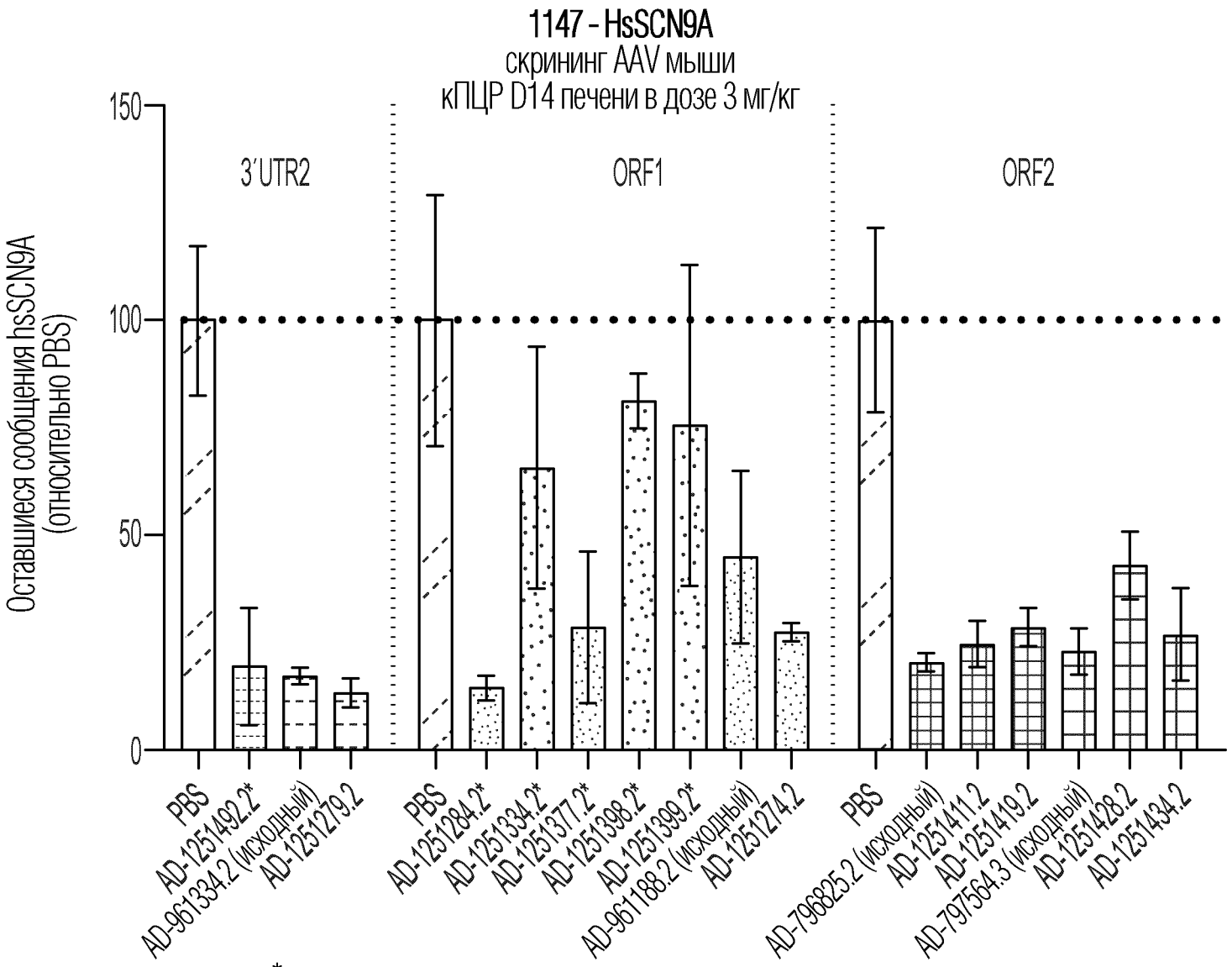

AD-1010661
смысловая
антисмысловая
UGUCGAGUACACUUUUACUGA
UUACAGCTCAUGUGAAAATGACU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
ДНК
OMe
PS
AD-795366
смысловая
антисмысловая
UUCUGUGUAGGAGAAUUCACA
CGAAGACACACUCCUCUUAAGUGU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
OMe
PS
AD-795634
смысловая
антисмысловая
AGCAUAAAUGUUUCGAAAUA
CUUCGUAUUUACAAAAGCUUUAU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
OMe
PS
AD-795913
смысловая
антисмысловая
GAUCUUCUUUGUCGUAGUGAA
UACUAGAAGAAACAGCAUCACUU
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
F
OMe
PS

ФИГ. 3D

ФИГ. 4A

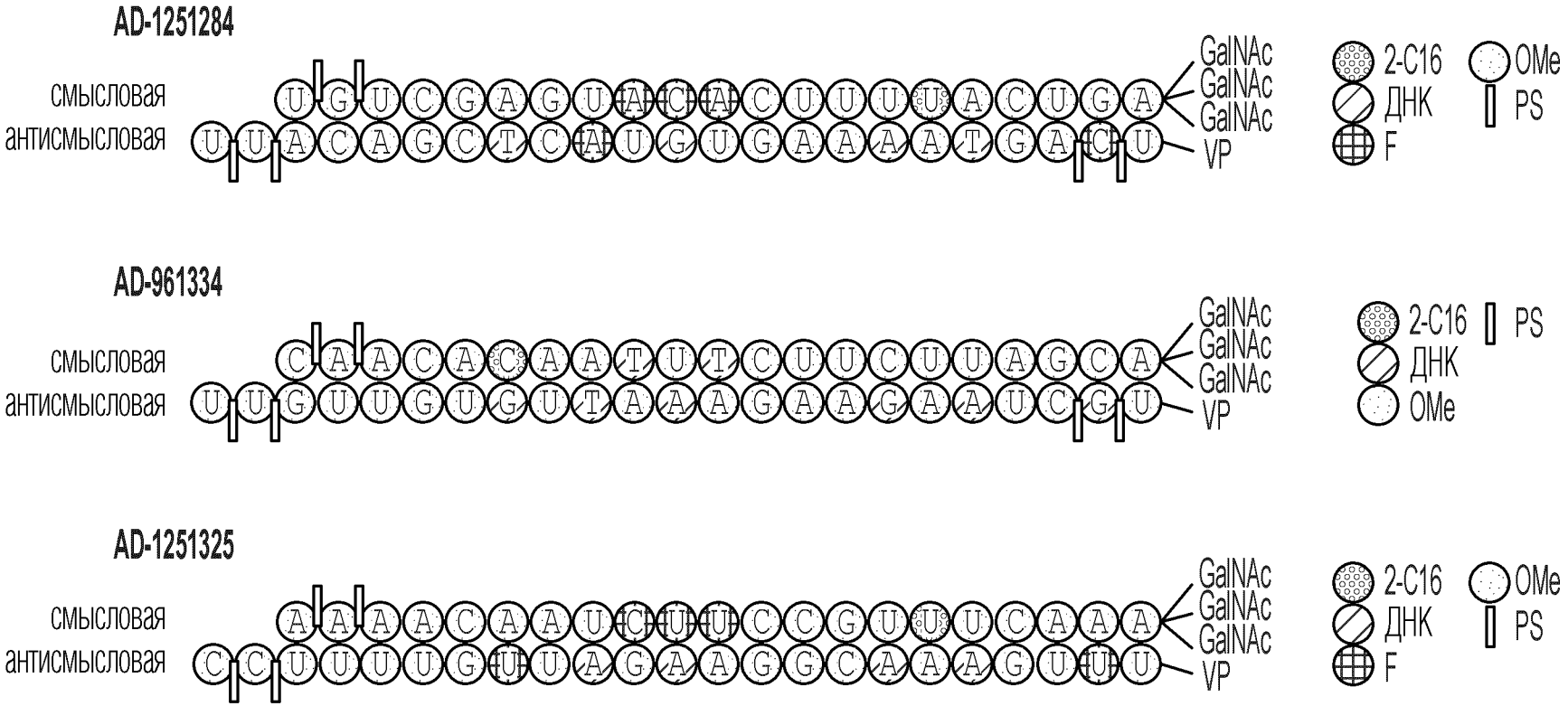
ФИГ. 4B

ФИГ. 4C

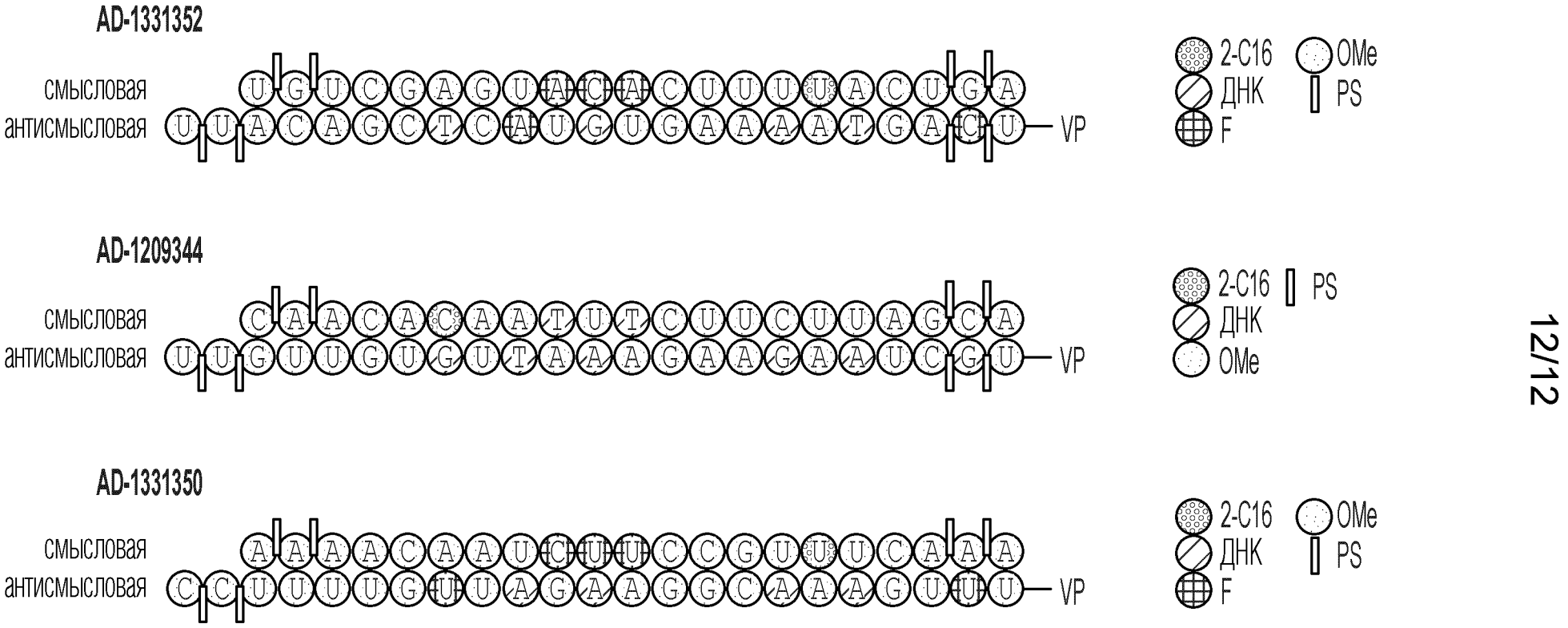


*означает исходные, не подвергнутые скринингу в этом исследовании

ФИГ. 5


AD-1251284
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
ДНК
F
OMe
PS
AD-961334
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
ДНК
OMe
PS
AD-1251325
смысловая
антисмысловая
GalNAc
GalNAc
GalNAc
VP
2-C16
ДНК
F
OMe
PS

ФИГ. 6А


AD-1331352
смысловая
антисмысловая
VP
2-C16
ДНК
F
OMe
PS
AD-1209344
смысловая
антисмысловая
VP
2-C16
ДНК
OMe
PS
AD-1331350
смысловая
антисмысловая
VP
2-C16
ДНК
F
OMe
PS

ФИГ. 6В

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
A2038-7235WO(ALN-308WO)		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2021/025956	6 April 2021 (06-04-2021)	7 April 2020 (07-04-2020)
Applicant		
ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      ☒ the international application in the language in which it was filed
      ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      ☐ as suggested by the applicant
      ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/025956

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/025956

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 3-48(all partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/025956

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/113
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/033027 A2 (MEDTRONIC, INC. [US]) 12 March 2009 (2009-03-12) the whole document -----	1,3-48

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 June 2021	02/09/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Macchia, Giovanni

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/025956

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009033027 A2	12-03-2009	US 2010273857 A1	28-10-2010
		WO 2009033027 A2	12-03-2009

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 3-48(all partially)

A double stranded ribonucleic acid (dsRNA) agent for inhibiting expression of sodium channel, voltage gated, tipe IX alpha subunit (SCN9A), wherein the dsRNA agent comprises a sense strand and an antisense strand forming a double stranded region, wherein the antisense strand comprises a nucleotide sequence comprising at least 15 contiguous nucleotides, with 0, 1, 2, or 3 mismatches, from the first antisense sequence listed in Table 2A, and wherein the sense strand comprises a nucleotide sequence comprising at least 15 contiguous nucleotides, with 0, 1, 2, or 3 mismatches, from the first sense sequence listed in Table 2A that corresponds to the antisense sequence.
dsRNA agents overlapping thereto, as from any one of Tables 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 and 20.
Cells, pharmaceutical compositions and methods related thereto.

2-50. claims: 1-48(partially)

as invention 1 but related to the second, third, ..., last dsRNA agent as from any one of Tables 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 6B, 13A, 13B, 14A, 14B, 15A, 15B, 16, 18 and 20.