(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202391036 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.01

(22) Дата подачи заявки
2021.09.29

(51) Int. Cl. ***A61P 25/28*** (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/7125 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ IRNA К SNCA И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ SNCA-АССОЦИИРОВАННЫХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

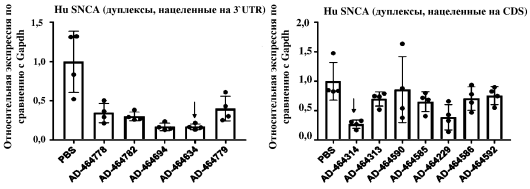
(31) **63/086,495**
(32) **2020.10.01**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/052580**
(87) **WO 2022/072447 2022.04.07**

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

(72) Изобретатель:
Саундарапандиан Мангала Минакши, Дан Лань Ти Хоанг, Мкининч Джеймс Д., Шлегель Марк К., Касторено Адам, Кайттанис Хараламбос (US)

(74) Представитель:
Кузнецова С.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к средствам и композициям на основе двухнитевой рибонуклеиновой кислоты (dsRNAi), нацеливающимся на ген SNCA, а также к способам ингибирования экспрессии гена SNCA и способам лечения субъектов, имеющих ассоциированное с SNCA нейродегенеративное заболевание или нарушение, например болезнь Паркинсона (PD), множественную системную атрофию, деменцию с тельцами Леви (LBD), среди других синуклеинопатий, с помощью таких средств и композиций на основе dsRNAi.



202391036 A1

202391036 A1

F0107032RU

КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ iRNA ДЛЯ SNCA И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ С SNCA НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка связана с предварительной заявкой и испрашивает в соответствии с § 119(e) раздела 35 U.S.C. приоритет предварительной заявки на патент США № 63/086495 под названием «Композиции на основе iRNA для SNCA и способы их применения для лечения или предупреждения ассоциированных с SNCA нейродегенеративных заболеваний», поданной 1 октября 2020 г. Полное содержание вышеупомянутой заявки на патент включено в данный документ посредством этой ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение в целом относится к средствам для RNAi, нацеливающимся на SNCA, и способам, связанным с ними.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате с кодировкой ASCII и настоящим включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия в формате ASCII, созданная 28 сентября 2021 г., имеет название BN00007_0161_ALN_364WO_SL.txt, и ее размер составляет 687 Кбайт.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ген SNCA кодирует пресинаптический нейрональный белок, α-синуклеин (также называемый в данном документе альфа-синуклеином или синуклеином-альфа), и генетически и невропатологически связан с болезнью Паркинсона (PD) (Stefanis, L. *Cold*

Spring Harb Perspect Med. 2: a009399). Считается, что α-синуклеин способствует патогенезу PD несколькими способами, но обычно считается, что аберрантные растворимые олигомерные конформации α-синуклеина, называемые протофибриллами, являются токсичными видами, которые опосредуют нарушение клеточного гомеостаза и гибель нейронов путем влияния на различные внутриклеточные мишени, в том числе синаптическую функцию. Кроме того, считается, что секретируемый α-синуклеин оказывает пагубное воздействие на соседние клетки, включая «рассеивание» агрегации, что, возможно, способствует распространению болезни. Хотя степень, в которой α-синуклеин участвует во всех случаях PD, неясна, целенаправленное воздействие на токсические функции, приобретаемые этим белком при его дисрегуляции, представляет собой потенциально ценную терапевтическую стратегию не только при PD, но и при других нейродегенеративных состояниях, называемых синуклеинопатиями, все из которых проявляют общие нейропатологические признаки в результате накопления альфа-синуклеина, называемые тельцами Леви (LB) и нейритами Леви (LN). В дополнение к PD такие задокументированные или предполагаемые синуклеинопатии, связанные с SNCA, включают без ограничения множественную системную атрофию, деменцию с тельцами Леви (LBD), истинную вегетативную недостаточность (PAF), болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, деменцию боксеров, паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17, болезнь Литико-Бодига, деменцию с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиому, ганглиоцитому, менингиоангиоматоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, свинцовую энцефалопатию, туберозный склероз, болезнь Галлервордена-Шпатца, липофусциноз, кортико-базальную дегенерацию, лобно-височную деменцию, лобно-височную лобарную дегенерацию, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, синдром Дауна, психоз, шизофрению и болезнь Крейтцфельдта-Якоба.

PD и LBD являются двумя наиболее распространенными примерами нейродегенеративных заболеваний с основанной на SNCA патологией головного мозга. PD является наиболее распространенным двигательным расстройством и характеризуется ригидностью, гипокинезией, тремором и постуральной неустойчивостью. Считается, что PD поражает примерно от четырех до шести миллионов человек во всем мире. LBD представляет собой 5-15% всех случаев деменции. В дополнение к забывчивости и другим симптомам

деменции, которые часто варьируют, пациенты с LBD обычно страдают от повторяющихся падений и зрительных галлюцинаций.

Помимо нейропатологических изменений, наблюдаемых при α-синуклеинопатиях, уровни белка α-синуклеина обычно повышены в пораженных участках головного мозга (Klucken *et al.*, 2006).

Мономеры, тетрамеры и фибриллярные агрегаты α-синуклеина являются основным компонентом подобных тельцам Леви (LB) внутринейрональных включений, глиальных включений и аксональных сфероидов при нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге. Патологические изменения, связанные с тельцами Леви (LRP), в основном состоящими из α-синуклеина, присутствуют при большинстве вскрытий пациентов с болезнью Альцгеймера, а более высокие уровни α-синуклеина у пациентов связаны со снижением когнитивных функций (Twohig et al. (2019) *Molecular Neurodegeneration*). Аутосомно-доминантные мутации в гене SNCA, включая, среди прочего, A53T, A30P, E46K и H50Q (Zarranz et al. (2004) *Ann. Neurol.* 55,164-173, Choi et al. (2004) *FEBS Lett.* 576, 363-368 и Tsigelny et al. (2015) *ACS Chem. Neurosci.* 6, 403-416), A53T (Polymeropoulos et al. (1997) *Science*), а также утроения и удвоения, были выявлены в семьях, страдающих сопутствующими нейродегенеративными заболеваниями. Предшествующие данные указывают на то, что не только патогенные мутации в SNCA, но и увеличение уровней белка альфа-синуклеина влияют на исход заболевания.

Роль мутаций SNCA в возникновении заболевания изучена недостаточно, однако данные указывают на токсическое усиление функции, присущее нормальному белку α-синуклеина, когда он превышает определенный уровень (Stefanis et al. (2012) *Cold Spring Harb Perspect Med.*) и/или аберрантно взаимодействует с клеточными липидами и везикулами (обзор в Kiechler *et al.* (2020) *Front. Cell Dev. Biol*). В явном согласии с этим мыши SNCA-нуль, в отличие от трансгенных гиперэкспрессоров, не проявляли явного нейропатологического или поведенческого фенотипа (Abeliovich et al. (2000) *Neuron*). Также было показано, что посттранскрипционная регуляция SNCA происходит посредством эндогенных микроРНК, связывающихся с 3'-концом гена (Junn et al. (2009) *PNAS* 106: 13052–13057; Doxakis (2010), *JBC*). Кроме того, исследования семейных точечных мутаций в SNCA продемонстрировали подавление экспрессии, особенно в случаях с отсроченным началом

заболевания (Markopoulou et al. (1999) *Ann Neurol.* 46(3):374-81 и Kobayashi et al. (2003) *Brain* 126(Pt 1):32-42). Аналогичным образом, Voutsinas et al. (2010) *Hum Mutat.* 31(6):685-91) обнаружили, что избыточная экспрессия матричной РНК (мРНК) SNCA даже дикого типа была ответственна за начало заболевания. Эти данные показывают, что подавление общих уровней SNCA снижает токсичность, вызванную α-синуклеином.

Для синуклеинопатий, включая PD, множественную системную атрофию и деменцию с тельцами Леви, не существует модифицирующих заболевание способов лечения, а варианты лечения ограничены, например только паллиативные. Например, только симптоматическое лечение доступно в настоящее время для пациентов с PD (путем замещения потери активного дофамина в головном мозге) и пациентов с AD (т. е. ингибиторы холинэстеразы). Ни одна из существующих стратегий лечения α-синуклеинопатий не направлена против лежащего в основе патологического процесса.

Таким образом, принимая во внимание описанное участие SNCA в некоторых нейродегенеративных заболеваниях (синуклеинопатиях), остается потребность в средстве, которое могло бы избирательно и эффективно приводить к сайленсингу гена SNCA (например, устранять или уменьшать действие токсичных видов α-синуклеина) с использованием собственного механизма RNAi клетки, который обладает как высокой биологической активностью, так и стабильностью *in vivo*, и который может эффективно ингибировать экспрессию целевого гена SNCA.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предусмотрены композиции на основе средства для RNAi, которые вызывают опосредованное РНК-индуцируемым комплексом сайленсинга (RISC) расщепление РНК-транскриптов гена синуклеина альфа (SNCA). Ген SNCA может находиться внутри клетки, например внутри клетки субъекта, такого как человек. Настоящее изобретение также предусматривает способы применения композиций на основе средства для RNAi по настоящему изобретению для ингибирования экспрессии гена SNCA или для осуществления лечения субъекта, которому было бы полезно ингибировать или снижать экспрессию гена SNCA, например, субъекта, страдающего ассоциированным с SNCA нейродегенеративным заболеванием или нарушением,

например, PD, множественной системной атрофией, деменцией с тельцами Леви (LBD), истинной вегетативной недостаточностью (PAF), болезнью Пика, прогрессирующим надъядерным параличом, деменцией боксеров, паркинсонизмом, сцепленным с хромосомой 17, болезнью Литико-Бодига, деменцией с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболеванием, характеризующимся появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиомой, ганглиоцитомой, менингиоангиоматозом, подострым склерозирующим панэнцефалитом, свинцовой энцефалопатией, туберозным склерозом, болезнью Галлервордена-Шпатца, липофусцинозом, кортико-базальной дегенерацией, лобно-височной деменцией, лобно-височной лобарной дегенерацией, болезнью Альцгеймера и болезнью Хантингтона, или предрасположенного к этому.

Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение предусматривает средство на основе двухнитевой рибонуклеиновой кислоты (RNAi) для ингибирования экспрессии SNCA, где средство на основе dsRNA включает смысловую нить и антисмысловую нить, образующие двухнитевой участок, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, включающую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов с 0 или 1 ошибочным спариванием из части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 1, или нуклеотидную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности с частью нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 1, и антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, включающую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов с 0 или 1 ошибочным спариванием из соответствующей части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 2, или нуклеотидную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности с частью нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 2.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает средство на основе двухнитевой рибонуклеиновой кислоты (RNAi) для ингибирования экспрессии гена SNCA, где средство для RNAi включает смысловую нить и антисмысловую нить, и где антисмысловая нить содержит участок комплементарности, который включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами (т. е.

отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из антисмысловых последовательностей, перечисленных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**.

Необязательно смысловая нить или антисмысловая нить конъюгированы с одним или более липофильными фрагментами.

В определенных вариантах осуществления смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, включающую по меньшей мере 17 смежных нуклеотидов с 0 или 1 ошибочным спариванием из части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 1, и антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, включающую по меньшей мере 17 смежных нуклеотидов с 0 или 1 ошибочным спариванием из соответствующей части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 2, так что смысловая нить комплементарна по меньшей мере 17 смежным нуклеотидам в антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, включающую по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов с 0 или 1 ошибочным спариванием из части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 1, и антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, включающую по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов с 0 или 1 ошибочным спариванием из соответствующей части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 2, так что смысловая нить комплементарна по меньшей мере 19 смежным нуклеотидам в антисмысловой нити.

Согласно вариантам осуществления смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, включающую по меньшей мере 21 смежный нуклеотид с 0 или 1 ошибочным спариванием из части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 1, и антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, включающую по меньшей мере 21 смежных нуклеотидов с 0 или 1 ошибочным спариванием из соответствующей части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 2, так что смысловая нить комплементарна по меньшей мере 21 смежному нуклеотиду в антисмысловой нити.

В определенных вариантах осуществления антисмысловая нить содержит участок комплементарности, который включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов из любой из антисмысловых последовательностей, перечисленных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**. В определенных вариантах осуществления антисмысловая нить содержит участок комплементарности, который включает по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами (т. е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из антисмысловых последовательностей, перечисленных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**. В определенных вариантах осуществления антисмысловая нить содержит участок комплементарности, который включает по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов из любой из антисмысловых последовательностей, перечисленных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**. В определенных вариантах осуществления отличия типа замены тимин на урацил или урацил на тимин между выровненными (сравниваемыми) последовательностями не считаются нуклеотидами, которые отличаются между выровненными (сравниваемыми) последовательностями.

В некоторых вариантах осуществления средства включают один или более липофильных фрагментов, конъюгированных с одним или более нуклеотидными положениями (необязательно внутренними нуклеотидными положениями), необязательно посредством линкера или носителя. В определенных вариантах осуществления липофильный фрагмент конъюгирован с одним или более положениями в двухнитевом участке средства на основе dsRNA. Необязательно один или более липофильных фрагментов конъюгированы с по меньшей мере смысловой нитью. В определенных вариантах осуществления один или более липофильных фрагментов конъюгированы с по меньшей мере антисмысловой нитью. Согласно вариантам осуществления один или более липофильных фрагментов конъюгированы с обеими нитями.

Согласно вариантам осуществления липофильность липофильного фрагмента, измеренная по logKow, превышает 0.

В некоторых вариантах осуществления гидрофобность двухнитевого средства для RNAi, измеренная по несвязанной фракции в анализе связывания с белками плазмы крови для двухнитевого средства для RNAi, превышает 0,2. Необязательно анализ связывания с белками плазмы крови представляет собой анализ сдвига электрофоретической

подвижности с применением белка, представляющего собой сывороточный альбумин человека.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается двухнитевое средство для RNAi для ингибирования экспрессии гена SNCA, где средство на основе dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами (т. е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из последовательностей смысловой нити, приведенных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**; и при этом антисмысловая нить включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой нити, приведенных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**. В определенных вариантах осуществления смысловая нить включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов из любой из последовательностей смысловой нити, приведенных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**; и при этом антисмысловая нить включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов из любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой нити, приведенных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**. В определенных вариантах осуществления смысловая нить включает по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов из любой из последовательностей смысловой нити, приведенных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**; и при этом антисмысловая нить включает по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов из любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой нити, приведенных в **таблицах 2, 3, 12 или 13** (т. е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой нити, приведенных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусматривается двухнитевое средство для RNAi для ингибирования экспрессии гена SNCA, где средство на основе dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами (т. е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из нуклеотидных последовательностей под SEQ ID NO: 1, 3, 5 или 7, или нуклеотидной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности, например 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%

идентичностью, с полной нуклеотидной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 1, 3, 5 или 7, где замена на урацил любого тимина из SEQ ID NO: 1, 3, 5 или 7 (при сравнении выровненных последовательностей) не считается отличием, которое вносит вклад в отличие, составляющее не более 3 нуклеотидов (т. е. отличие на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из нуклеотидных последовательностей под SEQ ID NO: 1, 3, 5 или 7, или нуклеотидной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности, например 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью, с полной нуклеотидной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 1, 3, 5 или 7; и где антисмысловая нить включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей под SEQ ID NO: 2, 4, 6 или 8, или нуклеотидной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности, например 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью, с полной нуклеотидной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 2, 4, 6 или 8, где замена на урацил любого тимина из SEQ ID NO: 2, 4, 6 или 8 (при сравнении выровненных последовательностей) не считается отличием, которое вносит вклад в отличие, составляющее не более 3 нуклеотидов от любой из нуклеотидных последовательностей под SEQ ID NO: 2, 4, 6 или 8, или нуклеотидной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности, например 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью, с полной нуклеотидной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 2, 4, 6 или 8, где по меньшей мере одна из смысловой нити и антисмысловой нити содержит один или более липофильных фрагментов, конъюгированных с одним или более внутренними нуклеотидными положениями, необязательно посредством линкера или носителя.

В одном варианте осуществления двухнитевое средство для RNAi, нацеленное на SNCA, содержит смысловую нить, которая включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами (т. е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от нуклеотидной последовательности, представляющей собой нуклеотидную последовательность смысловой нити дуплекса в **таблицах 2, 3, 12 или 13**.

В одном варианте осуществления двухнитевое средство для RNAi, нацеленное на SNCA, содержит антисмысловую нить, которая включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами (т. е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от антисмысловой нуклеотидной последовательности дуплекса в одной из **таблиц 2, 3, 12 или 13**.

Необязательно двухнитевое средство для RNAi содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид. Согласно вариантам осуществления не более пяти нуклеотидов смысловой нити и не более пяти нуклеотидов антисмысловой нити представляют собой немодифицированные нуклеотиды.

В определенных вариантах осуществления практически все нуклеотиды смысловой нити представляют собой модифицированные нуклеотиды. Необязательно все из нуклеотидов смысловой нити представляют собой модифицированные нуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления практически все из нуклеотидов антисмысловой нити представляют собой модифицированные нуклеотиды. Необязательно все из нуклеотидов антисмысловой нити представляют собой модифицированные нуклеотиды.

Необязательно все из нуклеотидов смысловой нити и все из нуклеотидов антисмысловой нити представляют собой модифицированные нуклеотиды.

В одном варианте осуществления по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов представляет собой дезоксинуклеотид, 3'-концевой дезокситиминовый (dT) нуклеотид, 2'-О-метил-модифицированный нуклеотид, 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, 2'-дезокси-модифицированный нуклеотид, запертый нуклеотид, незапертый нуклеотид, конформационно ограниченный нуклеотид, конформационно затрудненный этилом нуклеотид, нуклеотид с удаленным азотистым основанием, 2'-амино-модифицированный нуклеотид, 2'-О-аллил-модифицированный нуклеотид, 2'-С-алкил-модифицированный нуклеотид, 2'-гидроксил-модифицированный нуклеотид, 2'-метоксиэтил-модифицированный нуклеотид, 2'-О-алкил-модифицированный нуклеотид, морфолиновый нуклеотид, фосфорамидат, нуклеотид, содержащий не встречающееся в природе основание, тетрагидропиран-модифицированный нуклеотид, 1,5-

ангидрогекситол-модифицированный нуклеотид, циклогексенил-модифицированный нуклеотид, нуклеотид, содержащий 5'-фосфотиоатную группу, нуклеотид, содержащий 5'-метилфосфонатную группу, нуклеотид, содержащий 5'-фосфат или имитатор 5'-фосфата, нуклеотид, содержащий винилфосфат, нуклеотид, содержащий аденозингликолевую нуклеиновую кислоту (GNA), нуклеотид, содержащий S-изомер тимидингликолевой нуклеиновой кислоты (GNA), нуклеотид, содержащий 2-гидроксиметилтетрагидрофуран-5-фосфат, нуклеотид, содержащий 2'-дезокситимидин-3'-фосфат, нуклеотид, содержащий 2'-дезоксигуанозин-3'-фосфат, или концевой нуклеотид, связанный с холестериловым производным или бисдециламидной группой додекановой кислоты.

В родственном варианте осуществления модифицированный нуклеотид представляет собой 2'-дезокси-2'-фтор-модифицированный нуклеотид, 2'-дезоксимодифицированный нуклеотид, 3'-концевые дезокситиминовые нуклеотиды (dT), запертый нуклеотид, нуклеотид с удаленным азотистым основанием, 2'-амино-модифицированный нуклеотид, 2'-алкил-модифицированный нуклеотид, морфолиновый нуклеотид, фосфорамидат или нуклеотид, содержащий не встречающееся в природе основание.

В одном варианте осуществления модифицированный нуклеотид содержит короткую последовательность из 3’-концевых дезокситиминовых нуклеотидов (dT).

В другом варианте осуществления модификации нуклеотидов представляют собой 2’-О-метил-, 2’-фтор- и GNA-модификации.

В дополнительном варианте осуществления двухнитевое средство для RNAi содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную межнуклеотидную связь. Необязательно двухнитевое средство для RNAi содержит 6-8 (например, 6, 7 или 8) фосфотиоатных межнуклеотидных связей.

В определенных вариантах осуществления длина участка комплементарности составляет по меньшей мере 17 нуклеотидов. Необязательно длина участка комплементарности составляет 19-23 нуклеотида. Необязательно длина участка комплементарности составляет 19 нуклеотидов.

В одном варианте осуществления длина каждой нити составляет не более 30 нуклеотидов.

В другом варианте осуществления по меньшей мере одна нить содержит 3’-выступающий конец из по меньшей мере 1 нуклеотида. Необязательно по меньшей мере одна нить содержит 3’-выступающий конец из по меньшей мере 2 нуклеотидов.

Согласно вариантам осуществления длина двухнитевого участка составляет 15-30 пар нуклеотидов.

Необязательно длина двухнитевого участка составляет 17-23 пары нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления длина двухнитевого участка составляет 17-25 пару нуклеотидов.

В определенных вариантах осуществления длина двухнитевого участка составляет 23-27 пар нуклеотидов.

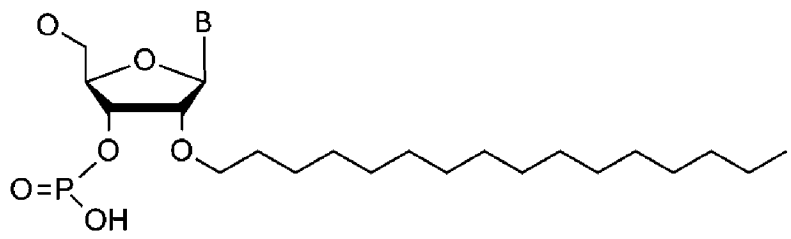
Согласно вариантам осуществления длина двухнитевого участка составляет 19-21 пару нуклеотидов.

В другом варианте осуществления длина двухнитевого участка составляет 21-23 пар нуклеотидов.

Согласно вариантам осуществления каждая нить содержит 19-30 нуклеотидов. Необязательно каждая нить содержит 19-23 нуклеотидов. В определенных вариантах осуществления каждая нить содержит 21-23 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления двухнитевое средство для RNAi дополнительно содержит липофильный лиганд, например C16-лиганд, конъюгированный с 3’-концом смысловой нити посредством одновалентного или разветвленного двухвалентного или трехвалентного линкера.

В одном варианте осуществления лиганд представляет собой



,

где B представляет собой нуклеотидное основание или аналог нуклеотидного основания, необязательно где B представляет собой аденин, гуанин, цитозин, тимин или урацил.

В других вариантах осуществления средство дополнительно содержит нацеливающий лиганд, который обеспечивает нацеливание на ткань печени, например одно или более производных GalNAc, необязательно конъюгированных с двухнитевым средством для RNAi посредством линкера или носителя.

В других вариантах осуществления средство дополнительно содержит липофильный лиганд, например C16-лиганд, конъюгированный с 3'-концом смысловой нити посредством одновалентного или разветвленного двухвалентного или трехвалентного линкера, и нацеливающий лиганд, который обеспечивает нацеливание на ткань печени, например одно или более производных GalNAc, конъюгированных с 3'-концом смысловой нити посредством одновалентного или разветвленного двухвалентного или трехвалентного линкера.

В другом варианте осуществления участок комплементарности с SNCA содержит любую из антисмысловых последовательностей, приведенных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**.

В дополнительном варианте осуществления участок комплементарности с SNCA представляет собой участок любой из антисмысловых последовательностей, приведенных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**. В некоторых вариантах осуществления внутренние нуклеотидные положения включают все положения, за исключением двух концевых положений на каждом конце нити.

В родственном варианте осуществления внутренние положения включают все положения, за исключением трех концевых положений на каждом конце нити. Необязательно внутренние положения исключают участок сайта расщепления смысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления внутренние положения исключают положения 9-12, считая от 5'-конца смысловой нити. В определенных вариантах осуществления длина смысловой нити составляет 21 нуклеотид.

В других вариантах осуществления внутренние положения исключают положения 11-13, считая от 3'-конца смысловой нити. Необязательно внутренние положения исключают участок сайта расщепления антисмысловой нити. В определенных вариантах осуществления длина смысловой нити составляет 21 нуклеотид.

В некоторых вариантах осуществления внутренние положения исключают положения 12-14, считая от 5'-конца антисмысловой нити. В определенных вариантах осуществления длина антисмысловой нити составляет 23 нуклеотида.

В другом варианте осуществления внутренние положения исключают положения 11-13 смысловой нити, считая от 3'-конца, и положения 12-14 антисмысловой нити, считая от 5'-конца. В определенных вариантах осуществления длина смысловой нити составляет 21 нуклеотид и длина антисмысловой нити составляет 23 нуклеотида.

В дополнительном варианте осуществления один или более липофильных фрагментов конъюгированы с одним или более из следующих внутренних положений: положениями 4-8 и 13-18 смысловой нити и положениями 6-10 и 15-18 антисмысловой нити, считая от 5'-конца каждой нити. Необязательно один или более липофильных фрагментов конъюгированы с одним или более из следующих внутренних положений: положениями 5, 6, 7, 15 и 17 смысловой нити и положениями 15 и 17 антисмысловой нити, считая от 5'-конца каждой нити. В определенных вариантах осуществления длина смысловой нити составляет 21 нуклеотид и длина антисмысловой нити составляет 23 нуклеотида.

Необязательно липофильный фрагмент конъюгирован с положением 21, положением 20, положением 15, положением 1, положением 7, положением 6 или положением 2 смысловой нити или положением 16 антисмысловой нити.

В определенных вариантах осуществления липофильный фрагмент конъюгирован с положением 21, положением 20, положением 15, положением 1 или положением 7 смысловой нити.

Согласно вариантам осуществления липофильный фрагмент конъюгирован с положением 21, положением 20 или положением 15 смысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент конъюгирован с положением 20 или положением 15 смысловой нити.

Согласно вариантам осуществления липофильный фрагмент конъюгирован с положением 16 антисмысловой нити.

В определенных вариантах осуществления липофильный фрагмент представляет собой алифатическое, алициклическое или полиалициклическое соединение. Необязательно липофильный фрагмент представляет собой липид, холестерин, ретиноевую кислоту, холевую кислоту, адамантануксусную кислоту, 1-пиренмасляную кислоту, дигидротестостерон, 1,3-бис-О-(гексадецил)глицерин, геранилоксигексианол, гексадецилглицерин, борнеол, ментол, 1,3-пропандиол, гептадецильную группу, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, О3-(олеоил)литохолевую кислоту, О3-(олеоил)холеновую кислоту, диметокситритил или феноксазин.

В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент содержит насыщенную или ненасыщенную C_4-C_{30} углеводородную цепь и необязательную выбранную функциональную группу, которая представляет собой гидроксил, амин, карбоновую кислоту, сульфонат, фосфат, тиол, азид или алкин.

В определенных вариантах осуществления липофильный фрагмент содержит насыщенную или ненасыщенную C_6-C_{18}углеводородную цепь. Необязательно липофильный фрагмент содержит насыщенную или ненасыщенную C_{16}углеводородную цепь. В родственном варианте осуществления липофильный фрагмент конъюгирован посредством носителя, который замещает один или более нуклеотидов во внутреннем(-их) положении(-ях). В определенных вариантах осуществления носитель представляет собой циклическую группу, которая представляет собой пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил,

имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, [1,3]диоксоланил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, хиноксалинил, пиридазинонил, тетрагидрофуранил или декалинил; или представляет собой ациклический фрагмент, основанный на сериноловом остове или диэтаноламиновом остове.

Согласно вариантам осуществления насыщенная или ненасыщенная C_{16} углеводородная цепь конъюгирована с положением 6, считая от 5'-конца нити.

В некоторых вариантах осуществления липофильный фрагмент конъюгирован с двухнитевым средством для RNAi посредством линкера, содержащего простой эфир, тиоэфир, мочевину, карбонат, амин, амид, малеимид-тиоэфир, дисульфид, фосфодиэфир, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции или карбамат.

В одном варианте осуществления липофильный фрагмент конъюгирован с нуклеиновым основанием, сахарным фрагментом или межнуклеозидной связью.

В другом варианте осуществления основе двухнитевое средство для RNAi дополнительно содержит фосфат или имитатор фосфата на 5'-конце антисмысловой нити. В одном варианте осуществления миметик фосфата представляет собой 5'-винилфосфонат (VP). В другом варианте осуществления миметик фосфата представляет собой 5'-циклопропилфосфонат.

В определенных вариантах осуществления двухнитевое средство для RNAi дополнительно содержит нацеливающий лиганд, который обеспечивает нацеливание на рецептор, который опосредует доставку в ткань ЦНС, например гидрофильный лиганд. В определенных вариантах осуществления нацеливающий лиганд представляет собой C16-лиганд.

В некоторых вариантах осуществления двухнитевое средство для RNAi дополнительно содержит нацеливающий лиганд, который обеспечивает нацеливание на ткань головного мозга, например полосатое тело.

В некоторых вариантах осуществления двухнитевое средство для RNAi дополнительно содержит нацеливающий лиганд, который обеспечивает нацеливание на ткань печени, например гепатоциты.

В одном варианте осуществления липофильный фрагмент или нацеливающий лиганд конъюгированы посредством биорасщепляемого линкера, который представляет собой ДНК, РНК, дисульфид, амид, функционализированные моносахариды или олигосахариды из галактозамина, глюкозамина, глюкозы, галактозы, маннозы или их комбинацию.

В родственном варианте осуществления 3’-конец смысловой нити защищен концевой кэппирующей группой, которая представляет собой циклическую группу, содержащую амин, при этом циклическая группа представляет собой пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, [1,3]диоксоланил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, хиноксалинил, пиридазинонил, тетрагидрофуранил или декалинил.

В одном варианте осуществления средство для RNAi содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, который представляет собой 2'-O-метил-модифицированный нуклеотид, 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, нуклеотид, который содержит гликолевую нуклеиновую кислоту (GNA), или нуклеотид, который содержит винилфосфонат. Необязательно средство для RNAi содержит по меньшей мере одну из каждой из следующих модификаций: 2'-O-метил-модифицированный нуклеотид, 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, нуклеотид, содержащий гликолевую нуклеиновую кислоту (GNA), и нуклеотид, содержащий винилфосфонат.

В другом варианте осуществления средство для RNAi содержит структуру из модифицированных нуклеотидов, представленную ниже в **таблицах 2 или 12**, где необязательно расположение модификаций 2’-C16, 2’-O-метил, GNA, фосфотиоата и 2’-фтор не зависит от последовательностей отдельных нуклеиновых оснований отображаемых средств для RNAi.

Согласно вариантам осуществления средство на основе dsRNA дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на

3’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Sp-конфигурации; концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Rp-конфигурации; и концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой нити, имеющую связанный атом фосфора либо в Rp-конфигурации, либо в Sp-конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления средство на основе dsRNA дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой и второй межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Sp-конфигурации; концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Rp-конфигурации; и концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой нити, имеющую связанный атом фосфора либо в Rp-конфигурации, либо в Sp-конфигурации.

В определенных вариантах осуществления средство на основе dsRNA дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой, второй и третьей межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Sp-конфигурации; концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Rp-конфигурации; или концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой нити, имеющую связанный атом фосфора либо в Rp-конфигурации, либо в Sp-конфигурации.

Согласно вариантам осуществления средство на основе dsRNA дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой и второй межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Sp-конфигурации; концевую хиральную модификацию, встречающуюся в третьей межнуклеотидной связи на 3’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Rp-конфигурации; концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Rp-конфигурации; или концевую хиральную модификацию,

встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой нити, имеющую связанный атом фосфора либо в Rp-конфигурации, либо в Sp-конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления средство на основе dsRNA дополнительно содержит концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой и второй межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Sp-конфигурации; концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой и второй межнуклеотидных связях на 5’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Rp-конфигурации; или концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой нити, имеющую связанный атом фосфора либо в Rp-конфигурации, либо в Sp-конфигурации.

В других вариантах осуществления каждый из дуплексов в **таблицах 2, 9 и 12** можно специально модифицировать с получением другого двухнитевого средства на основе iRNA по настоящему изобретению. В одном примере 3'-конец каждой смысловой нити можно модифицировать путем удаления 3'-концевого лиганда L96 и замены двух фосфодиэфирных межнуклеотидных связей между тремя 3'-концевыми нуклеотидами на фосфотиоатные межнуклеотидные связи. То есть три 3'-концевых нуклеотида (N) смысловой последовательности формулы:

$$5'\text{-}\ N_1\text{-}\ldots\ \text{-}N_{n-2}N_{n-1}N_nL96\ \text{-}3'$$

можно заменить на

$$5'\text{-}\ N_1\text{-}\ldots\ \text{-}N_{n-2}\underline{s}N_{n-1}\underline{s}N_n\ \text{-}3'.$$

То есть, например, для AD-1549052 смысловую последовательность:

asasgag(Chd)aaGfUfGfacaaaug**uuaL96**

можно заменить на

asasgag(Chd)aaGfUfGfacaaaug**ususa**,

в то время как антисмысловая последовательность остается неизменной, с получением другого двухнитевого средства на основе iRNA по настоящему изобретению. В других примерах смысловую нить каждого из следующих дуплексов модифицируют в соответствии с предыдущим описанием с получением дуплекса по настоящему изобретению AD-596172, AD-596323, AD-596177, AD-596137, AD-596130, AD-596231, AD-595926, AD-596124, AD-596133, AD-595854, AD-596175, AD-596170, AD-596436, AD-596319, AD-596168, AD-596215, AD-596425, AD-595769, AD-596171, AD-596392, AD-596402, AD-596144, AD-596396, AD-596517, AD-596426, AD-596169, AD-596391, AD-596320, AD-596283, AD-596362, AD-596431, AD-596515, AD-596128, AD-596235, AD-596322, AD-596427, AD-596127, AD-595855, AD-596129 и AD-595866. В других примерах смысловую нить каждого из следующих дуплексов модифицируют в соответствии с предыдущим описанием с получением дуплекса по настоящему изобретению AD-596137.1, AD-596319.1, AD-596177.1, AD-596172.1, AD-596323.1, AD-596215.1, AD-596231.1, AD-596170.1, AD-596168.1, AD-596130.1, AD-595854.1, AD-595926.1, AD-596133.1, AD-596175.1, AD-596171.1, AD-595769.1, AD-596392.1, AD-596425.1, AD-596515.1, AD-596144.1, AD-596436.1, AD-596124.1, AD-596402.1, AD-596517.1, AD-596391.1, AD-596169.1, AD-596396.1, AD-596427.1, AD-596426.1, AD-595866.1, AD-596431.1, AD-596362.1, AD-596320.1, AD-595855.1, AD-596235.1, AD-596283.1, AD-596129.1, AD-596390.1, AD-596131.1, AD-58643.17, AD-596322.1, AD-596128.1 и AD-596127.1. В других примерах смысловую нить каждого из следующих дуплексов модифицируют в соответствии с предыдущим описанием с получением дуплекса по настоящему изобретению AD-595769.2, AD-595770.1, AD-595773.1, AD-595774.1, AD-595926.2, AD-595933.1, AD-595935.1, AD-595937.1, AD-595938.1, AD-596099.1, AD-596215.2, AD-596217.1, AD-596276.1, AD-596328.1, AD-596390.2, AD-596391.2, AD-596392.2, AD-596393.1, AD-596394.1, AD-596395.1, AD-596396.2, AD-596397.1, AD-596398.1, AD-596401.1, AD-596402.2, AD-596403.1, AD-596521.1, AD-596564.1, AD-689314.1, AD-689315.1, AD-689316.1, AD-689318.1, AD-689319.1, AD-689320.1, AD-689452.1, AD-689459.1, AD-689461.1, AD-689462.1, AD-689463.1, AD-689464.1, AD-689615.1, AD-689616.1, AD-689747.1, AD-689748.1, AD-689753.1, AD-689755.1, AD-689786.1, AD-689787.1, AD-689788.1, AD-689835.1, AD-689907.1, AD-689925.1, AD-689926.1, AD-689927.1, AD-689928.1, AD-689929.1, AD-689930.1, AD-689931.1, AD-

689932.1, AD-689933.1, AD-689934.1, AD-689935.1, AD-689936.1, AD-689937.1, AD-689938.1, AD-689939.1, AD-690068.1, AD-690079.1, AD-690080.1, AD-690092.1, AD-691823.1, AD-691824.1, AD-691843.1, AD-691844.1, AD-691845.1, AD-691875.1, AD-691953.1 и AD-691954.1. В других примерах смысловую нить каждого из следующих дуплексов модифицируют в соответствии с предыдущим описанием с получением дуплекса по настоящему изобретению AD-1549052.1, AD-1549359.1, AD-1549054.1, AD-1571262.1, AD-1549333.1, AD-1549407.1, AD-1548854.1, AD-1549403.1, AD-1549283.1, AD-1549641.1, AD-1549267.1, AD-1548851.1, AD-1548869.1, AD-1549272.1, AD-1571164.1, AD-1549354.1, AD-1571188.1, AD-1549401.1, AD-1548886.1, AD-1571191.1, AD-1571193.1, AD-1548884.1, AD-1571187.1, AD-1549357.1, AD-1571194.1, AD-1549285.1, AD-1549266.1, AD-1549351.1, AD-1548870.1, AD-1549245.1, AD-1549334.1, AD-1549397.1, AD-1549290.1, AD-1549525.1, AD-1549406.1, AD-1549284.1, AD-1549439.1, AD-1549269.1, AD-1549518.1, AD-1549628.1, AD-1571199.1, AD-1549442.1, AD-1549596.1, AD-1549400.1, AD-1549280.1, AD-1549441.1, AD-1549556.1, AD-1571202.1, AD-1549271.1, AD-1549517.1, AD-1549293.1, AD-1549639.1, AD-1549443.1, AD-1571195.1, AD-1549595.1, AD-1549546.1, AD-1549246.1, AD-1571192.1, AD-1571165.1, AD-1549270.1, AD-1549521.1, AD-1549541.1, AD-1549552.1, AD-1549522.1, AD-1549545.1, AD-1549519.1, AD-1549630.1, AD-1549353.1, AD-1549544.1, AD-1549642.1, AD-1549438.1, AD-1549412.1, AD-1571198.1, AD-1571258.1, AD-1571201.1, AD-1549640.1, AD-1571266.1, AD-1571172.1, AD-1549527.1, AD-1549547.1, AD-1549037.1, AD-1571205.1, AD-1549053.1, AD-1571264.1, AD-1571186.1, AD-1571204.1, AD-1549555.1, AD-1548887.1, AD-1549426.1, AD-1548844.1, AD-1549520.1, AD-1549543.1, AD-1549548.1, AD-1571206.1, AD-1549210.1, AD-1571200.1, AD-1571207.1, AD-1549542.1, AD-1549211.1, AD-1571263.1, AD-1549391.1, AD-1549212.1, AD-1549268.1, AD-1549352.1, AD-1571261.1, AD-1549044.1, AD-1549554.1, AD-1548975.1, AD-1549432.1, AD-1549524.1, AD-1549643.1, AD-1571196.1, AD-1571203.1, AD-1549425.1, AD-1549264.1, AD-1549249.1, AD-1571257.1, AD-1549265.1, AD-1548843.1, AD-1548845.1, AD-1571256.1, AD-1571255.1, AD-1571174.1, AD-1571173.1, AD-1548876.1, AD-1549615.1, AD-1571166.1, AD-1571269.1, AD-1548976.1, AD-1549038.1, AD-1571167.1, AD-1571170.1, AD-1548888.1, AD-1571189.1, AD-1571259.1, AD-1549224.1, AD-1571208.1, AD-1549222.1, AD-1571268.1, AD-1571270.1, AD-1549217.1, AD-1571184.1, AD-1571271.1, AD-1571272.1, AD-1571190.1, AD-1549055.1, AD-1571169.1 и AD-1571265.1.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрена клетка, содержащая средство на основе dsRNA по настоящему изобретению.

В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии гена, кодирующего SNCA, которая содержит средство на основе dsRNA по настоящему изобретению.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ ингибирования экспрессии гена SNCA в клетке, при этом способ включает (a) приведение клетки в контакт с двухнитевым средством для RNAi по настоящему изобретению или фармацевтической композицией по настоящему изобретению; и (b) поддержание жизнедеятельности клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для осуществления разрушения мРНК-транскрипта гена SNCA, за счет чего обеспечивается ингибирование экспрессии гена SNCA в клетке.

В одном варианте осуществления клетка находится в организме субъекта. Необязательно субъектом является человек.

В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой макака-резуса, яванского макака, мышь или крысу.

Согласно вариантам осуществления экспрессию SNCA ингибируют на по меньшей мере 50%.

В определенных вариантах осуществления субъект соответствует по меньшей мере одному диагностическому критерию ассоциированного с SNCA заболевания.

В определенных вариантах осуществления у субъекта-человека было диагностировано ассоциированное с SNCA нейродегенеративное заболевание, например синуклеинопатия, такая как PD, множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви (LBD), истинная вегетативная недостаточность (PAF), болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция боксеров, паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17, болезнь Литико-Бодига, деменция с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиома,

ганглиоцитома, менингиоангиоматоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, свинцовая энцефалопатия, туберозный склероз, болезнь Галлервордена-Шпатца, липофусциноз, кортико-базальная дегенерация, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, синдром Дауна, психоз, шизофрения и болезнь Крейтцфельдта-Якоба, или он страдает от него.

В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту дополнительного терапевтического средства или проведения терапии. Иллюстративные дополнительные терапевтические средства и виды лечения включают, например, седативные средства, антидепрессанты, клоназепам, вальпроат натрия, опиаты, противоэпилептические препараты, ингибиторы холинэстеразы, мемантин, бензодиазепины, леводопу, ингибиторы COMT (например, толкапон и энтакапон), агонисты дофамина (например, бромокриптин, перголид, прамипексол, ропинирол, пирибедил, каберголин, апоморфин и лизурид), ингибиторы MAO-B (например, сафинамид, селегилин и разагилин), амантадин, антихолинергический препарат, модафинил, пимавансерин, доксепин, разагилин, нейролептик и атипичный антипсихотик (например, амисульприд, оланзапин, рисперидон и клозапин), рилузол, эдаравон, глубокую стимуляцию головного мозга, неинвазивную искусственную вентиляцию легких (NIV), инвазивную искусственную вентиляцию легких, физиотерапию, трудотерапию, логопедическую терапию, диетические изменения и технику глотания, зонд для питания, PEG-зонд, пробиотики и психологическую терапию.

В определенных вариантах осуществления двухнитевое средство для RNAi вводят в дозе, составляющей от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления двухнитевое средство для RNAi вводят субъекту интратекально.

В одном варианте осуществления способ приводит к снижению экспрессии гена SNCA в ткани головного мозга (например, полосатом теле) или спинного мозга. Необязательно ткань головного мозга или спинного мозга представляет собой ткань полосатого тела, коры, мозжечка, шейного отдела позвоночника, поясничного отдела позвоночника и/или грудного отдела позвоночника.

В некоторых вариантах осуществления двухнитевое средство для RNAi вводят субъекту подкожно.

В одном варианте осуществления способ приводит к снижению экспрессии гена SNCA в печени.

В других вариантах осуществления способ приводит к снижению экспрессии гена SNCA в печени и головном мозге.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта, у которого диагностировано ассоциированное с SNCA нейродегенеративное заболевание, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества средства на основе dsRNA или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, за счет чего осуществляется лечение субъекта.

В одном варианте осуществления лечение включает уменьшение интенсивности по меньшей мере признака или симптома заболевания.

В определенных вариантах осуществления лечение предусматривает предупреждение прогрессирования заболевания.

Согласно вариантам осуществления ассоциированное с SNCA заболевание характеризуется симптомами болезни Паркинсона (PD), такими как тремор, замедление движений (брадикинезия), ригидность мышц, нарушение осанки и равновесия, потеря автоматических движений, изменения речи, изменения письма; симптомами деменции с тельцами Леви, такими как зрительные, слуховые, обонятельные или тактильные галлюцинации, признаки болезни Паркинсона (паркинсонические признаки), плохая регуляция функций организма (вегетативной нервной системы), например головокружение, падения и проблемы с кишечником, когнитивные проблемы, такие как спутанность сознания, плохое внимание, зрительно-пространственные проблемы и потеря памяти, проблемы со сном, такие как расстройство поведения во сне с быстрым движением глаз (REM) (при котором сны физически разыгрываются во время сна), колебания внимания, включая эпизоды сонливости, длительные периоды смотрения в пространство, продолжительный сон в течение дня или неорганизованная речь, депрессия

и апатия, симптомами истинной вегетативной недостаточности, такими как ортостатическая гипотензия (внезапное падение артериального давления, которое происходит, когда человек встает, вызывая у него головокружение и слабость, а также необходимость сесть, сесть на корточки или лечь, чтобы предотвратить обморок), симптомами множественной системной атрофии, такими как замедленность движений, тремор, ригидность (скованность), неуклюжесть или нарушение координации, нарушение речи, хриплый, дрожащий голос, обморок или головокружение из-за ортостатической гипотензии, проблемы с контролем мочевого пузыря, такие как внезапные позывы к мочеиспусканию или трудности с опорожнением мочевого пузыря, контрактуры (хроническое укорочение мышц или сухожилий вокруг суставов, препятствующее свободному движению суставов) в руках или нижних конечностях, синдром Пизы (ненормальная поза, при которой кажется, что тело наклонено в одну сторону), антеколлис (при котором шея наклоняется вперед, а голова опускается вниз), непроизвольные и неконтролируемые вздохи или одышка, а также проблемы со сном, такие как расстройство поведения во сне с быстрым движением глаз (REM).

В определенных вариантах осуществления ассоциированное с SNCA заболевание представляет собой синуклеинопатию, такую как PD, множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви (LBD), истинная вегетативная недостаточность (PAF), болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция боксеров, паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17, болезнь Литико-Бодига, деменция с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиома, ганглиоцитома, менингиоангиоматоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, свинцовая энцефалопатия, туберозный склероз, болезнь Галлервордена-Шпатца, липофусциноз, кортико-базальная дегенерация, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, синдром Дауна, психоз, шизофрения и болезнь Крейтцфельдта-Якоба.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ предупреждения развития ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания у субъекта, отвечающего по меньшей мере одному диагностическому критерию ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания, при этом способ включает введение субъекту

терапевтически эффективного количества средства на основе dsRNA или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, за счет чего осуществляется предупреждение развития ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания у субъекта, отвечающего по меньшей мере одному диагностическому критерию ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания.

В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту дополнительного средства или вида терапии, подходящих для лечения или предупреждения ассоциированного с SNCA заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ ингибирования экспрессии SNCA у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества двухнитевого средства для RNAi по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, за счет чего осуществляется ингибирование экспрессии SNCA у субъекта.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения или предупреждения нарушения или ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания или нарушения у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества двухнитевого средства для RNAi по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, за счет чего осуществляется лечение или предупреждение ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания или нарушения у субъекта.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено двухнитевое средство для RNAi для ингибирования экспрессии гена SNCA, где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей SNCA, где длина каждой нити составляет от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III),

смысловая нить: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

антисмысловая нить: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III),

где:

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

каждый из p, p′, q и q′ независимо составляет 0-6;

каждый N_a и N_a' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два нуклеотида с отличающимися модификациями;

каждый N_b и N_b' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями;

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

каждый из XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′ и Z′Z′Z′ независимо представляет один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов;

модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y′; и

где смысловая нить конъюгирована с по меньшей мере одним лигандом.

В одном варианте осуществления i составляет 0; j составляет 0; i составляет 1; j составляет 1; оба i и j составляют 0, или оба i и j составляют 1.

В другом варианте осуществления k составляет 0; l составляет 0; k составляет 1; l составляет 1; оба k и l составляют 0; или оба k и l составляют 1.

В определенных вариантах осуществления XXX является комплементарным X′X′X′, YYY является комплементарным Y′Y′Y′, а ZZZ является комплементарным Z′Z′Z′.

В другом варианте осуществления мотив YYY находится в сайте расщепления смысловой нити или рядом с ним.

В дополнительном варианте осуществления мотив Y′Y′Y′ находится в положениях 11, 12 и 13 от 5'-конца антисмысловой нити. Необязательно Y′ представляет собой 2′-O-метил.

В некоторых вариантах осуществления формула (III) представлена формулой (IIIa):

смысловая нить: 5' n_p -N_a -Y Y Y -N_a - n_q 3'

антисмысловая нить: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y′Y′Y′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIa).

В другом варианте осуществления формула (III) представлена формулой (IIIb):

смысловая нить: 5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a - n_q 3'

антисмысловая нить: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- Y′Y′Y′-$N_{b'}$-Z′Z′Z′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIb),

где каждый N_b и N_b′ независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 1-5 модифицированных нуклеотидов.

В дополнительном варианте осуществления формула (III) представлена формулой (IIIc):

смысловая нить: 5' n_p -N_a –X X X -N_b -Y Y Y -N_a - n_q 3'

антисмысловая нить: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X′X′X′-$N_{b'}$- Y′Y′Y′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIIc),

где каждый N_b и N_b′ независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 1-5 модифицированных нуклеотидов.

В определенных вариантах осуществления формула (III) представлена формулой (IIId):

смысловая нить: 5' n_p -N_a –X X X- N_b -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a - n_q 3'

антисмысловая нить: 3' $n_{p'}$-$N_{a'}$- X′X′X′- $N_{b'}$-Y′Y′Y′-$N_{b'}$-Z′Z′Z′- $N_{a'}$- $n_{q'}$ 5' (IIId),

где каждый N_b и N_b′ независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 1-5 модифицированных нуклеотидов, а каждый N_a и N_a′ независимо

представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-10 модифицированных нуклеотидов.

В другом варианте осуществления длина двухнитевого участка составляет 15-30 пар нуклеотидов. Необязательно длина двухнитевого участка составляет 17-23 пары нуклеотидов.

В определенных вариантах осуществления длина двухнитевого участка составляет 17-25 пар нуклеотидов. Необязательно длина двухнитевого участка составляет 23-27 пар нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления длина двухнитевого участка составляет 19-21 пару нуклеотидов. Необязательно длина двухнитевого участка составляет 21-23 пары нуклеотидов.

В определенных вариантах осуществления каждая нить содержит 15-30 нуклеотидов. Необязательно каждая нить содержит 19-30 нуклеотидов. Необязательно каждая нить содержит 19-23 нуклеотидов.

В определенных вариантах осуществления длина двухнитевого участка составляет 19-21 пару нуклеотидов и каждая нить содержит 19-23 нуклеотида.

В другом варианте осуществления модификации нуклеотидов в средстве для RNAi представляют собой LNA, гликолевую нуклеиновую кислоту (GNA), HNA, CeNA, 2′-метоксиэтил, 2′-O-алкил, 2′-O-аллил, 2′-C-аллил, 2′-фтор, 2′-дезокси или 2’-гидроксил и их комбинации. Необязательно модификации нуклеотидов предусматривает 2’-O-метил, 2’-фтор или GNA и их комбинации. В родственном варианте осуществления модификации нуклеотидов представляют собой 2′-O-метил- или 2′-фтор-модификации.

В одном варианте осуществления средство для RNAi содержит лиганд, который представляет собой или содержит один или более липофильных, например C16, фрагментов, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

В других вариантах осуществления средство дополнительно содержит нацеливающий лиганд, который обеспечивает нацеливание на ткань печени, например, одно или более производных GalNAc.

В других вариантах осуществления средство дополнительно содержит липофильный лиганд, например C16-лиганд, конъюгированный с 3’-концом смысловой нити посредством одновалентного или разветвленного двухвалентного или трехвалентного линкера, и нацеливающий лиганд, который обеспечивает нацеливание на ткань печени, например одно или более производных GalNAc, конъюгированных с 3’-концом смысловой нити посредством одновалентного или разветвленного двухвалентного или трехвалентного линкера.

В определенных вариантах осуществления лиганд присоединен к 3′-концу смысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления средство для RNAi дополнительно содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь. В родственном варианте осуществления фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 3’-конце одной нити. Необязательно нить представляет собой антисмысловую нить. В другом варианте осуществления нить представляет собой смысловую нить. В родственном варианте осуществления фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5’-конце одной нити. Необязательно нить представляет собой антисмысловую нить. В другом варианте осуществления нить представляет собой смысловую нить.

В другом варианте осуществления фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится как на 5'-, так и на 3'-конце одной нити. Необязательно нить представляет собой антисмысловую нить. В другом варианте осуществления нить представляет собой смысловую нить.

В дополнительном варианте осуществления пара оснований в положении 1 от 5′-конца антисмысловой нити дуплекса средства для RNAi представляет собой пару оснований A:U.

В определенных вариантах осуществления нуклеотиды Y содержат 2′-фтор-модификацию.

В некоторых вариантах осуществления нуклеотиды Y′ содержат 2′-O-метил-модификацию.

В определенных вариантах осуществления p′>0. Необязательно p′=2.

В некоторых вариантах осуществления q’=0, p=0, q=0, а нуклеотиды выступающего конца p’ комплементарны целевой мРНК.

В определенных вариантах осуществления q’=0, p=0, q=0, а нуклеотиды выступающего конца p’ не комплементарны целевой мРНК.

В одном варианте осуществления смысловая нить средства для RNAi содержит в общей сложности 21 нуклеотид, а антисмысловая нить содержит в общей сложности 23 нуклеотида.

В другом варианте осуществления по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи. Необязательно все n_p' связаны с соседними нуклеотидами посредством фосфотиоатных связей.

В определенных вариантах осуществления средство для RNAi SNCA по настоящему изобретению представляет собой одно из средств, перечисленных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**. В некоторых вариантах осуществления все из нуклеотидов смысловой нити и все нуклеотиды антисмысловой нити содержат модификацию.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено двухнитевое средство для RNAi для ингибирования экспрессии гена SNCA в клетке, где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодируемой геном SNCA, где длина каждой нити составляет от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III),

смысловая нить: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

антисмысловая нить: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III),

где:

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

каждый из p, p′, q и q′ независимо составляет 0-6;

каждый N_a и N_a' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два нуклеотида с отличающимися модификациями;

каждый N_b и N_b' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями;

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

каждый из XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′ и Z′Z′Z′ независимо представляет один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации представляют собой 2′-O-метил- или 2′-фтор-модификации;

модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y′; и

где смысловая нить конъюгирована с по меньшей мере одним лигандом, необязательно где лиганд представляет собой один или более липофильных, например C16, лигандов или одно или более производных GalNAc.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено двухнитевое средство для RNAi для ингибирования экспрессии гена SNCA в клетке, где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей SNCA, где длина каждой нити составляет от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III),

смысловая нить: 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 нить: 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),

где:

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

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

каждый из p, q и q′ независимо составляет 0-6;

$n_p' >0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи;

каждый N_a и N_a' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два нуклеотида с отличающимися модификациями;

каждый N_b и N_b' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями;

каждый из XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′ и Z′Z′Z′ независимо представляет один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации представляют собой 2′-O-метил-модификацию, модификации на основе гликолевой нуклеиновой кислоты (GNA) или 2′-фтор-модификацию;

модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y′; и

где смысловая нить конъюгирована с по меньшей мере одним лигандом, необязательно где лиганд представляет собой один или более липофильных, например C16, лигандов или одно или более производных GalNAc.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено двухнитевое средство для RNAi для ингибирования экспрессии гена SNCA в клетке, где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей SNCA (SEQ ID NO: 1 или нуклеотидной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности, например 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью, с полной нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 1), где длина каждой нити составляет от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III),

смысловая нить: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

антисмысловая нить: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III),

где:

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

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

каждый из p, q и q′ независимо составляет 0-6;

$n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи;

каждый N_a и N_a' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два нуклеотида с отличающимися модификациями;

каждый N_b и N_b' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями;

каждый из XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′ и Z′Z′Z′ независимо представляет один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации представляют собой 2′-O-метил- или 2′-фтор-модификации;

модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y′; и

где смысловая нить конъюгирована с по меньшей мере одним лигандом, необязательно где лиганд представляет собой один или более липофильных, например C16, лигандов или одно или более производных GalNAc.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено двухнитевое средство для RNAi для ингибирования экспрессии гена SNCA в клетке, где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей SNCA (SEQ ID NO: 1 или нуклеотидной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности, например 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью, с полной нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 1), где длина каждой нити составляет от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III),

смысловая нить: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\,X\,X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\,Y\,Y\text{-}N_b\text{-}(Z\,Z\,Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

антисмысловая нить: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III),

где:

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

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

каждый из p, q и q′ независимо составляет 0-6;

$n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи;

каждый N_a и N_a' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два нуклеотида с отличающимися модификациями;

каждый N_b и N_b' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями;

каждый из XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′ и Z′Z′Z′ независимо представляет один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации представляют собой 2′-O-метил- или 2′-фтор-модификации;

модификации N_b отличаются от модификации Y, а модификации N_b' отличаются от модификации Y′;

где смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную связь; и

где смысловая нить конъюгирована с по меньшей мере одним лигандом, необязательно где лиганд представляет собой один или более липофильных, например C16, лигандов, или одно или более производных GalNAc.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено двухнитевое средство для RNAi для ингибирования экспрессии гена SNCA в клетке, где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части мРНК, кодирующей SNCA (SEQ ID NO: 1 или нуклеотидной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности, например 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью, с полной нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 1), где длина каждой нити составляет от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III),

смысловая нить: 5' n_p -N_a -Y Y Y - N_a - n_q 3'

антисмысловая нить: 3' n_p'-N_a'- Y'Y'Y'- N_a'- n_q' 5' (IIIa),

где:

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

каждый из p, q и q′ независимо составляет 0-6;

$n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи;

каждый N_a и N_a' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два нуклеотида с отличающимися модификациями;

каждый из YYY и Y'Y'Y' независимо представляет один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации представляют собой 2′-O-метил- или 2′-фтор-модификации.

где смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную связь; и

где смысловая нить конъюгирована с по меньшей мере одним лигандом, необязательно где лиганд представляет собой один или более липофильных, например C16, лигандов или одно или более производных GalNAc.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено двухнитевое средство для RNAi для ингибирования экспрессии гена SNCA, где двухнитевое средство для RNAi, нацеленное на SNCA, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, образующие двухнитевой участок, где смысловая нить включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами (т. е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из нуклеотидных последовательностей под SEQ ID NO: 1, 3,

5 и 7 или нуклеотидной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности, например 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью, с полной нуклеотидной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 1, 3, 5 или 7, и антисмысловая нить включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами (т. е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из нуклеотидных последовательностей под SEQ ID NO: 2, 4, 6 и 8 или нуклеотидной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности, например 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью, с полной нуклеотидной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 2, 4, 6 и 8; где замена на урацил любого тимина в последовательностях, представленных под SEQ ID NO: 1-8 (при сравнении выровненных последовательностей) не считается отличием, которое вносит вклад в отличие, составляющее не более 3 нуклеотидов от любой из нуклеотидных последовательностей, представленных под SEQ ID NO: 1-8, где практически все из нуклеотидов смысловой нити содержат модификацию, которая представляет собой 2'-O-метил-модификацию, GNA- или 2'-фтор-модификацию, где смысловая нить содержит две фосфотиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце, где практически все из нуклеотидов антисмысловой нити содержат модификацию, выбранную из группы, состоящей из 2'-O-метил-модификации и 2'-фтор-модификации, где антисмысловая нить содержит две фосфотиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце и две фосфотиоатные межнуклеотидные связи на 3'-конце, и где смысловая нить конъюгирована с одним или более липофильными, например C16, лигандами, необязательно, дополнительно содержащими лиганд, нацеливающий на печень, например, лиганд, содержащий одно или более производных GalNAc.

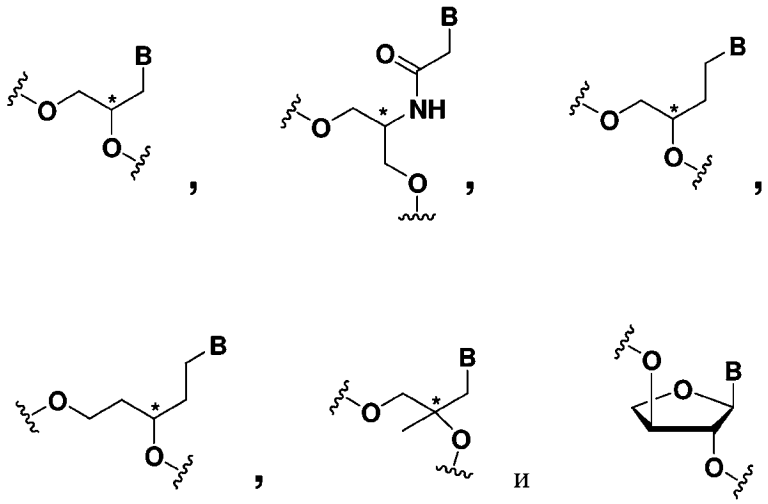
В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено двухнитевое средство для RNAi для ингибирования экспрессии гена SNCA, где двухнитевое средство для RNAi, нацеленное на SNCA, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, образующие двухнитевой участок, где смысловая нить включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами (т. е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из нуклеотидных последовательностей под SEQ ID NO: 1, 3, 5 и 7 или нуклеотидной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности, например 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,

98, 99 или 100% идентичностью, с полной нуклеотидной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 1, 3, 5 или 7, и антисмысловая нить включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами (т. е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов) от любой из нуклеотидных последовательностей под SEQ ID NO: 2, 4, 6 и 8 или нуклеотидной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности, например 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичностью, с полной нуклеотидной последовательностью под любым из SEQ ID NO: 2, 4, 6 и 8, где замена на урацил любого тимина в последовательностях, представленных под SEQ ID NO: 1-8 (при сравнении выровненных последовательностей) не считается отличием, которое вносит вклад в отличие, составляющее не более 3 нуклеотидов от любой из нуклеотидных последовательностей, представленных под SEQ ID NO: 1-8, где смысловая нить содержит по меньшей мере один 3'-концевой дезокситиминовый нуклеотид (dT), и где антисмысловая нить содержит по меньшей мере один 3'-концевой дезокситиминовый нуклеотид (dT).

В одном варианте осуществления все из нуклеотидов смысловой нити и все из нуклеотидов антисмысловой нити представляют собой модифицированные нуклеотиды.

В другом варианте осуществления каждая нить содержит 19-30 нуклеотидов.

В определенных вариантах осуществления антисмысловая нить средства для RNAi содержит по меньшей мере одну нарушающую термостабильность дуплекса модификацию в пределах первых 9 нуклеотидных положений 5′-участка или его предшественника. Необязательно нарушающая термостабильность дуплекса модификация представляет собой одну или более из



где B представляет собой нуклеиновое основание.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена клетка, содержащая двухнитевое средство для RNAi по настоящему изобретению.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии гена SNCA, которая содержит двухнитевое средство для RNAi по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления двухнитевое средство для RNAi вводят в незабуференном растворе. Необязательно незабуференный раствор представляет собой солевой раствор или воду.

В другом варианте осуществления двухнитевое средство для RNAi вводят с буферным раствором. Необязательно буферный раствор содержит ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат или любую их комбинацию. В другом варианте осуществления буферный раствор представляет собой забуференный фосфатом солевой раствор (PBS).

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит двухнитевое средство для RNAi по настоящему изобретению и липидный состав.

В одном варианте осуществления липидный состав содержит липидную наночастицу (LNP).

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен набор для осуществления способа по настоящему изобретению, при этом набор содержит a) двухнитевое средство для RNAi по настоящему изобретению, b) инструкции по применению и c) необязательно устройство для введения двухнитевого средства для RNAi субъекту.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает средство на основе двухнитевой рибонуклеиновой кислоты (RNAi) для ингибирования экспрессии гена SNCA, где средство для RNAi имеет смысловую нить и антисмысловую нить, и где антисмысловая нить содержит участок комплементарности, который включает по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами (т. е. отличающихся на 3, 2, 1, или 0 нуклеотидов), например, по меньшей мере 15 нуклеотидов (т. е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов), по меньшей мере 19 нуклеотидов (т. е. отличающихся на 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов), из любой из последовательностей азотистых оснований антисмысловой нити в **таблицах 2, 3, 12 или 13**. В одном варианте осуществления средство для RNAi содержит одну или более из следующих модификаций: 2'-O-метил-модифицированный нуклеотид, 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, 2'-C-алкил-модифицированный нуклеотид, нуклеотид, содержащий гликолевую нуклеиновую кислоту (GNA), фосфотиоат (PS) и винилфосфонат (VP). Необязательно средство для RNAi содержит по меньшей мере одну из каждой из следующих модификаций: 2'-O-метил-модифицированный нуклеотид, 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, 2'-C-алкил-модифицированный нуклеотид, нуклеотид, содержащий гликолевую нуклеиновую кислоту (GNA), фосфотиоат и винилфосфонат (VP).

В другом варианте осуществления средство для RNAi содержит четыре или более PS-модификаций, необязательно от шести до десяти PS-модификаций, необязательно восемь PS-модификаций.

В дополнительном варианте осуществления каждая из смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi имеет 5'-конец и 3'-конец, и средство для RNAi содержит восемь PS-модификаций, расположенных при каждой из предпоследней и последней

межнуклеотидных связей от соответствующих 3'- и 5'-концов каждой из смысловой и антисмысловой нитей средства для RNAi.

В другом варианте осуществления каждая из смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi содержит 5’-конец и 3’-конец, и средство для RNAi содержит только один нуклеотид, содержащий GNA. Необязательно нуклеотид, содержащий GNA, расположен на антисмысловой нити при седьмом остатке нуклеинового основания от 5’-конца антисмысловой нити.

В дополнительном варианте осуществления каждая из смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi содержит 5’-конец и 3’-конец, и средство для RNAi содержит от одного до четырех 2’-C-алкил-модифицированных нуклеотидов. Необязательно 2’-C-алкил-модифицированный нуклеотид представляет собой 2’-C16-модифицированный нуклеотид. Необязательно средство для RNAi содержит один 2’-C-алкил, например C16-модифицированный нуклеотид. Необязательно один 2’-C-алкил, *например* C16-модифицированный нуклеотид, расположен на смысловой нити в положении шестого нуклеинового основания от 5’-конца смысловой нити.

В другом варианте осуществления каждая из смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi имеет 5’-конец и 3’-конец, и средство для RNAi содержит два или более 2’-фтор-модифицированных нуклеотида. Необязательно каждая из смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi содержит два или более 2’-фтор-модифицированных нуклеотида. Необязательно 2'-фтор-модифицированные нуклеотиды расположены на смысловой нити в положениях нуклеиновых оснований 7, 9, 10 и 11 от 5'-конца смысловой нити и на антисмысловой нити в положениях нуклеиновых оснований 2, 14 и 16 от 5'-конца антисмысловой нити.

В дополнительном варианте осуществления каждая из смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi имеет 5’-конец и 3’-конец, и средство для RNAi содержит одну или более VP-модификаций. Необязательно средство для RNAi содержит одну VP-модификацию на 5’-конце антисмысловой нити.

В другом варианте осуществления каждая из смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi содержит 5’-конец и 3’-конец, и средство для RNAi содержит два или более 2’-О-метил-модифицированных нуклеотида. Необязательно средство для RNAi содержит 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды во всех положениях нуклеиновых оснований, не модифицированных 2'-фтором, 2’-С-алкилом или гликолевой нуклеиновой кислотой (GNA). Необязательно два или более 2'-О-метил-модифицированных нуклеотида расположены на смысловой нити в положениях 1, 2, 3, 4, 5, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и 21 от 5'-конца смысловой нити и на антисмысловой нити в положениях 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 23 от 5'-конца антисмысловой нити.

Определения

Чтобы легче понять настоящее изобретение, вначале приведены определения некоторых терминов. Кроме того, следует отметить, что во всех случаях изложения значения или диапазона значений параметра подразумевается, что значения и диапазоны, промежуточные по отношению к изложенным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Формы единственного числа применяются в данном документе для обозначения одного или более одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматических объектов. В качестве примера «элемент» означает один элемент или более одного элемента, например, совокупность элементов.

Термин «включая» используют в данном документе для обозначения фразы «включая без ограничения» и используют взаимозаменяемо с ней.

Термин «или» используют в данном документе для обозначения термина «и/или» и используют взаимозаменяемо с ним, если контекст явно не указывает иное.

Термин «приблизительно» используется в данном документе для обозначения нахождения в пределах типичных диапазонов отклонений, допустимых в данной области техники. Например, «приблизительно» можно понимать как нахождение в пределах приблизительно 2 стандартных отклонений от среднего. В определенных вариантах осуществления приблизительно означает ±10%. В определенных вариантах осуществления

приблизительно означает ±5%. В случае, когда «приблизительно» находится перед группой чисел или диапазоном, понятно, что «приблизительно» может модифицировать каждое из чисел в группе или диапазоне.

Термин «по меньшей мере» перед числом или группой чисел понимают как включающий число, находящееся рядом с термином «по меньшей мере», и все последующие числа или целые числа, которые могут быть по логике включены, что ясно из контекста. Например, число нуклеотидов в молекуле нуклеиновой кислоты должно представлять собой целое число. Например, «по меньшей мере 18 нуклеотидов из молекулы нуклеиновой кислоты длиной 21 нуклеотид» означает, что указанным свойством обладают 18, 19, 20 или 21 нуклеотид. В случае, когда «по меньшей мере» находится перед группой чисел или диапазоном, понятно, что «по меньшей мере» может модифицировать каждое из чисел в группе или диапазоне.

Используемые в данном документе фразы «не более чем» или «менее чем» понимают как значение, примыкающее к фразе, и логические более низкие значения или целые числа, которые логически следуют из контекста, вплоть до нуля. Например, дуплекс с выступающим концом, состоящим из «не более чем 2 нуклеотидов», имеет выступающий конец из 2, 1 или 0 нуклеотидов. В случае, когда «не более чем» находится перед группой чисел или диапазоном, понятно, что «не более чем» может модифицировать каждое из чисел в группе или диапазоне. Используемые в данном документе диапазоны включают как верхний, так и нижний пределы.

Используемые в данном документе способы обнаружения могут включать определение количества присутствующего аналита, которое ниже уровня обнаружения данного способа.

В случае противоречия между указанным сайтом-мишенью и нуклеотидной последовательностью смысловой или антисмысловой нити указанная последовательность имеет приоритет.

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

Термин «SNCA», «α-синуклеин», «синуклеин альфа» или «альфа-синуклеин» относится к гену, ассоциированному с нейродегенеративными заболеваниями, называемыми «синуклеинопатиями», а также к белкам, кодируемым этим геном. Область гена SNCA человека охватывает примерно 114 т. п. н. Транскрипт SNCA содержит 13 экзонов, и 15 изоформ мРНК были идентифицированы или иным образом предсказаны как продуцируемые. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности SNCA можно найти, например, под номером доступа в GenBank NM_007308.3 (*Homo sapiens* SNCA, SEQ ID NO: 1, обратно комплементарная последовательность, SEQ ID NO: 2); под номером доступа в GenBank XM_005555421 (*Macaca fascicularis* SNCA, SEQ ID NO: 3, обратно комплементарная последовательность, SEQ ID NO: 4); под номером доступа в GenBank NM_009221 (*Mus musculus* SNCA, SEQ ID NO: 5, обратно комплементарная последовательность, SEQ ID NO: 6); под номером доступа в GenBank NM_019169.2 (*Rattus norvegicus* SNCA, SEQ ID NO: 7, обратно комплементарная последовательность, SEQ ID NO: 8); и под номером доступа в GenBank XM_535656.7 (*Canis lupus familiaris* SNCA, SEQ ID NO: 1806, обратно комплементарная последовательность, SEQ ID NO: 3600).

Термин «SNCA», используемый в данном документе, также относится к вариациям гена SNCA, включая предоставленные встречающиеся в природе варианты последовательности, например, транскрипт изоформы 1 NM_000345.4 (SEQ ID NO: 1809), который кодирует полипептид NP_000336.1; транскрипт изоформы 2 NM_001146054.2 (SEQ ID NO: 1807), который кодирует полипептид NP_001139526.1; транскрипт изоформы 3 NM_001146055.2 (SEQ ID NO: 1808), который кодирует полипептид NP_001139527.1; транскрипт изоформы 4 NM_007308.3 (SEQ ID NO: 1), упомянутый выше, который кодирует полипептид NP_009292.1; транскрипт изоформы 5 NM_001375285.1 (SEQ ID NO: 1810), который кодирует полипептид NP_001362214.1; транскрипт изоформы 6 NM_001375286.1 (SEQ ID NO: 1811), который кодирует полипептид NP_001362215.1; транскрипт изоформы 7 NM_001375287.1 (SEQ ID NO: 1812), который кодирует полипептид NP_001362216.1; транскрипт изоформы 8 NM_001375288.1 (SEQ ID NO: 1813), который кодирует полипептид NP_001362217.1; транскрипт изоформы 9 NM_001375290.1 (SEQ ID NO: 1814), который кодирует полипептид NP_001362219.1; а также предсказанный транскрипт изоформы X1 XM_011532203.1 (SEQ ID NO: 1815), который кодирует полипептид XP_011530505.1; предсказанный транскрипт изоформы X2

XM_011532204.3 (SEQ ID NO: 1816), который кодирует полипептид XP_011530506.1; предсказанный транскрипт изоформы X3 XM_011532205.2 (SEQ ID NO: 1817), который кодирует полипептид XP_011530507.1; предсказанный транскрипт изоформы X4 XM_011532206.1 (SEQ ID NO: 1818), который кодирует полипептид XP_011530508.1; предсказанный транскрипт изоформы X5 XM_011532207.1 (SEQ ID NO: 1819), который кодирует полипептид XP_011530509.1; и предсказанный транскрипт изоформы X8 XM_017008563.1 (SEQ ID NO: 1820), который кодирует полипептид XP_016864052.1 (уникальная последовательность, связанная с каждым из предшествующих номеров доступа, включена в данный документ посредством ссылки в форме, доступной на дату подачи настоящей заявки). Дополнительные примеры последовательностей SNCA можно найти в общедоступных базах данных, например, GenBank, OMIM, UniProt, NCBI dbSNP (см., например, www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6622), и на веб-сайте «Macaca genome project» (macaque.genomics.org.cn/page/species/index.jsp). Дополнительную информацию о SNCA можно найти, например, на www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6622. Полные содержания каждого из вышеуказанных номеров доступа в GenBank и номеров в базе данных Gene включены в данный документ посредством ссылки согласно дате подачи настоящей заявки.

Три изоформы белка α-синуклеина описаны в UniProt. Самая длинная изоформа α-синуклеина представляет собой белок массой примерно 14 кДа (изоформа 1 UniProt, P37840 из 140 аминокислот). Другие изоформы α-синуклеина в UniProt предусматривают изоформу 2-4, P37840-2 из 112 аминокислот; и изоформу 2-5, P37840-3 из 126 аминокислот. Белок α-синуклеин, состоящий из 140 аминокислот, кодируется 5 парами экзонов, картированными в хромосомных локусах 4q21.3-q22. Белок α-синуклеин имеет N-концевую область, состоящую из неполных мотивов KXKEGV, чрезвычайно гидрофобный NAC-домен и высококислотный С-концевой домен. Считается, что в физиологических условиях SNCA представляет собой внутренне неупорядоченный мономер или спирально свернутый тетрамер. α-Синуклеин составляет 1% всех белков в цитозоле клеток головного мозга и преимущественно экспрессируется в неокортексе, гиппокампе, черной субстанции, таламусе и мозжечке. α-Синуклеин также экспрессируется в меньших количествах в сердце, скелетных мышцах и поджелудочной железе. Хотя функция SNCA изучена недостаточно, данные свидетельствуют о том, что он играет важную роль в поддержании

адекватного обеспечения синаптическими пузырьками пресинаптических окончаний. α-Синуклеин участвует в регуляции высвобождения и транспорта дофамина, образовании фибрилл тау-белка, ассоциированного с микротрубочками, и регуляции нейропротекторного фенотипа в недофаминергических нейронах путем регуляции ингибирования как экспрессии p53, так и трансактивации проапоптотических генов, что приводит к снижению активации каспазы-3. Первичный механизм, с помощью которого α-синуклеин вызывает нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви и множественная системная атрофия, по-видимому, заключается в повышенных уровнях белка α-синуклеина, что приводит к образованию фибриллярных агрегатов α-синуклеина.

Используемый в данном документе термин «целевая последовательность» относится к непрерывной части нуклеотидной последовательности молекулы мРНК, образующейся в процессе транскрипции гена SNCA, в том числе к мРНК, которая представляет собой продукт РНК-процессинга первичного продукта транскрипции. В одном варианте осуществления целевая часть последовательности будет по меньшей мере достаточно длинной для того, чтобы служить в качестве субстрата для управляемого RNAi расщепления в этой части или рядом с этой частью нуклеотидной последовательности молекулы мРНК, образующейся в процессе транскрипции гена SNCA. В одном варианте осуществления целевая последовательность находится в пределах кодирующего белок участка гена SNCA. В другом варианте осуществления целевая последовательность находится в пределах 3'-UTR гена SNCA.

Длина целевой последовательности может составлять приблизительно 9-36 нуклеотидов, например, приблизительно 15-30 нуклеотидов. Например, длина целевой последовательности может составлять приблизительно 15-30 нуклеотидов, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления длина целевой последовательности составляет от приблизительно 19 до приблизительно 30 нуклеотидов. В других вариантах осуществления

длина целевой последовательности составляет от приблизительно 19 до приблизительно 25 нуклеотидов. В еще нескольких других вариантах осуществления длина целевой последовательности составляет от приблизительно 19 до приблизительно 23 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина целевой последовательности составляет от приблизительно 21 до приблизительно 23 нуклеотидов. Также предусматривается, что диапазоны и значения длины, промежуточные для вышеупомянутых диапазонов и значений длины, являются частью настоящего изобретения.

Используемый в данном документе термин «нить, содержащая последовательность» относится к олигонуклеотиду, содержащему цепь из нуклеотидов, которая описывается последовательностью, обозначаемой с использованием стандартной номенклатуры нуклеотидов.

Согласно устоявшейся практике каждый из «G», «C», «A», «T» и «U» обозначает нуклеотид, который содержит в качестве основания гуанин, цитозин, аденин, тимидин и урацил соответственно в контексте модифицированного или немодифицированного нуклеотида. Однако будет понятно, что термин «рибонуклеотид» или «нуклеотид» также может относиться к модифицированному нуклеотиду, как более подробно описано ниже, или заменяющему фрагменту-имитатору (см., например, таблицу 1). Специалисту в данной области хорошо известно, что гуанин, цитозин, аденин, тимидин и урацил могут быть заменены другими фрагментами практически без изменения свойств спаривания оснований у олигонуклеотида, содержащего нуклеотид, несущий такой заменяющий фрагмент. 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 dsRNA, представленных в настоящем изобретении, нуклеотидом, содержащим, например, инозин. В другом примере аденин и цитозин в любом месте олигонуклеотида могут быть соответственно заменены гуанином и урацилом с образованием неоднозначного спаривания оснований G-U с целевой мРНК. Последовательности, содержащие такие заменяющие фрагменты, подходят для композиций и способов, описанных в настоящем изобретении.

Термины «iRNA», «средство для RNAi», «средство на основе iRNA», «средство для РНК-интерференции», используемые в данном документе взаимозаменяемо, относятся к средству, которое содержит РНК в том значении, в каком это термин определен в данном документе, и которое опосредует целенаправленное расщепление РНК-транскрипта посредством пути с участием РНК-индуцируемого комплекса сайленсинга (RISC). РНК-интерференция (RNAi) представляет собой процесс, который направляет специфическое в отношении последовательности разрушение мРНК. RNAi обеспечивает модулирование, например ингибирование, экспрессии SNCA в клетке, например в клетке в организме субъекта, такого как субъект-млекопитающее.

В одном варианте осуществления средство для RNAi по настоящему изобретению содержит однонитевое средство для RNAi, которое взаимодействует с целевой последовательностью РНК, например целевой последовательностью мРНК SNCA, чтобы направлять расщепление целевой РНК. Без привязки к какой-либо теории полагают, что длинная двухнитевая РНК, введенная в клетки, расщепляется на двухнитевые короткие интерферирующие РНК (siRNA), содержащие смысловую нить и антисмысловую нить, под действием эндонуклеазы III типа, известной под названием Dicer (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15: 485). Dicer, фермент, подобный рибонуклеазе III типа, обеспечивает процессинг этих dsRNA до коротких интерферирующих РНК длиной 19-23 пары оснований с характерными 3'-выступающими концами из двух оснований (Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409: 363). Эти siRNA затем встраиваются в РНК-индуцируемый комплекс сайленсинга (RISC), в котором одна или более хеликаз раскручивают дуплекс siRNA, что позволяет комплементарной антисмысловой нити управлять распознаванием мишени (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107: 309). После связывания с соответствующей целевой мРНК одна или более эндонуклеаз в пределах RISC расщепляют мишень с индуцированием сайленсинга (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15: 188). Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к однонитевой РНК (ssRNA) (антисмысловой нити siRNA-дуплекса), образующейся внутри клетки, которая содействует образованию RISC-комплекса для осуществления сайленсинга целевого гена, т. е. гена SNCA. Соответственно, термин «siRNA» также используется в данном документе для обозначения средства для RNAi, описанного выше.

В другом варианте осуществления средство для RNAi может представлять собой однонитевую РНК, которую вводят в клетку или организм для ингибирования целевой мРНК. Однонитевые средства для RNAi связываются с эндонуклеазой RISC, Argonaute 2, которая затем расщепляет целевую мРНК. Однонитевые siRNA обычно содержат 15-30 нуклеотидов и являются химически модифицированными. Конструирование и тестирование однонитевых РНК описаны в патенте США № 8101348 и в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894, полное содержание каждого из которых тем самым включено в данный документ посредством ссылки. Любые антисмысловые нуклеотидные последовательности, описанные в данном документе, можно применять в виде однонитевой siRNA, описанной в данном документе, или в виде последовательности, химически модифицированной с помощью способов, описанных в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894.

В другом варианте осуществления «средство для RNAi» для применения в композициях и способах по настоящему изобретению представляет собой двухнитевую РНК, и в данном документе оно называется «двухнитевым средством для RNAi», «молекулой двухнитевой РНК (dsRNA)», «средством на основе dsRNA» или «dsRNA». Термин «dsRNA» относится к комплексу молекул рибонуклеиновой кислоты с дуплексной структурой, содержащему две антипараллельные и практически полностью комплементарные нити нуклеиновой кислоты, рассматриваемые как имеющие «смысловую» и «антисмысловую» ориентации по отношению к целевой РНК, т. е. гену SNCA. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения двухнитевая РНК (dsRNA) запускает разрушение целевой РНК, например мРНК, посредством механизма посттранскрипционного сайленсинга генов, называемого в данном документе РНК-интерференцией или RNAi.

В целом, молекула dsRNA может включать рибонуклеотиды, но, как подробно описано в данном документе, каждая нить или обе нити могут также содержать один или более нуклеотидов, не являющихся рибонуклеотидами, например дезоксирибонуклеотид, модифицированный нуклеотид. Кроме того, используемый в настоящем описании термин «средство для RNAi» может включать рибонуклеотиды с химическими модификациями; при этом средство для RNAi может включать значительные модификации нескольких нуклеотидов.

Используемый в данном документе термин «модифицированный нуклеотид» относится к нуклеотиду, независимо имеющему модифицированный сахарный фрагмент, модифицированную межнуклеотидную связь или модифицированное нуклеиновое основание. Таким образом, термин «модифицированный нуклеотид» охватывает замены, добавления или удаление, например, функциональной группы или атома в межнуклеозидных связях, сахарных фрагментах или нуклеиновых основаниях. Модификации, подходящие для применения в средствах по настоящему изобретению, включают все типы модификаций, раскрытых в данном документе или известных в данной области техники. Любые такие модификации, используемые в молекуле типа siRNA, охватываются термином «средство для RNAi» в контексте настоящего описания и формулы изобретения.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения включение дезоксинуклеотида, который общепризнанно является встречающейся в природе формой нуклеотида, если он присутствует в пределах средства для RNAi, может рассматриваться как приравнивание к модифицированному нуклеотиду.

Длина дуплексного участка может быть любой, которая обеспечивает возможность специфического разрушения требуемой целевой РНК посредством пути с участием RISC, и может находиться в диапазоне от приблизительно 9 до 36 пар оснований, например, длина составляет приблизительно 15-30 пар оснований, например приблизительно 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 пар оснований, как, например, приблизительно 15-30, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 пары оснований. Также предусматривается, что диапазоны и значения длины, промежуточные относительно вышеупомянутых диапазонов и значений длины, являются частью настоящего изобретения.

Две нити, образующие дуплексную структуру, могут быть различными частями одной более крупной молекулы РНК, или они могут быть отдельными молекулами РНК. В тех

случаях, когда две нити являются частью одной более крупной молекулы и, следовательно, соединены непрерывной цепью нуклеотидов между 3'-концом одной нити и 5'-концом соответствующей другой нити, образующих дуплексную структуру, соединительная цепь РНК называется «шпилечной петлей». «Шпилечная петля» может содержать по меньшей мере один неспаренный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления «шпилечная петля» может содержать по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 20, по меньшей мере 23 неспаренных нуклеотида или больше или нуклеотиды, не направленные на целевой сайт dsRNA. В некоторых вариантах осуществления «шпилечную петлю» могут составлять 10 нуклеотидов или меньше. В некоторых вариантах осуществления «шпилечную петлю» могут составлять 8 неспаренных нуклеотидов или меньше. В некоторых вариантах осуществления «шпилечную петлю» могут составлять 4-10 неспаренных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления «шпилечную петлю» могут составлять 4-8 нуклеотидов.

В определенных вариантах осуществления две нити двухнитевого олигомерного соединения могут быть связаны вместе. Две цепи могут быть связаны друг с другом на обоих концах или только на одном конце. Связывание на одном конце означает, что 5’-конец первой нити связан с 3’-концом второй нити или 3’-конец первой нити связан с 5’-концом второй нити. Когда две нити связаны друг с другом на обоих концах, тогда 5’-конец первой нити связывается с 3’-концом второй нити, а 3’-конец первой нити связывается с 5’-концом второй нити. Две нити могут быть связаны вместе олигонуклеотидным линкером, в том числе без ограничения (N)n; где N независимо представляет собой модифицированный или немодифицированный нуклеотид, а n составляет 3-23. В некоторых вариантах осуществления n составляет 3-10, например 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотидный линкер выбран из группы, состоящей из GNRA, (G)4, (U)4, а также (dT)4, где N представляет собой модифицированный или немодифицированный нуклеотид, а R представляет собой модифицированный или немодифицированный пуриновый нуклеотид. Некоторые нуклеотиды в линкере могут участвовать во взаимодействиях пар оснований с другими нуклеотидами линкера. Две цепи также могут быть связаны вместе при помощи линкера, отличного от нуклеозидного, например линкера, описанного в данном документе.

Специалисту в данной области будет понятно, что в олигонуклеотидном линкере могут быть применены любые химические модификации или вариации олигонуклеотидов, описанные в данном документе.

Олигомерные соединения типа шпильки и гантели будут иметь дуплексный участок, равный или составляющий по меньшей мере 14, 15, 15, 16, 17, 18, 19, 29, 21, 22, 23, 24 или 25 пар нуклеотидов. Дуплексный участок может быть равен или составлять менее 200, 100 или 50 в длину. В некоторых вариантах осуществления диапазоны для дуплексного участка составляют 15-30, 17-23, 19-23 и 19-21 пару нуклеотидов в длину.

Олигомерные соединения типа шпильки могут иметь одноцепочечный выступ или концевой непарный участок, в некоторых вариантах осуществления на 3', а в некоторых вариантах осуществления на антисмысловой стороне шпильки. В некоторых вариантах осуществления выступы составляют 1-4, более часто 2-3 нуклеотида в длину. Олигомерные соединения типа шпильки, которые могут вызывать РНК-интерференцию, также называются в данном документе «shRNA».

Если две практически полностью комплементарные нити dsRNA образованы отдельными молекулами РНК, то эти молекулы не обязательно должны, но могут быть соединены ковалентно. В тех случаях, если две нити соединены ковалентно иным образом, нежели непрерывающейся цепью нуклеотидов от 3'-конца одной нити к 5'-концу соответствующей другой нити, образующих дуплексную структуру, то соединительную структуру называют «линкером». Нити РНК могут иметь одинаковое или различное число нуклеотидов. Максимальным числом пар оснований является число нуклеотидов в самой короткой нити dsRNA за вычетом любых выступающих концов, которые присутствуют в дуплексе. Помимо дуплексной структуры средство для RNAi может содержать один или более нуклеотидных выступающих концов.

В одном варианте осуществления средство для RNAi по настоящему изобретению представляет собой dsRNA, каждая нить которой составляет 24-30 нуклеотидов в длину, которая взаимодействует с целевой последовательностью РНК, например с целевой последовательностью мРНК SNCA, для управления расщеплением целевой РНК. Без углубления в теорию, длинная двухнитевая РНК, введенная в клетки, разрезается на siRNA

эндонуклеазой III типа, известной как дайсер (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15: 485). Dicer, фермент, подобный рибонуклеазе III типа, обеспечивает процессинг dsRNA до коротких интерферирующих РНК длиной 19-23 пары оснований с характерными 3'-выступающими концами из двух оснований (Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409: 363). siRNA затем встраиваются в РНК-индуцируемый комплекс сайленсинга (RISC), в котором одна или более хеликаз раскручивают дуплекс siRNA, что позволяет комплементарной антисмысловой нити управлять распознаванием мишени (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107: 309). После связывания с соответствующей целевой мРНК одна или более эндонуклеаз в пределах RISC расщепляют мишень с индуцированием сайленсинга (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15: 188).

В одном варианте осуществления средство для RNAi по настоящему изобретению представляет собой средство на основе dsRNA, каждая нить которой содержит 19-23 нуклеотида, которая взаимодействует с последовательностью РНК SNCA для управления расщеплением целевой РНК. Без углубления в теорию, длинная двухнитевая РНК, введенная в клетки, разрезается на siRNA эндонуклеазой III типа, известной как дайсер (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15: 485). Dicer, фермент, подобный рибонуклеазе III типа, обеспечивает процессинг dsRNA до коротких интерферирующих РНК длиной 19-23 пары оснований с характерными 3'-выступающими концами из двух оснований (Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409: 363). siRNA затем встраиваются в РНК-индуцируемый комплекс сайленсинга (RISC), в котором одна или более хеликаз раскручивают дуплекс siRNA, что позволяет комплементарной антисмысловой нити управлять распознаванием мишени (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107: 309). После связывания с соответствующей целевой мРНК одна или более эндонуклеаз в RISC расщепляют мишень с индукцией сайленсинга (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15: 188). В одном варианте осуществления средство для RNAi по настоящему изобретению представляет собой dsRNA длиной 24-30 нуклеотидов, которая взаимодействует с последовательностью РНК SNCA для управления расщеплением целевой РНК.

Используемый в данном документе термин «нуклеотидный выступающий конец» относится к по меньшей мере одному неспаренному нуклеотиду, который выступает из дуплексной структуры средства для RNAi, например dsRNA. Например, если 3'-конец

одной нити dsRNA выходит за пределы 5'-конца другой нити или наоборот, то образуется нуклеотидный выступающий конец. dsRNA может содержать выступающий конец из по меньшей мере одного нуклеотида; в качестве альтернативы выступающий конец может содержать по меньшей мере два нуклеотида, по меньшей мере три нуклеотида, по меньшей мере четыре нуклеотида, по меньшей мере пять нуклеотидов или больше. Нуклеотидный выступающий конец может содержать аналог нуклеотида/нуклеозида, включая дезоксинуклеотид/нуклеозид, или состоять из него. Выступающий(-е) конец(концы) может(-гут) находиться на смысловой нити, антисмысловой нити или любой их комбинации. Кроме того, нуклеотид(-ы) выступающего конца может(-гут) присутствовать на 5'-конце, 3'-конце или обоих концах одной из антисмысловой или смысловой нити dsRNA.

В одном варианте осуществления dsRNA по меньшей мере одна нить содержит 3'-выступающий конец по меньшей мере из 1 нуклеотида. В другом варианте осуществления по меньшей мере одна нить содержит 3'-выступающий конец из по меньшей мере 2 нуклеотидов, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 нуклеотидов. В других вариантах осуществления по меньшей мере одна нить средства для RNAi содержит 5'-выступающий конец из по меньшей мере 1 нуклеотида. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна нить содержит 5'-выступающий конец из по меньшей мере 2 нуклеотидов, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 нуклеотидов. В еще нескольких других вариантах осуществления как 3'-, так и 5'-конец одной нити средства для RNAi содержит выступающий конец из по меньшей мере 1 нуклеотида.

В одном варианте осуществления антисмысловая нить dsRNA содержит 1-10 нуклеотидов, например 0-3, 1-3, 2-4, 2-5, 4-10, 5-10, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, выступающих на 3'-конце, 5'-конце, на обоих концах или ни на одном из концов. В одном варианте осуществления смысловая нить dsRNA содержит 1-10 нуклеотидов, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, выступающих на 3'-конце, 5'-конце, на обоих концах или ни на одном из концов. В другом варианте осуществления один или более нуклеотидов в выступающем конце заменены на нуклеозидтиофосфат.

В определенных вариантах осуществления выступающий конец на смысловой нити или антисмысловой нити или обеих может содержать увеличенные участки длиной более 10 нуклеотидов, например, длиной 1-30 нуклеотидов, 2-30 нуклеотидов, 10-30 нуклеотидов или 10-15 нуклеотидов. В определенных вариантах осуществления увеличенный выступающий конец находится на смысловой нити дуплекса. В определенных вариантах осуществления увеличенный выступающий конец присутствует на 3'-конце смысловой нити дуплекса. В определенных вариантах осуществления увеличенный выступающий конец присутствует на 5'-конце смысловой нити дуплекса. В определенных вариантах осуществления увеличенный выступающий конец находится на антисмысловой нити дуплекса. В определенных вариантах осуществления увеличенный выступающий конец присутствует на 3'-конце антисмысловой нити дуплекса. В определенных вариантах осуществления увеличенный выступающий конец присутствует на 5'-конце антисмысловой нити дуплекса. В определенных вариантах осуществления один или более нуклеотидов выступающего конца заменены на нуклеозидтиофосфат. В определенных вариантах осуществления выступающий конец содержит самокомплементарную часть, так что выступающий конец способен образовывать шпилечную структуру, которая является стабильной в физиологических условиях.

Термины «тупой конец» или «молекула с тупыми концами», используемые в данном документе в отношении dsRNA, означают, что на данном терминальном конце dsRNA отсутствуют неспаренные нуклеотиды или аналоги нуклеотидов, т. е. отсутствует нуклеотидный выступающий конец. Один или оба конца dsRNA могут быть тупыми. Если оба конца dsRNA являются тупыми, то говорится, что dsRNA является «молекулой с тупыми концами». Для внесения ясности, dsRNA «с тупыми концами» представляет собой dsRNA, у которой оба конца являются тупыми, т. е. ни на одном из концов молекулы нет нуклеотидного выступающего конца. Чаще всего такая молекула будет двухнитевой на протяжении всей своей длины.

Термин «антисмысловая нить» или «направляющая нить» относится к нити средства для RNAi, например dsRNA, которая содержит участок, практически полностью комплементарный целевой последовательности, например мРНК SNCA.

Используемый в данном документе термин «участок комплементарности» относится к участку на антисмысловой нити, практически полностью комплементарному последовательности, например целевой последовательности, например нуклеотидной последовательности SNCA, которая определена в данном документе. В тех случаях, когда участок комплементарности не полностью комплементарен целевой последовательности, ошибочные спаривания могут находиться во внутренних или концевых участках молекулы. Как правило, наиболее допустимые ошибочные спаривания находятся в концевых участках, например в пределах 5, 4, 3 или 2 нуклеотидов от 5’- или 3’-конца средства для RNAi.

В некоторых вариантах осуществления средство на основе двухнитевой РНК по настоящему изобретению содержит ошибочное спаривание нуклеотидов в антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить средства на основе двухнитевой РНК по настоящему изобретению содержит не более 4 ошибочных спариваний с целевой мРНК, например антисмысловая нить содержит 4, 3, 2, 1 или 0 ошибочных спариваний с целевой мРНК. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить средства на основе двухнитевой РНК по настоящему изобретению содержит не более 4 ошибочных спариваний со смысловой нитью, например антисмысловая нить содержит 4, 3, 2, 1 или 0 ошибочных спариваний со смысловой нитью. В некоторых вариантах осуществления средство на основе двухнитевой РНК по настоящему изобретению содержит ошибочное спаривание нуклеотидов в смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить средства на основе двухнитевой РНК по настоящему изобретению содержит не более 4 ошибочных спариваний с антисмысловой нитью, например смысловая нить содержит 4, 3, 2, 1 или 0 ошибочных спариваний с антисмысловой нитью. В некоторых вариантах осуществления ошибочное спаривание нуклеотидов находится, например, в пределах 5, 4, 3 нуклеотидов от 3'-конца iRNA. В другом варианте осуществления ошибочное спаривание нуклеотидов находится, например, в 3'-концевом нуклеотиде средства на основе iRNA. В некоторых вариантах осуществления ошибочное(-ые) спаривание(-я) находится(-ятся) не в затравочной области.

Таким образом, средство для RNAi, описанное в данном документе, может содержать одно или более ошибочных спариваний с целевой последовательностью. В одном варианте осуществления средство для RNAi, описанное в данном документе, содержит не более 3 ошибочных спариваний (т. е. 3, 2, 1 или 0 ошибочных спариваний). В одном варианте осуществления средство для RNAi, описанное в данном документе, содержит не более 2 ошибочных спариваний. В одном варианте осуществления средство для RNAi, описанное в данном документе, содержит не более 1 ошибочного спаривания. В одном варианте осуществления средство для RNAi, описанное в данном документе, содержит 0 ошибочных спариваний. В определенных вариантах осуществления, если антисмысловая нить средства для RNAi содержит ошибочные спаривания с целевой последовательностью, то положение ошибочного спаривания необязательно может ограничиваться последними 5 нуклеотидами от 5'- или 3'-конца участка комплементарности. Например, в таких вариантах осуществления в случае средства для RNAi из 23 нуклеотидов нить, которая комплементарна участку гена SNCA, обычно не содержит ошибочное спаривание в пределах центральных 13 нуклеотидов. Способы, описанные в данном документе, или способы, известные в уровне техники, можно применять для определения того, является ли средство для RNAi, содержащее ошибочное спаривание с целевой последовательностью, эффективным в ингибировании экспрессии гена SNCA. Рассмотрение эффективности средств для RNAi с ошибочными спариваниями в ингибировании экспрессии гена SNCA является важным, особенно, если известно, что для конкретного участка комплементарности в гене SNCA характерна изменчивость в виде полиморфных последовательностей в пределах популяции.

Используемый в данном документе термин «смысловая нить» или «сопровождающая нить» относится к нити средства для RNAi, которая содержит участок, который практически полностью комплементарен участку антисмысловой нити, в том значении, в котором этот термин определен в данном документе.

Используемая в данном документе фраза «практически все нуклеотиды являются модифицированными» означает, что большая часть нуклеотидов, но не все без исключения являются модифицированными, и может предусматриваться не более 5, 4, 3, 2 или 1 немодифицированного нуклеотида.

Используемый в данном документе термин «участок расщепления» относится к участку, который непосредственно прилегает к сайту расщепления. Сайт расщепления представляет собой сайт в целевой последовательности, в котором происходит расщепление. В некоторых вариантах осуществления участок расщепления составляют три основания, которые находятся на одном из концов сайта расщепления и непосредственно прилегают к нему. В некоторых вариантах осуществления участок расщепления составляют два основания, которые находятся на одном из концов сайта расщепления и непосредственно прилегают к нему. В некоторых вариантах осуществления сайт расщепления, в частности, находится в сайте, связываемым нуклеотидами 10 и 11 антисмысловой нити, а участок расщепления содержит нуклеотиды 11, 12 и 13.

Если не указано иное, используемый в данном документе термин «комплементарный» при использовании для описания первой нуклеотидной последовательности по отношению ко второй нуклеотидной последовательности относится к способности олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащих первую нуклеотидную последовательность, гибридизироваться и образовывать дуплексную структуру в определенных условиях с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную последовательность, что будет понятно специалисту в данной области. Такие условия, например, могут быть жесткими условиями, при этом 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 отмывкой (см., например, “Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, *et al.* (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press). Можно применять другие условия, такие как соответствующие физиологические условия, которые могут встречаться в организме. Специалист в данной области техники сможет определить набор условий, наиболее подходящих для тестирования комплементарности двух последовательностей в соответствии с конечным применением гибридизированных нуклеотидов.

Комплементарные последовательности в пределах средства для RNAi, например в пределах dsRNA, описанной в данном документе, включают образование пар оснований олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего первую полинуклеотидную последовательность, с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную последовательность, по всей длине одной или обеих нуклеотидных

последовательностей. В данном документе такие последовательности могут обозначаться как «полностью комплементарные» по отношению друг к другу. Тем не менее, в тех случаях, когда в данном документе первая последовательность обозначается как «практически полностью комплементарная» по отношению ко второй последовательности, две последовательности могут быть полностью комплементарными или они могут образовывать ошибочное спаривание по одной или более, но, как правило, не более 5, 4, 3 или 2 парам оснований при гибридизации с образованием дуплекса размером не более 30 пар оснований, при этом сохраняется способность к гибридизации в условиях, наиболее соответствующих их конечному применению, например, ингибированию экспрессии гена посредством пути с участием RISC. Однако, в тех случаях, когда два олигонуклеотида разработаны так, чтобы после гибридизации образовался один или более однонитевых выступающих концов, такие выступающие концы не будут считаться ошибочными спариваниями с точки зрения определения комплементарности. Например, dsRNA, 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, может при этом обозначаться как «полностью комплементарная» для целей, описанных в данном документе.

Используемые в данном документе «комплементарные» последовательности могут также содержать пары оснований, которые образованы не по модели Уотсона-Крика, и/или пары оснований, образованных из не встречающихся в природе и модифицированных нуклеотидов, или могут быть полностью образованы из таких пар, при условии, что выполняются вышеуказанные требования по их способности к гибридизации. Такие пары оснований, образованные не по модели Уотсона-Крика, включают без ограничения неоднозначные G:U или Хугстиновские пары оснований.

Термины «комплементарный», «полностью комплементарный» и «практически полностью комплементарный» в данном документе можно применять по отношению к соответствию оснований между смысловой нитью и антисмысловой нитью dsRNA или между антисмысловой нитью средства для RNAi и целевой последовательностью, что будет понятно из контекста их применения.

Используемый в данном документе полинуклеотид, который «практически полностью комплементарен по меньшей мере части» матричной РНК (мРНК), относится к полинуклеотиду, который практически полностью комплементарен непрерывной части представляющей интерес мРНК (например, мРНК, кодирующей SNCA). Например, полинуклеотид комплементарен по меньшей мере части мРНК SNCA, если последовательность практически полностью комплементарна непрерывающейся части мРНК, кодирующей SNCA.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды антисмысловой нити, раскрытые в данном документе, полностью комплементарны целевой последовательности SNCA.

В определенных вариантах осуществления полинуклеотиды антисмысловой нити, раскрытые в данном документе, практически полностью комплементарны целевой последовательности SNCA и содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80% комплементарна на протяжении всей своей длины эквивалентному участку нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 1, 3, 5 или 7 для SNCA или фрагменту SEQ ID NO: 1, 3, 5 или 7, например комплементарна на приблизительно 85%, приблизительно 86%, приблизительно 87%, приблизительно 88%, приблизительно 89%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99%.

В других вариантах осуществления антисмысловые полинуклеотиды, раскрытые в данном документе, практически комплементарны целевой последовательности SNCA и содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80% комплементарна по всей своей длине любой из нуклеотидных последовательностей смысловой нити в **таблицах 2, 3, 12 или 13**, или фрагменту любой из нуклеотидных последовательностей смысловой нити в **таблицах 2, 3, 12 или 13**, например комплементарна на приблизительно 85%, на приблизительно 86%, на приблизительно 87%, на приблизительно 88%, на приблизительно 89%, на приблизительно 90%, на приблизительно 91%, на приблизительно 92%, на приблизительно 93%, на приблизительно

94%, на приблизительно 95%, на приблизительно 96%, на приблизительно 97%, на приблизительно 98% или на приблизительно 99%.

В одном варианте осуществления средство для RNAi по настоящему изобретению содержит смысловую нить, которая практически полностью комплементарна антисмысловому полинуклеотиду, который, в свою очередь, является таким же, как и целевая последовательность SNCA, и где полинуклеотид смысловой нити содержит непрерывную нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80% комплементарна на протяжении всей своей длины эквивалентному участку нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 2, 4, 6 или 8 или фрагменту любой из SEQ ID NO: 2, 4, 6 или 8, например комплементарна на приблизительно 85%, приблизительно 86%, приблизительно 87%, приблизительно 88%, приблизительно 89%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99%.

В некоторых вариантах осуществления iRNA по настоящему изобретению содержит смысловую нить, которая практически полностью комплементарна антисмысловому полинуклеотиду, который, в свою очередь, комплементарен целевой последовательности SNCA, и где полинуклеотид смысловой нити содержит непрерывную нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80% комплементарна по всей своей длине любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой нити в **таблицах 2, 3, 12 или 13**, или фрагменту любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой нити в **таблицах 2, 3, 12 или 13**, например комплементарна на приблизительно 85%, на приблизительно 90%, на приблизительно 91%, на приблизительно 92%, на приблизительно 93%, на приблизительно 94%, на приблизительно 95%, на приблизительно 96%, на приблизительно 97%, на приблизительно 98%, на приблизительно 99% или на 100%.

В некоторых вариантах осуществления длина двухнитевого участка средства на основе двухнитевой iRNA равна или составляет по меньшей мере 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более пар нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления длина антисмысловой нити средства на основе двухнитевой iRNA равна или составляет по меньшей мере 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления длина смысловой нити средства на основе двухнитевой iRNA равна или составляет по меньшей мере 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов.

В одном варианте осуществления длина каждой из смысловой нити и антисмысловой нити средства на основе двухнитевой iRNA составляет от 15 до 30 нуклеотидов.

В одном варианте осуществления длина каждой из смысловой нити и антисмысловой нити средства на основе двухнитевой iRNA составляет от 19 до 25 нуклеотидов.

В одном варианте осуществления длина каждой из смысловой нити и антисмысловой нити средства на основе двухнитевой iRNA составляет от 21 до 23 нуклеотидов.

В одном варианте осуществления длина смысловой нити средства на основе iRNA составляет 21 нуклеотид, а длина антисмысловой нити составляет 23 нуклеотида, при этом нити образуют двухнитевой участок из 21 последовательной пары оснований, имеющий однонитевые выступы длиной 2 нуклеотида на 3’-конце.

В некоторых вариантах осуществления большинство нуклеотидов каждой нити являются рибонуклеотидами, но, как подробно описано в данном документе, каждая нить или обе нити могут также включать в себя один или более нуклеотидов, не являющихся рибонуклеотидами, например дезоксирибонуклеотид или модифицированный нуклеотид. Кроме того, «iRNA» может включать рибонуклеотиды с химическими модификациями. Такие модификации могут включать все типы модификаций, раскрытых в данном документе или известных из уровня техники. Любые такие модификации, которые используются в молекуле iRNA, охватываются термином «iRNA» в контексте данных описания и формулы изобретения.

В одном аспекте настоящего изобретения средство для применения в способах и композициях по настоящему изобретению представляет собой молекулу однонитевой

антисмысловой нуклеиновой кислоты, которая ингибирует целевую мРНК посредством механизма антисмыслового ингибирования. Молекула однонитевой антисмысловой РНК комплементарна последовательности в пределах целевой мРНК. Однонитевые антисмысловые олигонуклеотиды могут ингибировать трансляцию стехиометрическим образом путем спаривания оснований с мРНК и физического нарушения механизма трансляции, см. Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1: 347-355. Длина молекулы однонитевой антисмысловой РНК может составлять от приблизительно 15 до приблизительно 30 нуклеотидов, и она имеет последовательность, комплементарную целевой последовательности. Например, молекула однонитевой антисмысловой РНК может содержать последовательность, которая содержит по меньшей мере приблизительно 15, 16, 17, 18, 19, 20 или больше смежных нуклеотидов из любой из антисмысловых последовательностей, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления по меньшей мере частичную супрессию экспрессии гена SNCA оценивают по снижению количества мРНК SNCA, которую можно выделить из первой клетки или группы клеток или выявить в первой клетке или группе клеток, в которой ген SNCA транскрибируется и которая была обработана таким образом, что экспрессия гена SNCA ингибируется по сравнению со второй клеткой или группой клеток, практически полностью идентичной первой клетке или группе клеток, но которая не была обработана подобным образом (контрольные клетки). Степень ингибирования можно выразить в виде

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

Используемая в данном документе фраза «приведение клетки в контакт со средством для RNAi», таким как dsRNA, включает приведение клетки в контакт любым возможным способом. Приведение клетки в контакт со средством для RNAi включает приведение клетки в контакт со средством для RNAi *in vitro* или приведение клетки в контакт со средством для RNAi *in vivo*. Приведение в контакт можно осуществлять непосредственно или опосредованно. Таким образом, например, средство для RNAi может быть приведено в физический контакт с клеткой индивидуумом, осуществляющим способ, или в качестве

альтернативы средство для RNAi можно поместить в обстановку, которая обеспечит ему возможность впоследствии прийти в контакт с клеткой или послужит причиной этому.

Приведение клетки в контакт *in vitro* можно выполнять, например, путем инкубирования клетки со средством для RNAi. Приведение клетки в контакт *in vivo* можно выполнять, например, путем инъекции средства для RNAi в ткань, в которой находится клетка, или рядом с ней или путем инъекции средства для RNAi в другую область, например, центральную нервную систему (ЦНС), необязательно посредством интратекальной, интравитреальной или другой инъекции, или в кровоток или подкожное пространство, таким образом, что средство будет впоследствии достигать ткани, в которой находится клетка, подлежащая приведению в контакт. Например, средство для RNAi может содержать или быть связано с лигандом, например липофильным фрагментом или фрагментами, описанными ниже и дополнительно подробно описанными, например в PCT/US2019/031170, которая включена в данный документ посредством ссылки, который направляет или иным образом стабилизирует средство для RNAi в представляющем интерес месте, например в ЦНС. В некоторых вариантах осуществления средство для RNAi может содержать лиганд, например одно или более производных GalNAc, описанных ниже, который направляет средство для RNAi к месту, представляющему интерес, например к печени, или может быть связано с ним. В других вариантах осуществления средство для RNAi может содержать липофильный фрагмент или фрагменты и одно или более производных GalNAc или может быть связано с ними. Также возможны комбинации способов приведения в контакт *in vitro* и *in vivo*. Например, клетку также можно приводить в контакт со средством для RNAi *in vitro* и впоследствии пересаживать субъекту.

В одном варианте осуществления приведение клетки в контакт со средством для RNAi включает «введение» или «доставку средства для RNAi в клетку» путем содействия захвату или поглощению в клетку или их осуществления. Поглощение или захват средства для RNAi может происходить посредством простой диффузии или активных клеточных процессов или с помощью вспомогательных средств или устройств. Введение средства для RNAi в клетку можно осуществлять *in vitro* или *in vivo*. Например, для введения *in vivo* средство для RNAi можно вводить инъекцией в участок ткани или вводить системно.

Введение в клетку *in vitro* включает известные из уровня техники способы, такие как электропорация и липофекция. Дополнительные подходы описаны в данном документе ниже или известны из уровня техники.

Термин «липофил» или «липофильный фрагмент» в широком смысле относится к любому соединению или химическому фрагменту, проявляющему аффинность к липидам. Одним из способов измерения липофильности липофильного фрагмента является коэффициент распределения октанол-вода, $\log K_{ow}$, где K_{ow} представляет собой соотношение концентрации химического вещества в октанольной фазе и его концентрации в водной фазе двухфазной системы при равновесии. Коэффициент распределения октанол-вода представляет собой свойство вещества, измеряемое лабораторными методами. Однако его также можно спрогнозировать с применением коэффициентов, свойственных структурным компонентам химического вещества, которые рассчитываются с использованием первопринципных или эмпирических способов (см., например, Tetko et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 41: 1407-21 (2001), которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Он обеспечивает термодинамический показатель склонности вещества отдавать предпочтение неводной или масляной среде, а не воде (т. е. его гидрофильный/липофильный баланс). Теоретически химическое вещество является липофильным по природе, когда его $\log K_{ow}$ превышает 0. Как правило, липофильный фрагмент характеризуется $\log K_{ow}$, превышающим 1, превышающим 1,5, превышающим 2, превышающим 3, превышающим 4, превышающим 5 или превышающим 10. Например, прогнозируется, что $\log K_{ow}$ 6-аминогексанола составляет примерно 0,7. С применением того же способа прогнозируется, что $\log K_{ow}$ холестерил-N-(гексан-6-ол)карбамата составляет 10,7.

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

В качестве альтернативы гидрофобность двухнитевого средства для RNAi, конъюгированного с одним или более липофильными фрагментами, можно измерять по его характеристикам связывания с белком. Например, в определенных вариантах

осуществления несвязанная фракция в анализе связывания с белками плазмы крови двухнитевого средства для RNAi может быть определена как положительно коррелирующая с относительной гидрофобностью двухнитевого средства для RNAi, которая в этом случае может положительно коррелировать с активностью сайленсинга у двухнитевого средства для RNAi.

В одном варианте осуществления осуществляемый анализ связывания с белками плазмы крови представляет собой анализ сдвига электрофоретической подвижности (EMSA) с применением белка, представляющего собой сывороточный альбумин человека. Иллюстративный протокол этого анализа связывания подробно проиллюстрирован, например, в PCT/US2019/031170. Гидрофобность двухнитевого средства для RNAi, измеренная по фракции несвязанной siRNA 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 при улучшенной доставке siRNA *in vivo*.

Соответственно, конъюгирование липофильных фрагментов с внутренним(-ими) положением(-ями) двухнитевого средства для RNAi обеспечивает оптимальную гидрофобность для улучшенной доставки siRNA *in vivo*.

Термин «липидная наночастица» или «LNP» означает везикулу, содержащую липидный слой, инкапсулирующий фармацевтически активную молекулу, такую как молекула нуклеиновой кислоты, например средство для RNAi или плазмиду, с которой транскрибируется средство для RNAi. LNP описаны, например, в патентах США №№ 6858225, 6815432, 8158601 и 8058069, полное содержание которых настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

Используемый в данном документе «субъект» представляет собой животное, такое как млекопитающее, в том числе примат (такой как человек, отличный от человека примат, например обезьяна и шимпанзе), или отличное от примата животное (такое как крыса или мышь). В предпочтительном варианте осуществления субъектом является человек, такой как человек, подвергаемый лечению или оцениваемый в отношении заболевания, нарушения или состояния, на которые будет оказывать благоприятное воздействие снижение уровня экспрессии SNCA; человек, подверженный риску возникновения

заболевания, нарушения или состояния, на которые будет оказывать благоприятное воздействие снижение уровня экспрессии SNCA; человек, имеющий заболевание, нарушение или состояние, на которые будет оказывать благоприятное воздействие снижение уровня экспрессии SNCA; или человек, подвергаемый лечению заболевания, нарушения или состояния, на которые будет оказывать благоприятное воздействие снижение уровня экспрессии SNCA, как описано в данном документе.

Используемые в данном документе термины «осуществление лечения» или «лечение» относятся к полезному или необходимому результату, включая без ограничения облегчение или уменьшение интенсивности одного или более признаков или симптомов, связанных с экспрессией гена SNCA или продукцией белка SNCA, например ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания, например синуклеинопатий, таких как PD, множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви (LBD), истинная вегетативная недостаточность (PAF), болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция боксеров, паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17, болезнь Литико-Бодига, деменция с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиома, ганглиоцитома, менингиоангиоматоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, свинцовая энцефалопатия, туберозный склероз, болезнь Галлервордена-Шпатца, липофусциноз, кортико-базальная дегенерация, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, синдром Дауна, психоз, шизофрения и болезнь Крейтцфельдта-Якоба, снижение уровня экспрессии или активности SNCA в областях повышенной дисфункции или гибели нейронов у субъектов, страдающих такими нейродегенеративными заболеваниями. «Лечение» также может означать увеличение срока жизни по сравнению с ожидаемым сроком жизни в отсутствие лечения.

Термин «более низкий» в контексте уровня SNCA у субъекта или маркера или симптома заболевания относится к статистически значимому снижению такого уровня. Снижение может составлять, например, по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше. В определенных вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере 20%. В определенных вариантах

осуществления снижение маркера заболевания, например уровня белка или экспрессии гена, составляет по меньшей мере 50%. «Более низкий» в контексте уровня SNCA у субъекта необязательно означает снижение до уровня, принятого как находящийся в пределах диапазона нормы для индивидуума без такого нарушения. В определенных вариантах осуществления «более низкий» представляет собой уменьшение разницы между уровнем маркера или симптома для субъекта, страдающего заболеванием, и уровнем, принятым в пределах нормы для индивидуума, например, уровнем снижения скорости движения (брадикинезия) и способности регулировать осанку и равновесие у человека, страдающего болезнью Паркинсона, и у человека, не страдающего болезнью Паркинсона или имеющего симптомы, находящиеся в пределах нормы.

В данном документе выражения «предупреждение» или «осуществление предупреждения» используются в отношении заболевания или нарушения, на которые будет оказывать благоприятное воздействие снижение уровня экспрессии гена SNCA или продуцирования белка SNCA, например, у субъекта, предрасположенного к развитию нарушения, ассоциированного с SNCA, что обусловлено, например, генетическими факторами или возрастом, где субъект еще не соответствует диагностическим критериям нарушения, ассоциированного с SNCA. При использовании в данном документе предупреждение можно понимать как введение средства субъекту, который еще не соответствует диагностическим критериям нарушения, ассоциированного с SNCA, с целью отсрочить или уменьшить вероятность того, что у субъекта разовьется нарушение, ассоциированное с SNCA. Поскольку средство представляет собой фармацевтическое средство, понятно, что введение обычно осуществляют под руководством медицинского работника, способного идентифицировать субъекта, который еще не соответствует диагностическим критериям нарушения, ассоциированного с SNCA, как предрасположенного к развитию нарушения, ассоциированного с SNCA.

Термин «синуклеинопатии» относится к группе нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся фибриллярными агрегатами белка α-синуклеина, которые имеют тенденцию накапливаться в цитоплазме селективных популяций нейронов и глии. Таким образом, синуклеинопатии представляют собой класс ассоциированных с SNCA нейродегенеративных заболеваний и нарушений, которые включают, среди прочих

нейродегенеративных заболеваний, болезнь Паркинсона (PD), деменцию с тельцами Леви (LBD), истинную вегетативную недостаточность (PAF) и множественную системную атрофию (MSA). Клинически синуклеинопатии характеризуются хроническим и прогрессирующим снижением двигательных, когнитивных, поведенческих и вегетативных функций в зависимости от распределения поражений в головном мозге. Из-за клинического совпадения дифференциальная диагностика иногда бывает очень сложной. Паркинсонизм является преобладающим симптомом PD, но он может быть неотличим от паркинсонизма при LBD и MSA. Вегетативная дисфункция, которая является отдельным признаком при PAF, может присутствовать при PD и LBD, но обычно более выражена и появляется раньше при MSA. LBD может быть тем же заболеванием, что и PD, но с широко распространенными патологическими состояниями коры, ведущими к деменции, флуктуациям когнитивных функций и характерным зрительным галлюцинациям.

Вероятность развития синуклеинопатии, например, PD, LBD и т. д., снижается, например, если у индивидуума, имеющего один или более факторов риска PD или LBD (или другой синуклеинопатии), не способна развиться PD или LBD (или другая синуклеинопатия) или развивается PD или LBD (или другая синуклеинопатия) с меньшей степенью тяжести относительно популяции, имеющей те же факторы риска и не получающей лечение, описанное в данном документе. Эффективным предупреждением считают отсутствие развития нарушения, ассоциированного с SNCA, например, PD или LBD (или другой синуклеинопатии), или задержку развития PD или LBD (или другой синуклеинопатии) на месяцы или годы. Для предупреждения может потребоваться введение более чем одной дозы средства на основе iRNA. При наличии соответствующих способов выявления субъектов с риском развития любого из вышеперечисленных заболеваний, ассоциированных с SNCA, средства на основе iRNA, предусмотренные в данном документе, можно применять в качестве фармацевтических средств для предупреждения или в способах предупреждения заболеваний, ассоциированных с SNCA. В данном документе обсуждаются факторы риска различных заболеваний, ассоциированных с SNCA.

Используемый в данном документе термин «болезнь Паркинсона» или «PD» относится к прогрессирующему нарушению нервной системы, которое влияет на движение.

Основными патологическими характеристиками PD являются гибель клеток базальных ганглиев головного мозга (поражает до 70% секретирующих дофамин нейронов в компактной части черной субстанции к концу жизни) и наличие телец Леви (скопления кодируемого SNCA белка α-синуклеина) во множестве остальных нейронов. Симптомы начинаются постепенно, иногда с едва заметного тремора только одной руки, скованности или замедления движений. Другие ранние симптомы включают отсутствие выражения лица, отсутствие движений рук при ходьбе и невнятную речь. Симптомы болезни Паркинсона со временем ухудшаются. В среднем PD начинается в возрасте 60 лет, а более позднее начало ассоциировано с большей тяжестью симптомов. Клинические признаки включают без ограничения более сильный тремор, замедление движений (брадикинезию), ригидность мышц, нарушение осанки и равновесия, потерю автоматических движений, изменения речи и, в конечном итоге, деменцию, галлюцинации и ограничение движения в инвалидном кресле.

Используемый в данном документе термин «деменция с тельцами Леви (LBD)» относится к типу прогрессирующей деменции, которая приводит к ухудшению мышления, рассуждения и независимых действий, вызванной агрегацией белка α-синуклеина в пораженных нейронах головного мозга, известной как тельца Леви и нейриты Леви. Агрегаты белка α-синуклеина приводят к субоптимальному функционированию и возможной гибели пораженных нейронов. Симптомы включают зрительные, слуховые, обонятельные или тактильные галлюцинации, признаки болезни Паркинсона (паркинсонические признаки), нарушения регуляции функций организма (вегетативной нервной системы), такие как головокружение, падения и проблемы с кишечником, когнитивные проблемы, такие как спутанность сознания, плохое внимание, зрительно-пространственные проблемы и потеря памяти, проблемы со сном, такие как расстройство поведения во сне с быстрым движением глаз (REM) (при котором сны физически разыгрываются во время сна), колебания внимания, включая эпизоды сонливости, длительные периоды смотрения в пространство, продолжительный сон в течение дня или неорганизованную речь, депрессию и апатию.

В одном варианте осуществления ассоциированное с SNCA заболевание или нарушение (синуклеинопатия) представляет собой болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви,

множественную системную атрофию (MSA) и истинную вегетативную недостаточность (PAF).

Подразумевается, что используемое в данном документе «терапевтически эффективное количество» включает количество средства для RNAi, которое при введении субъекту, имеющему ассоциированное с SNCA заболевание, является достаточным для осуществления лечения заболевания (например, путем уменьшения, ослабления или поддержания существующего состояния заболевания или одного или более симптомов заболевания). «Терапевтически эффективное количество» может варьироваться в зависимости от средства для RNAi, пути введения средства, заболевания и его степени тяжести, а также анамнеза, возраста, веса, семейного анамнеза, набора генов, типов предшествующего или сопутствующего лечения, при его наличии, и других индивидуальных особенностей субъекта, подлежащего лечению.

Подразумевается, что используемое в данном документе «профилактически эффективное количество» включает количество средства для RNAi, которое при введении субъекту, имеющему ассоциированное с SNCA нарушение, является достаточным для предупреждения или уменьшения интенсивности заболевания или одного или более симптомов заболевания. Уменьшение интенсивности заболевания включает замедление прогрессирования заболевания или снижение тяжести заболевания, развивающегося позже. «Профилактически эффективное количество» может варьироваться в зависимости от средства для RNAi, пути введения средства, степени риска развития заболевания, а также анамнеза, возраста, веса, семейного анамнеза, набора генов, типов предшествующего или сопутствующего лечения, при его наличии, и других индивидуальных особенностей пациента, подлежащего лечению.

«Терапевтически-эффективное количество» или «профилактически эффективное количество» также включает количество средства для RNAi, которое вызывает некоторый необходимый локальный или системный эффект при приемлемом соотношении польза/риск, предусмотренном для любого лечения. Средство для RNAi, используемое в способах по настоящему изобретению, можно вводить в количестве, достаточном для достижения приемлемого соотношения польза/риск, принятого для такого лечения.

Фраза «фармацевтически приемлемый» применяется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций или лекарственных форм, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями субъектов-людей и субъектов-животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Используемая в данном документе фраза «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или среду, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, добавку для производства (например, смазывающее вещество, тальк, стеарат магния, кальция или цинка или стеариновую кислоту) или материал для инкапсулирования растворителя, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого соединения от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он должен быть совместимым с другими ингредиентами состава и не наносить вред субъекту, подлежащему лечению. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) виды крахмала, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) смазывающие средства, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк; (8) наполнители, такие как масло какао и суппозиторные воски; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) буферные растворы с определенным pH; (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты или полиангидриды; (22) объемообразующие средства, такие как полипептиды и аминокислоты; (23) компонент сыворотки крови, такой как

сывороточный альбумин, HDL и LDL; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

Используемый в данном документе термин «образец» включает совокупность сходных жидкостей, клеток или тканей, выделенных из организма субъекта, а также жидкостей, клеток или тканей, присутствующих в организме субъекта. Примеры биологических жидкостей включают кровь, сыворотку крови и серозные жидкости, плазму крови, спинномозговую жидкость, внутриглазные жидкости, лимфу, мочу, слюну и т. п. Образцы ткани могут включать образцы из тканей, органов или ограниченных участков. Например, образцы могут быть получены из конкретных органов, частей органов или жидкостей или клеток этих органов. В определенных вариантах осуществления образцы могут быть получены из головного мозга (например, всего головного мозга или определенных сегментов головного мозга, например полосатого тела, или определенных типов клеток в головном мозге, таких как, например, нейроны и глиальные клетки (астроциты, олигодендроциты, клетки микроглии)). В других вариантах осуществления «образец, полученный от субъекта» означает ткань печени (или ее составляющие компоненты), полученную от субъекта. В некоторых вариантах осуществления «образец, полученный от субъекта» означает кровь, взятую у субъекта, или плазму или сыворотку крови, полученную из нее. В дополнительных вариантах осуществления «образец, полученный от субъекта» относится к ткани головного мозга (или составляющим ее компонентам) или ткани сетчатки (или составляющим ее компонентам), полученным от субъекта.

Будет понятно, что хотя последовательности в **таблицах 2 или 12** описаны как модифицированные или конъюгированные последовательности, РНК средства для RNAi по настоящему изобретению, например dsRNA по настоящему изобретению, может содержать какую-либо из последовательностей, изложенных в **таблицах 2, 3, 12 или 13,** которая является немодифицированной, неконъюгированной или модифицированной или конъюгированной иным образом, чем описано в них. То есть модифицированные последовательности, представленные в **таблицах 2 или 12,** не требуют лиганда L96 или любого лиганда. Липофильный лиганд может быть включен в любое из положений, предусмотренных в настоящей заявке.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показано влияние выбранных средств для RNAi, нацеливающихся на SNCA, на уровни SNCA у мышей со сверхэкспрессией SNCA человека-AAV. Для определения эффективности соединений для RNAi в отношении РНК *in vivo* у мышей, сначала с помощью AAV трансдуцировали полноразмерный SNCA человека. Через 7 дней после введения AAV были доставлены следующие выбранные дуплексы: дуплексы, нацеленные на 3'UTR SNCA человека, AD-464778, AD-464782, AD-464694, AD-464634, AD-464779; и дуплексы, нацеленные на кодирующую последовательность SNCA, AD-464590, AD-464313, AD-464314, AD-464585, AD-464586, AD-464592 и AD-464229. Данные нормализовали относительно обработанных PBS образцов.

На фиг. 2 показано схематическое изображение соответствующих последовательностей и паттернов модификации двух выбранных дуплексов для RNAi, нацеливающихся на SNCA: AD-464634, смысловая (SEQ ID NO: 924) и антисмысловая (SEQ ID NO: 1016) нити, и AD-464314, смысловая (SEQ ID NO: 915) и антисмысловая (SEQ ID NO: 1007) нити. Оба дуплекса модифицированы на антисмысловых нитях с помощью винилфосфатной группы и на смысловых нитях с помощью трехантеннального фрагмента GalNAc (за счет чего обеспечивается доставка в печень). Показано, что указанные остатки также модифицированы 2'-фтор- или 2'-O-метилом, а межнуклеозидные фосфотиоатные связи включены в крайние и предпоследние связи (как с 3'-, так и 5'-конца антисмысловых нитей, только с 5'-конца смысловых нитей).

На фиг. 3 показаны результаты нокдауна SNCA человека, полученные при оптимизации активности *in vivo* средств для RNAi у мышей, трансформированных с помощью AAV huSNCA (инкубация с AAV при 2e10 вирусных частиц/мышь дает надежные данные). Сильный нокдаун SNCA человека наблюдали у мышей, обработанных дуплексом AD-464634, нацеливающимся на 3'-UTR huSNCA, и дуплексом AD-464314, нацеливающимся на кодирующую последовательность huSNCA, как в день 7, так и в день 14. Дозозависимый ответ наблюдали для обоих тестируемых дуплексов, особенно в день 14. Учитывая сильный нокдаун huSNCA, наблюдаемый даже в день 14, оба дуплекса идентифицировали как подходящие для дальнейших исследований по разработке *in vivo*.

На фиг. 4 показаны уровни экспрессии SNCA человека, наблюдаемые в ткани печени мышей, трансдуцированных с помощью AAV huSNCA (соответственно, трансдуцированных с помощью AAV huSNCA при 2e10 или 2e11 вирусных частиц), при этом уровни huSNCA измерены в день 7, 14 и 21.

На фиг. 5 показано, что перекрестно-реактивные дуплексы мышь/крыса ингибировали SNCA крысы *in vivo* при введении мышам, трансдуцированным с помощью крысиного SNCA-AAV. Выбранные средства для RNAi предусматривают AD-476344, AD-475666, AD-476306, AD-476061, AD-464814, AD-475728 и AD-4644229. Данные нормализовали относительно обработанных PBS образцов.

На фиг. 6 показана сильная корреляция, наблюдаемая между измеренными уровнями нокдауна SNCA при проходе «горячих точек» в **таблице 14** и рассчитанными значениями с аппроксимацией 1 нМ, которые применяли для ранжирования дуплексов в **таблице 14**.

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано следующим подробным описанием.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предусмотрены композиции для RNAi, которые воздействуют на опосредованное РНК-индуцируемым комплексом сайленсинга (RISC) расщепление транскриптов РНК гена SNCA. Ген SNCA может находиться внутри клетки, например внутри клетки субъекта, такого как человек. Настоящее изобретение также предусматривает способы применения композиций для RNAi по настоящему изобретению для ингибирования экспрессии гена SNCA или для осуществления лечения субъекта, имеющего нарушение, при котором было бы полезно ингибировать или снижать уровень экспрессии гена SNCA, например ассоциированного с SNCA заболевания, например синуклеинопатии, такой как PD, множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви (LBD), истинная вегетативная недостаточность (PAF), болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция боксеров, паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17, болезнь Литико-Бодига, деменция с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиома, ганглиоцитома, менингиоангиоматоз, подострый склерозирующий

панэнцефалит, свинцовая энцефалопатия, туберозный склероз, болезнь Галлервордена-Шпатца, липофусциноз, кортико-базальная дегенерация, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, синдром Дауна, психоз, шизофрения и болезнь Крейтцфельдта-Якоба.

Средства для RNAi по настоящему изобретению включают нить РНК (антисмысловую нить), имеющую участок, длина которого составляет приблизительно 30 нуклеотидов или меньше, например длина составляет 15-30, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 нуклеотида, при этом участок практически полностью комплементарен по меньшей мере части мРНК-транскрипта гена SNCA. В определенных вариантах осуществления средства для RNAi по настоящему изобретению включают нить РНК (антисмысловую нить), имеющую участок, длина которого составляет приблизительно 21-23 нуклеотида, при этом участок практически полностью комплементарен по меньшей мере части мРНК-транскрипта гена SNCA.

В определенных вариантах осуществления средства для RNAi по настоящему изобретению могут содержать нить РНК (антисмысловую нить) с большей длиной, например, длиной до 66 нуклеотидов, например 36-66, 26-36, 25-36, 31-60, 22-43, 27-53 нуклеотида, при этом она содержит участок из по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов, который практически полностью комплементарен по меньшей мере части мРНК-транскрипта гена SNCA. Эти средства для RNAi с антисмысловыми нитями большей длины необязательно содержат вторую нить РНК (смысловую нить) длиной 20-60 нуклеотидов, где смысловая и антисмысловая нити образуют дуплекс из 18-30 смежных нуклеотидов.

Применение этих средств для RNAi обеспечивает возможность целенаправленного разрушения мРНК гена SNCA у млекопитающих. Таким образом, способы и композиции, включающие эти средства для RNAi, применимы для осуществления лечения субъекта, у которого было бы полезно снижение уровней или активности белка SNCA, такого как субъект с ассоциированным с SNCA нейродегенеративным заболеванием, например синуклеинопатией, такой как PD, множественная системная атрофия, деменция с тельцами

Леви (LBD), истинная вегетативная недостаточность (PAF), болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция боксеров, паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17, болезнь Литико-Бодига, деменция с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиома, ганглиоцитома, менингиоангиоматоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, свинцовая энцефалопатия, туберозный склероз, болезнь Галлервордена-Шпатца, липофусциноз, кортико-базальная дегенерация, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, синдром Дауна, психоз, шизофрения и болезнь Крейтцфельдта-Якоба.

Внутринейронное накопление α-синуклеина было описано как результат образования либо телец Леви, круглых эозинофильных гиалиновых включений размером 10-20 мкм, либо нейритов Леви, удлиненных нитевидных дистрофических аксонов и дендритов. В головном мозге при PD отложение телец Леви и нейритов Леви в основном ограничено нейронами, соединяющими полосатое тело с черной субстанцией. Эти клетки имеют решающее значение для выполнения двигательных функций и функций поддержания позы, что объясняет природу симптомов PD. В головном мозге при LBD широко распространенные отложения телец Леви и нейритов Леви обнаруживаются как в среднем мозге, так и в коре.

α-Синуклеин представляет собой белок, который в основном обнаруживается внутри нейронов. Внутри нейрона α-синуклеин преимущественно расположен пресинаптически, поэтому предполагается, что он играет роль в регуляции синаптической активности. Были идентифицированы три основные изоформы α-синуклеина, из которых самая длинная и наиболее распространенная форма содержит 140 аминокислот.

Окислительный стресс связан с рядом нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся патологическим накоплением неправильно свернутого α-синуклеина. Различные активные формы кислорода могут вызывать перекисное окисление липидов, таких как клеточные мембраны или липопротеины, а также приводить к образованию высокореакционноспособных альдегидов из полиненасыщенных жирных кислот (Yoritaka *et al.*, 1996)

Патология головного мозга, характерная для болезни Альцгеймера (AD), т. е. амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки, наблюдается в примерно 50% случаев с LBD. Неясно, подразумевает ли наличие параллельных патологических процессов два разных заболевания или просто представляет собой вариант каждого соответствующего нарушения. Иногда случаи с совместной патологией описываются как вариант AD с тельцами Леви (Hansen *et al.*, 1990).

Исследования также выявили роль SNCA в AD и синдроме Дауна, поскольку было показано, что белок α-синуклеин накапливается в лимбической области при этих нарушениях (Crews *et al.*, 2009).

Редкие доминантно наследуемые формы PD и LBD могут быть вызваны точечными мутациями или дупликациями гена SNCA. Было описано, что патогенные мутации A30P и A53T (Kruger *et al.*, 1998) (Polymeropoulos *et al.*, 1998) и дупликация гена (Chartier-Harlin *et al.*, 2004) вызывают семейную PD, тогда как сообщалось, что другая мутация α-синуклеина, E46K (Zarranz *et al.*, 2004), а также тройная репликация гена α-синуклеина (Singleton *et al.*, 2003) вызывают либо PD, либо LBD.

Патогенные последствия мутаций α-синуклеина понятны лишь частично. Однако данные *in vitro* показали, что мутации A30P и A53T увеличивают скорость агрегации (Conway *et al.*, 2000). В процесс агрегации вовлечен широкий спектр различных по составу видов α-синуклеина (мономеры, димеры, олигомеры, включая протофибриллы), каждый из которых может обладать различными токсическими свойствами. Неясно, какие молекулярные виды оказывают токсическое действие на головной мозг. Однако исследования показали, что олигомерные формы α-синуклеина особенно нейротоксичны. Дополнительным доказательством роли олигомеров является наблюдение, что определенные мутации α-синуклеина (A30P и A53T), вызывающие наследственную болезнь Паркинсона, приводят к повышенной скорости олигомеризации..

До конца не известно, как начинается каскад агрегации α-синуклеина. Возможно, измененная конформация мономерного α-синуклеина инициирует образование димеров и тримеров, которые продолжают образовывать высокорастворимые олигомеры, в том числе протофибриллы, прежде чем эти частицы промежуточного размера отложатся в виде

нерастворимых фибрилл в тельцах Леви. Также возможно, что олигомеры α-синуклеина после их образования могут связывать новые мономеры и/или более мелкие мультимеры α-синуклеина и, следовательно, ускорять процесс образования фибрилл. Такие эффекты «рассеивания», возможно, также могут происходить во внеклеточном пространстве, поскольку некоторые данные свидетельствуют о том, что патология α-синуклеина может распространяться от нейрона к нейрону в пораженном головном мозге.

В следующем подробном описании раскрыт порядок получения и применения композиций, содержащих средства для RNAi, для ингибирования экспрессии гена SNCA, а также композиций и способов лечения субъектов, имеющих заболевания и нарушения, на которые ингибирование или снижение экспрессии данного гена будет оказывать благоприятное воздействие.

I. Средства для RNAi по настоящему изобретению

В данном документе описаны средства для RNAi, которые ингибируют экспрессию гена SNCA. В одном варианте осуществления средство для RNAi включает молекулы двухнитевой рибонуклеиновой кислоты (dsRNA) для ингибирования экспрессии гена SNCA в клетке, такой как клетка внутри субъекта, например млекопитающего, такого как человек, имеющий ассоциированное с SNCA нейродегенеративное заболевание, например, синуклеинопатию, такую как PD, множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви (LBD), истинная вегетативная недостаточность (PAF), болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция боксеров, паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17, болезнь Литико-Бодига, деменция с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиома, ганглиоцитома, менингиоангиоматоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, свинцовая энцефалопатия, туберозный склероз, болезнь Галлервордена-Шпатца, липофусциноз, кортико-базальная дегенерация, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, синдром Дауна, психоз, шизофрения и болезнь Крейтцфельдта-Якоба. dsRNA содержит антисмысловую нить, имеющую участок комплементарности, который комплементарен по меньшей мере части мРНК, образующейся при экспрессии гена SNCA. Согласно вариантам осуществления длина участка комплементарности составляет приблизительно

15-30 нуклеотидов или меньше. После контакта с клеткой, экспрессирующей ген SNCA, средство для RNAi ингибирует экспрессию гена SNCA (например, гена человека, гена примата, гена отличного от примата животного) на по меньшей мере 50%, что установлено с помощью анализа, например ПЦР или способа с применением разветвленной ДНК (bDNA), или с помощью способа на основе анализа белков, как, например, с помощью иммунофлуоресцентного анализа с применением, например, методик вестерн-блоттинга или проточной цитометрии.

dsRNA содержит две нити РНК, которые являются комплементарными и гибридизируются с образованием дуплексной структуры в условиях, в которых dsRNA будет применяться. Одна нить dsRNA (антисмысловая нить) содержит участок комплементарности, который, практически полностью комплементарен и обычно полностью комплементарен целевой последовательности. Целевую последовательность можно получить из последовательности мРНК, образующейся в процессе экспрессии гена SNCA. Другая нить (смысловая нить) содержит участок, который комплементарен антисмысловой нити, за счет этого две нити гибридизируются и образуют дуплексную структуру при объединении в подходящих условиях. Как описано в другом месте в данном документе и как известно в данной области техники, комплементарные последовательности dsRNA также могут содержаться в виде самокомплементарных участков одной молекулы нуклеиновой кислоты, а не располагаться на отдельных олигонуклеотидах.

Обычно длина дуплексной структуры составляет от 15 до 30 пар оснований, например 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 пары оснований. В определенных предпочтительных вариантах осуществления длина дуплексной структуры составляет от 18 до 25 пар оснований, например 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-25, 21-24, 21-23, 21-22, 22-25, 22-24, 22-23, 23-25, 23-24 или 24-25 пар оснований, например 19-21 пару оснований. Также предусматривается, что диапазоны и значения

длины, промежуточные для вышеупомянутых диапазонов и значений длины, являются частью настоящего изобретения.

Аналогично, длина участка комплементарности с целевой последовательностью составляет от 15 до 30 нуклеотидов, например 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 нуклеотида, например 19-23 нуклеотида или 21-23 нуклеотида. Также предусматривается, что диапазоны и значения длины, промежуточные для вышеупомянутых диапазонов и значений длины, являются частью настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления длина dsRNA составляет от 15 до 23 нуклеотидов, или от 24 до 30 нуклеотидов (необязательно, от 25 до 30 нуклеотидов). Обычно dsRNA может быть достаточно длинной, чтобы служить в качестве субстрата для фермента Dicer. Например, как хорошо известно из уровня техники, dsRNA, длина которых составляет более приблизительно 21-23 нуклеотидов, могут служить в качестве субстратов для Dicer. Среднему специалисту в данной области техники также будет понятно, что участок РНК, являющийся целевым для расщепления, чаще всего будет частью более крупной молекулы РНК, зачастую молекулы мРНК. В соответствующих случаях «часть» целевой мРНК представляет собой непрерывную последовательность целевой мРНК, длина которой является достаточной, чтобы позволить ей служить субстратом для RNAi-направленного расщепления (т. е. расщепления посредством пути с участием RISC).

Специалисту в данной области также будет понятно, что дуплексный участок является основной функциональной частью dsRNA, например дуплексный участок, составляющий приблизительно 15-36 пар оснований, например 15-36, 15-35, 15-34, 15-33, 15-32, 15-31, 15-30, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 пары оснований, например 19-21 пару оснований. Таким образом, в одном

варианте осуществления молекула РНК или комплекс молекул РНК, имеющих дуплексный участок размером более 30 пар оснований, представляют собой dsRNA в тех случаях, когда она процессируется до функционального дуплекса, например, из 15-30 пар оснований, который нацеливается на требуемую РНК для расщепления. Таким образом, среднему специалисту в данной области техники будет понятно, что в одном варианте осуществления miRNA представляет собой dsRNA. В другом варианте осуществления dsRNA представляет собой не встречающуюся в природе miRNA. В другом варианте осуществления средство для RNAi, применимое для целенаправленного воздействия на экспрессию SNCA, не образуется в целевой клетке при расщеплении более крупной dsRNA.

Описанная в данном документе dsRNA может дополнительно содержать один или более однонитевых нуклеотидных выступающих концов, например, из 1, 2, 3 или 4 нуклеотидов. Нуклеотидный выступающий конец может содержать аналог нуклеотида/нуклеозида, включая дезоксинуклеотид/нуклеозид, или состоять из него. Выступающий(-е) конец(концы) может(-гут) находиться на смысловой нити, антисмысловой нити или любой их комбинации. Кроме того, нуклеотид(-ы) выступающего конца может(-гут) присутствовать на 5'-конце, 3'-конце или обоих концах одной из антисмысловой или смысловой нити dsRNA. В определенных вариантах осуществления возможны более длинные, удлиненные выступающие концы.

dsRNA можно синтезировать с помощью стандартных способов, известных из уровня техники и дополнительно обсуждаемых ниже, например, с применением автоматического синтезатора ДНК, например, такого как коммерчески доступный от Biosearch, Applied Biosystems, Inc.

Соединения на основе iRNA по настоящему изобретению можно получать с применением двухстадийной процедуры. Вначале отдельные нити молекулы двухнитевой РНК получают по отдельности. Затем составляющие нити отжигаются. Отдельные нити соединения siRNA можно получать с применением жидкофазного или твердофазного органического синтеза или их обоих. Преимущество органического синтеза заключается в том, что можно легко получать олигонуклеотидные нити, содержащие не встречающиеся в природе или модифицированные нуклеотиды. Однонитевые олигонуклеотиды по

настоящему изобретению можно получать с применением жидкофазного или твердофазного органического синтеза или их обоих.

siRNA можно получить, например, в большом количестве, различными способами. Примеры способов включают: органический синтез и расщепление РНК, например расщепление *in vitro*.

siRNA можно получать путем отдельного синтеза однонитевой молекулы РНК или каждой соответствующей нити двухнитевой молекулы РНК, после чего составляющие нити можно затем подвергать отжигу.

Для производства большого количества конкретной нити РНК для данной siRNA можно применять большой биореактор, например OligoPilot II от Pharmacia Biotec AB (Уппсала, Швеция). В реакторе OligoPilotII может происходить эффективное связывание нуклеотида с применением только 1,5-молярного избытка фосфорамидитного нуклеотида. Для создания нити РНК применяют рибонуклеотидные амидиты. Для синтеза нити от 21 до 23 нуклеотидов для siRNA можно применять стандартные циклы добавления мономера. Как правило, две комплементарные нити получают отдельно, а затем подвергают отжигу, например, после высвобождения из твердой основы и снятия защиты.

Для получения отдельного вида siRNA можно применять органический синтез. Комплементарность вида гену SNCA может быть точно определена. Например, вид может быть комплементарным участку, который включает полиморфизм, например, однонуклеотидный полиморфизм. Далее расположение полиморфизма может быть точно определено. В некоторых вариантах осуществления полиморфизм расположен во внутреннем участке, например, на по меньшей мере 4, 5, 7 или 9 нуклеотидов от одного или обоих концов.

В одном варианте осуществления полученная РНК тщательно очищают для удаления концов. iRNA расщепляют *in vitro* на siRNA, например, с использованием Dicer или сопоставимой активности на основе РНКазы III. Например, dsiRNA можно инкубировать *in vitro* в экстракте из *Drosophila* или с применением очищенных компонентов, например, очищенной РНКазы или RISC (комплекса РНК-индуцированного сайленсинга). См.,

например, Ketting *et al. Genes Dev* 2001 Oct 15;15(20): 2654-9 и Hammond *Science* 2001 Aug 10;293(5532): 1146-50.

Расщепление dsiRNA как правило дает множество видов siRNA, каждый из которых представляет собой конкретный фрагмент от 21 до 23 нуклеотидов исходной молекулы dsiRNA. Например, могут присутствовать siRNA, которые включают последовательности, комплементарные перекрывающимся областям и смежным областям исходной молекулы dsiRNA.

Независимо от способа синтеза препарат siRNA может быть получен в растворе (например, в водном или органическом растворе), который подходит для получения состава. Например, препарат siRNA можно осаждать и повторно растворять в чистой бидистиллированной воде и лиофилизировать. Затем высушенную siRNA можно ресуспендировать в растворе, подходящем для предполагаемого способа составления.

В одном аспекте dsRNA по настоящему изобретению содержит по меньшей мере две нуклеотидные последовательности, смысловую последовательность и антисмысловую последовательность. Последовательность смысловой нити для SNCA может быть выбрана из группы последовательностей, представленных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**, а соответствующая смысловой нити нуклеотидная последовательность антисмысловой нити может быть выбрана из группы последовательностей в **таблицах 2, 3, 12 или 13**. В этом аспекте одна из двух последовательностей комплементарна другой из двух последовательностей, причем одна из последовательностей практически полностью комплементарна последовательности мРНК, образующейся при экспрессии гена SNCA. В связи с этим, в этом аспекте dsRNA будет содержать два олигонуклеотида, где один олигонуклеотид описывается как смысловая нить (сопровождающая нить) в **таблицах 2, 3, 12 или 13**, а второй олигонуклеотид описывается как соответствующая антисмысловая нить (направляющая нить) для смысловой нити в **таблицах 2, 3, 12 или 13** для SNCA.

В одном варианте осуществления практически полностью комплементарные последовательности dsRNA содержатся на отдельных олигонуклеотидах. В другом варианте осуществления практически полностью комплементарные последовательности dsRNA содержатся на одном олигонуклеотиде.

Будет понятно, что хотя последовательности, представленные в данном документе, описаны как модифицированные или конъюгированные последовательности, РНК средства для RNAi по настоящему изобретению, например dsRNA по настоящему изобретению, может содержать какую-либо из последовательностей, изложенных в **таблицах 2, 3, 12 или 13,** которая является немодифицированной, неконъюгированной или модифицированной или конъюгированной иным образом, чем описано в них. Один или более липофильных лигандов или один или более лигандов на основе GalNAc могут быть включены в любое из положений в средствах для RNAi, предусмотренных в настоящей заявке.

Специалисту в данной области хорошо известно, что dsRNA, имеющие дуплексную структуру из приблизительно 20-23 пар оснований, например 21 пары оснований, были расценены как особенно эффективные в индукции РНК-интерференции (Elbashir *et al.*, (2001) *EMBO J.*, 20: 6877-6888). Тем не менее, другие авторы обнаружили, что более короткие или более длинные дуплексные структуры РНК также могут быть эффективными (Chu and Rana (2007) *RNA* 14: 1714-1719; Kim *et al.* (2005) *Nat Biotech* 23: 222-226). В вариантах описанных выше осуществления, с учетом природы олигонуклеотидных последовательностей, предусмотренных в данном документе, dsRNA, описанные в данном документе, могут содержать по меньшей мере одну нить длиной как минимум 21 нуклеотид. С достаточной вероятностью можно ожидать, что более короткие дуплексы за вычетом лишь нескольких нуклеотидов на одном или обоих концах, могут характеризоваться аналогичной эффективностью по сравнению с dsRNA, описанными выше. Следовательно, в объеме настоящего изобретения предусматриваются dsRNA, имеющие последовательность из по меньшей мере 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более смежных нуклеотидов, полученных из одной из последовательностей, предусмотренных в данном документе, и отличающиеся своей способностью ингибировать экспрессию гена SNCA на не более чем 10, 15, 20, 25 или 30 % от ингибирования, свойственного dsRNA, содержащей полную последовательность, с использованием анализа *in vitro* с клетками Be(2)-C и концентрацией средства на основе РНК, составляющей 10 нМ, и анализа ПЦР, как представлено в приведенных в данном документе примерах.

Один эталонный анализ ингибирования SNCA предусматривает приведение в контакт клеток Be(2)-C человека со средством на основе dsRNA, которое описано в данном документе, при этом достаточное или эффективное ингибирование SNCA идентифицируют, если по меньшей мере 5% снижение, по меньшей мере 10% снижение, по меньшей мере 15% снижение, по меньшей мере 20% снижение, по меньшей мере 25% снижение, по меньшей мере 30% снижение, по меньшей мере 35% снижение, по меньшей мере 40% снижение, по меньшей мере 45% снижение, по меньшей мере 50% снижение, по меньшей мере 55% снижение, по меньшей мере 60% снижение, по меньшей мере 65% снижение, по меньшей мере 70% снижение, по меньшей мере 75% снижение, по меньшей мере 80% снижение, по меньшей мере 85% снижение, по меньшей мере 90% снижение, по меньшей мере 95% снижение, по меньшей мере 97% снижение, по меньшей мере 98% снижение, по меньшей мере 99% снижение или больше транскрипта или белка SNCA наблюдается в приведенных в контакт клетках по сравнению с соответствующим контролем (например, в клетках, не приведенных в контакт с dsRNA, нацеливающейся на SNCA). Необязательно средство на основе dsRNA по настоящему изобретению вводят в концентрации 10 нМ и проводят анализ ПЦР, как представлено в приведенных в данном документе примерах (например, пример 2 ниже).

В дополнение, РНК, описанные в данном документе, идентифицируют сайт(-ы) в транскрипте SNCA, которые восприимчивы к RISC-опосредованному расщеплению. Таким образом, в настоящем изобретении дополнительно представлены средства для RNAi, которые нацеливаются в пределах этого(-их) сайта(-ов). Говорится, что применяемое в данном документе средство для RNAi нацеливается в пределах конкретного сайта РНК-транскрипта, если средство для RNAi содействует расщеплению транскрипта в любом месте в пределах данного конкретного сайта. Обычно такое средство для RNAi будет содержать по меньшей мере приблизительно 15 смежных нуклеотидов, необязательно по меньшей мере 19 нуклеотидов, из одной из последовательностей, предусмотренных в данном документе, соединенных с дополнительными нуклеотидными последовательностями, взятыми из участка, смежного с выбранной последовательностью в гене SNCA.

Средство для RNAi, описанное в данном документе, может содержать одно или более ошибочных спариваний с целевой последовательностью. В одном варианте осуществления средство для RNAi, описанное в данном документе, содержит не более 3 ошибочных спариваний (т. е. 3, 2, 1 или 0 ошибочных спариваний). В одном варианте осуществления средство для RNAi, описанное в данном документе, содержит не более 2 ошибочных спариваний. В одном варианте осуществления средство для RNAi, описанное в данном документе, содержит не более 1 ошибочного спаривания. В одном варианте осуществления средство для RNAi, описанное в данном документе, содержит 0 ошибочных спариваний. В определенных вариантах осуществления, если антисмысловая нить средства для RNAi содержит ошибочные спаривания с целевой последовательностью, то положение ошибочного спаривания необязательно может ограничиваться последними 5 нуклеотидами от 5'- или 3'-конца участка комплементарности. Например, в таких вариантах осуществления в случае средства для RNAi из 23 нуклеотидов нить, которая комплементарна участку гена SNCA, обычно не содержит ошибочное спаривание в пределах центральных 13 нуклеотидов. Способы, описанные в данном документе, или способы, известные в уровне техники, можно применять для определения того, является ли средство для RNAi, содержащее ошибочное спаривание с целевой последовательностью, эффективным в ингибировании экспрессии гена SNCA. Рассмотрение эффективности средств для RNAi с ошибочными спариваниями в ингибировании экспрессии гена SNCA является важным, особенно, если известно, что для конкретного участка комплементарности в гене SNCA характерна изменчивость в виде полиморфных последовательностей в пределах популяции.

II. Модифицированные средства для RNAi по настоящему изобретению

В одном варианте осуществления РНК средства для RNAi по настоящему изобретению, например dsRNA, является немодифицированной и не содержит, например, химические модификации или конъюгации, известные из уровня техники и описанные в данном документе. В предпочтительных вариантах осуществления РНК средства для RNAi по настоящему изобретению, например dsRNA, является химически модифицированной с целью улучшения стабильности или других полезных характеристик. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения практически все нуклеотиды средства

для RNAi по настоящему изобретению являются модифицированными. В других вариантах осуществления настоящего изобретения все нуклеотиды средства для RNAi по настоящему изобретению являются модифицированными. Средства для RNAi по настоящему изобретению, в которых «практически все нуклеотиды являются модифицированными» являются большей частью модифицированными, но не абсолютно полностью модифицированными, и могут содержать не более 5, 4, 3, 2 или 1 немодифицированного нуклеотида. В еще одних вариантах осуществления настоящего изобретения средства для RNAi по настоящему изобретению могут содержать не более 5, 4, 3, 2 или 1 модифицированного нуклеотида.

Нуклеиновые кислоты, представленные в настоящем изобретении, могут быть синтезированы или модифицированы с помощью способов, хорошо известных в уровне техники, таких как описанные в “Current protocols in nucleic acid chemistry,” Beaucage, S.L. *et al.* (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, который настоящим включен в данный документ посредством ссылки. Модификации предусматривают, например, концевые модификации, например, модификации 5'-конца (фосфорилирование, конъюгирование, инвертированные связи) или модификации 3'-конца (конъюгирование, нуклеотиды ДНК, инвертированные связи и *т. д.*); модификации оснований, например замену на стабилизирующие основания, дестабилизирующие основания или основания, которые образуют пару оснований с расширенным репертуаром партнеров, удаление оснований (нуклеотиды с удаленным азотистым основанием) или конъюгирование оснований; модификации сахаров (например, в 2'-положении или 4'-положении) или замену сахара или модификации остова, в том числе модификацию или замену фосфодиэфирных связей. Специфические примеры средств для RNAi, применимых в вариантах осуществления, описанных в данном документе, включают без ограничения РНК, содержащие модифицированные остовы или не встречающиеся в природе межнуклеозидные связи. РНК, имеющие модифицированные остовы включают, среди прочего, такие, которые не содержат атом фосфора в остове. Для целей настоящего описания и как иногда упоминается в данной области техники модифицированные РНК, не содержащие атом фосфора в своем межнуклеозидном остове, также могут считаться олигонуклеозидами. В некоторых вариантах осуществления модифицированное средство для RNAi будет содержать атом фосфора в своем межнуклеозидном остове.

Модифицированные остовы РНК включают, например, фосфотиоаты, хиральные фосфотиоаты, фосфодитиоаты, сложные фосфотриэфиры, сложные аминоалкилфосфотриэфиры, метил- и другие алкилфосфонаты, в том числе 3'-алкиленфосфонаты, и хиральные фосфонаты, фосфинаты, фосфорамидаты, в том числе 3'-аминофосфорамидат и аминоалкилфосфорамидаты, тионофосфорамидаты, тионоалкилфосфонаты, сложные тионоалкилфосфотриэфиры и боранофосфаты с нормальными 3'-5'-связями, их аналоги с 2'-5'-связями, а также молекулы с инвертированной полярностью, где соседние пары нуклеозидных структурных единиц соединены в направлении от 3'-5' к 5'-3' или от 2'-5' к 5'-2'. Также включены различные соли, например натриевые соли, смешанные соли и формы свободной кислоты

Иллюстративные патенты США, в которых изложено получение вышеупомянутых фосфорсодержащих связей, включают без ограничения патенты США №№ 3687808; 4469863; 4476301; 5023243; 5177195; 5188897; 5264423; 5276019; 5278302; 5286717; 5321131; 5399676; 5405939; 5453496; 5455233; 5466677; 5476925; 5519126; 5536821; 5541316; 5550111; 5563253; 5571799; 5587361; 5625050; 6028188; 6124445; 6160109; 6169170; 6172209; 6239265; 6277603; 6326199; 6346614; 6444423; 6531590; 6534639; 6608035; 6683167; 6858715; 6867294; 6878805; 7015315; 7041816; 7273933; 7321029 и патентный документ США RE39464, полное содержание каждого из которых настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

Модифицированные остовы РНК, которые не содержат атом фосфора в своем составе, представляют собой остовы, образованные короткоцепочечными алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями, смесью гетероатомов и алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями или одной или более короткоцепочечными гетероатомными или гетероциклическими межнуклеозидными связями. Они включают остовы с морфолиновыми связями (частично образованные сахарной частью нуклеозида); силоксановые остовы; сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые остовы; формацетильные и тиоформацетильные остовы; метиленформацетильные и тиоформацетильные остовы; алкенсодержащие остовы; сульфаматные остовы; метилениминовые и метиленгидразиновые остовы; сульфонатные и сульфонамидные

остовы; амидные остовы и другие, содержащие смесь составляющих частей, представляющих собой N, O, S и CH_2.

Иллюстративные патенты США, в которых изложено получение вышеупомянутых олигонуклеозидов, включают без ограничения патенты США №№ 5034506; 5166315; 5185444; 5214134; 5216141; 5235033; 564562; 5264564; 5405938; 5434257; 5466677; 5470967; 5489677; 5541307; 5561225; 5596086; 5602240; 5608046; 5610289; 5618704; 5623070; 5663312; 5633360; 5677437 и 5677439, полное содержание каждого из которых настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

В других вариантах осуществления для применения в средствах для RNAi предусматриваются подходящие РНК-миметики, у которых как сахар, так и межнуклеозидная связь, т. е остов, нуклеотидных структурных единиц, заменены новыми группами. Структурные единицы в виде оснований сохранены для гибридизации с соответствующим целевым соединением, представляющим собой нуклеиновую кислоту. Одно такое олигомерное соединение, РНК-миметик, который, как было показано, характеризуется превосходными свойствами гибридизации, называется пептидной нуклеиновой кислотой (PNA). В соединениях PNA сахарный остов РНК заменен на амидсодержащий остов, в частности аминоэтилглициновый остов. Нуклеиновые основания оставлены, и они связаны непосредственно или опосредованно с атомами азота азагруппы амидной части остова. Иллюстративные патенты США, в которых изложено получение соединений PNA, включают без ограничения патенты США №№ 5539082; 5714331 и 5719262, полное содержание каждого из которых настоящим включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительные соединения PNA, подходящие для применения в средствах для RNAi по настоящему изобретению, описаны, например, в Nielsen *et al.*, *Science*, 1991, 254, 1497-1500.

Некоторые варианты осуществления, представленные в настоящем изобретении, включают молекулы РНК с фосфотиоатными остовами и олигонуклеозиды с гетероатомными остовами и, в частности, --CH_2--NH--CH_2-, --CH_2--N(CH_3)--O--CH_2-- [известный как метилен(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-- [где нативный остов, образованный фосфодиэфирной связью, представлен как --O--P--O--CH_2--] из вышеупомянутого патента

США № 5489677 и амидные остовы из вышеупомянутого патента США № 5602240. В некоторых вариантах осуществления РНК, описанные в данном документе, имеют морфолиновые структуры остова из вышеупомянутого патента США № 5034506.

Модифицированные РНК также могут содержать один или более замещенных сахарных фрагментов. Средства для RNAi, например dsRNA, представленные в данном документе, могут содержать в 2'-положении одно из следующего: OH; F; O-, S- или N-алкил; O-, S- или N-алкенил; O-, S- или N-алкинил или O-алкил-O-алкил, где алкил, алкенил и алкинил могут представлять собой замещенный или незамещенный C_1-C_{10}алкил или C_2-C_{10}алкенил и алкинил. Иллюстративные подходящие модификации включают $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$ и $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$, где n и m составляют от 1 до приблизительно 10. В других вариантах осуществления dsRNA содержат в 2'-положении одно из следующего: низший C_1-C_{10}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, расщепляющую РНК группу, репортерную группу, интеркалятор, группу для улучшения фармакокинетических свойств средства для RNAi или группу для улучшения фармакодинамических свойств средства для RNAi и другие заместители с аналогичными свойствами. В некоторых вариантах осуществления модификация включает 2'-метоксиэтокси (2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, также известный как 2'-O-(2-метоксиэтил) или 2'-MOE) (Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78: 486-504) т. е. алкокси-алкоксигруппу. Другой иллюстративной модификацией является 2'-диметиламинооксиэтокси, т. е. группа $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, также известная как 2'-DMAOE, описанная в примерах в данном документе ниже, и 2'-диметиламиноэтоксиэтокси (также известная из уровня техники как 2'-O-диметиламиноэтоксиэтил или 2'-DMAEOE), т. е. 2'-O--CH_2--O--CH_2--$N(CH_2)_2$. Дополнительные иллюстративные модификации включают: 5'-Me-2'-F-нуклеотиды, 5'-Me-2'-OMe-нуклеотиды, 5'-Me-2'-дезоксинуклеотиды (как R-, так и S-изомеры в этих трех семействах); 2'-алкоксиалкил и 2'-NMA (N-метилацетамид).

Другие модификации включают 2'-метокси (2'-OCH_3), 2'-аминопропокси (2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$), 2'-*O*-гексадецил и 2'-фтор (2'-F). Подобные модификации также могут быть осуществлены в других положениях РНК средства для RNAi, в частности в 3'-

положении сахара в 3'-концевом нуклеотиде или в молекулах dsRNA с 2'-5'-связями и в 5'-положении 5'-концевого нуклеотида. Средства для RNAi также могут содержать миметики сахаров, такие как циклобутильные фрагменты, вместо пентофуранозильного сахара. Иллюстративные патенты США, в которых изложено получение таких модифицированных сахарных структур, включают без ограничения патенты США №№ 4981957; 5118800; 5319080; 5359044; 5393878; 5446137; 5466786; 5514785; 5519134; 5567811; 5576427; 5591722; 5597909; 5610300; 5627053; 5639873; 5646265; 5658873; 5670633 и 5700920, некоторые из которых принадлежат авторам настоящей заявки. Полное содержание каждого из вышеупомянутых источников настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

Средство для RNAi по настоящему изобретению также может содержать модификации или замены нуклеинового основания (часто называемого в уровне техники просто «основанием»). Используемые в данном документе «немодифицированные» или «природные» нуклеиновые основания включают пуриновые основания аденин (A) и гуанин (G) и пиримидиновые основания тимин (T), цитозин (C) и урацил (U). Модифицированные нуклеиновые основания включают другие синтетические и природные нуклеиновые основания, такие как 5-метилцитозин (5-Me-C), 5-гидроксиметилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метил- и другие алкилпроизводные аденина и гуанина, 2-пропил- и другие алкилпроизводные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин и 2-тиоцитозин, 5-галогенурацил 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-гидроксил- и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-галоген-, в частности 5-бром-, 5-трифторметил- и другие 5-замещенные урацилы и цитозины, 7-метилгуанин и 7-метиладенин, 8-азагуанин и 8-азааденин, 7-дезазагуанин и 7-дезазааденин, а также 3-дезазагуанин и 3-дезазааденин. Дополнительные нуклеиновые основания включают раскрытые в патенте США № 3687808, раскрытые в Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008; раскрытые в The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990, раскрытые в Englisch *et al.*, (1991) *Angewandte Chemie, International Edition*, 30: 613, и раскрытые в Sanghvi, Y S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302,

Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Некоторые из этих нуклеиновых оснований особенно применимы для повышения аффинности связывания олигомерных соединений, представленных в настоящем изобретении. Они включают 5-замещенные пиримидины, 6-азапиримидины и N-2-, N-6- и O-6-замещенные пурины, в том числе 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил и 5-пропинилцитозин. Было показано, что 5-метилцитозиновые замещения повышают стабильность дуплекса нуклеиновых кислот 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 они являются иллюстративными замещениями оснований, при этом еще в большей степени они действуют в сочетании с 2'-O-метоксиэтиловыми модификациями сахаров.

Иллюстративные патенты США, в которых изложено получение определенных из вышеупомянутых модифицированных нуклеиновых оснований, а также других модифицированных нуклеиновых оснований, включают без ограничения вышеупомянутые патенты США №№ 3687808, 4845205; 513030; 5134066; 5175273; 5367066; 5432272; 5457187; 5459255; 5484908; 5502177; 5525711; 5552540; 5587469; 5594121, 5596091; 5614617; 5681941; 5750692; 6015886; 6147200; 6166197; 6222025; 6235887; 6380368; 6528640; 6639062; 6617438; 7045610; 7427672 и 7495088, полное содержание каждого из которых настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

Средство для RNAi по настоящему изобретению также может быть модифицировано таким образом, чтобы содержать одну или более запертых нуклеиновых кислот (LNA). Запертая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеотид, содержащий модифицированный рибозный фрагмент, где рибозный фрагмент содержит дополнительный мостик, соединяющий 2'- и 4'-атомы углерода. Эта структура эффективно «запирает» рибозу в структурной конформации 3'-эндо. Было показано, что добавление запертых нуклеиновых кислот в siRNA повышает стабильность siRNA в сыворотке крови и снижает нецелевые эффекты (Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1): 439-447; Mook, OR. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3): 833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12): 3185-3193).

Средство для RNAi по настоящему изобретению также может быть модифицировано таким образом, чтобы содержать один или более бициклических сахарных фрагментов.

«Бициклический сахар» представляет собой фуранозильное кольцо, модифицированное путем формирования мостика между двумя атомами. «Бициклический нуклеозид» («BNA») представляет собой нуклеозид, имеющий сахарный фрагмент, содержащий мостик, соединяющий два атома углерода сахарного кольца, вследствие чего образуется бициклическая кольцевая система. В определенных вариантах осуществления мостик соединяет 4′-атом углерода и 2′-атом углерода в сахарном кольце. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления средство по настоящему изобретению может содержать одну или более запертых нуклеиновых кислот (LNA). Запертая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеотид, содержащий модифицированный рибозный фрагмент, где рибозный фрагмент содержит дополнительный мостик, соединяющий 2'- и 4'-атомы углерода. Другими словами, LNA представляет собой нуклеотид, содержащий бициклический сахарный фрагмент, содержащий мостик 4'-CH2-O-2'. Эта структура эффективно «запирает» рибозу в структурной конформации 3'-эндо. Было показано, что добавление запертых нуклеиновых кислот в siRNA повышает стабильность siRNA в сыворотке крови и снижает нецелевые эффекты (Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1): 439-447; Mook, OR. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3): 833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12): 3185-3193). Примеры бициклических нуклеозидов для применения в полинуклеотидах по настоящему изобретению включают без ограничения нуклеозиды, содержащие мостик между 4′- и 2′-атомами рибозильного кольца. В определенных вариантах осуществления средства на основе антисмысловых полинуклеотидов по настоящему изобретению содержат один или более бициклических нуклеозидов, содержащих мостик 4′-2′. Примеры таких бициклических нуклеозидов с мостиком 4′-2′ включают без ограничения 4′-(CH2)—O-2′ (LNA); 4′-(CH2)—S-2′; 4′-(CH2)2—O-2′ (ENA); 4′-CH(CH3)—O-2′ (также называемый «конформационно затрудненный этилом» или «cEt») и 4′-CH(CH2OCH3)—O-2′ (и его аналоги; см., например, патент США № 7399845); 4′-C(CH3)(CH3)—O-2′ (и его аналоги; см., например, патент США № 8278283); 4′-CH2—N(OCH3)-2′ (и его аналоги; см., например, патент США № 8278425); 4′-CH2—O—N(CH3)-2′ (см., например, публикацию заявки на патент США № 2004/0171570); 4′-CH2—N(R)—O-2′, где R представляет собой H, C1-C12алкил или защитную группу (см., например, патент США № 7427672); 4′-CH2—C(H)(CH3)-2′ (см., например, Chattopadhyaya *et al., J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134) и 4′-CH2—C(=CH2)-2′ (и

его аналоги; см., например, патент США № 8278426). Полное содержание каждого из вышеупомянутых источников настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

Дополнительные иллюстративные патенты США и публикации заявок на патент США, в которых изложено получение нуклеотидов запертых нуклеиновых кислот, включают без ограничения следующие: патенты США №№ 6268490; 6525191; 6670461; 6770748; 6794499; 6998484; 7053207; 7034133;7084125; 7399845; 7427672; 7569686; 7741457; 8022193; 8030467; 8278425; 8278426; 8278283; US 2008/0039618 и US 2009/0012281, полное содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки.

Любой из вышеупомянутых бициклических нуклеозидов можно получать с одной или более стереохимическими конфигурациями сахаров, в том числе, например, α-L-рибофуранозой и β-D-рибофуранозой (см. WO 99/14226).

Средство для RNAi по настоящему изобретению также может быть модифицировано таким образом, чтобы содержать один или более затрудненных этилом нуклеотидов. Используемый в данном документе «затрудненный этилом нуклеотид» или «cEt» представляет собой запертую нуклеиновую кислоту, содержащую бициклический сахарный фрагмент, содержащий мостик 4'-CH(CH3)-O-2'. В одном варианте осуществления затрудненный этилом нуклеотид находится в S-конформации, обозначаемой в данном документе как «S-cEt».

Средство для RNAi по настоящему изобретению может также содержать один или более «конформационно ограниченных нуклеотидов» («CRN»). CRN представляют собой аналоги нуклеотидов с линкером, соединяющим C2'- и C4'-атомы углерода рибозы или C3- и C5′-атомы углерода рибозы. CRN запирает рибозное кольцо в стабильную конформацию и повышает аффинность гибридизации с мРНК. Длина линкера является достаточной, чтобы поместить атом кислорода в положение, оптимальное для обеспечения стабильности и аффинности, что приводит к меньшему «сморщиванию» рибозного кольца.

Иллюстративные публикации, в которых изложена идея получения некоторых из вышеуказанных CRN, включают без ограничения US 2013/0190383 и WO 2013/036868, полное содержание каждой из которых настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления средство для RNAi по настоящему изобретению содержит один или более мономеров, которые представляют собой нуклеотиды типа UNA (незапертая нуклеиновая кислота). UNA представляет собой незапертую ациклическую нуклеиновую кислоту, при этом в сахарном фрагменте была удалена какая-либо из связей с образованием незапертого «сахарного» остатка. В одном примере UNA также охватывает мономер, у которого были удалены связи C1'-C4' (т. е. ковалентная углерод-кислород-углеродная связь между атомами углерода C1' и C4'). В другом примере была удалена связь C2'-C3' (т. е. ковалентная углерод-углеродная связь между атомами углерода C2' и C3') в сахарном фрагменте (см. *Nuc. Acids Symp. Series,* 52, 133-134 (2008), и Fluiter et al., *Mol. Biosyst.,* 2009, 10, 1039, включенные настоящим посредством ссылки).

Иллюстративные публикации США, в которых изложена идея получения UNA, включают без ограничения патент США № 8314227 и публикации патентов США №№ 2013/0096289; 2013/0011922 и 2011/0313020, полное содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки.

Потенциально стабилизирующие модификации на концах молекул РНК могут включать N-(ацетиламинокапроил)-4-гидроксипролинол (Hyp-C6-NHAc), N-капроил-4-гидроксипролинол (Hyp-C6), N-ацетил-4-гидроксипролинол (Hyp-NHAc), тимидин-2'-O-дезокситимидин (простой эфир), N-(аминокапроил)-4-гидроксипролинол (Hyp-C6-амино), 2-докозаноилуридин-3"-фосфат, инвертированное основание dT (idT) и другие. Раскрытие этой модификации можно найти в WO 2011/005861.

Другие модификации средства для RNAi по настоящему изобретению включают 5'-фосфат или миметик 5'-фосфата, например 5'-концевой фосфат или миметик фосфата в антисмысловой нити средства для RNAi. Подходящие миметики фосфатов раскрыты, например, в US 2012/0157511, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

A. Модифицированные средства для RNAi, содержащие мотивы по настоящему изобретению

В определенных аспектах настоящего изобретения двухнитевые средства для RNAi по настоящему изобретению включают средства с химическими модификациями, которые раскрыты, например, в WO 2013/075035, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Как показано в данном документе и в WO 2013/075035, превосходный результат можно получать за счет введения одного или более мотивов с тремя одинаковыми модификациями трех последовательных нуклеотидов в смысловую нить или антисмысловую нить средства для RNAi, в частности, в сайт расщепления или рядом с ним. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить средства для RNAi могут быть полностью модифицированными иным образом. Введение этих мотивов нарушает паттерн модификаций смысловой и/или антисмысловой нити, если он имеется. Средство для RNAi может быть необязательно конъюгировано с липофильным лигандом, например C16-лигандом, например на смысловой нити. Средство для RNAi может быть необязательно модифицировано с помощью модификации, представляющей собой (*S*)-гликолевую нуклеиновую кислоту (GNA), например, одного или более остатков антисмысловой нити. Полученные средства для RNAi демонстрируют превосходную активность сайленсинга генов.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрены двухнитевые средства для RNAi, способные ингибировать экспрессию целевого гена (т. е. гена SNCA) *in vivo*. Средство для RNAi содержит смысловую нить и антисмысловую нить. Длина каждой нити средства для RNAi может составлять 15-30 нуклеотидов. Например, длина каждой нити может составлять 16-30 нуклеотидов, 17-30 нуклеотидов, 25-30 нуклеотидов, 27-30 нуклеотидов, 17-23 нуклеотида, 17-21 нуклеотид, 17-19 нуклеотидов, 19-25 нуклеотидов, 19-23 нуклеотида, 19-21 нуклеотид, 21-25 нуклеотидов или 21-23 нуклеотида. В определенных вариантах осуществления длина каждой нити составляет 19-23 нуклеотида.

Смысловая нить и антисмысловая нить, как правило, образуют двухнитевой РНК-дуплекс («dsRNA»), также называемый в данном документе «средством для RNAi». Длина дуплексного участка средства для RNAi может составлять 15-30 пар нуклеотидов. Например, длина дуплексного участка может составлять 16-30 пар нуклеотидов, 17-30 пар

нуклеотидов, 27-30 пар нуклеотидов, 17-23 пары нуклеотидов, 17-21 пару нуклеотидов, 17-19 пар нуклеотидов, 19-25 пар нуклеотидов, 19-23 пары нуклеотидов, 19-21 пару нуклеотидов, 21-25 пар нуклеотидов или 21-23 пары нуклеотидов. В другом примере длина дуплексного участка выбрана из 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 и 27 нуклеотидов. В предпочтительных вариантах осуществления длина дуплексного участка составляет 19-21 пару нуклеотидов.

В одном варианте осуществления средство для RNAi может содержать один или более участков выступающего конца или кэпирующих групп на 3'-конце, 5'-конце или на обоих концах одной или обеих нитей. Длина выступающего конца может составлять 1-6 нуклеотидов, например, 2-6 нуклеотидов, 1-5 нуклеотидов, 2-5 нуклеотидов, 1-4 нуклеотида, 2-4 нуклеотида, 1-3 нуклеотида, 2-3 нуклеотида или 1-2 нуклеотида. В предпочтительных вариантах осуществления длина участка выступающего конца составляет 2 нуклеотида. Выступающие концы могут быть результатом того, что одна нить длиннее другой, или результатом того, что две нити одинаковой длины расположены со сдвигом. Выступающий конец может образовывать ошибочное спаривание с целевой мРНК или он может быть комплементарен целевым последовательностям генов или может иметь другую последовательность. Первая и вторая нити также могут быть соединены, например, с помощью дополнительных оснований с образованием «шпильки» или с помощью других линкеров, не содержащих оснований.

В одном варианте осуществления каждый из нуклеотидов в участке выступающего конца средства для RNAi независимо может представлять собой модифицированный или немодифицированный нуклеотид, включая без ограничения с 2'-модифицированным сахаром, такой как 2-F-, 2'-O-метилтимидин (T) и их любые комбинации.

Например, последовательность выступающего конца на каждом конце каждой нити может представлять собой TT. Выступающий конец может образовывать ошибочное спаривание с целевой мРНК или он может быть комплементарен целевым последовательностям генов или может иметь другую последовательность.

5'- или 3'-выступающие концы на смысловой нити, антисмысловой нити или обеих нитях средства для RNAi могут быть фосфорилированными. В некоторых вариантах

осуществления участок(-и) выступающего конца содержит(-ат) два нуклеотида с фосфотиоатной связью между двумя нуклеотидами, при этом два нуклеотида могут быть одинаковыми или различными. В одном варианте осуществления выступающий конец присутствует на 3'-конце смысловой нити, антисмысловой нити или обеих нитей. В некоторых вариантах осуществления такой 3'-выступающий конец присутствует в антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления такой 3'-выступающий конец присутствует в смысловой нити.

Средство для RNAi может содержать только один выступающий конец, который может усиливать активность интерференции у средства для RNAi без воздействия на его общую стабильность. Например, однонитевой выступающий конец может быть расположен на 3'-конце смысловой нити или в качестве альтернативы на 3'-конце антисмысловой нити. Средство для RNAi также может иметь тупой конец, расположенный на 5’-конце антисмысловой нити (или 3’-конце смысловой нити) или наоборот. Как правило, антисмысловая нить средства для RNAi имеет нуклеотидный выступающий конец на 3’-конце, а 5’-конец является тупым. Не ограничиваясь какой-либо теорией, предполагают, что асимметричные тупой конец на 5'-конце антисмысловой нити и выступающий конец на 3'-конце антисмысловой нити благоприятствует включению направляющей нити в процесс RISC.

В одном варианте осуществления средство для RNAi представляет собой олигомер с обоими тупыми концами, длина которого составляет 19 нуклеотидов, где смысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2’-F-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 7, 8, 9 от 5’-конца. Антисмысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-O-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

В другом варианте осуществления средство для RNAi представляет собой олигомер с обоими тупыми концами, длина которого составляет 20 нуклеотидов, где смысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2’-F-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 8, 9, 10 от 5’-конца. Антисмысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-O-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

В еще одном варианте осуществления средство для RNAi представляет собой олигомер с обоими тупыми концами, длина которого составляет 21 нуклеотид, где смысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 9, 10, 11 от 5'-конца. Антисмысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-O-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

В одном варианте осуществления средство для RNAi содержит смысловую нить из 21 нуклеотида и антисмысловую нить из 23 нуклеотидов, где смысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 9, 10, 11 от 5'-конца; антисмысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-O-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца, где один конец средства для RNAi является тупым, в то время как другой конец содержит выступающий конец из 2 нуклеотидов. Необязательно выступающий конец из 2 нуклеотидов находится на 3'-конце антисмысловой нити. В случае, когда выступающий конец из 2 нуклеотидов находится на 3'-конце антисмысловой нити, между тремя концевыми нуклеотидами могут находиться две фосфотиоатные межнуклеотидные связи, при этом два из трех нуклеотидов являются нуклеотидами выступающего конца, а третий нуклеотид представляет собой образующий пару нуклеотид, следующий за нуклеотидом выступающего конца. В одном варианте осуществления средство для RNAi дополнительно содержит две фосфотиоатные межнуклеотидные связи между тремя концевыми нуклеотидами как на 5'-конце смысловой нити, так и на 5'-конце антисмысловой нити. В одном варианте осуществления каждый нуклеотид в смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi, включая нуклеотиды, которые являются частью мотивов, являются модифицированными нуклеотидами. В одном варианте осуществления каждый остаток независимо модифицирован с помощью 2'-O-метила или 3'-фтора, например, в виде чередующегося мотива. Необязательно средство для RNAi дополнительно содержит лиганд (например, липофильный лиганд, необязательно C16-лиганд).

В одном варианте осуществления средство для RNAi по настоящему изобретению содержит смысловую и антисмысловую нить, где длина смысловой нити составляет 25-30

нуклеотидных остатков, где начиная с 5'-концевого нуклеотида (положение 1), в положениях 1-23 первой нити содержатся по меньшей мере 8 рибонуклеотидов; длина антисмысловой нити составляет 36-66 нуклеотидных остатков, и, начиная с 3'-концевого нуклеотида, она содержит по меньшей мере 8 рибонуклеотидов в положениях, спаренных с положениями 1-23 смысловой нити с образованием дуплекса; где по меньшей мере 3'-концевой нуклеотид антисмысловой нити является неспаренным со смысловой нитью, и до 6 последовательных 3'-концевых нуклеотидов являются неспаренными со смысловой нитью, за счет чего образуется одноцепочечный 3'-выступающий конец из 1-6 нуклеотидов; где 5'-конец антисмысловой нити содержит 10-30 последовательных нуклеотидов, которые являются неспаренными со смысловой нитью, вследствие чего образуется одноцепочечный 5'-выступающий конец из 10-30 нуклеотидов; где по меньшей мере 5'-концевые и 3'-концевые нуклеотиды смысловой нити образуют пары оснований с нуклеотидами антисмысловой нити при выравнивании смысловой и антисмысловой нити с обеспечением максимальной комплементарности, за счет чего образуется практически полностью дуплексный участок между смысловой и антисмысловой нитями; и антисмысловая нить является в достаточной степени комплементарной целевой РНК на протяжении по меньшей мере 19 рибонуклеотидов длины антисмысловой нити, чтобы снижать экспрессию целевого гена при введении двухнитевой нуклеиновой кислоты в клетку млекопитающего; и где смысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций трех последовательных нуклеотидов, при этом по меньшей мере один из мотивов находится в сайте расщепления или рядом с ним. Антисмысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-O-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в сайте расщепления или рядом с ним.

В одном варианте осуществления средство для RNAi содержит смысловую и антисмысловую нити, где средство для RNAi содержит первую нить с длиной, которая составляет по меньшей мере 25 и самое большее 29 нуклеотидов, и вторую нить с длиной, которая составляет самое большее 30 нуклеотидов, по меньшей мере с одним мотивом из трех 2'-O-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положении 11, 12, 13 от 5'-конца; где 3'-конец первой нити и 5'-конец второй нити образуют тупой конец, а вторая нить на своем 3'-конце на 1-4 нуклеотида длиннее, чем первая нить, где дуплексный участок составляет по меньшей мере 25 нуклеотидов в длину, а вторая нить в достаточной

степени комплементарна целевой мРНК на протяжении по меньшей мере 19 нуклеотидов длины второй нити, для снижения уровня экспрессии целевого гена, где средство для RNAi вводят в клетку млекопитающего, и где расщепление средства для RNAi при помощи dicer предпочтительно дает в результате siRNA, предусматривающую 3'-конец второй нити, за счет чего снижается экспрессия целевого гена у млекопитающего. Необязательно средство для RNAi дополнительно содержит лиганд.

В одном варианте осуществления смысловая нить средства для RNAi содержит по меньшей мере один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, где один из мотивов находится в сайте расщепления в смысловой нити.

В одном варианте осуществления антисмысловая нить средства для RNAi также может содержать по меньшей мере один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов, где один из мотивов находится в сайте расщепления в антисмысловой нити или рядом с ним.

Для средства для RNAi, имеющего дуплексный участок, длина которого составляет 17-23 нуклеотида, сайт расщепления антисмысловой нити находится, как правило, примерно в положениях 10, 11 и 12 от 5'-конца. Таким образом, мотивы из трех одинаковых модификаций могут находиться в положениях 9, 10, 11; положениях 10, 11, 12; положениях 11, 12, 13; положениях 12, 13, 14 или положениях 13, 14, 15 антисмысловой нити, при этом отсчет начинается с 1-го нуклеотида от 5'-конца антисмысловой нити, или отсчет начинается с 1-го спаренного нуклеотида от 5'-конца в пределах дуплексного участка антисмысловой нити. Сайт расщепления в антисмысловой нити может также изменяться в соответствии с длиной дуплексного участка средства для RNAi от 5'-конца.

Смысловая нить средства для RNAi может содержать по меньшей мере один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов в сайте расщепления нити; а антисмысловая нить может иметь по меньшей мере один мотив с тремя одинаковыми модификациями трех последовательных нуклеотидов в сайте расщепления нити или рядом с ним. В тех случаях, когда смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс dsRNA, смысловая нить и антисмысловая нить могут быть выровнены таким образом, что один мотив из трех нуклеотидов в смысловой нити и один мотив из трех нуклеотидов в

антисмысловой нити перекрываются на по меньшей мере один нуклеотид, т. е. по меньшей мере один из трех нуклеотидов мотива в смысловой нити образует пару оснований с по меньшей мере одним из трех нуклеотидов мотива в антисмысловой нити. В качестве альтернативы могут перекрываться по меньшей мере два нуклеотида или могут перекрываться все три нуклеотида.

В одном варианте осуществления смысловая нить средства для RNAi может содержать более одного мотива из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов. Первый мотив может находиться в сайте расщепления нити или рядом с ним, а другие мотивы могут представлять собой фланкирующую модификацию. Термин «фланкирующая модификация» в данном документе относится к мотиву, находящемуся в другой части нити, который отделен от мотива, расположенного в сайте расщепления той же нити или рядом с ним. Фланкирующая модификация либо прилегает к первому мотиву, либо отделена от него по меньшей мере одним или более нуклеотидами. Если мотивы непосредственно прилегают друг к другу, то химическая структура мотивов отличается друг от друга, а если мотивы разделены одним или более нуклеотидами, то химические структуры могут быть одинаковыми или разными. Могут присутствовать две или более фланкирующие модификации. Например, если присутствуют две фланкирующие модификации, каждая фланкирующая модификация может находиться на одном конце относительно первого мотива, расположенного в сайте расщепления или рядом с ним, или на другой стороне от основного мотива.

Подобно смысловой нити, антисмысловая нить средства для RNAi может содержать более одного мотива из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов, при этом по меньшей мере один из мотивов находится в сайте расщепления нити или рядом с ним. Эта антисмысловая нить может также содержать одну или более фланкирующих модификаций, которые при выравнивании имеют расположение, подобное фланкирующим модификациям, которые могут присутствовать в смысловой нити.

В одном варианте осуществления фланкирующая модификация в смысловой нити или антисмысловой нити средства для RNAi, как правило, не включает первый один или два концевых нуклеотида на 3’-конце, 5’-конце или на обоих концах нити.

В другом варианте осуществления фланкирующая модификация в смысловой нити или антисмысловой нити средства для RNAi, как правило, не включает первый один или два спаренных нуклеотида на 3'-конце, 5'-конце или на обоих концах нити в пределах дуплексного участка.

Если каждая из смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi содержит по меньшей мере одну фланкирующую модификацию, фланкирующие модификации могут попадать на один и тот же конец дуплексного участка и перекрываться на один, два или три нуклеотида.

Если каждая из смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi содержит по меньшей мере две фланкирующие модификации, смысловая нить и антисмысловая нить могут быть выровнены таким образом, что две модификации, каждая от одной нити, попадают на один конец дуплексного участка с перекрытием в один, два или три нуклеотида; две модификации, каждая от одной нити, попадают на другой конец дуплексного участка с перекрытием в один, два или три нуклеотида; две модификации одной нити попадают по обеим сторонам от основного мотива с перекрытием в один, два или три нуклеотида в дуплексном участке.

В одном варианте осуществления средство для RNAi содержит ошибочное(-ые) спаривание(-я) с мишенью, в пределах дуплекса или их комбинации. Ошибочное спаривание может встречаться в участке выступающего конца или дуплексном участке. Пары оснований можно ранжировать на основании их свойства содействовать диссоциации или плавлению (например, на основании свободной энергии ассоциации или диссоциации конкретного спаривания, при этом наиболее простым подходом является изучение пар на основе индивидуальных пар, однако также можно использовать анализ ближайшего соседа или подобный). С точки зрения содействия диссоциации: A:U более предпочтительна, чем G:C; G:U более предпочтительна, чем G:C; и I:C (I=инозин) более предпочтительна, чем G:C. Ошибочные спаривания, например неканонические или отличные от канонических спаривания (описанные в других разделах данного документа), предпочтительнее канонических спариваний (A:T, A:U, G:C); а спаривания, которые включают универсальное основание, предпочтительнее канонических спариваний.

В одном варианте осуществления средство для RNAi содержит по меньшей мере одну из первых 1, 2, 3, 4 или 5 пар оснований от 5’-конца в пределах дуплексных участков антисмысловой нити, независимо выбранную из группы, состоящей из: A:U, G:U, I:C и пар с ошибочными спариваниями, например, с неканоническими или отличными от канонического спариваниями или спариваниями, которые включают универсальное основание, для содействия диссоциации антисмысловой нити на 5’-конце дуплекса.

В одном варианте осуществления нуклеотид в положении 1 от 5’-конца в пределах дуплексного участка антисмысловой нити выбран из группы, состоящей из A, dA, dU, U и dT. В качестве альтернативы по меньшей мере одна из первых 1, 2 или 3 пар оснований от 5'-конца в пределах дуплексного участка антисмысловой нити представляет собой пару оснований AU. Например, первая пара оснований от 5'-конца в пределах дуплексного участка антисмысловой нити представляет собой пару оснований AU.

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

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

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

где

каждый из i и j независимо составляет 0 или 1;

каждый из p и q независимо составляет 0-6;

каждый N_a независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два нуклеотида с отличающимися модификациями;

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

каждый n_p и n_q независимо представляет нуклеотид выступающего конца;

где Nb и Y имеют неодинаковую модификацию; и

каждый из XXX, YYY и ZZZ независимо представляет один мотив с тремя одинаковыми модификациями трех последовательных нуклеотидов. Необязательно все нуклеотиды YYY представляют собой 2'-F-модифицированные нуклеотиды.

В одном варианте осуществления N_a или N_b содержит модификации в виде чередующегося паттерна.

В одном варианте осуществления мотив YYY находится в сайте расщепления смысловой нити или рядом с ним. Например, если средство для RNAi содержит дуплексный участок, длина которого составляет 17-23 нуклеотида, то мотив YYY может находиться в сайте расщепления или около него (например: может находиться в положениях 6, 7, 8; 7, 8, 9; 8, 9, 10; 9, 10, 11; 10, 11, 12 или 11, 12, 13) в смысловой нити, при этом отсчет начинается с 1ro нуклеотида от 5'-конца; или необязательно отсчет начинается с 1ro спаренного нуклеотида в дуплексном участке от 5'-конца.

В одном варианте осуществления i составляет 1, а j составляет 0, или i составляет 0, а j составляет 1, или оба i и j составляют 1. Таким образом, смысловая нить может быть представлена следующими формулами:

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

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

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

Если смысловая нить представлена формулой (Ib), N_b представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов.

Каждый N_a независимо может представлять олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

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

Если смысловая нить представлена формулой (Id), каждый N_b независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Необязательно N_b равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Каждый N_a независимо может представлять олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Каждый из X, Y и Z может быть одинаковым или отличным от остальных.

В других вариантах осуществления i составляет 0, а j составляет 0, и смысловая нить может быть представлена формулой:

5' n_p-N_a-YYY- N_a-n_q 3' (Ia).

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

В одном варианте осуществления последовательность антисмысловой нити средства для RNAi может быть представлена формулой (II),

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

где

каждый из k и l независимо составляет 0 или 1;

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

каждый N_a' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два нуклеотида с отличающимися модификациями;

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

каждый n_p и n_q независимо представляет нуклеотид выступающего конца;

где N_b' и Y' имеют неодинаковую модификацию;

и

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

В одном варианте осуществления N_a' или N_b' содержит модификации в виде чередующегося паттерна.

Мотив Y'Y'Y' находится в сайте расщепления антисмысловой нити или рядом с ним. Например, если средство для RNAi содержит дуплексный участок, составляющий 17-23 нуклеотида в длину, то мотив Y'Y'Y' может находиться в положениях 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14 или 13, 14, 15 антисмысловой нити, при этом отсчет начинается с 1го нуклеотида от 5'-конца или, необязательно, отсчет начинается с 1го спаренного нуклеотида в дуплексном участке от 5'-конца. Необязательно мотив Y'Y'Y' находится в положениях 11, 12, 13.

В одном варианте осуществления все нуклеотиды мотива Y'Y'Y' представляют собой 2'-OMe-модифицированные нуклеотиды.

В одном варианте осуществления k составляет 1, а l составляет 0, или k составляет 0, а l составляет 1, или оба k и l составляют 1.

Таким образом, антисмысловая нить 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).

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

Если антисмысловая нить представлена формулой (IIc), N_b' представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Если антисмысловая нить представлена формулой (IId), каждый N_b' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов. Необязательно N_b равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В других вариантах осуществления k составляет 0, и l составляет 0, и антисмысловая нить может быть представлена формулой:

5' $n_{p'}$-$N_{a'}$-Y'Y'Y'- $N_{a'}$-$n_{q'}$ 3' (Ia).

Если антисмысловая нить представлена формулой (IIa), каждый N_a' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Каждый из X', Y' и Z' может быть одинаковым или отличным от остальных.

Каждый нуклеотид смысловой нити и антисмысловой нити независимо может быть модифицирован с помощью LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтила, 2'-О-метила, 2'-О-аллила,

2'-С-аллила, 2'-гидроксила или 2'-фтора. Например, каждый нуклеотид смысловой нити и антисмысловой нити независимо модифицирован с помощью 2'-О-метила или 2'-фтора. В частности, каждый X, Y, Z, X′, Y′ и Z′ может представлять 2'-О-метил-модификацию или 2'-фтор-модификацию.

В одном варианте осуществления смысловая нить средства для RNAi может содержать мотив YYY, находящийся в положениях 9, 10 и 11 нити, если дуплексный участок состоит из 21 нуклеотида, при этом отсчет начинается с 1-го нуклеотида от 5'-конца, или необязательно отсчет начинается с 1-го спаренного нуклеотида от 5'-конца в пределах дуплексного участка; а Y представляет 2'-F-модификацию. Смысловая нить может дополнительно содержать мотив XXX или мотивы ZZZ в качестве фланкирующих модификаций на противоположных концах дуплексного участка; и каждый из XXX и ZZZ независимо содержит 2'-OMe-модификации или 2'-F-модификации.

В одном варианте осуществления антисмысловая нить может содержать мотив Y′Y′Y′, находящийся в положениях 11, 12, 13 нити, при этом отсчет начинается с 1го нуклеотида от 5'-конца, или необязательно отсчет начинается с 1го спаренного нуклеотида от 5'-конца в пределах дуплексного участка; а Y′ представляет 2'-О-метил-модификацию. Антисмысловая нить может дополнительно содержать мотив X′X′X′ или мотивы Z′Z′Z′ в качестве фланкирующих модификаций на противоположных концах дуплексного участка; и каждый из X′X′X′ и Z′Z′Z′ независимо содержит 2'-OMe-модификации или 2'-F-модификации.

Смысловая нить, представленная любой из вышеприведенных формул (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), образует дуплекс с антисмысловой нитью, представленной любой из формул (IIa), (IIb), (IIc) и (IId) соответственно.

Соответственно, средства для RNAi для применения в способах по настоящему изобретению могут содержать смысловую нить и антисмысловую нить, причем каждая нить содержит от 14 до 30 нуклеотидов, при этом дуплекс в средстве для RNAi представлен формулой (III):

смысловая нить: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}\ Y\ Y\ Y\ \text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

антисмысловая нить: 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),

где

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

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

каждый N_a и N_a' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два нуклеотида с отличающимися модификациями;

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

где

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

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

В одном варианте осуществления i составляет 0, и j составляет 0; или i составляет 1, а j составляет 0; или i составляет 0, а j составляет 1; или оба i и j составляют 0; или оба i и j составляют 1. В другом варианте осуществления k составляет 0, и l составляет 0; или k составляет 1, а l составляет 0; k составляет 0, а l составляет 1; или оба k и l составляют 0; или оба k и l составляют 1.

Иллюстративные комбинации смысловой нити и антисмысловой нити, образующих дуплекс в средстве для RNAi, включают формулы, приведенные ниже:

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

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

(IIIa),

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

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

(IIIb),

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

3' n_p'-N_a'-X′X′X′-N_b'-Y′Y′Y′-N_a'-n_q' 5'

(IIIc),

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

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

(IIId).

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

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

Если средство для RNAi представлено формулой (IIIc), каждый N_b, N_b' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Если средство для RNAi представлено формулой (IIId), каждый N_b, N_b' независимо представляет олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-

5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a, N_a' независимо представляет 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 в виде чередующегося паттерна.

В одном варианте осуществления, если средство для RNAi представлено формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2′-O-метил- или 2′-фтор-модификации. В другом варианте осуществления, если средство для RNAi представлено формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2′-O-метил- или 2′-фтор-модификации, и $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' соединен с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи. В еще одном варианте осуществления, если средство для RNAi представлено формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2′-O-метил или 2′-фтор-модификации, $n_p' > 0$ и по меньшей мере один n_p' соединен с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи, а смысловая нить конъюгирована с одним или более C16-фрагментами (или родственными фрагментами), присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера (описанного ниже). В другом варианте осуществления, если средство для RNAi представлено формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2′-O-метил или 2′-фтор-модификации, $n_p' > 0$ и по меньшей мере один n_p' соединен с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи, смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную связь, и смысловая нить конъюгирована с одним или более липофильными, например C16 (или родственными) фрагментами, необязательно присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

В одном варианте осуществления, если средство для RNAi представлено формулой (IIIa), модификации N_a представляют собой 2′-O-метил или 2′-фтор-модификации, $n_p' > 0$ и по меньшей мере один n_p' соединен с соседним нуклеотидом посредством фосфотиоатной связи, смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную связь, и смысловая нить конъюгирована с одним или более липофильными, например C16 (или родственными) фрагментами, присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

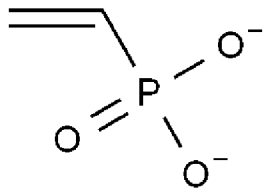
В одном варианте осуществления средство для RNAi является мультимером, содержащим по меньшей мере два дуплекса, представленных формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или нерасщепляемым. Необязательно мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может нацеливаться на один и тот же ген или два различных гена; или каждый из дуплексов может нацеливаться на один и тот же ген в двух различных целевых сайтах.

В одном варианте осуществления средство для RNAi является мультимером, содержащим три, четыре, пять, шесть или более дуплексов, представленных формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или нерасщепляемым. Необязательно мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может нацеливаться на один и тот же ген или два различных гена; или каждый из дуплексов может нацеливаться на один и тот же ген в двух различных целевых сайтах.

В одном варианте осуществления два средства для RNAi, представленные формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), соединены друг с другом на 5'-конце, и один или оба 3'-конца необязательно конъюгированы с лигандом. Каждое из средств может нацеливаться на один и тот же ген или на два различных гена; или каждое из средств может нацеливаться на один и тот же ген в двух различных целевых сайтах.

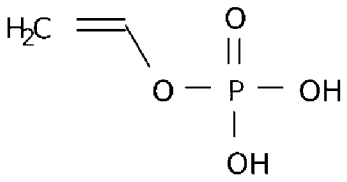
В различных публикациях описаны мультимерные средства для RNAi, которые можно применять в способах по настоящему изобретению. Такие публикации предусматривают WO2007/091269, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 и WO2011/031520 и US 7858769, полное содержание которых настоящим включено в данный документ при помощи ссылки.

В определенных вариантах осуществления композиции и способы по настоящему изобретению включают винилфосфонатную модификацию (VP) средства для RNAi, описанного в данном документе. В иллюстративных вариантах осуществления винилфосфонат по настоящему изобретению имеет следующую структуру:



Винилфосфонат по настоящему изобретению может быть присоединен либо к антисмысловой, либо к смысловой нити dsRNA по настоящему изобретению. В определенных предпочтительных вариантах осуществления винилфосфонат по настоящему изобретению присоединен к антисмысловой нити средства dsRNA, необязательно на 5'-конце антисмысловой нити dsRNA.

Винилфосфатные модификации также предусмотрены для композиций и способов по настоящему изобретению. Иллюстративная структура винилфосфата представляет собой:



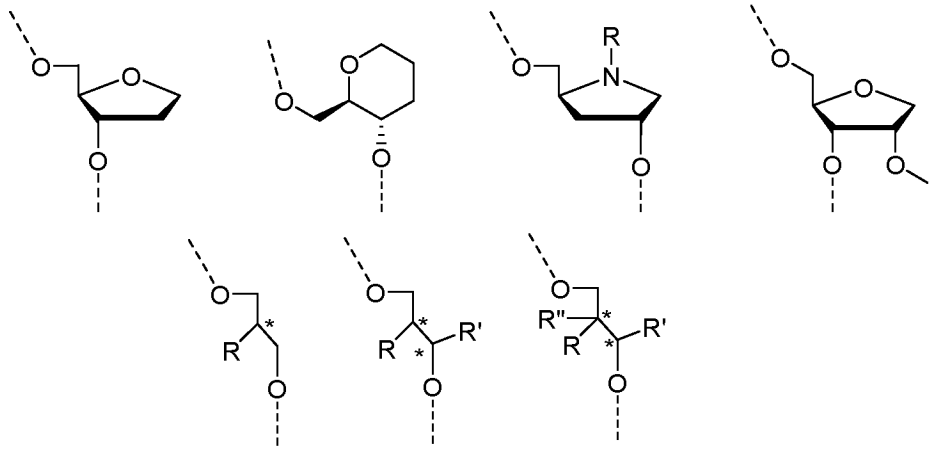
B. *Нарушающие термостабильность модификации*

В определенных вариантах осуществления молекула dsRNA может быть оптимизирована для РНК-интерференции путем введения нарушающих термостабильность модификаций в затравочный участок антисмысловой нити (т. е. в положения 2-9 от 5'-конца антисмысловой нити) для уменьшения или ингибирования нецелевого сайленсинга генов. Было обнаружено, что молекулы dsRNA с антисмысловой нитью, содержащей по меньшей мере одну нарушающую термостабильность дуплекса модификацию в пределах первых 9 нуклеотидных положений, считая от 5'-конца антисмысловой нити, обладают пониженной нецелевой активностью сайленсинга генов. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять или более) нарушающую термостабильность дуплекса модификацию в пределах первых 9 нуклеотидных положений 5'-участка антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления одна или более нарушающих термостабильность модификаций

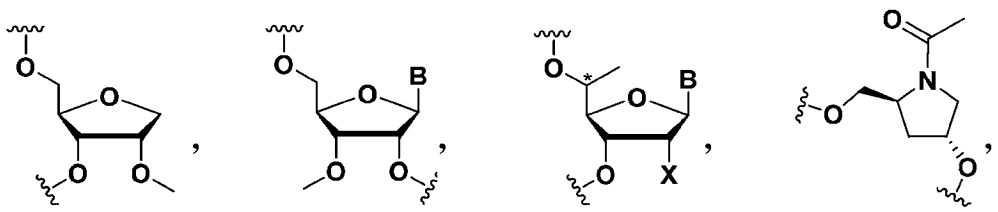
дуплекса находятся в положениях 2-9 или необязательно положениях 4-8 от 5'-конца антисмысловой нити. В некоторых дополнительных вариантах осуществления нарушающая(-ие) термостабильность модификация(-и) дуплекса находится(-ятся) в положении 6, 7 или 8 от 5'-конца антисмысловой нити. В еще некоторых дополнительных вариантах осуществления нарушающая термостабильность дуплекса модификация находится в положении 7 от 5'-конца антисмысловой нити. Термин «нарушающая(-ие) термостабильность модификация(-ии)» включает модификацию(-и), приводящую(-е) к образованию dsRNA с более низкой общей температурой плавления (Tm) (необязательно Tm на один, два, три или четыре градуса ниже, чем Tm dsRNA, не имеющей такой(-их) модификации(-ий)). В некоторых вариантах осуществления нарушающая термостабильность дуплекса модификация находится в положении 2, 3, 4, 5 или 9 от 5'-конца антисмысловой нити.

Нарушающие термостабильность модификации могут включать без ограничения модификацию с удалением азотистого основания; ошибочное спаривание с противоположным нуклеотидом в противоположной цепи и модификацию сахара, такую как 2'-дезокси-модификация или ациклический нуклеотид, например, незапертые нуклеиновые кислоты (UNA) или гликолевую нуклеиновую кислоту (GNA).

Иллюстративные модификации с удалением азотистого основания включают без ограничения следующее:



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



Mod 2 (2′-OMe-спейсер с удаленным азотистым основанием)

Mod3 (3'-OMe)

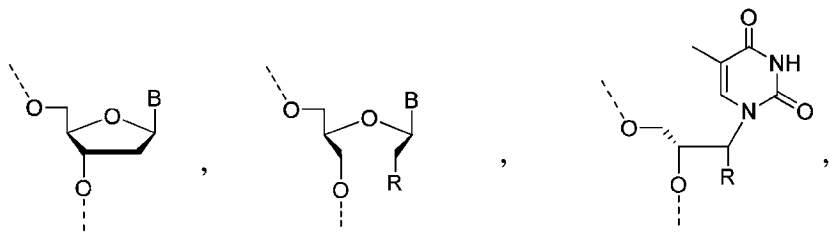
Mod4 (5'-Me)

X = OMe, F

Mod 5 (Нур-спейсер)

где B представляет собой модифицированное или немодифицированное нуклеиновое основание.

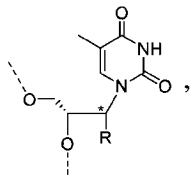
Иллюстративные модификации сахара включают без ограничения следующее:



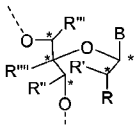
2′-дезокси

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

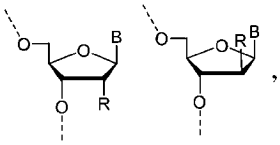
гликолевая нуклеиновая кислота
R= H, OH, O-алкил



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



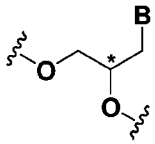
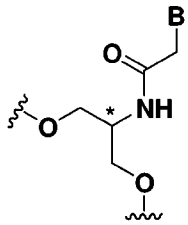
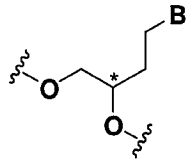
незапертая нуклеиновая кислота
R= H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-алкил, NH_2, NHMe, NMe_2
R'= H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-алкил, NH_2, NHMe, NMe_2
R"= H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-алкил, NH_2, NHMe, NMe_2
R'"= H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-алкил, NH_2, NHMe, NMe_2
R""= H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-алкил, NH_2, NHMe, NMe_2

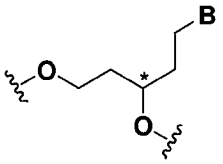
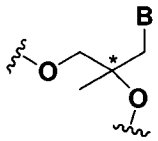
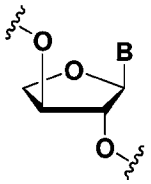


R= H, метил, этил

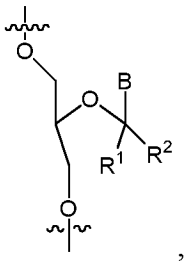
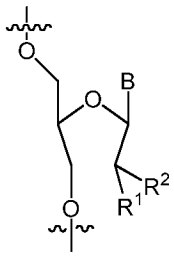
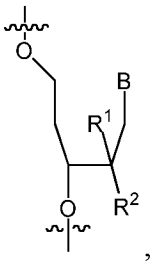
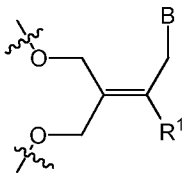
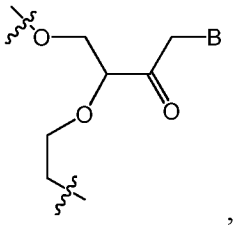
где B представляет собой модифицированное или немодифицированное нуклеиновое основание.

В некоторых вариантах осуществления нарушающая термостабильность дуплекса модификация выбрана из группы, состоящей из:


,

,

,

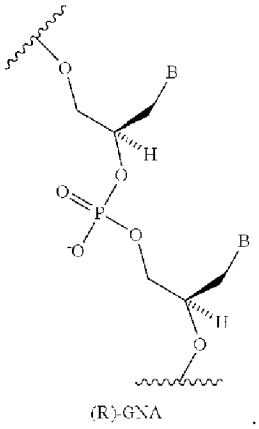

,

и


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

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

,

,

,

или

, где B представляет собой

модифицированное или немодифицированное нуклеиновое основание, R^1 и R^2 независимо представляют собой H, галоген, OR_3 или алкил; и R_3 представляет собой H, алкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил или сахар. Термин «UNA» относится к незапертой ациклической нуклеиновой кислоте, при этом какая-либо из связей в сахаре была удалена с образованием незапертого «сахарного» остатка. В одном примере UNA также охватывает мономеры, у которых удалены связи между C1'-C4' (т. е. ковалентная углерод-кислород-углеродная связь между атомами углерода C1' и C4'). В другом примере удалена связь C2'-C3' (т. е. ковалентная углерод-углеродная связь между атомами углерода C2' и C3') в сахаре (см. Mikhailov et. al., Tetrahedron Letters, 26 (17): 2059 (1985); и Fluiter et al., Mol. Biosyst., 10: 1039 (2009), которые настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте). Ациклическое производное обеспечивает большую гибкость остова, не оказывая влияния на спаривание оснований по Уотсону-Крику. Ациклический нуклеотид может быть связан посредством связи 2'-5' или 3'-5'.

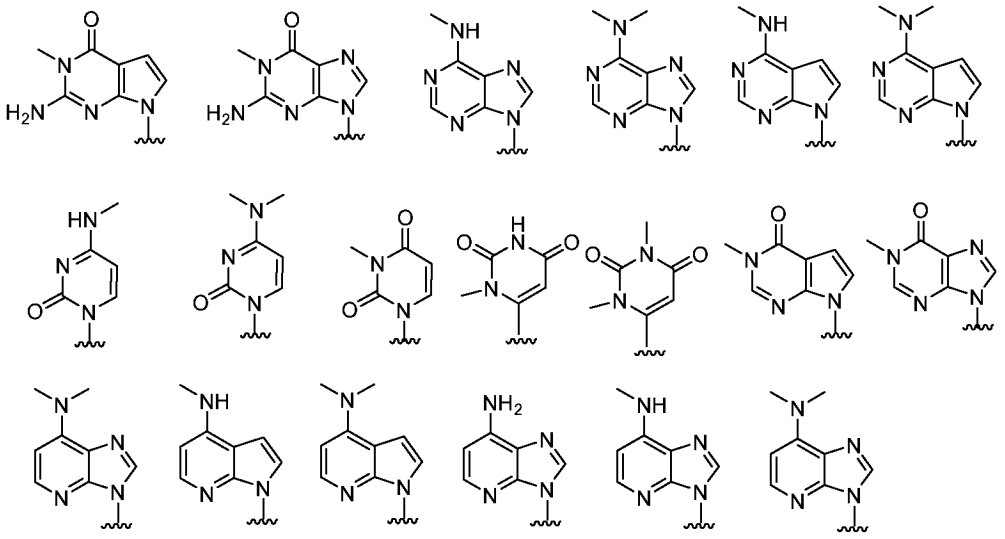
Термин «GNA» относится к гликолевой нуклеиновой кислоте, которая представляет собой полимер, подобный ДНК или РНК, но отличающийся от них составом своего «остова», поскольку его составляют повторяющиеся структурные единицы глицерина, соединенные фосфодиэфирными связями:



Нарушающая термостабильность дуплекса модификация может представлять собой ошибочные спаривания (т. е. некомплементарные пары оснований) между нарушающим термостабильность нуклеотидом и противоположным нуклеотидом в противоположной нити dsRNA-дуплекса. Иллюстративные ошибочно спаренные пары оснований включают

G:G, G:A, G:U, G:T, A:A, A:C, C:C, C:U, C:T, U:U, T:T, U:T или их комбинацию. Другие виды ошибочного спаривания оснований, известные из уровня техники, также применимы в настоящем изобретении. Ошибочное спаривание может происходить между нуклеотидами, которые представляют собой как встречающиеся в природе нуклеотиды, так и модифицированные нуклеотиды, т. е. ошибочное спаривание оснований может происходить между нуклеиновыми основаниями соответствующих нуклеотидов независимо от модификаций, присутствующих в рибозных сахарах нуклеотидов. В определенных вариантах осуществления молекула dsRNA содержит по меньшей мере одно нуклеиновое основание, принимающее участие в ошибочном спаривании, т. е. 2'-дезоксирибонуклеиновое основание; например 2'-дезоксирибонуклеиновое основание в смысловой нити.

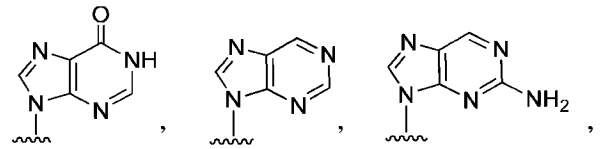
В некоторых вариантах осуществления нарушающая термостабильность дуплекса модификация в затравочном участке антисмысловой нити включает нуклеотиды с ослабленной способностью к образованию H-связей по W-C с комплементарным основанием целевой мРНК, такие как:



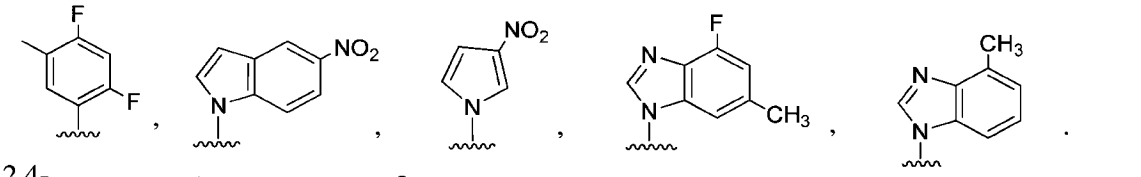
Больше примеров нуклеотидов с удаленным азотистым основанием, модификаций в виде ациклических нуклеотидов (включая UNA и GNA) и модификаций, представляющих собой ошибочное спаривание, подробно описано в WO 2011/133876, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Нарушающие термостабильность модификации также могут включать универсальное основание со сниженной или устраненной способностью образовывать водородные связи с основаниями противоположной цепи, а также фосфатные модификации.

В некоторых вариантах осуществления нарушающая термостабильность дуплекса модификация включает нуклеотиды с неканоническими основаниями, такие как без ограничения модификации нуклеиновых оснований с ослабленной или полностью устраненной способностью образовывать водородные связи с основаниями в противоположной нити. Такие модификации нуклеиновых оснований были исследованы в отношении нарушения стабильности центрального участка dsRNA-дуплекса, как описано в WO 2010/0011895, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Иллюстративные модификации нуклеиновых оснований представляют собой:

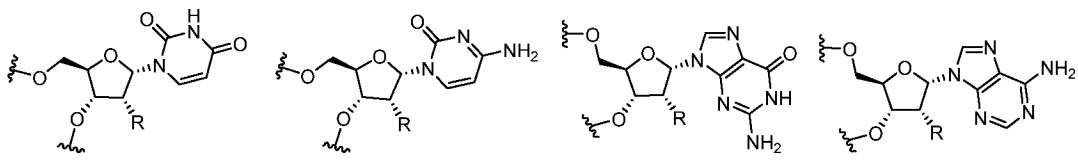


инозин небуларин 2-аминопурин



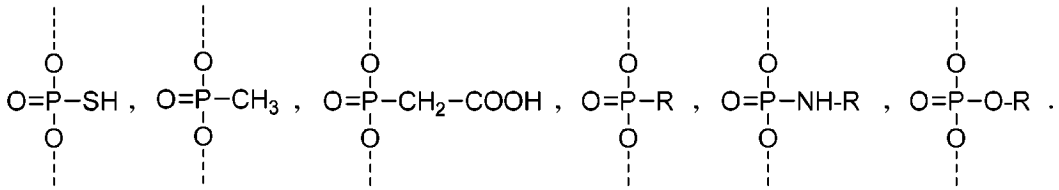
2,4-дифтортолуол 5-нитроиндол 3-нитропиррол 4-фтор-6-метилбензимидазол 4-метилбензимидазол

В некоторых вариантах осуществления нарушающая термостабильность дуплекса модификация в затравочном участке антисмысловой нити включает один или более α-нуклеотидов, комплементарных основанию в целевой мРНК, таких как:



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

Иллюстративные фосфатные модификации, которые, как известно, снижают термостабильность dsRNA-дуплексов по сравнению с природными фосфодиэфирными связями, представляют собой:



R=алкил

Алкил, обозначенный как группа R, может представлять собой C_1-C_6алкил. Конкретные алкилы, обозначенные как группа R, включают без ограничения метил, этил, пропил, изопропил, бутил, пентил и гексил.

Как будет понятно специалисту в данной области, с учетом функциональной роли нуклеиновых оснований в определении специфичности средства для RNAi по настоящему изобретению, хотя модификации нуклеиновых оснований можно выполнять различными способами, описанными в данном документе, например, для введения нарушающих стабильность модификаций в средство для RNAi по настоящему изобретению, например, с целью усиления целевого эффекта относительно нецелевого эффекта, диапазон доступных модификаций и присутствующих на средствах для RNAi по настоящему изобретению, как правило, намного больше для модификаций, не связанных с нуклеиновыми основаниями, например, модификаций сахарных групп или фосфатных остовов полирибонуклеотидов. Такие модификации описаны более подробно в других разделах настоящего изобретения и явно предполагаются для средств для RNAi по настоящему изобретению, имеющих либо нативные нуклеиновые основания, либо модифицированные нуклеиновые основания, описанные выше или в других разделах в данном документе.

В дополнение к антисмысловой нити, содержащей нарушающую термостабильность модификацию, dsRNA также может содержать одну или более стабилизирующих модификаций. Например, dsRNA 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 находиться в

одной нити. В некоторых вариантах осуществления как смысловая, так и антисмысловая нити содержат по меньшей мере две стабилизирующие модификации. Стабилизирующая модификация может находиться на любом нуклеотиде смысловой нити или антисмысловой нити. Например, стабилизирующая модификация может находиться на каждом нуклеотиде в смысловой нити или антисмысловой нити; при этом каждая стабилизирующая модификация может располагаться в виде чередующегося паттерна в смысловой нити или антисмысловой нити; или же смысловая нить или антисмысловая нить содержат обе стабилизирующие модификации в виде чередующегося паттерна. Чередующийся паттерн стабилизирующих модификаций в смысловой нити может быть таким же, как в антисмысловой нити, или отличным от него, и чередующийся паттерн стабилизирующих модификаций в смысловой нити может иметь сдвиг относительно чередующегося паттерна стабилизирующих модификаций в антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит по меньшей мере две (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более) стабилизирующие модификации. Без ограничений стабилизирующая модификация в антисмысловой нити может присутствовать в любых положениях. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит стабилизирующие модификации в положениях 2, 6, 8, 9, 14 и 16 от 5'-конца. В некоторых других вариантах осуществления антисмысловая нить содержит стабилизирующие модификации в положениях 2, 6, 14 и 16 от 5'-конца. В еще некоторых других вариантах осуществления антисмысловая нить содержит стабилизирующие модификации в положениях 2, 14 и 16 от 5'-конца.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит по меньшей мере одну стабилизирующую модификацию, которая расположена рядом с нарушающей стабильность модификацией. Например, стабилизирующая модификация может представлять собой нуклеотид на 5'-конце или 3'-конце нарушающей стабильность модификации, т. е. в положении -1 или +1 относительно положения нарушающей стабильность модификации. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит нарушающую стабильность модификацию на каждом из 5'-конца и 3'-конца нарушающей стабильность модификации, т. е. в положениях -1 и +1 относительно положения нарушающей стабильность модификации.

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

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

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить не содержит стабилизирующую модификацию в положении, являющемся противоположным или комплементарным нарушающей термостабильность дуплекса модификации в антисмысловой нити.

Иллюстративные повышающие термостабильность модификации включают без ограничения 2'-фтор-модификации. Другие повышающие термостабильность модификации включают без ограничения LNA.

В некоторых вариантах осуществления dsRNA по настоящему изобретению содержит по меньшей мере четыре (например, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более) 2'-фтор-модифицированных нуклеотида. Без ограничений все 2'-фтор-модифицированные нуклеотиды могут находиться в одной нити. В некоторых вариантах

осуществления как смысловая, так и антисмысловая нити содержат по меньшей мере два 2'-фтор-модифицированных нуклеотида. 2'-Фтор-модификация может находиться на любом нуклеотиде смысловой нити или антисмысловой нити. Например, 2'-фтор-модификация может находиться на каждом нуклеотиде в смысловой нити или антисмысловой нити; при этом каждая 2'-фтор-модификация может располагаться в виде чередующегося паттерна в смысловой нити или антисмысловой нити; или же смысловая нить или антисмысловая нить содержит обе 2'-фтор-модификации в виде чередующегося паттерна. Чередующийся паттерн 2'-фтор-модификаций в смысловой нити может быть таким же, как у антисмысловой нити, или отличным от него, и чередующийся паттерн 2'-фтор-модификаций в смысловой нити может иметь сдвиг относительно чередующегося паттерна 2'-фтор-модификаций в антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит по меньшей мере два (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более) 2'-фтор-модифицированных нуклеотида. Без ограничений 2'-фтор-модификация в антисмысловой нити может присутствовать в любых положениях. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит 2'-фтор-модифицированные нуклеотиды в положениях 2, 6, 8, 9, 14 и 16 от 5'-конца. В некоторых других вариантах осуществления антисмысловая нить содержит 2'-фтор-модифицированные нуклеотиды в положениях 2, 6, 14 и 16 от 5'-конца. В еще некоторых других вариантах осуществления антисмысловая нить содержит 2'-фтор-модифицированные нуклеотиды в положениях 2, 14 и 16 от 5'-конца.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит по меньшей мере один 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, который расположен рядом с нарушающей стабильность модификацией. Например, 2'-фтор-модифицированным нуклеотид может представлять собой нуклеотид на 5'-конце или 3'-конце нарушающей стабильность модификации, т. е. в положении -1 или +1 относительно положения нарушающей стабильность модификации. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит 2'-фтор-модифицированный нуклеотид на каждом из 5'-конца и 3'-конца нарушающей стабильность модификации, т. е. в положениях -1 и +1 относительно положения нарушающей стабильность модификации.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит по меньшей мере два 2'-фтор-модифицированных нуклеотида на 3'-конце нарушающей стабильность модификации, т. е. в положениях +1 и +2 относительно положения нарушающей стабильность модификации.

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

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить не содержит 2'-фтор-модифицированный нуклеотид в положении, являющемся противоположным или комплементарным нарушающей термостабильность дуплекса модификации в антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению содержит смысловую нить из 21 нуклеотида (нт) и антисмысловую нить из 23 нуклеотидов (нт), где антисмысловая нить содержит по меньшей мере один нарушающий термостабильность нуклеотид, при этом по меньшей мере один нарушающий термостабильность нуклеотид находится в затравочном участке антисмысловой нити (т. е. в положении 2-9 от 5'-конца антисмысловой нити), при этом один конец dsRNA является

тупым, в то время как другой конец содержит выступающий конец из 2 нт, и при этом для dsRNA необязательно дополнительно характерна по меньшей мере одна (например, одна, две, три, четыре, пять, шесть или все семь) из следующих особенностей: (i) антисмысловая нить содержит 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) антисмысловая нить содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфотиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая нить конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая нить содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (v) смысловая нить содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфотиоатных межнуклеотидных связей; и (vi) dsRNA содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; и (vii) dsRNA содержит тупой конец на 5'-конце антисмысловой нити. Необязательно выступающий конец из 2 нт находится на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению содержит смысловую и антисмысловую нити, где длина смысловой нити составляет 25-30 нуклеотидных остатков, при этом, начиная от 5'-концевого нуклеотида (положение 1), в положениях 1-23 указанной смысловой нити содержится по меньшей мере 8 рибонуклеотидов; длина антисмысловой нити составляет 36-66 нуклеотидных остатков и, начиная от 3'-концевого нуклеотида, она содержит по меньшей мере 8 рибонуклеотидов в положениях, спаренных с положениями 1-23 смысловой нити с образованием дуплекса; при этом по меньшей мере 3'-концевой нуклеотид антисмысловой нити является неспаренным со смысловой нитью, и до 6 последовательных 3'-концевых нуклеотидов являются неспаренными со смысловой нитью, за счет чего образуется однонитевой 3'-выступающий конец из 1-6 нуклеотидов; при этом 5'-конец антисмысловой нити содержит 10-30 последовательных нуклеотидов, неспаренных со смысловой нитью, за счет чего образуется однонитевой 5'-выступающий конец из 10-30 нуклеотидов; при этом по меньшей мере 5'-концевой и 3'-концевой нуклеотиды смысловой нити образуют пары оснований с нуклеотидами антисмысловой нити, если смысловая и антисмысловая нити выровнены с обеспечением максимальной комплементарности, за счет чего образуется практически полностью дуплексный участок между смысловой и антисмысловой нитями; и антисмысловая нить характеризуется достаточной степенью комплементарности с целевой РНК на протяжении по меньшей мере 19 рибонуклеотидов по длине антисмысловой нити, чтобы снизить экспрессию целевого гена при введении указанной двухнитевой нуклеиновой кислоты в клетку млекопитающего; и при этом антисмысловая

нить содержит по меньшей мере один нарушающий термостабильность нуклеотид, где по меньшей мере один нарушающий термостабильность нуклеотид находится в затравочном участке антисмысловой нити (т. е. в положении 2-9 от 5'-конца антисмысловой нити). Например, нарушающий термостабильность нуклеотид находится между положениями, являющимися противоположными или комплементарными положениям 14-17 от 5'-конца смысловой нити, и при этом для dsRNA необязательно дополнительно характерна по меньшей мере одна (например, одна, две, три, четыре, пять, шесть или все семь) из следующих особенностей: (i) антисмысловая нить содержит 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) антисмысловая нить содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфотиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая нить конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая нить содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (v) смысловая нить содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфотиоатных межнуклеотидных связей; и (vi) dsRNA содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; и (vii) dsRNA содержит дуплексный участок длиной 12-30 пар нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению содержит смысловую и антисмысловую нити, где указанная молекула dsRNA содержит смысловую нить длиной по меньшей мере 25 и не более 29 нуклеотидов и антисмысловую нить длиной не более 30 нуклеотидов, при этом смысловая нить содержит модифицированный нуклеотид, который поддается ферментативному расщеплению, в положении 11 от 5'-конца, при этом 3'-конец указанной смысловой нити и 5'-конец указанной антисмысловой нити образуют тупой конец, и указанная антисмысловая нить на своем 3'-конце на 1-4 нуклеотида длиннее, чем смысловая нить, при этом длина дуплексного участка составляет по меньшей мере 25 нуклеотидов, и указанная антисмысловая нить характеризуется достаточной степенью комплементарности с целевой мРНК на протяжении по меньшей мере 19 нт по длине указанной антисмысловой нити, чтобы снизить экспрессию целевого гена при введении указанной молекулы dsRNA в клетку млекопитающего, и при этом расщепление указанной dsRNA под действием Dicer предпочтительно приводит к образованию siRNA, содержащей указанный 3'-конец указанной антисмысловой нити, за счет чего обеспечивается снижение экспрессии целевого гена у млекопитающего, при этом антисмысловая нить содержит по меньшей мере один нарушающий термостабильность нуклеотид, при этом по меньшей мере один

нарушающий термостабильность нуклеотид находится в затравочном участке антисмысловой нити (т. е. в положении 2-9 от 5'-конца антисмысловой нити), и при этом для dsRNA необязательно дополнительно характерна по меньшей мере одна (например, одна, две, три, четыре, пять, шесть или все семь) из следующих особенностей: (i) антисмысловая нить содержит 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) антисмысловая нить содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфотиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая нить конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая нить содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (v) смысловая нить содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфотиоатных межнуклеотидных связей; и (vi) dsRNA содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; и (vii) dsRNA содержит дуплексный участок длиной 12-29 пар нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеотид в смысловой нити и антисмысловой нити молекулы dsRNA может быть модифицирован. Каждый нуклеотид может быть модифицированным одинаковыми или разными модификациями, которые могут предусматривать одно или более изменений одного или обоих несвязанных с фосфатом атомов кислорода или одного или более связанных с фосфатом атомов кислорода; изменение компонента рибозного сахара, например 2′-гидроксила в рибозном сахаре; полную замену фосфатного фрагмента «дефосфорилированными» линкерами; модификацию или замену встречающегося в природе основания и замену или модификацию рибозофосфатного остова.

Поскольку нуклеиновые кислоты представляют собой полимеры из субъединиц, то многие модификации находятся в положении, которое повторяется в пределах нуклеиновой кислоты, например, модификация основания, или фосфатного фрагмента, или не образующего связь атома О фосфатного фрагмента. В некоторых случаях модификация будет находиться во всех рассматриваемых положениях в нуклеиновой кислоте, но во многих случаях не будет. В качестве примера, модификация может находиться только в 3’- или 5’-концевом положении, может находиться только в концевом участке, например, в положении концевого нуклеотида или последних 2, 3, 4, 5 или 10 нуклеотидов нити. Модификация может находиться в двухнитевом участке, в однонитевом участке или в обоих. Модификация может встречаться только в двухнитевом участке РНК или может встречаться только в однонитевом участке РНК. Например, фосфотиоатная модификация в

положении не образующего связь атома O может находиться только на одном или обоих концах, может находиться только в концевом участке, например, в положении концевого нуклеотида или последних 2, 3, 4, 5 или 10 нуклеотидов нити, или может находиться в двухнитевом и однонитевом участках, в частности, на концах. 5'-конец или концы могут быть фосфорилированными.

Это создает возможность, например, для повышения стабильности, для включения конкретных оснований в выступающие концы или для включения модифицированных нуклеотидов или заменителей нуклеотидов в однонитевые выступающие концы, например в 5'- или 3'-выступающий конец или в оба. Например, может потребоваться включить в выступающие концы пуриновые нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления все или некоторые из оснований в 3'- или 5'-выступающем конце могут быть модифицированы, например, с помощью модификации, описанной в данном документе. Модификации могут включать, например, применение модификаций в 2'-положении рибозного сахара с модификациями, известными из уровня техники, например, применение дезоксирибонуклеотидов, 2'-дезокси-2'-фтор-(2'-F)- или 2'-O-метил-модифицированного вместо рибозного сахара нуклеинового основания, а также модификации в фосфатной группе, например, фосфотиоатные модификации. Выступающие концы необязательно должны быть гомологичными целевой последовательности.

В некоторых вариантах осуществления каждый остаток смысловой нити и антисмысловой нити независимо модифицирован с помощью LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтила, 2'-O-метила, 2'-O-аллила, 2'-C-аллила, 2'-дезокси или 2'-фтора. Нити могут содержать более одной модификации. В некоторых вариантах осуществления каждый остаток смысловой нити и антисмысловой нити независимо модифицирован с помощью 2'-O-метила или 2'-фтора. Следует понимать, что такие модификации введены в дополнение к по меньшей мере одной нарушающей термостабильность дуплекса модификации, присутствующей в антисмысловой нити.

Как правило, в смысловой нити и антисмысловой нити присутствуют по меньшей мере две различные модификации. Эти две модификации могут представлять собой 2'-дезокси-, 2'-O-метил- или 2'-фтор-модификации, ациклические нуклеотиды или другие. В некоторых

вариантах осуществления каждая из смысловой нити и антисмысловой нити содержит два нуклеотида с отличающимися модификациями, выбранными из 2'-O-метил- или 2'-дезокси-модификации. В некоторых вариантах осуществления каждый остаток смысловой нити и антисмысловой нити независимо модифицирован с помощью 2'-O-метилнуклеотида, 2'-дезоксинуклеотида, 2′-дезокси-2'-фторнуклеотида, 2'-O-N-метилацетамидо (2'-O-NMA)-нуклеотида, 2'-O-диметиламиноэтоксиэтил (2'-O-DMAEOE)-нуклеотида, 2'-O-аминопропил (2'-O-AP)-нуклеотида или 2'-ара-F-нуклеотида. Опять же, следует понимать, что такие модификации введены в дополнение к по меньшей мере одной нарушающей термостабильность дуплекса модификации, присутствующей в антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению содержит модификации в виде чередующегося паттерна, в частности, в участках B1, B2, B3, B1', B2', B3', B4'. Используемый в данном документе термин «чередующийся мотив» или «чередующийся паттерн» относится к мотиву, содержащему одну или более модификаций, при этом каждая модификация находится на чередующихся нуклеотидах одной нити. Чередующийся нуклеотид может относиться к каждому второму нуклеотиду или каждому третьему нуклеотиду или аналогичному паттерну. Например, если каждый из A, B и C представляет один тип модификации нуклеотида, то чередующийся мотив может представлять собой «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 один тип модификации нуклеотида, то чередующийся паттерн, т. е. модификации каждого второго нуклеотида, может быть одинаковым, но для каждой из смысловой нити или антисмысловой нити может быть выбрана одна из нескольких возможных модификаций в пределах чередующегося мотива, как, например, «ABABAB…», «ACACAC…», «BDBDBD…» или «CDCDCD…» и т. д.

В некоторых вариантах осуществления для молекулы dsRNA по настоящему изобретению предусмотрено, что паттерн модификаций в виде чередующегося мотива в смысловой

нити сдвинут относительно паттерна модификаций в виде чередующегося мотива в антисмысловой нити. Сдвиг может быть таким, что модифицированная группа нуклеотидов смысловой нити соответствует группе нуклеотидов с отличающимися модификациями в антисмысловой нити и наоборот. Например, при спаривании смысловой нити с антисмысловой нитью в dsRNA-дуплекс чередующийся мотив в смысловой нити может начинаться с «ABABAB» в направлении 5'-3'-конца нити, а чередующийся мотив в антисмысловой нити может начинаться с «BABABA» в направлении 3'-5'-конца нити в пределах дуплексного участка. В качестве другого примера чередующийся мотив в смысловой нити может начинаться с «AABBAABB» в направлении 5'-3'-конца нити, и чередующийся мотив в антисмысловой нити может начинаться с «BBAABBAA» в направлении 3'-5'-конца нити в пределах дуплексного участка, так что между смысловой нитью и антисмысловой нитью существует полный или частичный сдвиг паттернов модификаций.

Молекула dsRNA по настоящему изобретению может дополнительно содержать по меньшей мере одну фосфотиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь. Фосфотиоатная или метилфосфонатная модификация межнуклеотидной связи может находиться при любом нуклеотиде смысловой нити или антисмысловой нити или обеих в любом положении нити. Например, модификация межнуклеотидной связи может находиться при каждом нуклеотиде в смысловой нити или антисмысловой нити; при этом каждая модификация межнуклеотидной связи может располагаться в виде чередующегося паттерна в смысловой нити или антисмысловой нити; или смысловая нить или антисмысловая нить содержит обе модификации межнуклеотидной связи в виде чередующегося паттерна. Чередующийся паттерн модификаций межнуклеотидной связи в смысловой нити может быть таким же, как у антисмысловой нити, или отличным от него, и чередующийся паттерн модификаций межнуклеотидной связи в смысловой нити может иметь сдвиг относительно чередующегося паттерна модификаций межнуклеотидной связи в антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA содержит фосфотиоатную или метилфосфонатную модификацию межнуклеотидной связи в участке выступающего конца. Например, участок выступающего конца содержит два нуклеотида с

фосфотиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связью между этими двумя нуклеотидами. Модификации межнуклеотидной связи также могут быть выполнены для соединения нуклеотидов выступающих концов с концевыми спаренными нуклеотидами в пределах дуплексного участка. Например, по меньшей мере 2, 3, 4 или все нуклеотиды выступающего конца могут быть связаны посредством фосфотиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи и необязательно могут присутствовать дополнительные фосфотиоатные или метилфосфонатные межнуклеотидные связи, связывающие нуклеотид выступающего конца со спаренным нуклеотидом, который является ближайшим к нуклеотиду выступающего конца. Например, между тремя концевыми нуклеотидами может присутствовать по меньшей мере две фосфотиоатные межнуклеотидные связи, при этом два из трех нуклеотидов являются нуклеотидами выступающего конца, а третий представляет собой спаренный нуклеотид, ближайший к нуклеотиду выступающего конца. Необязательно эти три концевых нуклеотида могут находиться на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить молекулы dsRNA содержит 1-10 блоков из от двух до десяти фосфотиоатных 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 фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей размещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная смысловая нить спарена с антисмысловой нитью, содержащей любую комбинацию фосфотиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или с антисмысловой нитью, содержащей или фосфотиоатную, или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить молекулы dsRNA содержит два блока из двух фосфотиоатных 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 фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей размещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая нить спарена со смысловой нитью, содержащей любую комбинацию фосфотиоатных, метилфосфонатных и фосфатных

межнуклеотидных связей, или с антисмысловой нитью, содержащей или фосфотиоатную, или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить молекулы dsRNA содержит два блока из трех фосфотиоатных 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 фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей размещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая нить спарена со смысловой нитью, содержащей любую комбинацию фосфотиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или с антисмысловой нитью, содержащей или фосфотиоатную, или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить молекулы dsRNA содержит два блока из четырех фосфотиоатных 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 фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей размещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая нить спарена со смысловой нитью, содержащей любую комбинацию фосфотиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или с антисмысловой нитью, содержащей или фосфотиоатную, или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить молекулы dsRNA содержит два блока из пяти фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей размещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая нить спарена со смысловой нитью, содержащей любую комбинацию фосфотиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или с антисмысловой нитью, содержащей или фосфотиоатную, или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить молекулы dsRNA содержит два блока из шести фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей размещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая нить спарена со смысловой нитью, содержащей любую комбинацию фосфотиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или с антисмысловой нитью, содержащей или фосфотиоатную, или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить молекулы dsRNA содержит два блока из семи фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей размещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая нить спарена со смысловой нитью, содержащей любую комбинацию фосфотиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или с антисмысловой нитью, содержащей или фосфотиоатную, или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить молекулы dsRNA содержит два блока из восьми фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3, 4, 5 или 6 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей размещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая нить спарена со смысловой нитью, содержащей любую комбинацию фосфотиоатных, метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или с антисмысловой нитью, содержащей или фосфотиоатную, или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить молекулы dsRNA содержит два блока из девяти фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей, разделенных 1, 2, 3 или 4 фосфатными межнуклеотидными связями, где одна из фосфотиоатных или метилфосфонатных межнуклеотидных связей размещена в любом положении в олигонуклеотидной последовательности, и указанная антисмысловая нить спарена со смысловой нитью, содержащей любую комбинацию фосфотиоатных,

метилфосфонатных и фосфатных межнуклеотидных связей, или с антисмысловой нитью, содержащей или фосфотиоатную, или метилфосфонатную, или фосфатную связь.

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит одну или более фосфотиоатных или метилфосфонатных модификаций межнуклеотидных связей в пределах 1-10 концевых положений смысловой или антисмысловой нити. Например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов могут быть связаны посредством фосфотиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи на одном конце или обоих концах смысловой или антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит одну или более фосфотиоатных или метилфосфонатных модификаций межнуклеотидных связей в пределах 1-10 остатков внутреннего участка дуплекса каждой из смысловой или антисмысловой нити. Например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов могут быть соединены посредством фосфотиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в положении 8-16 дуплексного участка, считая от 5'-конца смысловой нити; при этом молекула dsRNA необязательно может дополнительно содержать одну или более фосфотиоатных или метилфосфонатных модификаций межнуклеотидных связей в пределах 1-10 концевых положений.

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит от одной до пяти фосфотиоатных или метилфосфонатных модификаций межнуклеотидных связей в пределах положений 1-5 и от одной до пяти фосфотиоатных или метилфосфонатных модификаций межнуклеотидных связей в пределах положений 18-23 смысловой нити (считая от 5'-конца) и от одной до пяти фосфотиоатных или метилфосфонатных модификаций межнуклеотидных связей в положениях 1 и 2 и от одной до пяти в пределах положений 18-23 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в пределах положений 1-5 и одну фосфотиоатную или метилфосфонатную модификацию

межнуклеотидной связи в пределах положений 18-23 смысловой нити (считая от 5'-конца) и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и две фосфотиоатные или метилфосфонатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 18-23 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 1-5 и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в пределах положений 18-23 смысловой нити (считая от 5'-конца) и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 18-23 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 1-5 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 18-23 смысловой нити (считая от 5'-конца) и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 18-23 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 1-5 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 18-23 смысловой нити (считая от 5'-конца) и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в пределах положений 18-23 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в пределах положений 1-5 и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в пределах положений 18-23 смысловой нити (считая от 5'-конца) и две фосфотиоатные

модификации межнуклеотидных связей в положениях 1 и 2 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 18-23 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в пределах положений 1-5 и одну в пределах положений 18-23 смысловой нити (считая от 5'-конца) и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 1 и 2 и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в пределах положений 18-23 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в пределах положений 1-5 (считая от 5'-конца) смысловой нити и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 1 и 2 и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в пределах положений 18-23 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 1-5 (считая от 5'-конца) смысловой нити и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 18-23 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 1-5 и одну в пределах положений 18-23 смысловой нити (считая от 5'-конца) и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 1 и 2 и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в пределах положений 18-23 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 1-5 и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в пределах положений 18-23 смысловой нити (считая от 5'-конца) и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 1 и 2 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 18-23 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 1-5 и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в пределах положений 18-23 смысловой нити (считая от 5'-конца) и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в пределах положений 18-23 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 1 и 2 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 20 и 21 смысловой нити (считая от 5'-конца) и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 1 и одну в положении 21 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 1 и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 21 смысловой нити (считая от 5'-конца) и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 1 и 2 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 20 и 21 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 1 и 2 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в

положениях 21 и 22 смысловой нити (считая от 5'-конца) и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 1 и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 21 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 1 и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 21 смысловой нити (считая от 5'-конца) и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 1 и 2 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 21 и 22 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 1 и 2 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 22 и 23 смысловой нити (считая от 5'-конца) и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 1 и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 21 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению дополнительно содержит одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 1 и одну фосфотиоатную модификацию межнуклеотидной связи в положении 21 смысловой нити (считая от 5'-конца) и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 1 и 2 и две фосфотиоатные модификации межнуклеотидных связей в положениях 23 и 23 антисмысловой нити (считая от 5'-конца).

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению содержит паттерн хиральных центров остова. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 5 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 6 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит

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

общий паттерн хиральных центров остова содержит не более 4 межнуклеотидных связей в Rp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит не более 3 межнуклеотидных связей в Rp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит не более 2 межнуклеотидных связей в Rp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит не более 1 межнуклеотидной связи в Rp-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит не более 8 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными (в качестве неограничивающего примера фосфодиэфирных связей). В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит не более 7 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит не более 6 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит не более 5 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит не более 4 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит не более 3 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит не более 2 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит не более 1 межнуклеотидной связи, которая не является хиральной. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 10 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не более 8 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 11 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не более 7 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 12 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не более 6 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах

осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 13 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не более 6 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 14 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не более 5 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления общий паттерн хиральных центров остова содержит по меньшей мере 15 межнуклеотидных связей в Sp-конфигурации и не более 4 межнуклеотидных связей, которые не являются хиральными. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидные связи в Sp-конфигурации необязательно являются смежными или несмежными. В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидные связи в Rp-конфигурации 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 настоящему изобретению содержит блок, представляющий собой стереохимический блок. В некоторых вариантах осуществления блок представляет собой Rp-блок, в котором каждая межнуклеотидная связь блока представляет собой Rp-связь. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок представляет собой Rp-блок. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок представляет собой Rp-блок. В некоторых вариантах осуществления блок представляет собой Sp-блок, в котором каждая межнуклеотидная связь блока представляет собой Sp-связь. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок представляет собой Sp-блок. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок представляет собой Sp-блок. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные олигонуклеотиды содержат как Rp-, так и Sp-блоки. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные олигонуклеотиды содержат один или более Rp-блоков, но не содержат Sp-блоки. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные олигонуклеотиды содержат один или более Sp-блоков, но не содержат Rp-блоки. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные олигонуклеотиды содержат один или более PO-блоков, где каждая межнуклеотидная связь находится в виде природной фосфатной связи.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению содержит 5'-блок, представляющий собой Sp-блок, при этом каждый сахарный фрагмент содержит 2'-F-модификацию. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок представляет собой Sp-блок, при этом каждая межнуклеотидная связь представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, и каждый сахарный фрагмент содержит 2'-F-модификацию. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок представляет собой Sp-блок, при этом каждая межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый сахарный фрагмент содержит 2'-F-модификацию. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок содержит 4 или более нуклеозидных структурных единиц. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок содержит 5 или более нуклеозидных структурных единиц. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок содержит 6 или более нуклеозидных структурных единиц. В некоторых вариантах осуществления 5'-блок содержит 7 или более нуклеозидных структурных единиц. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок представляет собой Sp-блок, при этом каждый сахарный фрагмент содержит 2'-F-модификацию. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок представляет собой Sp-блок, при этом каждая межнуклеотидная связь представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь, и каждый сахарный фрагмент содержит 2'-F-модификацию. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок представляет собой Sp-блок, при этом каждая межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый сахарный фрагмент содержит 2'-F-модификацию. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок содержит 4 или более нуклеозидных структурных единиц. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок содержит 5 или более нуклеозидных структурных единиц. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок содержит 6 или более нуклеозидных структурных единиц. В некоторых вариантах осуществления 3'-блок содержит 7 или более нуклеозидных структурных единиц.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению в участке или олигонуклеотиде содержит определенный тип нуклеозида, за которым следует специфический тип межнуклеотидной связи, например природная фосфатная связь, модифицированная межнуклеотидная связь, хиральная межнуклеотидная Rp-связь, хиральная межнуклеотидная Sp-связь и т. д. В некоторых вариантах осуществления за A следует Sp-связь. В некоторых вариантах осуществления за A следует Rp-связь. В

некоторых вариантах осуществления за A следует природная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления за U следует Sp-связь. В некоторых вариантах осуществления за U следует Rp-связь. В некоторых вариантах осуществления за U следует природная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления за C следует Sp-связь. В некоторых вариантах осуществления за C следует Rp-связь. В некоторых вариантах осуществления за C следует природная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления за G следует Sp-связь. В некоторых вариантах осуществления за G следует Rp-связь. В некоторых вариантах осуществления за G следует природная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления за C и U следует Sp-связь. В некоторых вариантах осуществления за C и U следует Rp-связь. В некоторых вариантах осуществления за C и U следует природная фосфатная связь (PO). В некоторых вариантах осуществления за A и G следует Sp-связь. В некоторых вариантах осуществления за A и G следует Rp-связь.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит фосфотиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 21 и 22 и между нуклеотидными положениями 22 и 23, при этом антисмысловая нить содержит по меньшей мере одну нарушающую термостабильность дуплекса модификацию, расположенную в затравочном участке антисмысловой нити (т. е. в положении 2-9 от 5'-конца антисмысловой нити), и при этом для dsRNA необязательно дополнительно характерна по меньшей мере одна (например, одна, две, три, четыре, пять, шесть, семь или все восемь) из следующих особенностей: (i) антисмысловая нить содержит 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) антисмысловая нить содержит 3, 4 или 5 фосфотиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая нить конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая нить содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (v) смысловая нить содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфотиоатных межнуклеотидных связей; (vi) dsRNA содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; (vii) dsRNA содержит дуплексный участок длиной 12-40 пар нуклеотидов; и (viii) dsRNA имеет тупой конец на 5'-конце антисмысловой нити.

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

нуклеотидными положениями 22 и 23, где антисмысловая нить содержит по меньшей мере одну нарушающую термостабильность дуплекса модификацию, расположенную в затравочном участке антисмысловой нити (т. е. в положении 2-9 от 5'-конца антисмысловой нити), и при этом для dsRNA необязательно дополнительно характерны по меньшей мере одна (например, одна, две, три, четыре, пять, шесть, семь или все восемь) из следующих особенностей: (i) антисмысловая нить содержит 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) смысловая нить конъюгирована с лигандом; (iii) смысловая нить содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (iv) смысловая нить содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфотиоатных межнуклеотидных связей; (v) dsRNA содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; (vi) dsRNA содержит дуплексный участок длиной 12-40 пар нуклеотидов; (vii) dsRNA содержит дуплексный участок длиной 12-40 пар нуклеотидов; и (viii) dsRNA имеет тупой конец на 5'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит фосфотиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2 и между нуклеотидными положениями 2 и 3, где антисмысловая нить содержит по меньшей мере одну нарушающую термостабильность дуплекса модификацию, расположенную в затравочном участке антисмысловой нити (т. е. в положении 2-9 от 5'-конца антисмысловой нити), и при этом для dsRNA необязательно дополнительно характерна по меньшей мере одна (например, одна, две, три, четыре, пять, шесть, семь или все восемь) из следующих особенностей: (i) антисмысловая нить содержит 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) антисмысловая нить содержит 1, 2, 3, 4 или 5 фосфотиоатных межнуклеотидных связей; (iii) смысловая нить конъюгирована с лигандом; (iv) смысловая нить содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (v) смысловая нить содержит 3, 4 или 5 фосфотиоатных межнуклеотидных связей; (vi) dsRNA содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; (vii) dsRNA содержит дуплексный участок длиной 12-40 пар нуклеотидов; и (viii) dsRNA имеет тупой конец на 5'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит фосфотиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2 и между нуклеотидными положениями 2 и 3, антисмысловая нить содержит фосфотиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2, между

нуклеотидными положениями 2 и 3, между нуклеотидными положениями 21 и 22 и между нуклеотидными положениями 22 и 23, где антисмысловая нить содержит по меньшей мере одну нарушающую термостабильность дуплекса модификацию, расположенную в затравочном участке антисмысловой нити (т. е. в положении 2-9 от 5'-конца антисмысловой нити), и при этом для dsRNA необязательно дополнительно характерна по меньшей мере одна (например, одна, две, три, четыре, пять, шесть или все семь) из следующих особенностей: (i) антисмысловая нить содержит 2, 3, 4, 5 или 6 2'-фтор-модификаций; (ii) смысловая нить конъюгирована с лигандом; (iii) смысловая нить содержит 2, 3, 4 или 5 2'-фтор-модификаций; (iv) смысловая нить содержит 3, 4 или 5 фосфотиоатных межнуклеотидных связей; (v) dsRNA содержит по меньшей мере четыре 2'-фтор-модификации; (vi) dsRNA содержит дуплексный участок длиной 12-40 пар нуклеотидов; и (vii) dsRNA имеет тупой конец на 5'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению содержит ошибочное(-ые) спаривание(-ия) с мишенью в пределах дуплекса или их комбинации. Ошибочное спаривание может находиться в участке выступающего конца или дуплексном участке. Пары оснований можно ранжировать на основании их свойства содействовать диссоциации или плавлению (например, на основании свободной энергии ассоциации или диссоциации конкретного спаривания, при этом наиболее простым подходом является изучение пар на основе индивидуальных пар, однако также можно использовать анализ ближайшего соседа или подобный). С точки зрения содействия диссоциации: A:U более предпочтительна, чем G:C; G:U более предпочтительна, чем G:C; а I:C более предпочтительна, чем G:C (I = инозин). Ошибочные спаривания, например, неканонические или отличные от канонических спаривания (описанные в других разделах данного документа), предпочтительнее канонических спариваний (A:T, A:U, G:C); а спаривания, которые включают универсальное основание, предпочтительнее канонических спариваний.

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению содержит по меньшей мере одну из первых 1, 2, 3, 4 или 5 пар оснований от 5'-конца в пределах дуплексных участков антисмысловой нити, которая независимо может быть выбрана из группы, состоящей из: A:U, G:U, I:C и пар с ошибочными спариваниями,

например, с неканоническими или отличными от канонического спариваниями или спариваниями, которые включают универсальное основание, для содействия диссоциации антисмысловой нити на 5’-конце дуплекса.

В некоторых вариантах осуществления нуклеотид в положении 1 от 5'-конца в пределах дуплексного участка антисмысловой нити выбран из группы, состоящей из A, dA, dU, U и dT. В качестве альтернативы по меньшей мере одна из первых 1, 2 или 3 пар оснований от 5'-конца в пределах дуплексного участка антисмысловой нити представляет собой пару оснований AU. Например, первая пара оснований от 5'-конца в пределах дуплексного участка антисмысловой нити представляет собой пару оснований AU.

Было обнаружено, что введение 4'-модифицированного или 5'-модифицированного нуклеотида в 3'-конец фосфодиэфирной (PO), фосфотиоатной (PS) или фосфодитиоатной (PS2) связи динуклеотида в любом положении однонитевого или двухнитевого олигонуклеотида может оказывать стерический эффект в отношении межнуклеотидной связи и, следовательно, защитить ее от действия нуклеаз или стабилизировать ее.

В некоторых вариантах осуществления 5'-модифицированный нуклеозид вводят в 3'-конец динуклеотида в любом положении однонитевой или двухнитевой siRNA. Например, 5'-алкилированный нуклеозид может быть введен в 3'-конец динуклеотида в любом положении однонитевой или двухнитевой siRNA. Алкильная группа в 5'-положении рибозного сахара может определять принадлежность к хирально чистому *R*- или *S*-изомеру или их рацемической смеси. Иллюстративный 5'-алкилированный нуклеозид представляет собой 5'-метилнуклеозид. 5'-метил может определять принадлежность либо к хирально чистому *R*- или *S*-изомеру, либо к их рацемической смеси.

В некоторых вариантах осуществления 4'-модифицированный нуклеозид вводят в 3'-конец динуклеотида в любом положении однонитевой или двухнитевой siRNA. Например, 4'-алкилированный нуклеозид может быть введен в 3'-конец динуклеотида в любом положении однонитевой или двухнитевой siRNA. Алкильная группа в 4'-положении рибозного сахара может определять принадлежность к хирально чистому *R*- или *S*-изомеру или их рацемической смеси. Иллюстративный 4'-алкилированный нуклеозид представляет собой 4'-метилнуклеозид. 4'-метил может определять принадлежность либо к хирально

чистому *R*- или *S*-изомеру, либо к их рацемической смеси. В качестве альтернативы 4'-*O*-алкилированный нуклеозид может быть введен в 3'-конец динуклеотида в любом положении однонитевой или двухнитевой siRNA. 4'-*O*-алкил рибозного сахара может определять принадлежность к хирально чистому *R*- или *S*-изомеру или их рацемической смеси. Иллюстративный 4'-*O*-алкилированный нуклеозид представляет собой 4'-*O*-метилнуклеозид. 4'-*O*-метил может определять принадлежность либо к хирально чистому *R*- или *S*-изомеру, либо к их рацемической смеси.

В некоторых вариантах осуществления 5'-алкилированный нуклеозид вводят в любое положение в смысловой нити или антисмысловой нити dsRNA, и такая модификация поддерживает или увеличивает эффективность dsRNA. 5'-Алкил может определять принадлежность либо к хирально чистому *R*- или *S*-изомеру, либо к их рацемической смеси. Иллюстративный 5'-алкилированный нуклеозид представляет собой 5'-метилнуклеозид. 5'-метил может определять принадлежность либо к хирально чистому *R*- или *S*-изомеру, либо к их рацемической смеси.

В некоторых вариантах осуществления 4'-алкилированный нуклеозид вводят в любое положение в смысловой нити или антисмысловой нити dsRNA, и такая модификация поддерживает или увеличивает эффективность dsRNA. 4'-Алкил может определять принадлежность либо к хирально чистому *R*- или *S*-изомеру, либо к их рацемической смеси. Иллюстративный 4'-алкилированный нуклеозид представляет собой 4'-метилнуклеозид. 4'-метил может определять принадлежность либо к хирально чистому *R*- или *S*-изомеру, либо к их рацемической смеси.

В некоторых вариантах осуществления 4'-*O*-алкилированный нуклеозид вводят в любое положение в смысловой нити или антисмысловой нити dsRNA, и такая модификация поддерживает или увеличивает эффективность dsRNA. 5'-Алкил может определять принадлежность либо к хирально чистому *R*- или *S*-изомеру, либо к их рацемической смеси. Иллюстративный 4'-*O*-алкилированный нуклеозид представляет собой 4'-*O*-метилнуклеозид. 4'-*O*-метил может определять принадлежность либо к хирально чистому *R*- или *S*-изомеру, либо к их рацемической смеси.

В некоторых вариантах осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению может содержать 2'-5' связи (при этом содержит 2'-H, 2'-OH и 2'-OMe, а также с P=O или P=S). Например, модификации 2’-5’-связей можно использовать для содействия устойчивости к нуклеазам или для подавления связывания смысловой с антисмысловой нитью, или их можно использовать на 5’-конце смысловой цепи, чтобы избежать активации смысловой нити под действием RISC.

В другом варианте осуществления молекула dsRNA по настоящему изобретению может содержать L-сахара (например, L-рибозу, L-арабинозу с 2'-H, 2'-OH и 2'-OMe). Например, такие L-модификации сахаров можно использовать для содействия устойчивости к нуклеазам или для подавления связывания смысловой с антисмысловью нитью, или их можно использовать на 5’-конце смысловой цепи, чтобы избежать активации смысловой нити под действием RISC.

В различных публикациях описаны мультимерные siRNA, все из которых можно применять с dsRNA по настоящему изобретению. Такие публикации предусматривают WO2007/091269, US 7858769, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 и WO2011/031520, которые настоящим включены в полном объеме.

Как описано более подробно ниже, в случае средства для RNAi, которое содержит один или более углеводных фрагментов, конъюгированных со средством для RNAi, может улучшаться одно или более свойств средства для RNAi. Во многих случаях углеводный фрагмент будет присоединен к модифицированной субъединице средства для RNAi. Например, рибозный сахар одной или более рибонуклеотидных субъединиц средства на основе dsRNA можно заменять другим фрагментом, например отличным от углевода (необязательно циклическим) носителем, к которому присоединен углеводный лиганд. Рибонуклеотидную субъединицу, в которой рибозный сахар субъединицы был заменен таким образом, называют в данном документе субъединицей с модификацией путем замены рибозы (RRMS). Циклический носитель может представлять собой карбоциклическую кольцевую систему, т. е. все атомы в кольце являются атомами углерода, или гетероциклическую кольцевую систему, т. е. один или более атомов в кольце могут быть гетероатомом, например, азотом, кислородом, серой. Циклический носитель может представлять собой моноциклическую кольцевую систему или может

содержать два или более колец, например конденсированные кольца. Циклический носитель может представлять собой полностью насыщенную кольцевую систему или может содержать одну или более двойных связей.

Лиганд может быть присоединен к полинуклеотиду посредством носителя. Носители содержат (i) по меньшей мере одну «точку присоединения к остову», необязательно две «точки присоединения к остову» и (ii) по меньшей мере одну «связывающую точку присоединения». Используемая в данном документе «точка присоединения к остову» относится к функциональной группе, например гидроксильной группе, или в целом к связи, доступной и подходящей для встраивания носителя в остов, например, фосфатный или модифицированный фосфатный, например серосодержащий остов рибонуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления «связывающая точка присоединения» (TAP) относится к атому циклического носителя, входящему в состав кольца, например, атому углерода или гетероатому (отличному от атома, который обеспечивает точку присоединения к остову), с которым связывается выбранный фрагмент. Фрагмент может представлять собой, например углевод, например моносахарид, дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, олигосахарид и полисахарид. Необязательно выбранный фрагмент присоединен посредством промежуточного связывающего фрагмента к циклическому носителю. Таким образом, циклический носитель зачастую будет включать функциональную группу, например аминогруппу, или в целом обеспечивает связь, подходящую для введения другого химического структурного элемента, например лиганда, в состав кольца или его связывания с кольцом.

Средства для RNAi могут быть конъюгированы с лигандом посредством носителя, при этом носитель может представлять собой циклическую группу или ациклическую группу. Необязательно циклическая группа выбрана из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксолана, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофурила и декалина. Необязательно ациклическая группа выбрана из остова из серинола или остова из диэтаноламина.

В определенных конкретных вариантах осуществления средством для RNAi для применения в способах согласно настоящему изобретению является средство, выбранное из группы, состоящей из средств, перечисленных в **таблицах 2, 3, 12 или 13**. Эти средства могут дополнительно содержать лиганд, такой как один или более липофильных фрагментов, одно или более производных GalNAc, или оба из одного или более липофильных фрагментов и одного или более производных GalNAc.

III. iRNA, конъюгированные с лигандами

Другая модификация РНК из числа iRNA по настоящему изобретению предусматривает химическое связывание iRNA с одним или более лигандами, фрагментами или конъюгатами, которые повышают активность, распределение в клетке или поглощение iRNA клетками, например, в клетке. Такие фрагменты включают без ограничения липидные фрагменты, такие как холестериновый фрагмент (Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acid. Sci. USA*, 1989, 86: 6553-6556), холевая кислота (Manoharan *et al.*, Biorg. *Med. Chem. Let.*, 1994, 4: 1053-1060), тиоэфир, например берил-S-тритилтиол (Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660: 306-309; Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3: 2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20: 533-538), алифатическая 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 адамантануксусная кислота (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 3651-3654), пальмитильный фрагмент (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264: 229-237), или октадециламин, или гексиламино-карбонил-оксихолестериновый фрагмент (Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277: 923-937).

В определенных вариантах осуществления лиганд изменяет распределение, нацеливание или время существования средства на основе iRNA, в которое он встроен. В некоторых вариантах осуществления лиганд обеспечивает повышенную аффинность в отношении выбранной мишени, например молекулы, клетки или типа клеток, компартмента, например

клеточного компартмента или органного компартмента, ткани, органа или участка тела, как, например, по сравнению с молекулой, у которой отсутствует такой лиганд. Типичные лиганды не будут принимать участия в спаривании дуплекса в дуплексной нуклеиновой кислоте.

Лиганды могут включать вещество, встречающееся в природе, такое как белок (например, сывороточный альбумин человека (HSA), липопротеин низкой плотности (LDL) или глобулин); углевод (например, декстран, пуллулан, хитин, хитозан, инулин, циклодекстрин или гиалуроновую кислоту) или липид. Лиганд также может представлять собой рекомбинантную или синтетическую молекулу, такую как синтетический полимер, например синтетическую полиаминокислоту. Примеры полиаминокислот включают полиаминокислоту, представляющую собой полилизин (PLL), поли-L-аспарагиновую кислоту, поли-L-глутаминовую кислоту, сополимер стирола и ангидрида малеиновой кислоты, сополимер L-лактида и гликолида, сополимер простого дивинилового эфира и малеинового ангидрида, N-(2-гидроксипропил)метакриламидный сополимер (HMPA), полиэтиленгликоль (PEG), поливиниловый спирт (PVA), полиуретан, поли(2-этилакриловую кислоту), N-изопропилакриламидные полимеры или полифосфазин. Примеры полиаминов включают полиэтиленимин, полилизин (PLL), спермин, спермидин, полиамин, полиамин-псевдопептид, полиамин-пептидомиметик, полиамин-дендример, аргинин, амидин, протамин, катионный липид, катионный порфирин, четвертичную соль полиамина или α-спиральный пептид.

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

пептид или миметик RGD-пептида. В определенных вариантах осуществления лиганд представляет собой поливалентную галактозу, например N-ацетилгалактозамин

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

Лигандами могут быть белки, например гликопротеины, или пептиды, например молекулы со специфической аффинностью в отношении ко-лиганда, или антитела, например антитело, которое связывается с определенным типом клеток, таким как раковая клетка, эндотелиальная клетка или костная клетка. Лиганды могут также предусматривать гормоны и рецепторы гормонов. Они также могут предусматривать молекулы, отличные от пептидов, такие как липиды, лектины, углеводы, витамины, кофакторы, поливалентная лактоза, поливалентная галактоза, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин, поливалентная манноза или поливалентная фукоза. Например, лигандом может быть липополисахарид, активатор MAP-киназы p38 или активатор NF-κB.

Лигандом может быть вещество, например лекарственное средство, которое может повышать поступление средства на основе iRNA в клетку, например путем разрушения цитоскелета клетки, например путем разрушения микротрубочек, микрофиламентов или

промежуточных филаментов клетки. Лекарственным средством может быть, например, таксон, винкристин, винбластин, цитохалазин, нокодазол, яплакинолид, латрункулин А, фаллоидин, свинхолид А, инданоцин или миосервин.

В некоторых вариантах осуществления лиганд, присоединенный к iRNA, описанный в данном документе, действует в качестве фармакокинетического модулятора (PK-модулятор). PK-модуляторы включают липофилы, желчные кислоты, стероиды, аналоги фосфолипидов, пептиды, белок-связывающие средства, PEG, витамины и т. д. Иллюстративные PK-модуляторы включают без ограничения холестерин, жирные кислоты, холевую кислоту, литохолевую кислоту, диалкилглицериды, диацилглицерид, фосфолипиды, сфинголипиды, напроксен, ибупрофен, витамин Е, биотин и т. д. Также известно, что олигонуклеотиды, которые содержат несколько фосфотиоатных связей, связываются с сывороточным белком, поэтому короткие олигонуклеотиды, например, олигонуклеотиды из приблизительно 5 оснований, 10 оснований, 15 оснований или 20 оснований, содержащие множество фосфотиоатных связей в остове, также пригодны в настоящем изобретении в качестве лигандов (например, в качестве PK-модулирующих лигандов). Кроме того, аптамеры, которые связываются с компонентами сыворотки крови (например, сывороточными белками), также пригодны для применения в качестве PK-модулирующих лигандов в вариантах осуществления, описанных в данном документе.

Конъюгированные с лигандами iRNA по настоящему изобретению можно синтезировать с применением олигонуклеотида, который несет боковую реакционноспособную функциональную группу, такого как полученный в результате присоединения связывающей молекулы к олигонуклеотиду (описано ниже). Этот реакционноспособный олигонуклеотид может непосредственно вступать в реакцию с коммерчески доступными лигандами, лигандами, которые синтезированы как несущие любую из множества защитных групп, или лигандами, которые имеют связывающий фрагмент, присоединенный к ним.

Олигонуклеотиды, применяемые в конъюгатах по настоящему изобретению, можно удобно и привычно получать благодаря хорошо известной методике твердофазного синтеза. Оборудование для такого синтеза реализуют несколько компаний-производителей, включая, например, Applied Biosystems® (Фостер Сити, Калифорния,

США). В качестве дополнения или альтернативы можно использовать любые другие средства для такого синтеза, известные в данной области техники. Также известно применение аналогичных методик для получения других олигонуклеотидов, таких как фосфотиоаты и алкилированные производные.

В конъюгированные с лигандом олигонуклеотиды и специфические в отношении последовательности связанные нуклеозиды, несущие молекулу лиганда, по настоящему изобретению олигонуклеотиды и олигонуклеозиды могут быть собраны на подходящем синтезаторе ДНК с применением стандартных предшественников нуклеотидов или нуклеозидов, или предшественников конъюгатов нуклеотидов или нуклеозидов, которые уже несут связывающий фрагмент, предшественников конъюгатов лиганд-нуклеотид или нуклеозид, которые уже несут молекулу-лиганд, или отличных от нуклеозида структурных блоков, несущих лиганд.

Если применяют предшественники конъюгата с нуклеотидом, которые уже несут связывающий фрагмент, как правило, завершают синтез специфичных в отношении последовательности связанных нуклеозидов, а затем осуществляют реакцию молекулы лиганда со связывающим фрагментом с образованием конъюгированного с лигандом олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды или связанные нуклеозиды по настоящему изобретению синтезируют с помощью автоматического синтезатора с применением фосфорамидитов, полученных из конъюгатов лиганда и нуклеозида, в дополнение к стандартным фосфорамидитам и нестандартным фосфорамидитам, которые коммерчески доступны и традиционно применяются в олигонуклеотидном синтезе.

A. Липидные конъюгаты

В определенных вариантах осуществления лиганд или конъюгат представляют собой липид или липидную молекулу. Такой липид или липидная молекула могут, как правило, связываться с сывороточным белком, таким как сывороточный альбумин человека (HSA). Связывающийся с HSA лиганд делает возможным распределение конъюгата в целевой ткани, например в отличной от ткани почек целевой ткани организма. Например, целевой тканью может быть печень, в том числе паренхиматозные клетки печени. Также в качестве

лигандов можно использовать другие молекулы, которые могут связывать HSA. Например, можно применять напроксен или аспирин. Липидный лиганд или лиганд на основе липида может (a) повышать устойчивость к разрушению конъюгата, (b) повышать нацеливающую способность или транспорт в целевую клетку или клеточную мембрану, или (c) может быть использован для корректировки связывания с сывороточным белком например HSA.

Лиганд на основе липида можно применять для модулирования, например регулирования (например, ингибирования), связывания конъюгата с целевой тканью. Например, липидный лиганд или лиганд на основе липида, который сильнее связывается с HSA, с меньшей вероятностью будет нацеливаться в почку и, следовательно, с меньшей вероятностью будет выводиться из организма. Липидный лиганд или лиганд на основе липида, который менее прочно связывается с HSA, можно применять для нацеливания конъюгата в почку.

В определенных вариантах осуществления лиганд на основе липида связывается с HSA. Например, лиганд может связываться с HSA с достаточной аффинностью, таким образом, распределение конъюгата в отличной от ткани почек ткани усиливается. Однако, как правило, аффинность не является настолько сильной, что связывание HSA-лиганда не может быть необратимым.

В определенных вариантах осуществления лиганд на основе липида связывается с HSA слабо или вообще не связывается, так что распределение конъюгата в почку возрастает. Другие фрагменты, которые нацеливаются на клетки почки, также можно использовать в дополнение к лиганду на основе липида или вместо него.

В другом аспекте лигандом представляет собой фрагмент, например, витамин, который поглощается целевой клеткой, например, пролиферирующей клеткой. Такие лиганды особенно применимы для лечения нарушений, характеризующихся нежелательной пролиферацией клеток, например злокачественного или доброкачественного типа, например раковых клеток. Иллюстративные витамины включают витамин A, E и K. Другие иллюстративные витамины включают витамин B, например фолиевую кислоту, B12, рибофлавин, биотин, пиридоксаль или другие витамины или биогенные вещества,

поглощаемые раковыми клетками. Также включены HAS и липопротеин низкой плотности (LDL).

B. Средства, обеспечивающие проникновение в клетку

Согласно другому аспекту лигандом является средство, обеспечивающее проникновение в клетку, такое как спиральное средство для проникновения в клетку. В определенных вариантах осуществления средство является амфипатическим. Иллюстративным средством является пептид, такой как tat или antennopedia. Если средство представляет собой пептид, то он может быть модифицированным, в том числе содержать пептидилмиметик, инвертомеры, отличные от пептидных или псевдопептидные связи, а также в нем могут использоваться D-аминокислоты. Спиральное средство, как правило, представляет собой α-спиральное средство и может характеризоваться липофильной и липофобной фазой.

Лигандом может быть пептид или пептидомиметик. Пептидомиметик (также обозначаемый в данном документе как олигопептидомиметик) представляет собой молекулу, способную к укладке в определенную трехмерную структуру, аналогичную природному пептиду. Присоединение пептида и пептидомиметиков к средствам на основе iRNA может воздействовать на фармакокинетическое распределение iRNA, например, путем повышения степени распознавания и абсорбции клеткой. Длина пептидного фрагмента или фрагмента-пептидомиметика может составлять приблизительно 5-50 аминокислот, например, приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислот.

Пептид или пептидомиметик может представлять собой, например, пептид, обеспечивающий проникновение в клетку, катионный пептид, амфипатический пептид или гидрофобный пептид (например, состоящий преимущественно из Tyr, Trp или Phe). Пептидный фрагмент может представлять собой дендримерный пептид, конформационно затрудненный пептид или перекрестно сшитый пептид. В другом альтернативном варианте пептидный фрагмент может содержать гидрофобную последовательность, обеспечивающую перенос через мембрану (MTS). Иллюстративным пептидом, содержащим гидрофобную MTS, является RFGF, имеющий аминокислотную

последовательность AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 9). Аналог RFGF (например, аминокислотная последовательность AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 10)), содержащий гидрофобную MTS, также может быть нацеливающим фрагментом. Пептидный фрагмент может быть «доставляющим пептидом», который может переносить большие полярные молекулы, в том числе пептиды, олигонуклеотиды и белки, через клеточные мембраны. Например, было обнаружено, что последовательности из Tat-белка HIV (GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO: 11)) и белка *Antennapedia Drosophila* (RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 12)) способны функционировать в качестве пептидов для доставки. Пептид или пептидомиметик могут кодироваться случайными последовательностями ДНК, как, например, пептид, идентифицированный в библиотеке фагового дисплея или комбинаторной библиотеке «одна гранула-одно соединение» (OBOC) (Lam *et al.*, *Nature*, 354: 82-84, 1991). Как правило, пептид или пептидомиметик, связанный со средством на основе dsRNA посредством введенной мономерной единицы, представляет собой нацеливающий на клетку пептид, такой как содержащий аргинин-глицин-аспарагиновую кислоту (RGD) пептид или RGD-миметик. Длина пептидного фрагмента может находиться в диапазоне от приблизительно 5 аминокислот до приблизительно 40 аминокислот. Пептидные фрагменты могут иметь структурную модификацию, как, например, для повышения стабильности или управления конформационными свойствами. Можно использовать любую из структурных модификаций, описанных ниже.

RGD-пептид для применения в композициях и способах по настоящему изобретению может быть линейным или циклическим, и может быть модифицированным, например гликозилированным или метилированным, для облегчения нацеливания на специфическую(-ие) ткань(-и). Пептиды и пептидомиметики, содержащие RGD, могут иметь D-аминокислоты, а также синтетические RGD-имитаторы. В дополнение к RGD можно применять другие фрагменты, которые нацеливают лиганд на интегрин. Предпочтительные конъюгаты с таким лигандом нацеливаются на PECAM-1 или VEGF.

Фрагмент, представляющий собой RGD-пептид, можно применять для нацеливания на конкретный тип клетки, например, опухолевую клетку, такую как эндотелиальная опухолевая клетка или опухолевая клетка рака молочной железы (Zitzmann *et al.*, *Cancer*

Res., 62: 5139-43, 2002). RGD-пептид может облегчать нацеливание средства на основе dsRNA на опухоли ряда других тканей, в том числе легкого, почки, селезенки или печени (Aoki *et al.*, *Cancer Gene Therapy* 8: 783-787, 2001). Как правило, RGD-пептид будет облегчать нацеливание средства на основе iRNA на почку. RGD-пептид может быть линейным или циклическим и может быть модифицированным, например, гликозилированным или метилированным, для облегчения нацеливания на конкретные ткани. Например, гликозилированный RGD-пептид может доставлять средство на основе iRNA к опухолевой клетке, экспрессирующей $\alpha_V\beta_3$ (Haubner *et al.*, *Jour. Nucl. Med.*, 42: 326-336, 2001).

«Пептид, обеспечивающий проникновение в клетку» способен проникать в клетку, например, микробную клетку, такую как клетка бактерии или гриба, или в клетку млекопитающего, такую как клетка человека. Пептидом, обеспечивающим проникновение в микробную клетку, например, может быть α-спиральный линейный пептид (например, LL-37 или цекропин P1), содержащий дисульфидную связь пептид (например, α-дефензин, β-дефензин или бактенецин) или пептид, содержащий только одну или две преобладающие аминокислоты (например, PR-39 или индолицидин). Пептид, обеспечивающий проникновение в клетку, также может содержать сигнал внутриядерной локализации (NLS). Например, пептид, обеспечивающий проникновение в клетку, может представлять собой двухкомпонентный амфипатический пептид, такой как MPG, который получен за счет слияния пептидного домена gp41 HIV-1 и NLS крупного T-антигена SV40 (Simeoni *et al.*, Nucl. *Acids Res.* 31: 2717-2724, 2003).

C. Углеводные конъюгаты

В некоторых вариантах осуществления композиций и способов по настоящему изобретению iRNA дополнительно содержит углевод. iRNA, конъюгированная с углеводом, предпочтительна для *in vivo* доставки нуклеиновых кислот, а также композиций, подходящих для *in vivo* терапевтического применения, как описано в данном документе. Используемый в данном документе термин «углевод» относится к соединению, которое представляет собой либо углевод сам по себе, образованный из одной или более моносахаридных структурных единиц, содержащих по меньшей мере 6 атомов углерода (которые могут образовывать линейную, разветвленную или циклическую структуру) с

атомом кислорода, азота или серы, связанным с каждым атомом углерода; либо соединению, частью которого является углеводный фрагмент, образованный из одной или более моносахаридных структурных единиц, каждая из которых содержит по меньшей мере шесть атомов углерода (которые могут образовывать линейную, разветвленную или циклическую структуру) с атомом кислорода, азота или серы, связанным с каждым атомом углерода. Типичные углеводы включают сахара (моно-, ди-, три- и олигосахариды, содержащие приблизительно 4, 5, 6, 7, 8 или 9 моносахаридных структурных 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 с двумя или тремя моносахаридными структурными единицами (например, C5, C6, C7 или C8).

В определенных вариантах осуществления углеводный конъюгат содержит моносахарид.

В определенных вариантах осуществления моносахарид представляет собой N-ацетилгалактозамин (GalNAc). Конъюгаты GalNAc, которые содержат одно или более производных N-ацетилгалактозамина (GalNAc), описаны, например, в патенте США № 8106022, полное содержание которого настоящим включено в данный документ посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат GalNAc выполняет роль лиганда, который обеспечивает нацеливание iRNA к конкретным клеткам. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат GalNAc нацеливает iRNA к клеткам печени, например, выполняя роль лиганда для рецептора асиалогликопротеина в клетках печени (например, гепатоцитах).

Согласно некоторым вариантам осуществления углеводный конъюгат содержит одно или более производных GalNAc. Производные GalNAc могут быть присоединены с помощью линкера, например двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера. Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд GalNAc конъюгирован с 3'-концом смысловой нити. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат GalNAc конъюгирован со средством на основе iRNA (например, с 3'-концом смысловой нити) с помощью линкера, например линкера, описанного в данном документе. Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд GalNAc конъюгирован с 5'-концом смысловой нити. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат GalNAc

конъюгирован со средством на основе iRNA (например, с 5’-концом смысловой нити) с помощью линкера, например линкера, описанного в данном документе.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к средству на основе iRNA по настоящему изобретению посредством одновалентного линкера. В некоторых вариантах осуществления GalNAc или производное GalNAc присоединены к средству на основе iRNA по настоящему изобретению посредством двухвалентного линкера. В еще нескольких других вариантах осуществления настоящего изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к средству на основе iRNA по настоящему изобретению посредством трехвалентного линкера. В других вариантах осуществления настоящего изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к средству на основе iRNA по настоящему изобретению посредством четырехвалентного линкера.

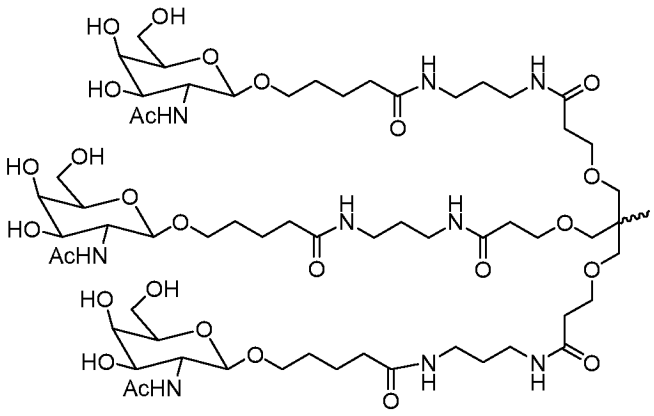
В определенных вариантах осуществления двухнитевые средства для RNAi по настоящему изобретению содержат один GalNAc или производное GalNAc, присоединенные к средству на основе iRNA. В определенных вариантах осуществления двухнитевые средства для RNAi по настоящему изобретению содержат множество (например, 2, 3, 4, 5 или 6) GalNAc или производных GalNAc, при этом каждый независимо присоединен к множеству нуклеотидов двухнитевого средства для RNAi посредством множества одновалентных линкеров.

В некоторых вариантах осуществления, например, если две нити средства на основе iRNA по настоящему изобретению являются частью одной более крупной молекулы и соединены непрерывающейся цепью нуклеотидов от 3'-конца одной нити до 5'-конца соответствующей другой нити, образующей петлю типа «шпилька», содержащую множество неспаренных нуклеотидов, то каждый неспаренный нуклеотид в петле типа «шпилька» может независимо содержать GalNAc или производное GalNAc, присоединенные посредством одновалентного линкера. Петля типа «шпилька» также может быть образована удлиненным выступающим концом в одной нити дуплекса.

В некоторых вариантах осуществления, например, если две нити средства на основе iRNA по настоящему изобретению являются частью одной более крупной молекулы и

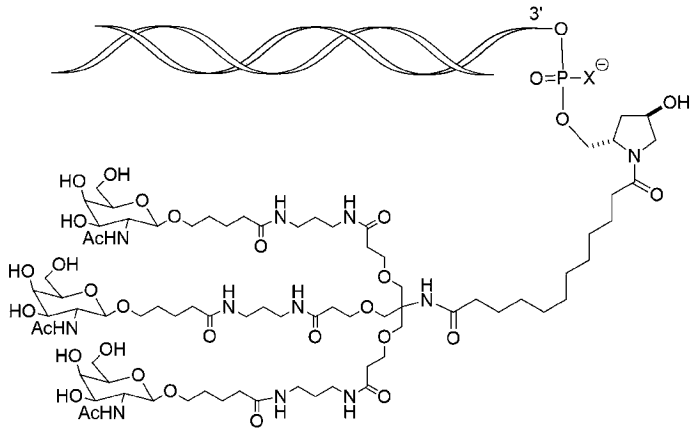
соединены непрерывающейся цепью нуклеотидов от 3'-конца одной нити до 5'-конца соответствующей другой нити, образующей петлю типа «шпилька», содержащую множество неспаренных нуклеотидов, то каждый неспаренный нуклеотид в петле типа «шпилька» может независимо содержать GalNAc или производное GalNAc, присоединенные посредством одновалентного линкера. Петля типа «шпилька» также может быть образована удлиненным выступающим концом в одной нити дуплекса.

Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат GalNAc представляет собой

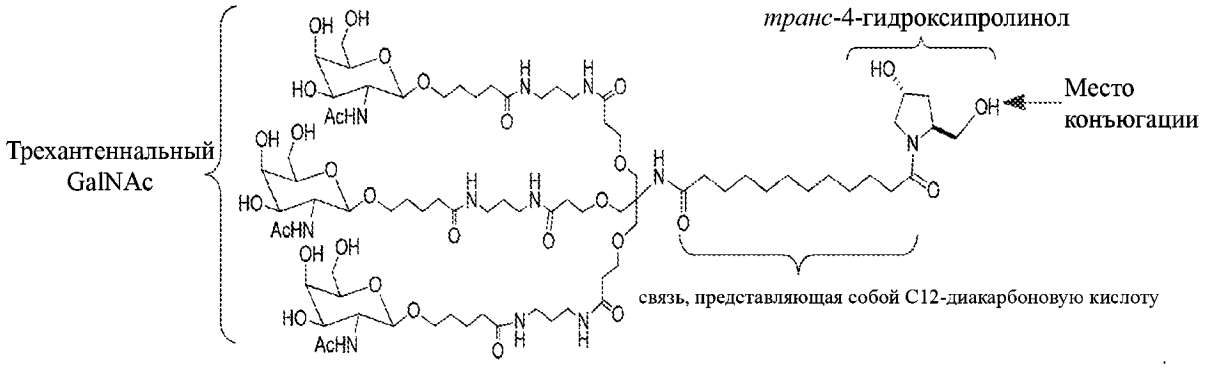


формула II.

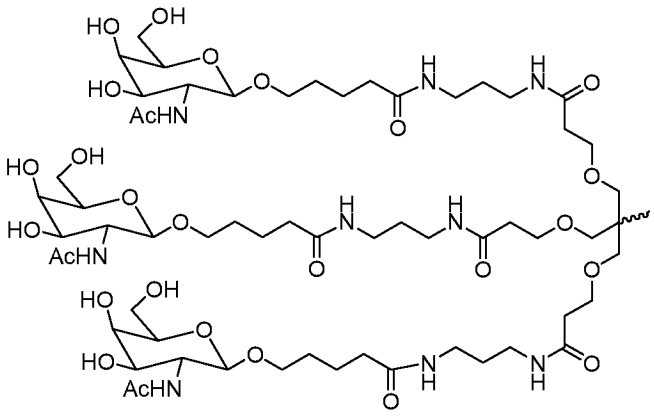
Согласно некоторым вариантам осуществления средство для RNAi присоединено к углеводному конъюгату с помощью линкера, как показано в следующей схеме, где X представляет собой O или S



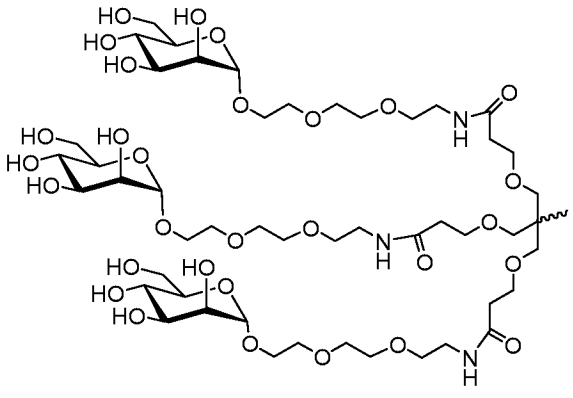
В некоторых вариантах осуществления средство для RNAi конъюгировано с L96, как определено в **таблице 1** и показано ниже:



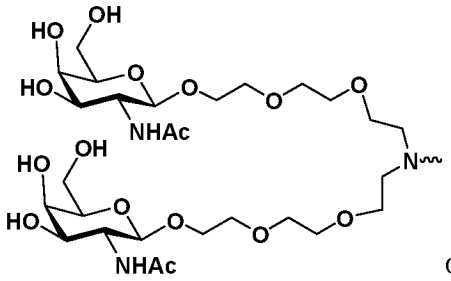
В определенных вариантах осуществления углеводный конъюгат для применения в композициях и способах согласно настоящему изобретению выбран из группы, состоящей из



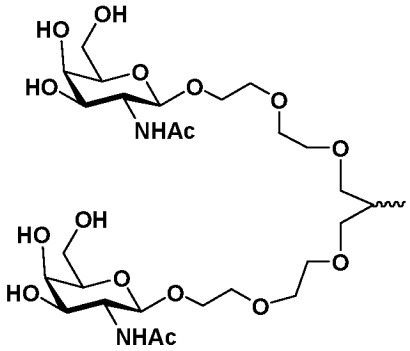
формула II,



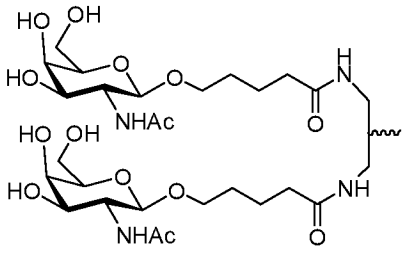
формула III,



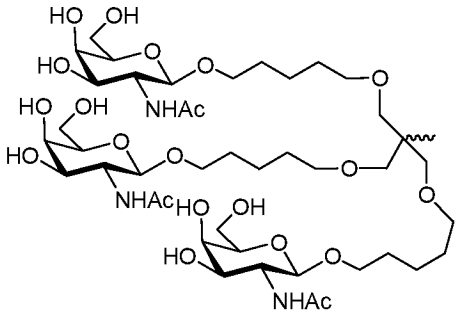
формула IV,



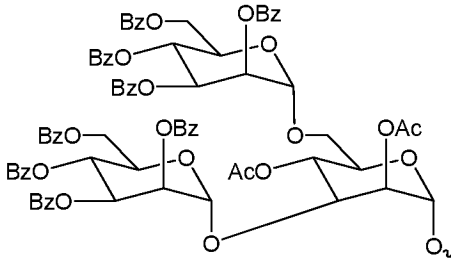
формула V,



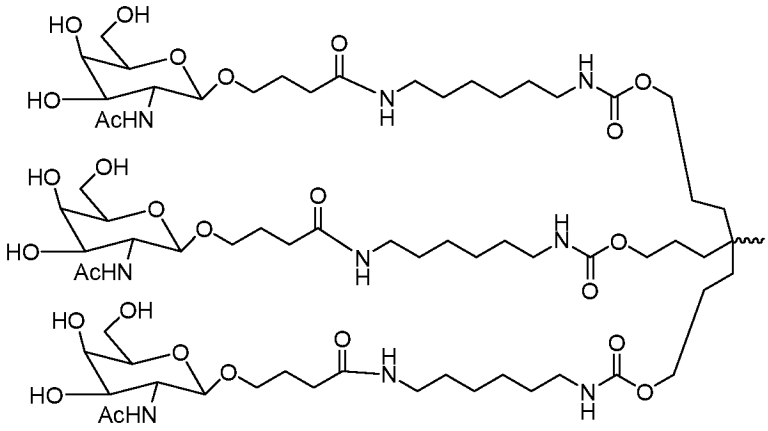
формула VI,



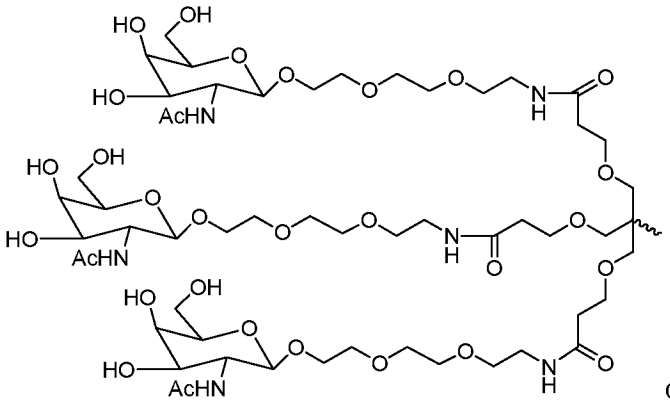
формула VII,



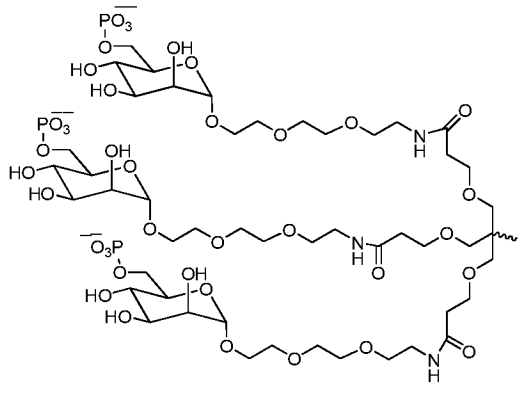
формула VIII,



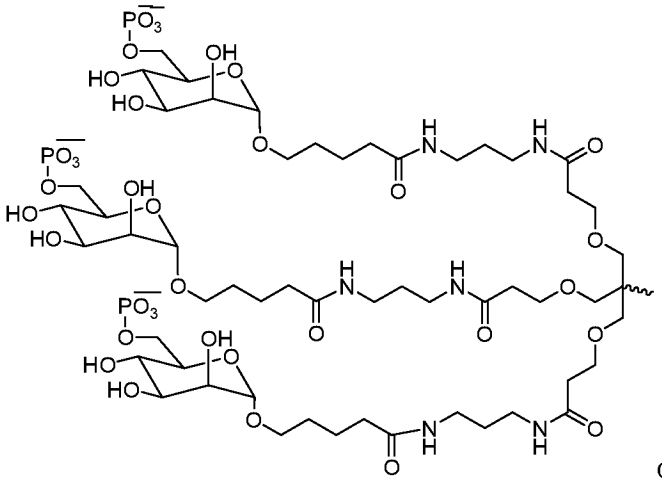
формула IX,



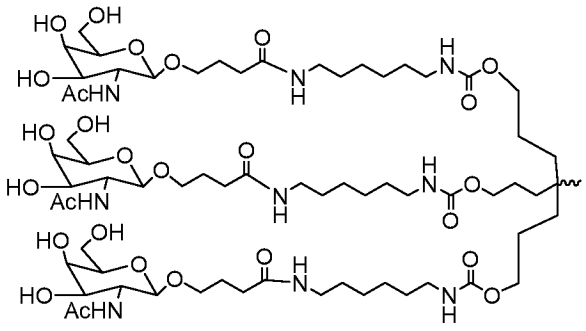
формула X,



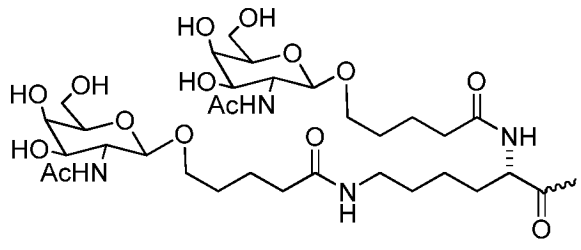
формула XI,



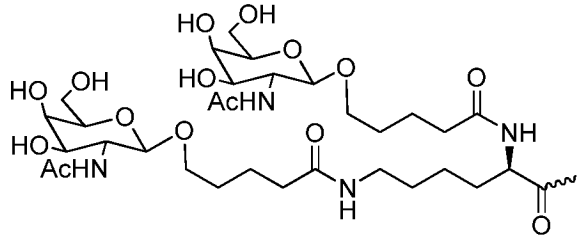
формула XII,



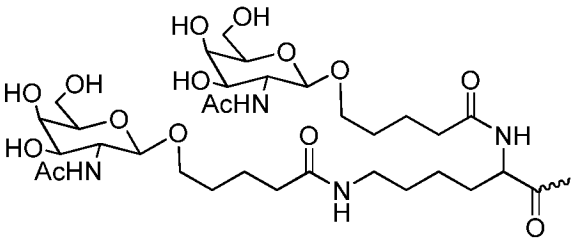
формула XIII,



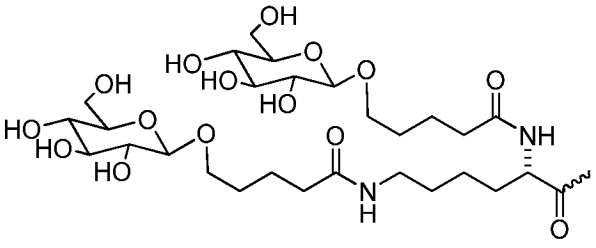
формула XIV,



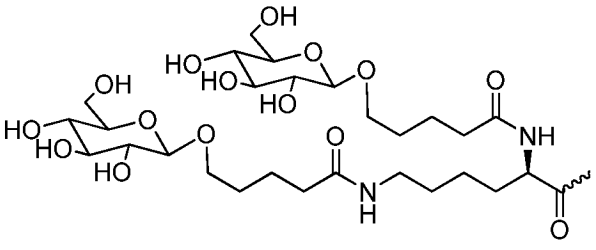
формула XV,



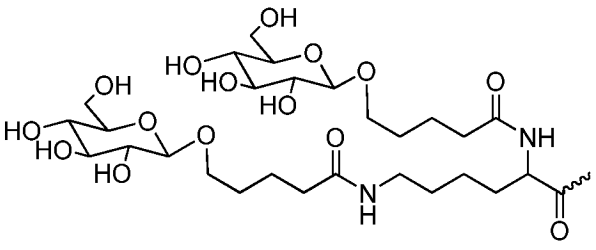
формула XVI,



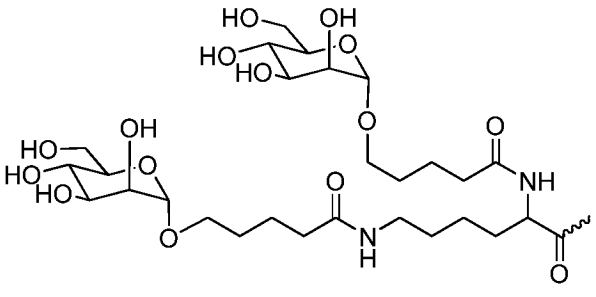
формула XVII,



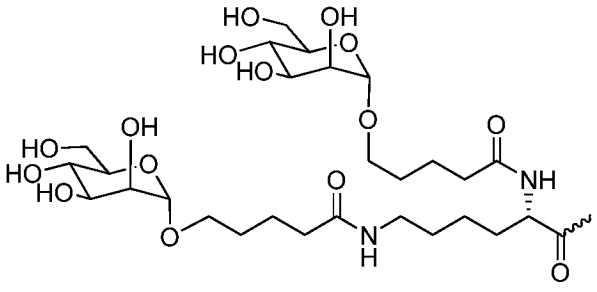
формула XVIII,



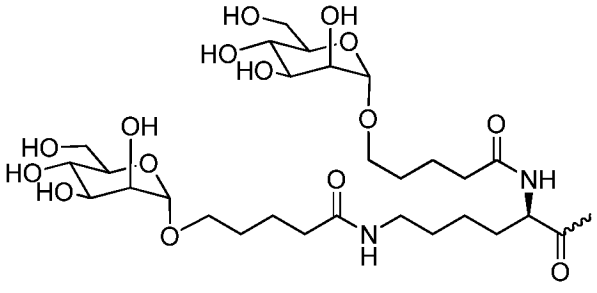
формула XIX,



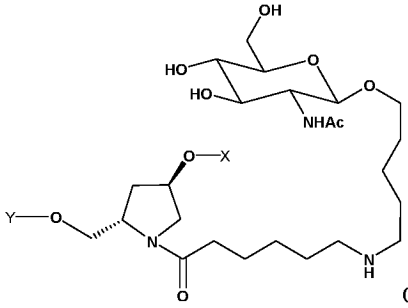
формула XX,



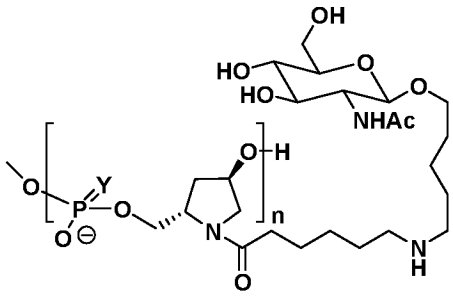
формула XXI,



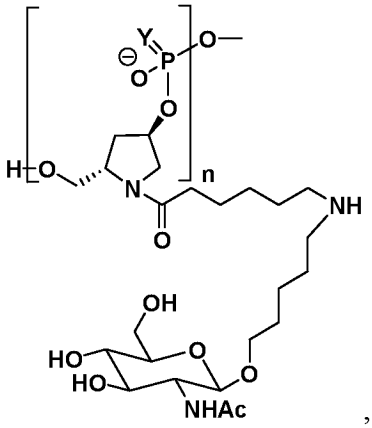
формула XXII,



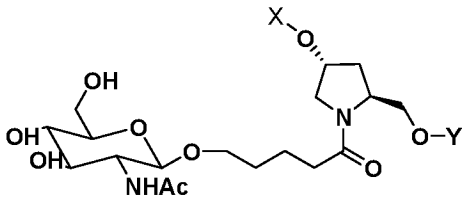
формула XXIII;



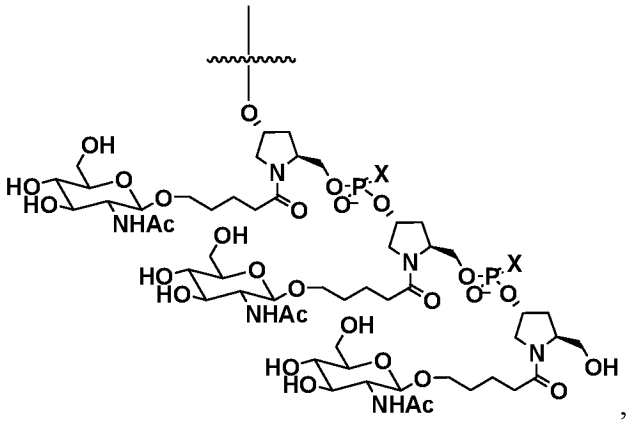
, где Y представляет собой O или S, и n составляет 3-6 (формула XXIV);



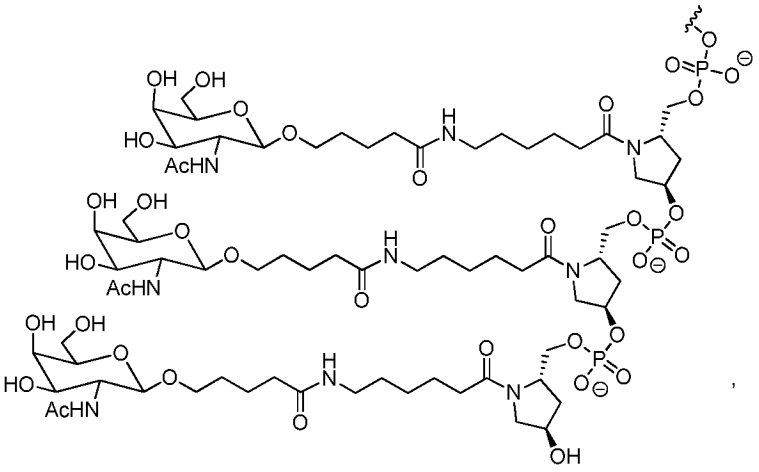
, где Y представляет собой O или S, и n составляет 3-6 (формула XXV);



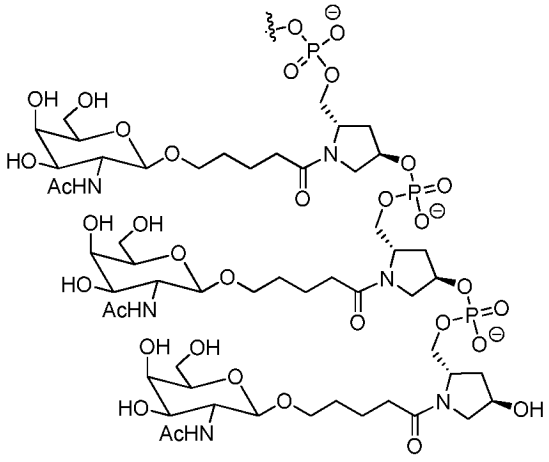
формула XXVI;



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

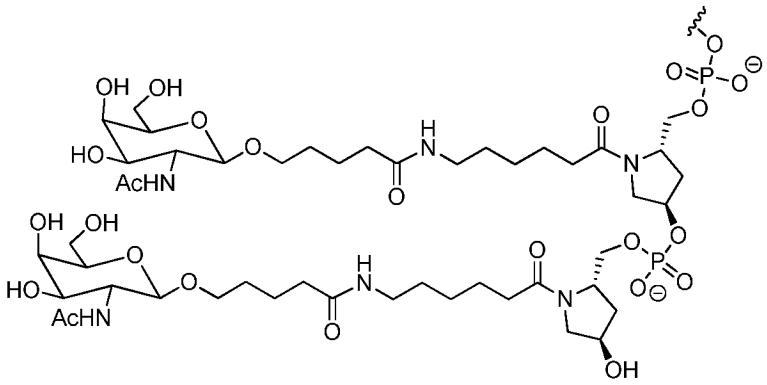


,

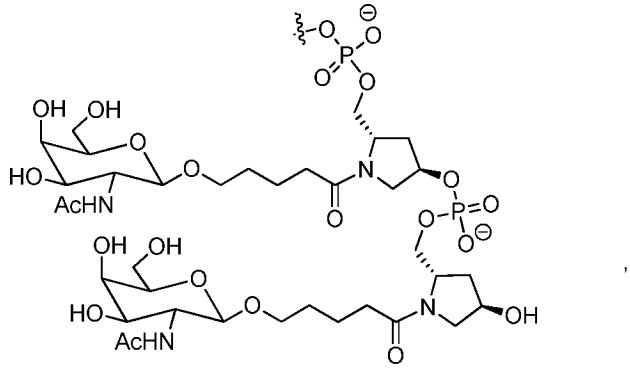


,

формула XXVII; формула XXIX;



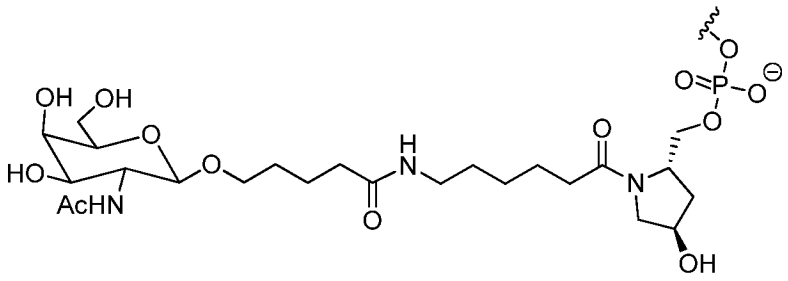
,



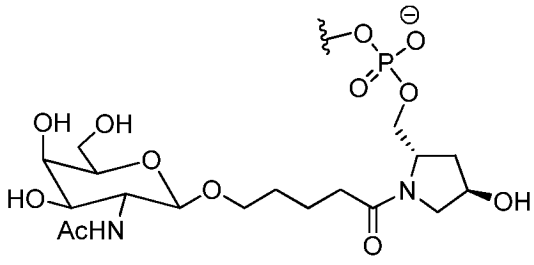
,

формула XXX;

формула XXXI;



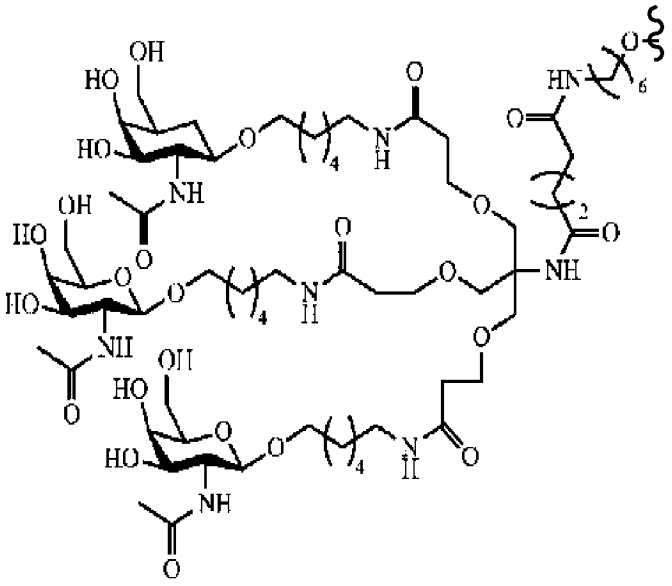
, and



.

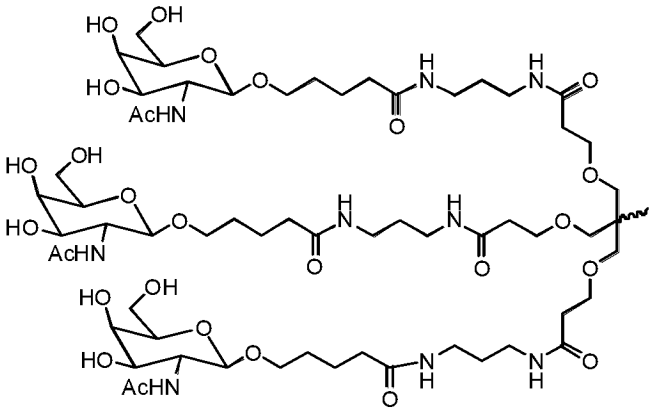
формула XXXII;

формула XXXIII;



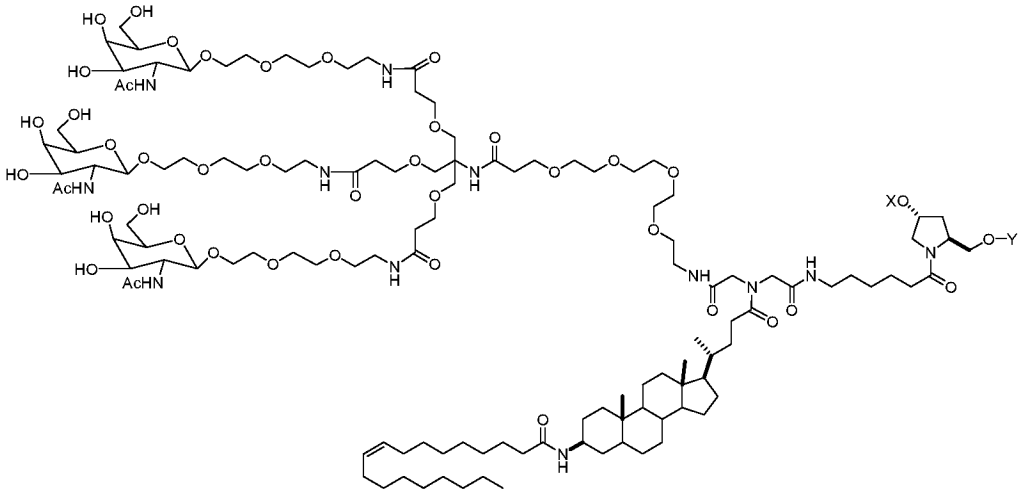
формула XXXIV.

В определенных вариантах осуществления углеводный конъюгат для применения в композициях и способах по настоящему изобретению представляет собой моносахарид. В определенных вариантах осуществления моносахарид представляет собой N-ацетилгалактозамин, такой как



формула II.

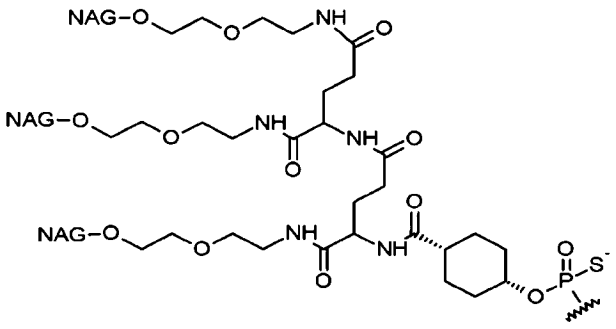
Другой репрезентативный углеводный конъюгат для применения в вариантах осуществления, описанных в данном документе, включает без ограничения



(формула XXXVI),

где один из X или Y представляет собой олигонуклеотид, при этом другой представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления подходящий лиганд представляет собой лиганд, раскрытый в WO 2019/055633, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. В одном варианте осуществления лиганд предусматривает структуру, приведенную ниже:



(NAG37)s

В определенных вариантах осуществления средства для RNAi по настоящему изобретению могут содержать лиганды GalNAc, даже если такие лиганды GalNAc в настоящее время демонстрируют ограниченную ценность для предпочтительного(-ых) пути(путей) доставки интратекально/в ЦНС по настоящему изобретению.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к средству на основе iRNA по настоящему изобретению посредством одновалентного линкера. В некоторых вариантах осуществления GalNAc или производное GalNAc присоединены к средству на основе iRNA по настоящему изобретению посредством двухвалентного линкера. В еще нескольких других вариантах осуществления настоящего изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к средству на основе iRNA по настоящему изобретению посредством трехвалентного линкера. В других вариантах осуществления настоящего изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к средству на основе iRNA по настоящему изобретению посредством четырехвалентного линкера.

В определенных вариантах осуществления двухнитевые средства для RNAi по настоящему изобретению содержат один GalNAc или производное GalNAc, присоединенные к средству на основе iRNA, например 5'-концу смысловой нити средства на основе dsRNA или 5'-концу одной или обеих смысловых нитей средства для RNAi с двойным нацеливанием, описанного в данном документе. В определенных вариантах осуществления двухнитевые средства для RNAi по настоящему изобретению содержат множество (например, 2, 3, 4, 5 или 6) GalNAc или производных GalNAc, при этом каждый независимо присоединен к множеству нуклеотидов двухнитевого средства для RNAi посредством множества одновалентных линкеров.

В некоторых вариантах осуществления, например, если две нити средства на основе iRNA по настоящему изобретению являются частью одной более крупной молекулы и соединены непрерывающейся цепью нуклеотидов от 3'-конца одной нити до 5'-конца соответствующей другой нити, образующей петлю типа «шпилька», содержащую множество неспаренных нуклеотидов, то каждый неспаренный нуклеотид в петле типа «шпилька» может независимо содержать GalNAc или производное GalNAc, присоединенные посредством одновалентного линкера.

В некоторых вариантах осуществления углеводный конъюгат дополнительно содержит один или более дополнительных лигандов, описанных выше, таких как без ограничения PK-модулятор или пептид, обеспечивающий проникновение в клетку.

Дополнительные углеводные конъюгаты и линкеры, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают описанные в WO 2014/179620 и WO 2014/179627, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

D. Линкеры

В некоторых вариантах осуществления конъюгат или лиганд, описанные в данном документе, могут быть присоединены к олигонуклеотиду iRNA с помощью различных линкеров, которые могут быть расщепляемыми или нерасщепляемыми.

Термин «линкер» или «линкерная группа» означает органический фрагмент, который соединяет две части соединения, например ковалентно присоединяет две части соединения. Как правило, линкеры предусматривают непосредственную связь или атом, такой как кислород или сера, структурную единицу, такую как NR8, C(O), C(O)NH, SO, SO_2, SO_2NH, или цепь из атомов, такую как без ограничения замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, гетероциклилалкил, гетероциклилалкенил, гетероциклилалкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, циклоалкенил, алкиларилалкил, алкиларилалкенил, алкиларилалкинил, алкениларилалкил, алкениларилалкенил, алкениларилалкинил, алкиниларилалкил, алкиниларилалкенил, алкиниларилалкинил, алкилгетероарилалкил, алкилгетероарилалкенил, алкилгетероарилалкинил, алкенилгетероарилалкил, алкенилгетероарилалкенил, алкенилгетероарилалкинил, алкинилгетероарилалкил, алкинилгетероарилалкенил, алкинилгетероарилалкинил, алкилгетероциклилалкил, алкилгетероциклилалкенил, алкилгетероциклилалкинил, алкенилгетероциклилалкил, алкенилгетероциклилалкенил, алкенилгетероциклилалкинил, алкинилгетероциклилалкил, алкинилгетероциклилалкенил, алкинилгетероциклилалкинил, алкиларил, алкениларил, алкиниларил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, алкинилгетероарил, в котором один или более метиленов могут прерываться или оканчиваться O, S, S(O), SO_2, N(R8), C(O), замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенным или незамещенным гетероциклил; где R8 представляет собой водород, ацил, алифатическую группу или замещенную алифатическую группу. В определенных вариантах

осуществления длина линкера составляет приблизительно 1-24 атома, 2-24, 3-24, 4-24, 5-24, 6-24, 6-18, 7-18, 8-18 атомов, 7-17, 8-17, 6-16, 7-16 или 8-16 атомов.

Расщепляемая линкерная группа представляет собой группу, которая является в достаточной степени стабильной вне клетки, но которая при поступлении в целевую клетку расщепляется с высвобождением двух частей, которые линкер удерживает вместе. В предпочтительном варианте осуществления расщепляемая линкерная группа расщепляется в приблизительно 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 60 раз, 70 раз, 80 раз, 90 раз или больше или в по меньшей мере приблизительно 100 раз быстрее в целевой клетке или при первом эталонном условии (например, которое может быть выбрано для имитации или моделирования внутриклеточных условий), чем в крови субъекта, или при втором эталонном условии (например, которое может быть выбрано для имитации или моделирования условий, свойственных крови или сыворотке крови).

Расщепляемые линкерные группы восприимчивы к факторам расщепления, например, pH, окислительно-восстановительному потенциалу или присутствию разрушающих молекул. Факторы расщепления ы целом более распространены или встречаются на более высоких уровнях или обладают большей активностью внутри клеток, чем в сыворотке крови или крови. Примеры таких разрушающих средств включают окислительно-восстановительные средства, которые выбраны для конкретных субстратов или которые не обладают субстратной специфичностью, включая, например, окислительные или восстановительные ферменты или восстановительные средства, такие как меркаптаны, присутствующие в клетках, которые могут разрушать линкерную группу, расщепляемую в ходе окислительно-восстановительных реакций, за счет восстановления; эстеразы; эндосомы или средства, которые могут создавать кислую среду, например, такие, которые приводят к pH, составляющему пять или меньше; ферменты, которые могут гидролизовать или разрушать расщепляемую кислотой линкерную группу, действуя в качестве универсальной кислоты, пептидазы (которые могут обладать субстратной специфичностью) и фосфатазы.

Расщепляемая линкерная группа, такая как дисульфидная связь, может быть чувствительной к pH. pH сыворотки крови человека составляет 7,4, в то время как средний pH внутри клетки немного ниже и находится в диапазоне приблизительно 7,1-7,3. Эндосомы характеризуются более кислым pH в диапазоне 5,5-6,0, а лизосомы

характеризуются еще более кислым pH, составляющим приблизительно 5,0. Некоторые линкеры будут иметь расщепляемую линкерную группу, которая расщепляется при предпочтительном pH, за счет чего катионный липид высвобождается из лиганда внутри клетки или в требуемом компартменте клетки.

Линкер может включать расщепляемую линкерную группу, которая расщепляется под действием конкретного фермента. Тип расщепляемой линкерной группы, включенной в линкер, может зависеть от клетки, на которую происходит нацеливание. Например, лиганд, нацеливающий на печень, может быть связан с катионным липидом через линкер, который включает сложноэфирную группу. Клетки печени характеризуются высоким содержанием эстераз и, следовательно, линкер будет расщепляться более эффективно в клетках печени, а не в типах клеток, для которых не характерно высокое содержание эстераз. Другие типы клеток с высоким содержанием эстераз включают клетки легкого, коркового вещества почки и яичка.

Линкеры, которые содержат пептидные связи, можно применять при нацеливании на типы клеток с высоким содержанием пептидаз, такие как клетки печени и синовиоциты.

Как правило, пригодность расщепляемой линкерной группы-кандидата можно оценить с помощью тестирования способности разрушающего средства (или условия) расщеплять эту линкерную группу-кандидата. Кроме того, желательно также тестировать расщепляемую линкерную группу-кандидата в отношении способности противостоять расщеплению в крови или при приведении в контакт с другой нецелевой тканью. Таким образом, можно определить относительную восприимчивость к расщеплению между первым и вторым условием, где первое выбрано для иллюстрации расщепления в целевой клетке, а второе выбрано для иллюстрации расщепления в других тканях или биологических жидкостях, например, крови или сыворотке крови. Измерения можно проводить в бесклеточных системах, в клетках, в культуре клеток, в культуре органов или тканей или на животных в целом. Может быть полезно выполнить первичные оценки в условиях бесклеточной системы или культуры и подтвердить дальнейшими оценками на животных в целом. В предпочтительных вариантах осуществления применимые соединения-кандидаты расщепляются в по меньшей мере приблизительно 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или приблизительно 100 раз быстрее в клетке (или в условиях *in vitro*,

выбранных для имитации внутриклеточных условий) по сравнению с кровью или сывороткой крови (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внеклеточных условий).

i. Линкерные группы, расщепляемые в ходе окислительно-восстановительных реакций

В определенных вариантах осуществления расщепляемая линкерная группа представляет собой расщепляемую с помощью окислительно-восстановительных реакций линкерную группу, которая расщепляется при восстановлении или окислении. Примером расщепляемой при восстановлении линкерной группы является дисульфидная линкерная группа (-S-S-). Для определения того, является ли расщепляемая линкерная группа-кандидат подходящей «расщепляемой при восстановлении линкерной группой» или, например, подходящей для применения с конкретным фрагментом iRNA и конкретным нацеливающим средством, можно обратиться к способам, описанным в данном документе. Например, кандидата можно оценить при инкубации с дитиотреитолом (DTT) или другим восстанавливающим средством с применением реагентов, известных в данной области техники, которые имитируют скорость расщепления, которая наблюдалась бы в клетке, например, в целевой клетке. Кандидатов также можно оценивать в условиях, которые выбраны для имитации условий в крови или сыворотке крови. В одном варианте осуществления соединения-кандидаты расщепляются на не более чем приблизительно 10% в крови. В других вариантах осуществления применимые соединения-кандидаты разрушаются в по меньшей мере приблизительно 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или приблизительно 100 раз быстрее в клетке (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внутриклеточных условий) по сравнению с кровью (или условиями *in vitro*, выбранными для имитации внеклеточных условий). Скорость расщепления соединений-кандидатов можно определить с применением стандартных анализов ферментативной кинетики в условиях, выбранных для имитации внутриклеточной среды, и сравнить с условиями, выбранными для имитации внеклеточной среды.

ii. Фосфатные расщепляемые линкерные группы

В определенных вариантах осуществления расщепляемый линкер предусматривает фосфатную расщепляемую линкерную группу. Фосфатная расщепляемая линкерная группа расщепляется под действием средств, которые разрушают или осуществляют гидролиз фосфатной группы. Примером средства, которое расщепляет фосфатные группы в клетках, являются ферменты, такие как клеточные фосфатазы. Примерами фосфатных линкерных групп являются -O-P(O)(ORk)-O-, -O-P(S)(ORk)-O-, -O-P(S)(SRk)-O-, -S-P(O)(ORk)-O-, -O-P(O)(ORk)-S-, -S-P(O)(ORk)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(ORk)-O-, -O-P(O)(Rk)-O-, -O-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-O-, -S-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-S-, -O-P(S)(Rk)-S. Предпочтительными вариантами осуществления являются -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -O-P(S)(OH)-S-, -S-P(S)(OH)-O-, -O-P(O)(H)-O-, -O-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-O, -S-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-S-, -O-P(S)(H)-S-. Предпочтительный вариант осуществления представляет собой -O-P(O)(OH)-O-. Этих кандидатов можно оценивать с помощью способов, аналогичных описанным выше.

iii. Расщепляемые кислотой линкерные группы

В определенных вариантах осуществления расщепляемый линкер предусматривает 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, составляющим приблизительно 6,5 или меньше (например, приблизительно 6,0, 5,75, 5,5, 5,25, 5,0 или меньше), или под действием средств, таких как ферменты, которые могут действовать как универсальная кислота. В клетке расщепляющую среду для расщепляемых кислотами линкерных групп могут обеспечить специфические органеллы, характеризующиеся низким pH, такие как эндосомы и лизосомы. Примеры расщепляемых кислотами линкерных групп включают без ограничения гидразоны, сложные эфиры и сложные эфиры аминокислот. Расщепляемые кислотами группы могут характеризоваться общей формулой -C=NN-, C(O)O или -OC(O). Предпочтительным вариантом осуществления является случай, когда атом углерода, присоединенный к кислороду сложноэфирной группы (в алкоксигруппе), входит в состав

арильной группы, замещенной алкильной группы или четвертичной алкильной группы, такой как диметилпентил или трет-бутил. Этих кандидатов можно оценивать с помощью способов, аналогичных описанным выше.

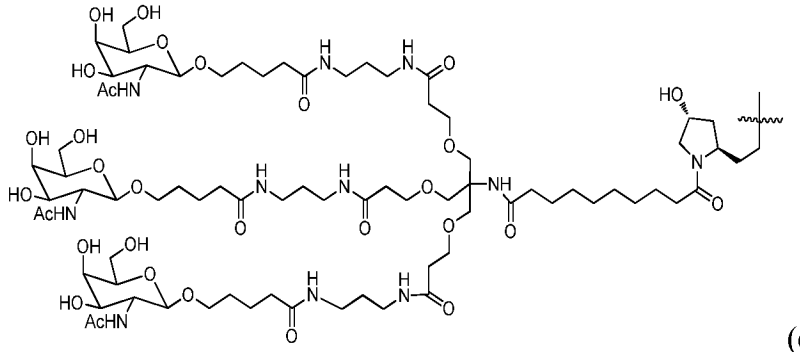
iv. Сложноэфирные расщепляемые линкерные группы

В определенных вариантах осуществления расщепляемый линкер предусматривает сложноэфирную расщепляемую линкерную группу. Сложноэфирная расщепляемая линкерная группа расщепляется в клетках под действием ферментов, таких как эстеразы и амидазы. Примеры сложноэфирных расщепляемых линкерных групп включают без ограничения сложные эфиры с алкиленовыми, алкениленовыми и алкиниленовыми группами. Сложноэфирные расщепляемые линкерные группы характеризуются общей формулой -C(O)O- или -OC(O)-. Этих кандидатов можно оценивать с помощью способов, аналогичных описанным выше.

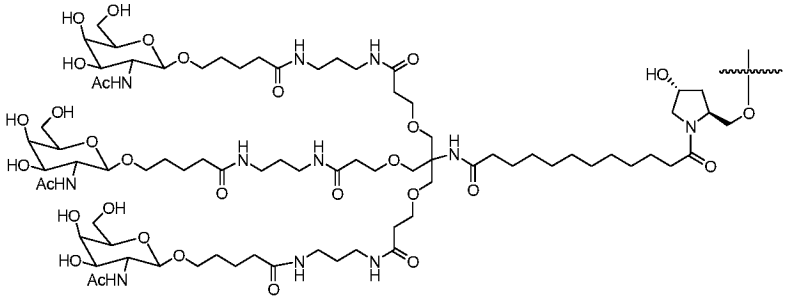
v. Пептидные расщепляемые линкерные группы

В еще одном варианте осуществления расщепляемый линкер предусматривает пептидную расщепляемую группу. Пептидная расщепляемая линкерная группа расщепляется в клетках под действием ферментов, таких как пептидазы и протеазы. Пептидные расщепляемые линкерные группы представляют собой пептидные связи, образуемые между аминокислотами с получением олигопептидов (например, дипептидов, трипептидов и т. д.) и полипептидов. Пептидные расщепляемые группы не включают амидную группу (-C(O)NH-). Амидная группа может быть образована с участием любого алкилена, алкенилена или алкинилена. Пептидная связь представляет собой особый тип амидной связи, образующейся между аминокислотами с получением пептидов и белков. Пептидная расщепляемая группа, как правило, ограничена пептидной связью (т. е. амидной связью), образующейся между аминокислотами с образованием пептидов и белков, и не включает всю амидную функциональную группу. Пептидные расщепляемые линкерные группы характеризуются общей формулой $–NHCHR_ACO)NHCHR_BC(O)-$, где R_A и R_B представляют собой R-группы двух соседних аминокислот. Этих кандидатов можно оценивать с помощью способов, аналогичных описанным выше.

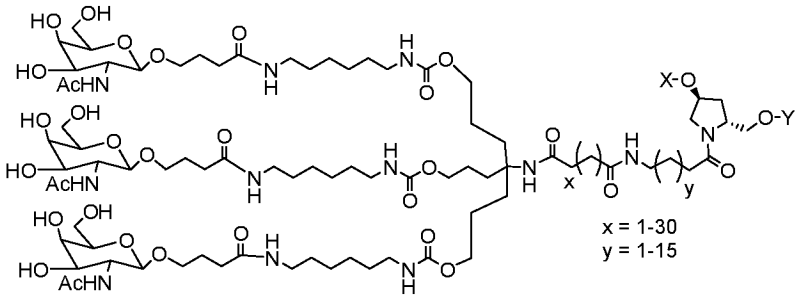
В некоторых вариантах осуществления iRNA по настоящему изобретению конъюгирована с углеводом посредством линкера. Неограничивающие примеры углеводных конъюгатов iRNA с линкерами в композициях и способах по настоящему изобретению включают без ограничения



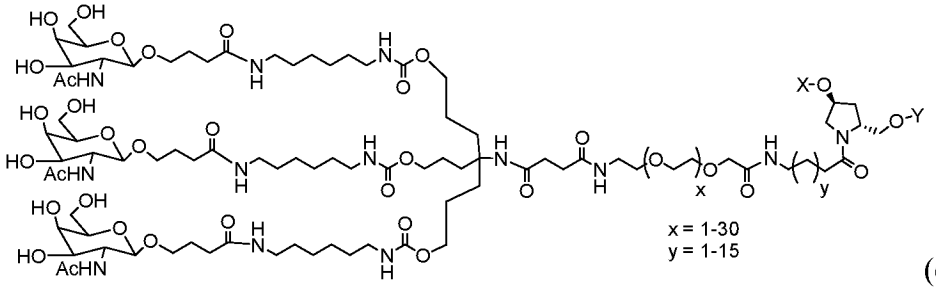
(формула XXXVII),



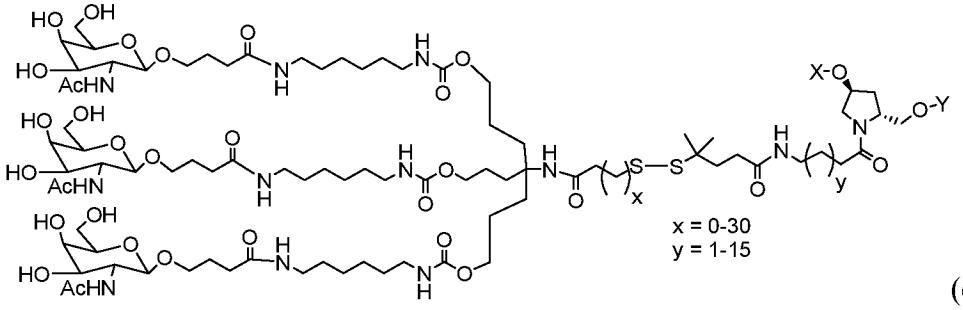
(формула XXXVIII),



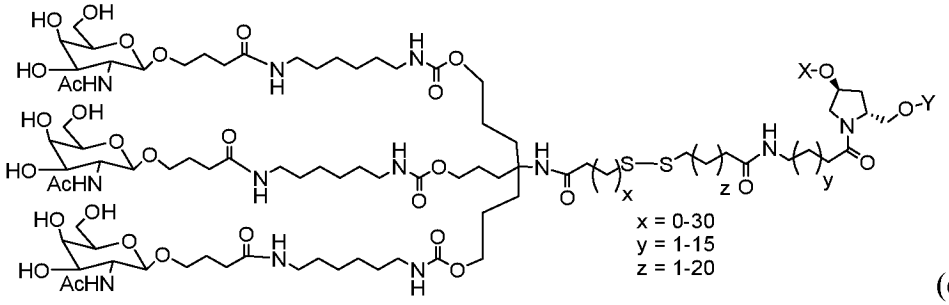
(формула XXXIX),



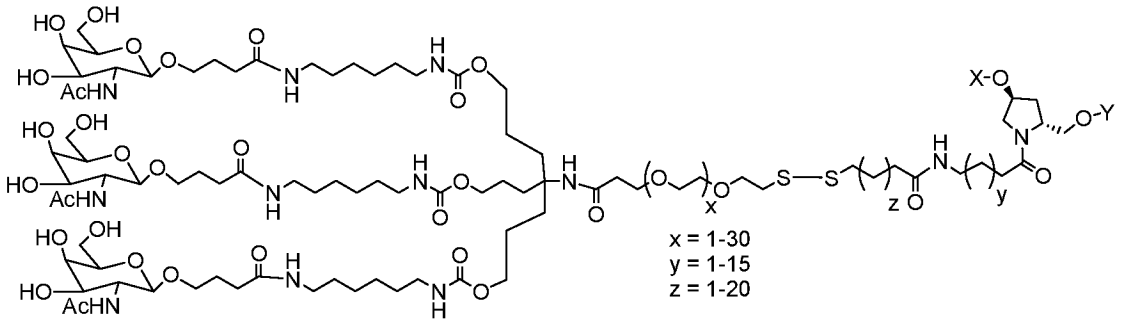
(формула XL),



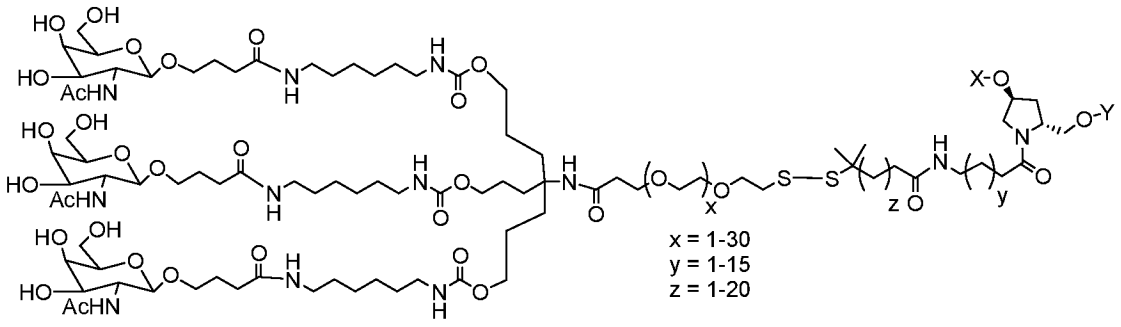
(формула XLI),



(формула XLII),



(формула XLIII) и

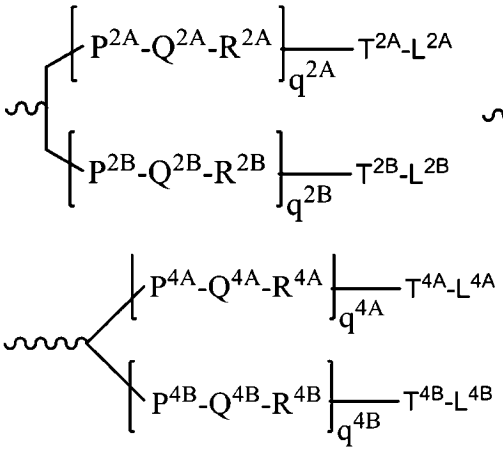


(формула XLIV), где один из X или Y представляет собой олигонуклеотид, а другой представляет собой водород.

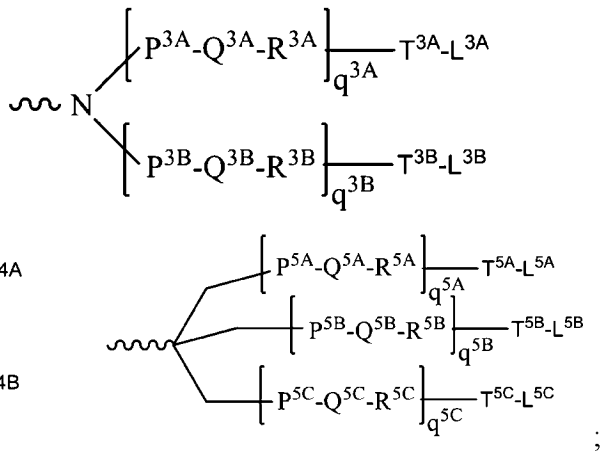
В определенных вариантах осуществления композиций и способов по настоящему изобретению лиганд представляет собой одно или более производных GalNAc (N-ацетилгалактозамина), присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

В определенных вариантах осуществления dsRNA по настоящему изобретению конъюгирована с двухвалентным или трехвалентным разветвленным линкером, выбранным из группы структур, показанных в любой из формул (XLV) – (XLVI),

формула XXXXV



формула XLVI



;

формула XLVII

формула XLVIII

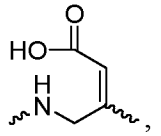
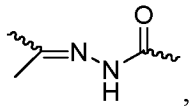
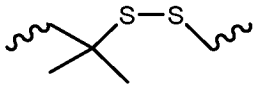
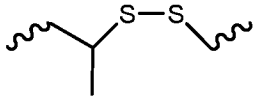
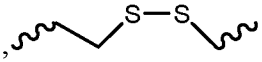
где

q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B и q5C независимо в каждом случае составляют 0-20, и где повторяющиеся структурные единицы могут быть одинаковыми или разными;

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

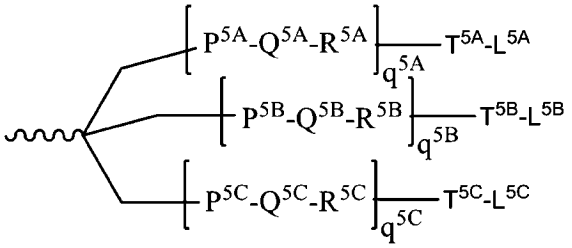
Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C} независимо для каждого случая отсутствуют, представляют собой алкилен, замещенный алкилен, где один или более метиленов могут

прерываться или оканчиваться одним или более из O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R''), C≡C или C(O);

каждый из R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C} независимо в каждом случае 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 из них независимо в каждом случае представляет собой моносахарид (такой как GalNAc), дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, олигосахарид или полисахарид; и R^a представляет собой H или боковую цепь аминокислоты. Трехвалентные линкеры, конъюгирующие производные GalNAc, особенно пригодны для применения со средствами для RNAi для ингибирования экспрессии гена-мишени, такие как характеризующиеся формулой (XLIX),

формула XLIX



,

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

Примеры подходящих двухвалентных и трехвалентных разветвленных линкерных групп, конъюгирующих производные GalNac, включают без ограничения структуры, указанные выше как формулы II, VII, XI, X и XIII.

Иллюстративные патенты США, в которых изложено получение конъюгатов РНК, включают без ограничения патенты США №№ 4828979; 4948882; 5218105; 5525465;

5541313; 5545730; 5552538; 5578717, 5580731; 5591584; 5109124; 5118802; 5138045; 5414077; 5486603; 5512439; 5578718; 5608046; 4587044; 4605735; 4667025; 4762779; 4789737; 4824941; 4835263; 4876335; 4904582; 4958013; 5082830; 5112963; 5214136; 5082830; 5112963; 5214136; 5245022; 5254469; 5258506; 5262536; 5272250; 5292873; 5317098; 5371241, 5391723; 5416203, 5451463; 5510475; 5512667; 5514785; 5565552; 5567810; 5574142; 5585481; 5587371; 5595726; 5597696; 5599923; 5599928;5688941; 6294664; 6320017; 6576752; 6783931; 6900297; 7037646 и 8106022, полное содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки.

Необязательно, чтобы все положения в указанном соединении были модифицированы однотипно, и, по сути, более чем одна из вышеупомянутых модификаций может быть включена в одно соединение или даже в один нуклеозид в пределах iRNA. Настоящее изобретение также включает соединения на основе iRNA, которые представляют собой химерные соединения.

«Химерные» соединения на основе iRNA или «химеры» в контексте настоящего изобретения представляют собой соединения на основе iRNA, необязательно средства на основе dsRNA, которые содержат два или более химически отличающихся участка, каждый из которых состоит из по меньшей мере одной мономерной структурной единицы, т. е. нуклеотида в случае соединения на основе dsRNA. Такие iRNA, как правило, содержат по меньшей мере один участок, где РНК модифицирована таким способом, чтобы придать iRNA повышенную устойчивость к разрушению нуклеазами, повышенное поглощение клеткой или повышенную аффинность связывания с целевой нуклеиновой кислотой. Дополнительный участок iRNA может служить в качестве субстрата для ферментов, способных расщеплять гибриды РНК:ДНК или РНК:РНК. В качестве примера РНКаза Н является клеточной эндонуклеазой, которая расщепляет нить РНК в дуплексе РНК:ДНК. Активация РНКазы Н, следовательно, приводит к расщеплению РНК-мишени, за счет чего значительно повышается эффективность ингибирования экспрессии гена с помощью iRNA. Следовательно, зачастую, если применять химерные dsRNA, сравнимые результаты можно получить с более короткими iRNA по сравнению с фосфотиоатными дезокси-dsRNA, гибридизирующимися с тем же целевым участком. Расщепление РНК-мишени традиционно можно обнаруживать с помощью гель-электрофореза и при необходимости с

помощью ассоциированных методик гибридизации нуклеиновых кислот, известных в данной области техники.

В определенных случаях РНК из числа iRNA может быть модифицирована группой, не являющейся лигандом. Целый ряд молекул, не являющихся лигандами, конъюгировали с iRNA для усиления активности, распределения в клетках или поглощения iRNA клеткой, и процедуры для выполнения таких типов конъюгации доступны в научной литературе. В такие фрагменты, не являющиеся лигандами, были включены липидные фрагменты, 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-O-гексадецил-рац-глицеро-3-фосфонат (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 3651; Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18: 3777), цепь полиамина или полиэтиленгликоля (Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14: 969), или адамантануксусная кислота (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 3651), пальмитильный фрагмент (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264: 229), или октадециламин, или гексиламино-карбонил-оксихолестериновый фрагмент (Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277: 923). Репрезентативные патенты США, в которых изложено получение таких конъюгатов РНК, были перечислены выше. Типичные протоколы конъюгации предусматривают синтез РНК, несущих линкер с аминогруппой в одном или более положениях последовательности. Затем осуществляют реакцию аминогруппы с молекулой, подлежащей конъюгации, с применением соответствующего связующего или активирующего реагентов. Реакцию конъюгации можно выполнять, когда РНК все еще связана с твердой подложкой, или после отщепления РНК в фазе раствора. Очистка конъюгата РНК с помощью HPLC, как правило, обеспечивает получение чистого конъюгата.

IV. Тестирование *in vivo* нокдауна SNCA

Доступен широкий спектр животных моделей PD на основе α-синуклеина (Gómez-Benito *et al. Front Pharmacol.* 11: 356). Ряд моделей PD на грызунах основан на интрацеребральном или системном введении либо предварительно сформированных фибрилл α-синуклеина (PFF), либо экстрактов головного мозга, содержащих тельца Леви и α-синуклеин, полученных от пациентов с PD или трансгенных мышей, проявляющих патологию на основе α-синуклеина. Также были созданы генетические модели PD, более подходящие для оценки средств для RNAi SNCA. Векторы на основе рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV), сверхэкспрессирующие ген SNCA, применяли для моделирования PD: гиперэкспрессия α-синуклеина дикого типа или ассоциированных с PD мутантов (α-синуклеин A53T или A30P) с применением rAAV, была описана как приводящая к прогрессирующей потере дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции (SNc), потере дофаминовых окончаний в полосатом теле (Koprich *et al. Mol Neurodegener.* 5: 43; Koprich *et al. PLoS One.* 6: e17698; Oliveras-Salvá *et al. Mol Neurodegener.* 8: 44; Bourdenx *et al. Acta Neuropathol Commun.* 3: 46; Caudal *et al. Exp Neurol.* 273: 243-52; Lu *et al. Biochem Biophys Res Commun.* 464: 988-993; Ip *et al. Biochem Biophys Res Commun.* 464: 988-993) и снижению содержания дофамина в полосатом теле (Koprich *et al. PLoS One.* 6: e17698; Ip *et al.*). Однако степень нейродегенерации, достигнутая с помощью модели на основе rAAV, различалась в разных исследованиях. Были протестированы несколько серотипов, промоторов, видов α-синуклеина, доз и времени после инъекции, и все эти факторы влияют на достигаемый паркинсонический фенотип.

Также было создано несколько линий трансгенных мышей, экспрессирующих α-синуклеин E46K (Emmer *et al. J Biol Chem.* 286: 35104-18; Nuber *et al. Neuron.* 100: 75-90.e5), тогда как α-синуклеин человека E46K сверхэкспрессировался у мышей с использованием вирусных векторов. В модели на основе rAAV-α-синуклеина присутствие включений pα-синуклеина в нигростриарной системе сочетается со значительной потерей дофаминергических нейронов черной субстанции и снижением иммунореактивности тирозингидроксилазы в полосатом теле. Сверхэкспрессия человеческого α-синуклеина дикого типа или A53T

вызывает прогрессирующую потерю дофаминергических нейронов в SN с течением времени (Oliveras-Salvá *et al. Mol Neurodegener.* 8: 44).

Некоторые исследования показали, что экспрессия rAAV-α-синуклеина вызывает развитие двигательных нарушений, таких как усиленное вращение, вызванное апоморфином или амфетамином, нарушения при маршевом тесте или усиление асимметрии передних лап в цилиндр-тесте (Kirik *et al. J Neurosci.* 22: 2780-91; Decressac *et al. Brain.* 134(Pt 8): 2302-11; Koprich *et al. PLoS One.* 6: e17698; Decressac *et al. Neurobiol Dis.* 45: 939-53; Gaugler *et al. Acta Neuropathol.* 123: 653-69; Gombash *et al. PLoS One.* 8: e81426; Oliveras-Salvá *et al. Mol Neurodegener.* 8: 44; Bourdenx *et al. Acta Neuropathol Commun.* 3: 46; Caudal *et al. Exp Neurol.* 273: 243-52; Ip *et al. Biochem Biophys Res Commun.* 464: 988-993). Эти двигательные нарушения появляются через несколько недель после инъекции у животных со значительной потерей дофаминергических нейронов.

Такие модели применяли для разработки и оценки потенциальных средств терапии, направленных на снижение агрегации α-синуклеина и предотвращение нейродегенерации, вызванной α-синуклеином (Decressac *et al. Proc Natl Acad Sci U S A.* 110: E1817-26; Xilouri *et al. Autophagy.* 9: 2166-8; Rocha *et al. Neurobiol Dis.* 82: 495-503), и могут быть дополнительно применены для демонстрации эффективности *in vivo* средств для RNAi, предусмотренных в данном документе. Такие модели могут содержать конститутивную или индуцируемую экспрессию, например сверхэкспрессию, например SNCA человека или крысы, в некоторых случаях включающего патогенную мутацию. Примеры моделей сверхэкспрессии, используемых в данном документе, включают индуцированную AAV экспрессию полноразмерного транскрипта SNCA *Homo sapiens* Hs00240906_m1 и 3'UTR, а также индуцированную AAV экспрессию полноразмерного транскрипта SNCA *Rattus norvegicus* NM_019169.2 и 3'UTR.

V. Доставка средства для RNAi по настоящему изобретению

Доставку средства для RNAi по настоящему изобретению к клетке, например, клетке в организме субъекта, такого как субъект-человек (например, субъект, нуждающийся в этом, такой как субъект с ассоциированным с SNCA нарушением, например PD, множественной системной атрофией, деменцией с тельцами Леви (LBD) и т. д., можно осуществлять

различными путями. Например, доставку можно осуществлять путем приведения клетки в контакт со средством для RNAi по настоящему изобретению либо *in vitro,* либо *in vivo*. Доставку *in vivo* также можно осуществлять непосредственно путем введения субъекту композиции, содержащей средство для RNAi, например dsRNA. В качестве альтернативы доставку *in vivo* можно осуществлять опосредованно путем введения одного или более векторов, которые кодируют средство для RNAi и управляют его экспрессией. Такие альтернативные случаи дополнительно обсуждаются ниже.

В целом любой способ доставки молекулы нуклеиновой кислоты (*in vitro* или *in vivo*) может быть адаптирован для применения со средством для RNAi по настоящему изобретению (см., например, Akhtar S. and Julian RL., (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5): 139-144 и WO94/02595, которые включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Что касается доставки *in vivo*, факторы, которые учитываются в контексте доставки средства для RNAi, включают, например, биологическую стабильность доставляемого средства, предупреждения неспецифических эффектов и накопление доставляемого средства в целевой ткани. Неспецифические эффекты средства для RNAi могут быть сведены к минимуму путем локального введения, например путем прямой инъекции или имплантации в ткань, или местного введения препарата. Локальное введение в точку приложения лечения максимально увеличивает локальную концентрацию средства, ограничивает воздействие средства на системные ткани, которые в ином случае могут быть повреждены средством или которые могут разрушить средство, и позволяет вводить более низкую общую дозу средства для RNAi. С помощью нескольких исследований был показано эффективный нокдаун продуктов гена при локальном введении средства для RNAi. Например, было показано, что как внутриглазная доставка dsRNA против VEGF путем интравитреальной инъекции яванским макакам (Tolentino, MJ. *et al.*, (2004) *Retina* 24: 132-138), так и субретинальные инъекции мышам (Reich, SJ. *et al.* (2003) *Mol. Vis.* 9: 210-216) предупреждали неоваскуляризацию в экспериментальной модели возрастной макулярной дистрофии. Кроме того, непосредственная внутриопухолевая инъекция dsRNA мышам уменьшает объем опухоли (Pille, J., *et al.* (2005) *Mol. Ther.* 11: 267-274) и может продлевать выживание мышей, несущих опухоли (Kim, WJ. *et al.*, (2006) *Mol. Ther.* 14: 343-350; Li, S. *et al.*, (2007) *Mol. Ther.* 15: 515-523). Также было показано, что РНК-интерференция была успешной 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 a.l* (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). В случае системного введения средства для RNAi для лечения заболевания РНК может быть модифицирована или в качестве альтернативы доставлена с помощью системы доставки лекарственного средства; при этом действие обоих способов направлено на предупреждение быстрого разрушения dsRNA под действием эндо- и экзонуклеаз *in vivo*. Модификация РНК или фармацевтического носителя также может обеспечить нацеливание средства для RNAi на целевую ткань и избежать нежелательных нецелевых эффектов (например, без привязки к какой-либо теории было обнаружено, что применение GNA, описанной в данном документе, нарушает стабильность затравочного участка dsRNA, что приводит к преимущественному повышению целевой эффективности относительно нецелевых эффектов у таких dsRNA, поскольку такие нецелевые эффекты значительно ослаблены за счет такого нарушения стабильности затравочного участка). Для усиления захвата клеткой и предупреждения разрушения средства для RNAi можно модифицировать путем химической конъюгации с липофильными группами, такими как холестерин. Например, направленное против ApoB средство для RNAi, конъюгированное с липофильным холестериновым фрагментом, вводили системно мышам, что приводило к нокдауну мРНК apoB как в печени, так и в тонкой кишке (Soutschek, J. *et al.*, (2004) *Nature* 432: 173-178). Как было показано, конъюгирование средства для RNAi 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 средство для RNAi можно доставлять с помощью систем для доставки лекарственных средств, таких как наночастица, дендример, полимер, липосомы или катионная система доставки. Положительно заряженные катионные системы доставки облегчают связывание молекулярного средства для RNAi (отрицательно заряженного) и также усиливают взаимодействия на отрицательно заряженной клеточной мембране с обеспечением эффективного захвата средства для RNAi клеткой. Катионные

липиды, дендримеры или полимеры могут быть либо связаны со средством для RNAi, либо в результате индуцирования образовывать везикулу или мицеллу (см., например, Kim SH. *et al.*, (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2): 107-116), которая заключает в себя средство для RNAi. Образование везикул или мицелл дополнительно предотвращает разрушение средства для RNAi при системном введении. Способы получения и введения комплексов катионный липид-средство для RNAi вполне находятся в пределах квалификации 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 включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Некоторые неограничивающие примеры систем доставки лекарственных средств, применимых для системной доставки средств для RNAi, включают DOTAP (Sorensen, DR., et al (2003), выше; Verma, UN. *et al.*, (2003), выше), олигофектамин, «твердые частицы нуклеиновая кислота-липид» (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.* предварительная электронная публикация 16 августа; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659), пептиды, содержащие 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 средство для RNAi образует комплекс с циклодекстрином для системного введения. Способы введения и фармацевтические композиции на основе RNAi и циклодекстринами можно найти в патенте США № 7427605, который включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к способу снижения уровня экспрессии целевого гена SNCA в клетке, включающему приведение указанной клетки в контакт с двухнитевым средством для RNAi по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления клетка представляет собой клетку печени, необязательно гепатоцит. В одном варианте осуществления клетка представляет собой клетку, не являющуюся клеткой печени, необязательно клетку ЦНС.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу снижения уровня экспрессии целевого гена SNCA у субъекта, включающему введение субъекту двухнитевого средства для RNAi по настоящему изобретению.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, у которого имеется ассоциированное с SNCA нарушение, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества двухнитевого средства для RNAi по настоящему изобретению, за счет чего осуществляется лечение субъекта. Иллюстративные нарушения ЦНС, которые можно лечить способом по настоящему изобретению, включают синуклеинопатии, такие как PD, множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви (LBD), истинная вегетативная недостаточность (PAF), болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция боксеров, паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17, болезнь Литико-Бодига, деменция с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиома, ганглиоцитома, менингиоангиоматоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, свинцовая энцефалопатия, туберозный склероз, болезнь Галлервордена-Шпатца, липофусциноз, кортико-базальная дегенерация, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, синдром Дауна, психоз, шизофрения и болезнь Крейтцфельдта-Якоба.

В одном варианте осуществления двухнитевое средство для RNAi вводят подкожно.

В одном варианте осуществления двухнитевое средство для RNAi вводят интратекальным путем. За счет интратекального введения двухнитевого средства для RNAi с помощью данного способа можно обеспечить снижение уровня экспрессии целевого гена SNCA в ткани головного мозга (например, в полосатом теле) или спинного мозга, например в коре, мозжечке, шейном отделе спинного мозга, поясничном отделе спинного мозга и грудном отделе спинного мозга.

Для простоты изложения составы, композиции и способы в данном разделе главным образом обсуждаются в отношении соединений модифицированной siRNA. Однако следует понимать, что эти составы, композиции и способы можно реализовывать на практике с другими соединениями siRNA, например соединениями немодифицированной

siRNA, и такая практика не выходит за объем настоящего изобретения. Композиция, которая содержит средство для RNAi, может быть доставлена субъекту с помощью разных путей. Иллюстративные пути включают интратекальный, внутривенный, местный, ректальный, анальный, вагинальный, интраназальный, легочный и глазной.

Средства для RNAi по настоящему изобретению могут быть включены в фармацевтические композиции, подходящие для введения. Как правило, такие композиции содержат одну или более разновидностей средства для RNAi и фармацевтически приемлемый носитель. Предусматривается, что используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает всевозможные растворители, диспергирующие среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, средства для придания изотоничности и средства, задерживающие всасывание, и т. п., совместимые с применением в фармацевтических препаратах. Применение таких сред и средств для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением тех случаев, когда какая-либо традиционная среда или средство не совместимы с активным соединением, предполагается их применение в композициях. В композиции также можно включать дополнительные активные соединения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить различными путями в зависимости от того, требуется ли локальное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (в том числе глазным, вагинальным, ректальным, интраназальным, трансдермальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное капельное введение, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или интратекальное или интравентрикулярное введение.

Путь и место введения можно выбирать для усиления нацеливания. Например, для нацеливания на мышечные клетки разумным выбором была бы внутримышечная инъекция в представляющие интерес мышцы. Нацеливание на клетки легких можно осуществлять путем введения средства для RNAi в форме аэрозоля. Нацеливание на клетки эндотелия сосудов можно осуществлять путем покрытия баллонного катетера средством для RNAi и механического введения РНК.

Составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т. д. Также можно использовать презервативы, перчатки с покрытием и т. п.

Композиции для перорального введения включают порошки или гранулы, суспензии или растворы в воде, сиропы, эликсиры или неводные среды, таблетки, капсулы, таблетки для рассасывания или пастилки. В случае таблеток носители, которые можно использовать, включают лактозу, цитрат натрия и соли фосфорной кислоты. В таблетках как правило используются различные разрыхлители, такие как крахмал, и смазывающие средства, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Для перорального введения в форме капсул подходящими разбавителями являются лактоза и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если для перорального применения требуются водные суспензии, композиции на основе нуклеиновых кислот можно комбинировать с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При необходимости могут быть добавлены определенные подсластители или ароматизаторы.

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

Составы для парентерального введения могут включать стерильные водные растворы, которые также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки. Интравентрикулярную инъекцию может облегчить интравентрикулярный катетер, например, прикрепленный к резервуару. В случае внутривенного применении общую концентрацию растворенных веществ можно контролировать для обеспечения изотоничности препарата.

В одном варианте осуществления введение композиции на основе соединения siRNA, например, соединения двухнитевой siRNA или соединения ssiRNA, проводят с помощью парентерального, например, внутривенного (например, в виде болюса или диффундирующей инфузии), внутрикожного, внутрибрюшинного, внутримышечного,

интратекального, интравентрикулярного, интракраниального, подкожного, чресслизистого, трансбуккального, сублингвального, эндоскопического, ректального, перорального, вагинального, местного, легочного, интраназального, уретрального или глазного путей. Введение может осуществлять субъект или другое лицо, например медицинский работник. Лекарственный препарат может обеспечиваться в виде отмеренных доз или в дозаторе, который доставляет отмеренную дозу. Выбранные режимы доставки более подробно обсуждаются ниже.

Интратекальное введение

В одном варианте осуществления двухнитевое средство для RNAi доставляют посредством интратекальной инъекции (т. е. инъекции в спинномозговую жидкость, которая омывает ткань головного и спинного мозга). Интратекальная инъекция средств для RNAi в спинномозговую жидкость может выполняться в виде болюсной инъекции или с помощью мини-насосов, которые могут быть имплантированы под кожу, с обеспечением регулярной и постоянной доставки siRNA в спинномозговую жидкость. Циркуляция спинномозговой жидкости из сосудистого сплетения желудочков мозга, где она вырабатывается, вниз по всему спинному мозгу и ганглиям задних корешков, а затем вверх за пределами мозжечка и через кору к грануляциям паутинной оболочки, где жидкость может покинуть ЦНС, приводит к тому, что в зависимости от размера, стабильности и растворимости введенных соединений молекулы, доставленные интратекально, могут достигать своих целей на протяжении всей ЦНС.

В некоторых вариантах осуществления интратекальное введение осуществляют посредством насоса. Насос может представлять собой осмотический насос, имплантированный хирургическим путем. В одном варианте осуществления осмотический насос имплантирован в субарахноидальное пространство позвоночного канала для облегчения интратекального введения.

В некоторых вариантах осуществления интратекальное введение осуществляется через систему интратекальной доставки фармацевтического препарата, включающую резервуар, содержащий некоторый объем фармацевтического средства, и насос, выполненный с возможностью доставки порции фармацевтического средства, содержащегося в

резервуаре. Более подробную информацию об этой системе интратекальной доставки можно найти в WO 2015/116658, которая включена посредством ссылки в полном объеме.

Количество вводимых интратекально средств для RNAi может варьироваться в зависимости от целевого гена, и подходящее количество, которое следует применять, может определяться индивидуально для каждого целевого гена. Как правило это количество находится в диапазоне от 10 мкг до 2 мг, необязательно от 50 мкг до 1500 мкг, более необязательно от 100 мкг до 1000 мкг.

Кодируемые вектором средства для RNAi по настоящему изобретению

Средства для RNAi, нацеливающиеся на ген SNCA, могут экспрессироваться со структурных единиц транскрипции, встроенных в ДНК- или РНК-векторы (см., например, Couture, A, *et al.*, *TIG.* (1996), 12: 5-10; WO 00/22113, WO 00/22114 и US 6054299). Экспрессия необязательно является длительной (месяцы или дольше) в зависимости от конкретной применяемой конструкции и целевых ткани или типа клеток. Эти трансгены можно вводить в виде линейной конструкции, кольцевой плазмиды или вирусного вектора, который может представлять собой интегрирующийся или неинтегрирующийся вектор. Трансген также может быть сконструирован с обеспечением возможности его наследования в виде экстрахромосомной плазмиды (Gassmann, *et al.*, (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 1292).

Отдельные нить или нити средства для RNAi могут транскрибироваться с промотора в векторе экспрессии. Если следует экспрессировать две отдельные нити для получения, например dsRNA, в целевую клетку можно совместно вводить два отдельных вектора экспрессии (например, путем трансфекции или инфицирования). В качестве альтернативы каждая отдельная нить dsRNA может транскрибироваться за счет промоторов, оба из которых расположены в одной и той же плазмиде экспрессии. В одном варианте осуществления dsRNA экспрессируется в виде полинуклеотидов с инвертированным повтором, соединенных линкерной полинуклеотидной последовательностью, за счет чего dsRNA имеет структуру типа «стебель-петля».

Векторы экспрессии средства для RNAi обычно представляют собой ДНК-плазмиды или вирусные векторы. Чтобы получать рекомбинантные конструкции для экспрессии средства для RNAi, описанного в данном документе, можно применять векторы экспрессии, совместимые с эукариотическими клетками, необязательно совместимые с клетками позвоночных. Доставка векторов, экспрессирующих средство для RNAi, может быть системной, как, например, путем внутривенного или внутримышечного введения, путем введения в целевые клетки, эксплантированные из пациента, с последующим обратным введением пациенту или с помощью любого другого способа, который обеспечивает возможность введения в требуемую целевую клетку.

Системы на основе вирусных векторов, которые можно применять со способами и композициями, описанными в данном документе, включают без ограничения (a) аденовирусные векторы; (b) ретровирусные векторы, в том числе без ограничения лентивирусные векторы, вирус мышиного лейкоза Молони и т. д.; (c) векторы на основе аденоассоциированного вируса (AAV); (d) векторы на основе вируса простого герпеса; (e) векторы на основе SV40; (f) векторы на основе вируса полиомы; (g) векторы на основе вируса папилломы; (h) векторы на основе пикорнавируса; (i) векторы на основе поксвируса, такого как ортопокс, например, векторы на основе вируса осповакцины, или авипоксвирус, например поксвирус канареек или оспы кур; и (j) хелпер-зависимый или «слабый» аденовирус. Также преимущественными могут быть вирусы, дефектные по репликации. Различные векторы будут встраиваться в геном клеток или не будут встраиваться в геном клеток. При необходимости конструкции могут включать вирусные последовательности, служащие для трансфекции. В качестве альтернативы конструкция может быть встроена в векторы, способные к эписомальной репликации, например, векторы на основе EPV и EBV. Для обеспечения экспрессии средства для RNAi в целевых клетках в конструкциях для рекомбинантной экспрессии средства для RNAi обычно будет требоваться наличие регуляторных элементов, например промоторов, энхансеров и т. д. В данной области техники известны другие аспекты, учитываемые в отношении векторов и конструкций.

VI. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции и составы, которые содержат средства для RNAi по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие средство для RNAi, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции, содержащие средство для RNAi, применимы для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с экспрессией или активностью SNCA, например ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания, такого как синуклеинопатия, такая как PD, множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви (LBD), истинная вегетативная недостаточность (PAF), болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция боксеров, паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17, болезнь Литико-Бодига, деменция с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиома, ганглиоцитома, менингиоангиоматоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, свинцовая энцефалопатия, туберозный склероз, болезнь Галлервордена-Шпатца, липофусциноз, кортико-базальная дегенерация, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, синдром Дауна, психоз, шизофрения и болезнь Крейтцфельдта-Якоба.

Такие фармацевтические композиции составляют в зависимости от способа доставки. Одним примером являются композиции, которые составлены для системного введения посредством доставки парентеральным путем, например, путем внутривенной (IV), внутримышечной (IM) или подкожной (subQ) доставки. Другим примером являются композиции, которые составлены для непосредственной доставки в ЦНС, например, с помощью путей, предусматривающих интратекальную или интравитреальную инъекцию, необязательно с помощью инфузии в головной мозг (например, полосатое тело), такой как непрерывная инфузия при помощи насоса.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются апирогенными или непирогенными.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить в дозах, достаточных для ингибирования экспрессии гена SNCA. В целом, подходящая доза средства для RNAi по настоящему изобретению будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 200,0 миллиграммов на килограмм массы тела реципиента в день, обычно в диапазоне от приблизительно 1 до 50 мг на килограмм массы тела в день.

Схема с повторным введением дозы может включать введение терапевтического количества средства для RNAi на регулярной основе, как, например, от одного раза в месяц до одного раза в шесть месяцев. В определенных вариантах осуществления средство для RNAi вводят от приблизительно одного раза в квартал (т. е. приблизительно один раз в три месяца) до приблизительно двух раз в год.

По завершению начальной схемы лечения (например, нагрузочной дозы) лекарственные препараты можно вводить с меньшей частотой.

В других вариантах осуществления однократная доза фармацевтических композиций может характеризоваться длительным действием, так что последующие дозы вводят не ранее, чем через 1, 2, 3 или 4 или больше месяцев. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения однократную дозу фармацевтических композиций по настоящему изобретению вводят один раз в месяц. В других вариантах осуществления настоящего изобретения однократную дозу фармацевтических композиций по настоящему изобретению вводят от одного раза в квартал до двух раз в год.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что определенные факторы могут влиять на дозу и временные рамки, требуемые для эффективного лечения субъекта, включая без ограничения тяжесть заболевания или нарушения, типы предшествующего лечения, общее состояние здоровья или возраст субъекта и другие имеющиеся заболевания. Кроме того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством композиции может предусматривать один период лечения или серию периодов лечения.

Достижения в области генетики мышей позволили получить мышиные модели для исследования ассоциированных с SNCA заболеваний, на которые будет оказывать

благоприятное воздействие снижение уровня экспрессии SNCA. Такие модели можно применять для проведения тестирования средств для RNAi *in vivo*, а также для определения терапевтически эффективной дозы. Подходящие мышиные модели известны в уровне техники и включают, например, мышиные модели, описанные в другом разделе данного документа.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить различными путями в зависимости от того, требуется ли локальное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (например, с помощью трансдермального пластыря), легочным, например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе с помощью ингалятора; интратрахеальным, интраназальным, эпидермальным и трансдермальным, пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; субдермальное, например, посредством имплантированного устройства; или интракраниальное, например, интрапаренхиматозное, интратекальное или интравентрикулярное введение.

Средства для RNAi можно доставлять таким образом, чтобы происходило нацеливание на конкретную ткань, такую как печень, ЦНС (например, нейрональную, глиальную или сосудистую ткань головного мозга) или одновременно печень и ЦНС.

Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, распыляемые растворы, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны традиционные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загустители и т. п. Также можно использовать презервативы, перчатки с покрытием и т. п. Подходящие составы для местного введения включают составы, в которых средства для RNAi, представленные в настоящем изобретении, находятся в смеси со средством для местной доставки, таким как липиды, липосомы, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, стероиды, хелатирующие средства и поверхностно-активные вещества. Подходящие липиды и липосомы включают нейтральные (например, диолеоилфосфатидилэтаноламин, DOPE, димиристоилфосфатидилхолин, DMPC, дистеароилфосфатидилхолин), отрицательно заряженные (например,

димиристоилфосфатидилглицерин, DMPG) и катионные (например, диолеоилтетраметиламинопропил, DOTAP, и диолеоилфосфатидилэтаноламин, DOTMA). Средства для RNAi, представленные в настоящем изобретении, могут быть инкапсулированы в липосомы или могут образовывать комплексы с ними, в частности, с катионными липосомами. В качестве альтернативы средства для RNAi могут образовывать комплексы с липидами, в частности с катионными липидами. Подходящие жирные кислоты и сложные эфиры включают без ограничения 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 сложный C_{1-20}алкиловый эфир (например, изопропилмиристат (IPM)), моноглицерид, диглицерид или их фармацевтически приемлемую соль. Составы для местного введения подробно описаны в US 6747014, который включен в данный документ посредством ссылки.

A. Составы на основе средства для RNAi, содержащие мембранные молекулярные ансамбли

Средство для RNAi для применения в композициях и способах по настоящему изобретению могут быть составлены для доставки в мембранном молекулярном ансамбле, например в липосоме или мицелле. Используемый в данном документе термин «липосома» относится к везикуле, состоящей из амфифильных липидов, расположенных в виде по меньшей мере одного бислоя, например, одного бислоя или более бислоев. Липосомы включают однослойные и многослойные везикулы, которые имеют мембрану, образованную из липофильного материала, и водную внутреннюю среду. Водная часть содержит композицию на основе средства для RNAi. Липофильный материал отделяет водную внутреннюю среду от водной внешней среды, которая, как правило, не включает композицию на основе средства для RNAi, хотя в некоторых примерах может включать. Липосомы применимы для переноса и доставки активных ингредиентов к месту их действия. Благодаря тому, что мембрана липосомы структурно подобна биологическим мембранам, при введении липосом в ткань бислой липосомы сливается с бислоем

клеточных мембран. По мере того как происходит слияние липосомы и клетки, внутреннее водное содержимое, которое включает средство для RNAi, доставляется в клетку, где средство для RNAi может специфически связываться с целевой РНК и может опосредовать RNAi. В некоторых случаях липосомы также являются специфически нацеленными, например для направления средства для RNAi в конкретные типы клеток.

Липосому, содержащую средство для RNAi, можно получать с помощью ряда способов. В одном примере липидный компонент липосомы растворяют в детергенте таким образом, что из липидного компонента образуются мицеллы. Например, липидный компонент может представлять собой амфипатический катионный липид или липидный конъюгат. Детергент может характеризоваться высокой критической концентрацией мицеллообразования и может быть неионогенным. Иллюстративные детергенты включают холат, CHAPS, октилглюкозид, дезоксихолат и лауроилсаркозин. Затем к мицеллам, которые включают липидный компонент, добавляют препарат на основе средства для RNAi. Катионные группы на липиде взаимодействуют со средством для RNAi и конденсируются вокруг средства для RNAi с образованием липосомы. После конденсации детергент удаляют, например, с помощью диализа, с получением липосомного препарата на основе средства для RNAi.

При необходимости соединение-носитель, которое содействует конденсации, можно добавлять в ходе реакции конденсации, например, путем контролируемого добавления. Например, соединение-носитель может быть полимером, отличным от нуклеиновой кислоты (например, спермином или спермидином). Также можно корректировать pH для содействия конденсации.

Способы получения стабильных средств для доставки полинуклеотидов, которые включают комплекс полинуклеотид/катионный липид в качестве структурных компонентов средств для доставки, дополнительно описаны, например, в WO 96/37194, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Образование липосом может также включать один или более аспектов иллюстративных способов, описанных в Felgner, P. L. *et al.,* (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 8: 7413-7417; патент США № 4897355; патент США № 5171678; Bangham *et al.,* (1965) *M. Mol. Biol.* 23: 238; Olson *et al.*, (1979) *Biochim. Biophys. Acta* 557: 9; Szoka *et al.*, (1978) *Proc. Natl. Acad.*

Sci. 75: 4194; Mayhew *et al.*, (1984) *Biochim. Biophys. Acta* 775: 169; Kim *et al.*, (1983) *Biochim. Biophys. Acta* 728: 339; и Fukunaga *et al.*, (1984) *Endocrinol.* 115: 757. Широко применяемые методики получения липидных агрегатов соответствующего размера для использования в качестве средств для доставки, включают обработку ультразвуком и замораживание-оттаивание с экструзией (см., например, Mayer *et al.*, (1986) *Biochim. Biophys. Acta* 858: 161. Микрофлюидизацию можно применять в тех случаях, когда требуются стабильно малые (50-200 нм) и относительно однородные агрегаты (Mayhew *et al.*, (1984) *Biochim. Biophys. Acta* 775: 169. Такие способы легко адаптировать для упаковки препаратов на основе средства для RNAi в липосомы.

Липосомы делятся на два больших класса. Катионные липосомы представляют собой положительно заряженные липосомы, которые взаимодействуют с отрицательно заряженными молекулами нуклеиновых кислот с образованием стабильного комплекса. Положительно заряженный комплекс нуклеиновая кислота/липосома связывается с отрицательно заряженной клеточной поверхностью и интернализируется в эндосому. Вследствие кислого pH внутри эндосомы, липосомы разрываются, высвобождая свое содержимое в клеточную цитоплазму (Wang *et al.* (1987) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 147: 980-985).

Липосомы, которые являются чувствительными к pH или отрицательно заряженными, захватывают нуклеиновые кислоты, а не образуют комплекс с ними. Поскольку и нуклеиновая кислота, и липид заряжены одинаковым образом, вместо образования комплекса происходит отталкивание. Тем не менее, некоторое количество нуклеиновых кислот захватывается в водную внутреннюю среду этих липосом. Чувствительные к pH липосомы были использованы для доставки нуклеиновых кислот, кодирующих ген тимидинкиназы, в клеточные монослои в культуре. В целевых клетках выявляли экспрессию экзогенного гена (Zhou *et al.* (1992) *Journal of Controlled Release*, 19: 269-274).

Один из основных типов липосомных композиций включает фосфолипиды, отличные от фосфатидилхолина природного происхождения. Композиции для нейтральных липосом, например, могут быть образованы из димиристоилфосфатидилхолина (DMPC) или дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC). Композиции для анионных липосом обычно образованы из димиристоилфосфатидилглицерина, тогда как анионные фузогенные

липосомы образованы преимущественно из диолеилфосфатидилэтаноламина (DOPE). Другой тип липосомных композиций образован из фосфатидилхолина (PC), такого как, например, PC соевых бобов и PC яиц. Другой тип образован из смесей фосфолипида, или фосфатидилхолина, или холестерина.

Примеры других способов введения липосом в клетки *in vitro* и *in vivo* включают описанные в патенте США № 5283185; патенте США № 5171678; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, (1994) *J. Biol. Chem.* 269: 2550; Nabel, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90: 11307; Nabel, (1992) *Human Gene Ther.* 3: 649; Gershon, (1993) *Biochem.* 32: 7143; и Strauss, (1992) *EMBO J.* 11: 417.

Также исследовали неионогенные липосомные системы для определения их применимости в доставке лекарственных средств в кожу, в частности системы, содержащие неионогенное поверхностно-активное вещество и холестерин. Неионогенные липосомные составы, содержащие Novasome™ I (глицерилдилаурат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир) и Novasome™ II (глицерилдистеарат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир), использовали для доставки циклоспорина-А в слой дермы кожи мышей. Результаты показали, что такие неионогенные липосомные системы были эффективны в содействии отложению циклоспорина А в различных слоях кожи (Hu *et al.*, (1994) *S.T.P.Pharma. Sci.*, 4(6): 466).

Липосомы также включают «пространственно стабилизированные» липосомы, причем используемый в данном документе термин относится к липосомам, содержащим один или более специализированных липидов, которые при включении в липосомы приводят к продлению времени пребывания в кровотоке по сравнению с липосомами, у которых отсутствуют такие специализированные липиды. Примерами пространственно стабилизированных липосом являются липосомы, в которых часть образующей везикулу липидной составляющей липосомы (A) содержит один или более гликолипидов, таких как моносиалоганглиозид G_{M1}, или (B) получена из одного или более гидрофильных полимеров, таких как полиэтиленгликолевый (PEG) фрагмент. Без привязки к какой-либо конкретной теории в уровне техники предполагают, что по меньшей мере в случае пространственно стабилизированных липосом, содержащих ганглиозиды, сфингомиелин или PEG-дериватизированные липиды, увеличенное время полужизни в кровотоке этих

пространственно стабилизированных липосом является следствием сниженной степени захвата клетками ретикулоэндотелиальной системы (RES) (Allen *et al.*, (1987) *FEBS Letters,* 223: 42; Wu *et al.*, (1993) *Cancer Research*, 53: 3765).

Из уровня техники известны различные липосомы, содержащие один или более гликолипидов. Papahadjopoulos *et al.* (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, (1987), 507: 64) описали способность моносиалоганглиозида G_{M1}, сульфата галактоцереброзида и фосфатидилинозитола увеличивать время полужизни липосом в крови. Эти результаты подробно изложили Gabizon *et al.* (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, (1988), 85: 6949). В патенте США № 4837028 и WO 88/04924, оба из которых принадлежат Allen *et al.*, раскрыты липосомы, содержащие (1) сфингомиелин и (2) ганглиозид G_{M1} или сложный эфир сульфата галактоцереброзида. В патенте США № 5543152 (Webb *et al.*) раскрыты липосомы, содержащие сфингомиелин. Липосомы, содержащие 1,2-sn-димиристоилфосфатидилхолин, раскрыты в WO 97/13499 (Lim *et al*).

В одном варианте осуществления применяют катионные липосомы. Преимущество катионных липосом заключается в том, что они способны сливаться с клеточной мембраной. Некатионные липосомы, хотя и не могут настолько же эффективно сливаться с плазматической мембраной, поглощаются макрофагами in vivo, и их можно использовать для доставки средств для RNAi в макрофаги.

Дополнительный преимущества липосом включают следующие: липосомы, полученные из натуральных фосфолипидов, являются биосовместимыми и биодеградируемыми; липосомы могут вмещать широкий диапазон водо- и липидорастворимых лекарственных средств; липосомы могут защищать инкапсулированные средства для RNAi в своих внутренних компартментах от метаболизма и разрушения (Rosoff в «Pharmaceutical Dosage Forms», Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245). Важными факторами, которые необходимо учитывать при получении липосомных составов, являются поверхностный заряд липида, размер везикулы и водный объем липосом.

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

кислотой с образованием комплексов липид-нуклеиновая кислота, которые способны сливаться с отрицательно заряженными липидами клеточных мембран клеток культуры тканей, что приводит к доставке средства для RNAi (см., например, Felgner, P. L. *et al.*, (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 8: 7413-7417 и патент США № 4897355 касательно описания DOTMA и его применения с ДНК).

Аналог DOTMA, 1,2-бис(олеоилокси)-3-(триметиламмоний)пропан (DOTAP), можно применять в комбинации с фосфолипидом для получения везикул, образующих комплекс с ДНК. Lipofectin™ (Bethesda Research Laboratories, Гейтерсберг, Мэриленд, США) представляет собой эффективное средство для доставки высокоанионных нуклеиновых кислот в живые клетки культуры тканей, которое предусматривает положительно заряженные DOTMA-липосомы, которые самопроизвольно взаимодействуют с отрицательно заряженными полинуклеотидами с образованием комплексов. Суммарный заряд полученных комплексов также является положительным, если используют достаточное количество липосом с положительным зарядом. Положительно заряженные комплексы, полученные таким способом, самопроизвольно прикрепляются к отрицательно заряженным клеточным поверхностям, сливаются с плазматической мембраной и эффективно доставляют функциональные нуклеиновые кислоты, например, в клетки культуры тканей. Другой коммерчески доступный катионный липид, 1,2-бис(олеоилокси)-3,3-(триметиламмоний)пропан («DOTAP») (Boehringer Mannheim, Индианаполис, Индиана, США), отличается от DOTMA тем, что олеоиловые фрагменты связаны сложноэфирными, а не простыми эфирными связями.

Другие описанные соединения катионного липида включают соединения, которые были конъюгированы с различными фрагментами, включая, например, карбоксиспермин, который был конъюгирован с одним из двух типов липидов и включает такие соединения, как 5-карбоксиспермилглициндиоктаолеоиламид («DOGS») (Transfectam™, Promega, Мэдисон, штат Висконсин, США) и дипальмитоилфосфатидилэтаноламина 5-карбоксиспермиламид («DPPES») (см., например, патент США № 5171678).

Другой конъюгат катионного липида предусматривает дериватизацию липида с помощью холестерина («DC-Chol»), при этом он был составлен в виде липосом в комбинации с DOPE (см. Gao, X. and Huang, L., (1991) *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179: 280). Как

сообщалось, липополилизин, полученный путем конъюгации полилизина с DOPE, является эффективным для трансфекции в присутствии сыворотки крови (Zhou, X. et al., (1991) *Biochim. Biophys. Acta* 1065: 8). Считается, что у определенных линий клеток такие липосомы, содержащие конъюгированные катионные липиды, проявляют более низкую токсичность и обеспечивают более эффективную трансфекцию, чем композиции, содержащие DOTMA. Другие коммерчески доступные продукты, содержащие катионные липиды, включают DMRIE и DMRIE-HP (Vical, Ла-Хойя, Калифорния, США) и Lipofectamine (DOSPA) (Life Technology, Inc., Гейтерсберг, Мэриленд, США). Другие катионные липиды, подходящие для доставки олигонуклеотидов, описаны в WO 98/39359 и WO 96/37194.

Липосомные составы особенно подходят для местного введения, при этом липосомы обладают некоторыми преимуществами по сравнению с другими составами. Такие преимущества включают сниженные побочные эффекты, связанные с высоким системным всасыванием введенного лекарственного средства, повышенное накопление введенного лекарственного средства в требуемой мишени и возможность введения средства для RNAi в кожу. В некоторых вариантах осуществления липосомы применяют для доставки средства для RNAi в клетки эпидермиса, а также для улучшения проникновения средства для RNAi в дермальные ткани, например в кожу. Например, липосомы можно применять местно. Была документально зафиксирована местная доставка в кожу лекарственных средств, составленных в виде липосом (см., например, Weiner *et al.*, (1992) *Journal of Drug Targeting*, vol. 2,405-410 и du Plessis *et al.*, (1992) *Antiviral Research*, 18: 259-265; Mannino, R. J. and Fould-Fogerite, S., (1998) *Biotechniques* 6: 682-690; Itani, T. *et al.*, (1987) *Gene* 56: 267-276; Nicolau, C. *et al.* (1987) *Meth. Enzymol.* 149: 157-176; Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. (1983) *Meth. Enzymol.* 101: 512-527; Wang, C. Y. and Huang, L., (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 7851-7855).

Также исследовали неионогенные липосомные системы для определения их применимости в доставке лекарственных средств в кожу, в частности системы, содержащие неионогенное поверхностно-активное вещество и холестерин. Для доставки лекарственного средства в дерму кожи мышей использовали неионогенные липосомные составы, содержащие Novasome I (глицерилдилаурат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир) и

Novasome II (глицерилдистеарат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир). Такие составы, содержащие средство для RNAi, применимы для лечения дерматологического нарушения.

Липосомам, которые включают средства для RNAi, можно придавать способность к сильной деформации. Такая способность к деформации может позволить липосомам проникать через пору, которая меньше среднего радиуса липосомы. Например, трансферсомы (обладающие способностью к сильной деформации липидные агрегаты, которые являются привлекательными кандидатами в качестве средств доставки лекарственных средств) представляют собой разновидность обладающих способностью к деформации липосом. Трансферосомы могут быть описаны как липидные капли, которые обладают способностью r настолько сильной деформации, что они легко могут проникать через поры, которые меньше мелкой капли. Трансферосомы могут приспосабливаться к окружающей среде, в которой они используются, например, они являются самооптимизирующимися (приспосабливаются к форме пор в коже), самовосстанавливающимися, зачастую достигают своих мишеней без разделения на фрагменты и часто могут быть самозагружающимися. Трансферосомы можно получать путем добавления активаторов поверхностной границы, обычно поверхностно-активных веществ, в стандартную липосомную композицию. Трансферосомы применялись для доставки сывороточного альбумина в кожу. Как было показано, опосредованная трансферосомами доставка сывороточного альбумина была такой же эффективной, как подкожная инъекция раствора, содержащего сывороточный альбумин. Трансферосомы, которые включают средство для RNAi, можно доставлять, например, подкожно путем инъекции для доставки средства для RNAi к кератиноцитам в коже. Для того, чтобы пройти сквозь неповрежденную кожу млекопитающего, липидные везикулы должны проникнуть через ряд мелких пор, каждая из которых имеет диаметр менее 50 нм, под воздействием подходящего трансдермального градиента. Кроме того, благодаря свойствам липидов, такие трансферосомы могут быть самооптимизирующимися (приспосабливаться к форме пор, например, в коже), самовосстанавливающимися и зачастую могут достигать свои мишени без разделения на фрагменты, и часто могут быть самозагружающимися.

Другие составы, пригодные в настоящем изобретении, описаны в предварительных заявках США с порядковыми №№ 61/018616, поданной 2 января 2008 г.; 61/018611, поданной 2 января 2008 г.; 61/039748, поданной 26 марта 2008 г.; 61/047087, поданной 22 апреля 2008 г., и 61/051528, поданной 8 мая 2008 г. В заявке согласно PCT с № PCT/US2007/080331, поданной 3 октября 2007 г., также описаны составы, применимые в настоящем изобретении.

Поверхностно-активные вещества находят широкое применение в составах, таких как составы, описанные в данном документе, в частности, в эмульсиях (в том числе микроэмульсиях) и липосомах. Наиболее распространенным способом классифицирования и ранжирования свойств многих различных типов поверхностно-активных веществ, как природных, так и синтетических, является применение гидрофильно-липофильного баланса (HLB). Для наиболее эффективного распределения по категориям различных поверхностно-активных веществ, применяемых в составах, используется природа гидрофильной группы (также известной как «головка») (Rieger, в Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Если молекула поверхностно-активного вещества не ионизируется, его классифицируют как неионогенное поверхностно-активное вещество. Неионогенные поверхностно-активные вещества находят широкое применение в фармацевтических и косметических продуктах, и их применяют в широком диапазоне значений pH. Обычно их значения HLB находятся в диапазоне от 2 до приблизительно 18 в зависимости от их структуры. Неионогенные поверхностно-активные вещества включают неионогенные сложные эфиры, такие как сложные эфиры этиленгликоля, сложные эфиры пропиленгликоля, сложные глицериловые эфиры, сложные полиглицериловые эфиры, сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры сахарозы и этоксилированные сложные эфиры. Неионогенные алканоамиды и простые эфиры, такие как этоксилаты жирных спиртов, пропоксилированные спирты и этоксилированные/пропоксилированные блок-сополимеры, также включены в данный класс. Полиоксиэтиленовые поверхностно-активные вещества являются наиболее распространенными представителями класса неионогенных поверхностно-активных веществ.

Если молекула поверхностно-активного вещества несет отрицательный заряд при растворении или диспергировании в воде, то поверхностно-активное вещество классифицируют как анионное. Анионные поверхностно-активные вещества включают карбоксилаты, такие как омыляющие вещества, ациллактилаты, ациламиды аминокислот, сложные эфиры серной кислоты, такие как алкилсульфаты и этоксилированные алкилсульфаты, сульфонаты, такие как алкилбензолсульфонаты, ацилизетионаты, ацилтауураты, и сульфосукцинаты, и фосфаты. Наиболее важными представителями класса анионных поверхностно-активных веществ являются алкилсульфаты и омыляющие вещества.

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

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

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

Для применения в способах по настоящему изобретению средство для RNAi может также обеспечиваться в виде мицеллярных составов. «Мицеллы» в данном документе определены как конкретный тип молекулярного ансамбля, в котором амфипатические молекулы расположены в виде сферической структуры, так что все гидрофобные части молекул направлены вовнутрь, оставляя гидрофильные части в контакте с окружающей водной фазой. Противоположное расположение наблюдается, если окружающая среда является гидрофобной.

Смешанный мицеллярный состав, подходящий для доставки через трансдермальные мембраны, может быть получен путем смешивания водного раствора композиции на основе siRNA, C_8-C_{22}алкилсульфата щелочного металла и мицеллообразующих соединений. Иллюстративные мицеллообразующие соединения включают лецитин, гиалуроновую кислоту, фармацевтически приемлемые соли гиалуроновой кислоты, гликолевую кислоту, молочную кислоту, экстракт ромашки, экстракт огурца, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, моноолеин, моноолеаты, монолаураты, масло бурачника, масло первоцвета вечернего, ментол, тригидроксиоксохоланил-глицин и его фармацевтически приемлемые соли, глицерин, полиглицерин, лизин, полилизин, триолеин, простые эфиры полиоксиэтилена и их аналоги, простые полидоканол-алкильные эфиры и их аналоги, хенодезоксихолат, дезоксихолат и их смеси. Мицеллообразующие соединения можно добавлять одновременно или после добавления алкилсульфата щелочного металла. Смешанные мицеллы будут образовываться практически при любом типе смешивания ингредиентов, но для получения мицелл меньшего размера требуется интенсивное перемешивание.

В одном способе получают первую мицеллярную композицию, которая содержит композицию на основе siRNA и по меньшей мере алкилсульфат щелочного металла. Первую мицеллярную композицию затем смешивают по меньшей мере с тремя мицеллообразующими соединениями с образованием смешанной мицеллярной композиции. В другом способе мицеллярную композицию получают путем смешивания композиции на основе siRNA, алкилсульфата щелочного металла и по меньшей мере одного из мицеллообразующих соединений с последующим добавлением оставшихся мицеллообразующих соединений при интенсивном перемешивании.

Фенол или м-крезол можно добавлять к смешанной мицеллярной композиции для стабилизации состава и защиты от роста бактерий. В качестве альтернативы фенол или м-крезол можно добавлять с мицеллообразующими ингредиентами. Изотоническое средство, такое как глицерин, также можно добавлять после образования смешанной мицеллярной композиции.

Для доставки мицеллярного состава в виде распыляемого раствора состав можно поместить в аэрозольный распылитель и распылитель зарядить газом-вытеснителем. Газ-

вытеснитель, который пребывает под давлением, находится в жидкой форме в распылителе. Соотношения ингредиентов корректируют так, что водная фаза и фаза газа-вытеснителя становятся единым целым, т. е. присутствует одна фаза. Если присутствуют две фазы, то необходимо встряхнуть распылитель перед распылением порции содержимого, например, через дозирующий клапан. Распыляемая доза фармацевтического средства вытесняется из дозирующего клапана в виде мелкодисперсного распыляемого раствора.

Газы-вытеснители могут включать водородсодержащие хлорфторуглероды, водородсодержащие фторуглероды, простой диметиловый эфир и простой диэтиловый эфир. В определенных вариантах осуществления можно применять HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан).

Специфические концентрации необходимых ингредиентов могут быть определены путем проведения относительно простых экспериментов. Для всасывания через ротовую полость часто требуется увеличить, например по меньшей мере удвоить или утроить, дозу для применения посредством инъекции или введения через желудочно-кишечный тракт.

Липидные частицы

Средства для RNAi, например dsRNA, по настоящему изобретению могут быть полностью инкапсулированы в липидном составе, например, в LNP или другой частице нуклеиновая кислота-липид.

Используемый в данном документе термин «LNP» относится к стабильной частице нуклеиновая кислота-липид. Как правило, LNP содержат катионный липид, некатионный липид и липид, который предотвращает агрегацию частиц (например, конъюгат PEG-липид). LNP исключительно применимы в случае системных путей введения, поскольку они характеризуются длительным временем жизни в кровотоке после внутривенной (i.v.) инъекции и накапливаются в дистальных местах (например, местах, физически отделенных от мета введения). LNP включают «pSPLP», которая включает инкапсулированный комплекс конденсирующее средство-нуклеиновая кислота, который изложен в WO 00/03683. Как правило, средний диаметр частиц по настоящему

изобретению составляет от приблизительно 50 нм до приблизительно 150 нм, чаще от приблизительно 60 нм до приблизительно 130 нм, чаще от приблизительно 70 нм до приблизительно 110 нм, наиболее часто от приблизительно 70 нм до приблизительно 90 нм, и они являются практически нетоксичными. Кроме того, нуклеиновые кислоты, когда присутствуют в частицах нуклеиновой кислоты-липида по настоящему изобретению, устойчивы в водном растворе к разрушению нуклеазой. Частицы нуклеиновая кислота-липид и способ их получения раскрыты, например, в патентах США №№ 5976567; 5981501; 6534484; 6586410; 6815432; публикации патента США № 2010/0324120 и WO 96/40964.

В одном варианте осуществления соотношение липида и лекарственного средства (массовое соотношение) (например, соотношение липида и dsRNA) будет находиться в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 25:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 или от приблизительно 6:1 до приблизительно 9:1. Диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным выше диапазонам, также рассматриваются как часть настоящего изобретения.

В уровне техники были описаны определенные составы специфических LNP для доставки средств для RNAi, включая, например, составы «LNP01», описанные, например, в WO 2008/042973, которая настоящим включена посредством ссылки.

Дополнительные иллюстративные составы на основе липида-dsRNA определены в таблице ниже.

	Ионизируемый/катионный липид	**Катионный липид/некатионный липид/холестерин/конъюгат PEG-липид Соотношение липид:siRNA**
SNALP-1	1,2-Дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/холестерин/PEG-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) Липид: siRNA ~ 7: 1

2-XTC	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DPPC/холестерин/PEG-cDMA 57,1/7,1/34,4/1,4 Липид: siRNA ~ 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: siRNA ~ 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: siRNA ~ 11: 1
LNP07	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5 Липид: siRNA ~ 6: 1
LNP08	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5 Липид: siRNA ~ 11: 1
LNP09	2,2-Дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (XTC)	XTC/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид: siRNA 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: siRNA 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: siRNA 10: 1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(Бис(2-гидроксидодецил)амино)этил)(2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этилазандиил)дидодекан-2-ол (Tech G1)	Tech G1/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид: siRNA 10: 1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид: siRNA: 33: 1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/холестерин/PEG-DMG 40/15/40/5 Липид: siRNA: 11: 1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/холестерин/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4,5/0,5 Липид: siRNA: 11: 1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид: siRNA: 7: 1

LNP17	MC3	MC3/DSPC/холестерин/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид: siRNA: 10: 1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Липид: siRNA: 12: 1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/35/5 Липид: siRNA: 8: 1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/холестерин/PEG-DPG 50/10/38,5/1,5 Липид: siRNA: 10: 1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/холестерин/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид: siRNA: 7: 1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/холестерин/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Липид: siRNA: 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-димиристоилоксипропиламин (PEG со средней молекулярной массой 2000)

Составы, содержащие SNALP (1,2-дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA)), описаны в WO 2009/127060, которая включена настоящим посредством ссылки.

Составы, содержащие XTC, описаны в WO 2010/088537, полное содержание которой настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

Составы, содержащие MC3, описаны, например, в публикации патента США № 2010/0324120, полное содержание которой настоящим включено посредством ссылки.

Составы, содержащие ALNY-100, описаны в WO 2010/054406, полное содержание которой настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

Составы, содержащие C12-200, описаны в WO 2010/129709, полное содержание которой настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

Композиции и составы для перорального введения включают порошки или гранулы, микрочастицы, наночастицы, суспензии или растворы в воде или неводных средах, капсулы, желатиновые капсулы, пакетики-саше, таблетки или минитаблетки. Могут быть желательны загустители, ароматизирующие вещества, разбавители, эмульгаторы, диспергирующие средства или связующие вещества. В некоторых вариантах осуществления составы для перорального введения являются составами, в которых dsRNA, представленные в настоящем изобретении, вводят в сочетании с одним или более веществами, способствующими проникновению, поверхностно-активными вещества и хелаторами. Подходящие поверхностно-активные вещества включают жирные кислоты или их сложные эфиры или соли, желчные кислоты или их соли. Подходящие желчные кислоты/соли желчных кислот включают хенодезоксихолевую кислоту (CDCA) и урсодезоксихенодезоксихолевую кислоту (UDCA), холевую кислоту, дегидрохолевую кислоту, дезоксихолевую кислоту, глюкохолевую кислоту, гликохолевую кислоту, гликодезоксихолевую кислоту, таурохолевую кислоту, тауродезоксихолевую кислоту, тауро-24,25-дигидро-фузидат 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, ацилкарнитин, ацилхолин или моноглицерид, диглицерид или их фармацевтически приемлемую соль (например, натриевую). В некоторых вариантах осуществления используют комбинации веществ, способствующих проникновению, например, жирные кислоты/соли жирных кислот в комбинации с желчными кислотами/солями желчных кислот. Одной иллюстративной комбинацией

является натриевая соль лауриновой кислоты, каприновая кислота и UDCA. Дополнительные вещества, способствующие проникновению, включают полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, полиоксиэтилен-20-цетиловый эфир. dsRNA, представленные в настоящем изобретении, можно доставлять перорально, в форме гранул, включая высушенные распылением частицы, или в составе комплексов для образования микро- или наночастиц. Комплексообразующие средства для dsRNA включают полиаминокислоты; полиимины; полиакрилаты; полиалкилакрилаты, полиоксэтаны, полиалкилцианоакрилаты; катионизированные виды желатина, альбумины, виды крахмала, акрилаты, полиэтиленгликоли (PEG) и виды крахмала; полиалкилцианоакрилаты; DEAE-дериватизированные полиимины, поллуланы, виды целлюлозы и виды крахмала. Подходящие комплексообразующие средства включают хитозан, N-триметилхитозан, поли-L-лизин, полигистидин, полиорнитин, полиспермины, протамин, поливинилпиридин, политиодиэтиламинометилэтилен (PTDAE), полиаминостирол (например, п-амино), поли(метилцианоакрилат), поли(этилцианоакрилат), поли(бутилцианоакрилат), поли(изобутилцианоакрилат), поли(изогексилцианоакрилат), DEAE-метакрилат, DEAE-гексилакрилат, DEAE-акриламид, DEAE-альбумин и DEAE-декстран, полиметилакрилат, полигексилакрилат, поли(D,L-молочную кислоту), сополимер DL-молочной и гликолевой кислот (PLGA), альгинат и полиэтиленгликоль (PEG). Составы на основе dsRNA для перорального введения и их получение подробно описаны в патенте США № 6887906, U.S. 2003/0027780 и патенте США № 6747014, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

Композиции и составы для парентерального, интрапаренхиматозного (в головной мозг), интратекального, интравентрикулярного или внутрипеченочного введения могут включать стерильные водные растворы, которые также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки, такие как без ограничения вещества, способствующие проникновению, соединения-носители и другие фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные вещества.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают без ограничения растворы, эмульсии и составы, содержащие липосомы. Такие композиции могут быть получены из различных компонентов, которые включают без ограничения предварительно

полученные жидкости, самоэмульгирующиеся твердые вещества и самоэмульгирующиеся полутвердые вещества. При лечении ассоциированных с APP заболеваний и нарушений особенно предпочтительными являются составы, которые нацеливаются на головной мозг.

Фармацевтические составы по настоящему изобретению, которые в целях удобства могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы, можно получать в соответствии со стандартными методиками, хорошо известными в фармацевтической промышленности. Такие методики включают стадию объединения активных ингредиентов с фармацевтическим(-ими) носителем(-ями) или вспомогательным(-ыми) веществом(-ами). Обычно составы получают путем равномерного и тщательного объединения активных ингредиентов с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или обоими, а затем при необходимости придания продукту формы.

Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены в виде любой из множества возможных лекарственных форм, таких как без ограничения таблетки, капсулы, желатиновые капсулы, жидкие сиропы, мягкие гели, суппозитории и клизмы. Композиции по настоящему изобретению также могут быть составлены в виде суспензий в водных, неводных или смешанных средах. Водные суспензии дополнительно могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, в том числе, например, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, сорбит или декстран. Суспензия также может содержать стабилизаторы.

Дополнительные составы

i. Эмульсии

Композиции по настоящему изобретению могут быть получены и составлены в виде эмульсий. Эмульсии, как правило, представляют собой гетерогенные системы из одной жидкости, диспергированной в другой в форме капель, диаметр которых обычно превышает 0,1 мкм (см. например, Ansel's Pharmaceutical Dosage 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, in 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). Зачастую эмульсии представляют собой двухфазные системы, содержащие две несмешивающиеся жидкие фазы, тщательно перемешанные и диспергированные одна в другой. В целом эмульсии могут представлять собой эмульсии по типу либо «вода в масле» («w/o»), либо «масло в воде» («o/w»). Если водная фаза является тонкоизмельченной в общем объеме масляной фазы и диспергированной в ней в виде мельчайших капель, полученную композицию называют эмульсией по типу «вода в масле» («w/o»). В качестве альтернативы, если масляная фаза является тонкоизмельченной в общем объеме водной фазы и диспергированной в ней в виде мельчайших капель, полученную композицию называют эмульсией по типу «масло в воде» («o/w»). Эмульсии могут содержать дополнительные компоненты помимо диспергированных фаз и активного лекарственного средства, которое может присутствовать в виде раствора в водной фазе, масляной фазе либо само по себе в качестве отдельной фазы. При необходимости в эмульсиях также могут присутствовать фармацевтические вспомогательные вещества, такие как эмульгаторы, стабилизаторы, красители и антиоксиданты. Фармацевтические эмульсии также могут представлять собой множественные эмульсии, которые состоят из более чем двух фаз, как, например, в случае эмульсий по типу «масло-в-воде-в-масле» («o/w/o») и «вода-в-масле-в-воде» («w/o/w»). Такие сложные составы зачастую обеспечивают определенные преимущества, которые не обеспечивают простые двухкомпонентные эмульсии. Множественные эмульсии, в которых отдельные масляные капли эмульсии по типу «o/w» заключают маленькие водные капли, составляют эмульсию по типу «w/o/w». Аналогичным образом, система масляных капель, заключенная в сферических частицах воды, стабилизированных в масляной диспергирующей фазе, обеспечивает эмульсию по типу «o/w/o».

Эмульсии характеризуются малой термодинамической стабильностью или ее отсутствием. Зачастую диспергированная или дисперсная фаза эмульсии хорошо диспергирована в дисперсионной или диспергирующей фазе и поддерживается в такой форме за счет эмульгаторов или вязкости состава. Любая из фаз эмульсии может быть полутвердой или

твердой, как и в случае подобных эмульсии мазевых основ и кремов. Другие способы стабилизации эмульсий охватывают применение эмульгаторов, которые могут быть включены в любую фазу эмульсии. Эмульгаторы в целом могут быть разделены на четыре категории: синтетические поверхностно-активные вещества, встречающиеся в природе эмульгаторы, абсорбирующие основы и тонкодисперные 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 средства, нашли широкое применение в составе эмульсий, и они 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). Как правило, поверхностно-активные вещества являются амфифильными веществами и содержат гидрофильную и гидрофобную часть. Соотношение гидрофильности и гидрофобности поверхностно-активного вещества было названо гидрофильно-липофильным балансом (HLB), и он является ценным инструментом для классификации и выбора поверхностно-активных веществ при получении составов. Поверхностно-активные вещества могут быть разделены на различные классы, исходя из природы гидрофильной группы: неионогенные, 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).

Встречающиеся в природе эмульгаторы, используемые в эмульсионных составах, включают ланолин, пчелиный воск, фосфатиды, лецитин и гуммиарабик. Абсорбирующие основы, такие как безводный ланолин и гидрофильный вазелин, обладают гидрофильными

свойствами, так что они могут впитывать воду с образованием эмульсий по типу «w/o», сохраняя при этом свою полутвердую консистенцию. Тонкоизмельченные твердые вещества также применялись в качестве подходящих эмульгаторов, в особенности в комбинации с поверхностно-активными веществами и в вязких препаратах. Они включают полярные неорганические твердые вещества, такие как гидроксиды тяжелых металлов, ненабухающие глины, такие как бентонит, аттапульгит, гекторит, каолин, монтмориллонит, коллоидный силикат алюминия и коллоидный алюмосиликат магния, пигменты и неполярные твердые вещества, такие как углерод или тристеарат глицерина.

В эмульсионные составы также включают множество неэмульгирующих материалов, и они обуславливают определенные свойства эмульсий. Они включают 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 смолы и синтетические полимеры, такие как полисахариды (например, гуммиарабик, агар, альгиновую кислоту, каррагинан, гуаровую камедь, камедь карайи и трагакант), производные целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлозу и карбоксипропилцеллюлозу) и синтетические полимеры (например, карбомеры, простые эфиры целлюлозы и карбоксивиниловые полимеры). Они диспергируются или набухают в воде с образованием коллоидных растворов, которые стабилизируют эмульсии путем образования прочных межфазных пленок вокруг капель диспергированной фазы и путем повышения вязкости дисперсионной фазы.

Поскольку эмульсии зачастую содержат целый ряд ингредиентов, таких как углеводы, белки, стеролы и фосфатиды, которые благоприятны для поддержания роста микроорганизмов, то такие составы часто включают консерванты. Широко используемые консерванты, включенные в эмульсионные составы, включают метилпарабен, пропилпарабен, соли четвертичного аммония, бензалкония хлорид, сложные эфиры п-гидроксибензойной кислоты и борную кислоту. Для предупреждения ухудшения качества

состава в эмульсионные составы также обычно добавляют антиоксиданты. Используемые антиоксиданты могут быть акцепторами свободных радикалов, как например: токоферолы, алкилгаллаты, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, или восстановителями, такими как аскорбиновая кислота и метабисульфит натрия, а также синергистами антиоксидантов, такими как лимонная кислота, винная кислота и лецитин.

Применение эмульсионных составов посредством дерматологического, перорального и парентерального путей и способы их получения 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 пероральной доставки используются очень широко из-за легкости составления, а также с позиции эффективности при всасывании и биодоступности (см., например, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms и Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., и Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger и Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Idson в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger и Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199). Слабительные средства на основе минеральных масел, жирорастворимые витамины и питательные препараты с высоким содержанием жира находятся в числе материалов, которые обычно вводят перорально в виде эмульсий по типу «o/w».

ii. Микроэмульсии

В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиции на основе средств для RNAi и нуклеиновых кислот составлены в виде микроэмульсий. Микроэмульсия может быть определена как система из воды, масла и амфифильного вещества, которая является единым оптически изотропным и термодинамически стабильным жидким раствором (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

являются системами, которые получают вначале путем диспергирования масла в водном растворе поверхностно-активного вещества, а затем добавления достаточного количества четвертого компонента, обычно спирта со средней длиной цепи, с получением прозрачной системы. Таким образом, микроэмульсии также были описаны как термодинамически стабильные, изотропно прозрачные дисперсии из двух несмешиваемых жидкостей, которые стабилизированы за счет межфазных пленок поверхностно-активных молекул (Leung and Shah, в Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215). Микроэмульсии обычно получают путем объединения от трех до пяти компонентов, которые включают масло, воду, поверхностно-активное вещество, вторичное поверхностно-активное вещество и электролит. Является ли микроэмульсия эмульсией по типу "вода в масле" (w/o) или по типу "масло в воде" (o/w), зависит от свойств используемого масла и поверхностно-активного вещества и от структуры и геометрической упаковки полярных головок и углеводородных хвостов молекул поверхностно-активного вещества (Schott, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

Активно изучался феноменологический подход с использованием фазовых диаграмм, и с его помощью специалистами в данной области были получены обширные данные 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). Преимущество микроэмульсий по сравнению с традиционными эмульсиями состоит в солюбилизации нерастворимых в воде лекарственных средств в составе из термодинамически стабильных капель, которые образуются самопроизвольно.

Поверхностно-активные вещества, используемые в получении микроэмульсий, включают без ограничения ионогенные поверхностно-активные вещества, неионогенные поверхностно-активные вещества, Brij 96, полиоксиэтиленолеиловые эфиры, сложные эфиры жирных кислот и полиглицерина, тетраглицеринмонолаурат (ML310),

тетраглицеринмоноолеат (MO310), гексаглицеринмоноолеат (PO310), гексаглицеринпентаолеат (PO500), декаглицеринмонокапрат (MCA750), декаглицеринмоноолеат (MO750), декаглицеринсеквиолеат (SO750), декаглицериндекаолеат (DAO750) отдельно или в комбинации с вторичными поверхностно-активными веществами. Вторичное 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 вследствие этого создания неупорядоченной пленки из-за пустого пространства, образующегося между молекулами поверхностно-активного вещества. Однако микроэмульсии могут быть получены без применения вторичных поверхностно-активных веществ, и из уровня техники известны самоэмульгирующиеся микроэмульсионные системы без спирта. Водной фазой, как правило, без ограничения может быть вода, водный раствор лекарственного средства, глицерин, PEG300, PEG400, полиглицерины, пропиленгликоли и производные этиленгликоля. Масляная фаза может включать без ограничения такие материалы, как Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, сложные эфиры жирных кислот, среднецепочечные (C8-C12)моно-, ди- и триглицериды, сложные полиоксиэтилированные эфиры жирных кислот и глицерина, жирные спирты, полигликолизированные глицериды, насыщенные полигликолизированные C8-C10глицериды, растительные масла и силиконовое масло.

Микроэмульсии представляют особый интерес с точки зрения солюбилизации лекарственного средства и повышенного всасывания лекарственных средств. Липидные микроэмульсии (как по типу «o/w», так и по типу «w/o») были предложены для увеличения пероральной биодоступности лекарственных средств, включая пептиды (см., например, патенты США №№ 6191105; 7063860; 7070802; 7157099; Constantinides *et al.*, Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205). Микроэмульсии обеспечивают преимущества в виде улучшенной солюбилизации лекарственного средства, защиты лекарственного средства от ферментативного гидролиза, возможного увеличения всасывания лекарственного средства за счет индуцированных поверхностно-активным веществом изменений текучести и проницаемости мембран, легкости получения, легкости перорального введения по сравнению с твердыми лекарственными формами, улучшенной клинической

эффективности и пониженной токсичности (см., например, патент США №№ 6191105; 7063860; 7070802; 7157099; Constantinides *et al.*, Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385; Ho *et al.*, J. Pharm. Sci., 1996, 85, 138-143). Зачастую микроэмульсии могут образовываться самопроизвольно, когда их компоненты объединяют при температуре окружающей среды. Это может быть особенно полезным при составлении термолабильных лекарственных средств, пептидов или средств для RNAi. Микроэмульсии также были эффективными в трансдермальной доставке активных компонентов в случаях применения как в косметологии, так и в фармации. Ожидается, что композиции и составы микроэмульсий по настоящему изобретению будут способствовать повышению системного всасывания средств для RNAi и нуклеиновых кислот из желудочно-кишечного тракта, а также улучшать локальный захват средств для RNAi и нуклеиновых кислот клетками.

Микроэмульсии по настоящему изобретению также могут содержать дополнительные компоненты и добавки, такие как сорбитанмоностеарат (Grill 3), лабразол и вещества, способствующие проникновению, для улучшения свойств состава и для повышения всасывания средств для RNAi и нуклеиновых кислот по настоящему изобретению. Вещества, способствующие проникновению, применяемые в микроэмульсиях по настоящему изобретению, можно классифицировать как принадлежащие к одной из пяти основных категорий: поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, соли желчных кислот, хелатирующие средства и нехелатирующие вещества, не являющиеся поверхностно-активными (Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92). Каждый из этих классов обсуждается выше.

iii. Микрочастицы

Средство для RNAi по настоящему изобретению может быть включено в частицу, например микрочастицу. Микрочастицы можно получать путем высушивания распылением, но также можно получать другими способами, в том числе лиофилизацией, выпариванием, сушкой в псевдоожиженном слое, вакуумной сушкой или с помощью комбинации данных методик.

iv. Вещества, способствующие проникновению

В одном варианте осуществления настоящего изобретения для осуществления эффективной доставки нуклеиновых кислот, в частности средств для RNAi, в кожу животных используют разнообразные вещества, способствующие проникновению. Большинство лекарственных средств присутствуют в растворе как в ионизированной, так и в неионизированной формах. Однако обычно только жирорастворимые или липофильные лекарственные средства легко проходят через клеточные мембраны. Было установлено, что даже нелипофильные лекарственные средства могут проходить через клеточные мембраны, если мембрана, через которую необходимо пройти, обработана веществом, способствующим проникновению. В дополнение к содействию диффузии нелипофильных лекарственных средств через клеточные мембраны вещества, способствующие проникновению, также повышают проницаемость для липофильных лекарственных средств.

Вещества, способствующие проникновению, можно классифицировать как принадлежащие к одной из пяти основных категорий, т. е. поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, соли желчных кислот, хелатирующие средства и нехелатриующие вещества, не являющиеся поверхностно-активными (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 вышеуказанных классов веществ, способствующих проникновению, описан более подробно ниже.

Поверхностно-активные вещества (или «поверхностно-активные средства») являются химическими частицами, которые при растворении в водном растворе снижают поверхностное натяжение раствора или межфазное натяжение между водным раствором и другой жидкостью, в результате чего повышается всасывание средств для RNAi через слизистую оболочку. В дополнение к солям желчных кислот и жирным кислотам данные вещества, способствующие проникновению, 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 эмульсии

перфторированных соединений, такие как FC-43. Takahashi *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252).

Различные жирные кислоты и их производные, которые действуют в качестве веществ, способствующих проникновению, 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, глицерил-1-монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарнитины, ацилхолины, их сложные C_{1-20}алкиловые эфиры (например, метиловый, изопропиловый и трет-бутиловый) и их моно- и диглицериды (т. е. олеат, лаурат, капрат, миристат, пальмитат, стеарат, линолеат и т. д.) (см., например, Touitou, E., *et al.* Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; El Hariri *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654).

Физиологическая роль желчи включает содействие диспергированию и всасыванию липидов и жирорастворимых витаминов (см., например, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Chapter 38 в Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman *et al.* Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935). Разные природные соли желчных кислот и их синтетические производные действуют как вещества, способствующие проникновению. Таким образом, термин «соли желчных кислот» включает любые встречающиеся в природе компоненты желчи, а также любые из их синтетических производных. Подходящие соли желчных кислот включают, например, холевую кислоту (или ее фармацевтически приемлемую натриевую соль, холат натрия), дегидрохолевую кислоту (дегидрохолат натрия), дезоксихолевую кислоту (дезоксихолат натрия), глюкохолевую кислоту (глюкохолат натрия), гликохолевую кислоту (гликохолат натрия), гликодезоксихолевую кислоту (гликодезоксихолат натрия), таурохолевую кислоту (таурохолат натрия), тауродезоксихолевую кислоту (тауродезоксихолат натрия), хенодезоксихолевую кислоту (хенодезоксихолат натрия), урсодезоксихолевую кислоту

(UDCA), тауро-24,25-дигидро-фузидат (STDHF) натрия, 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 в: 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 средства, применяемые в сочетании с настоящим изобретением, можно определить как соединения, которые удаляют ионы металла из раствора путем образования комплексов с ними, что приводит к повышению всасывания средств для RNAi через слизистую оболочку. Что касается применения хелатирующих средств в настоящем изобретении в качестве веществ, способствующих проникновению, их дополнительное преимущество состоит том, что они также служат ингибиторами ДНКаз, поскольку для осуществления катализа большинству описанных ДНК-нуклеаз требуется двухвалентный ион металла, и вследствие этого они ингибируются хелатирующими средствами (Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339). Подходящие хелатирующие средства включают в себя без ограничения этилендиаминтетраацетат динатрия (EDTA), лимонную кислоту, салицилаты (например, салицилат, 5-метоксисалицилат и гомовалинат натрия), N-ацилпроизводные коллагена, лаурет-9 и N-аминоацилпроизводные бета-дикетонов (енамины) (см., например, Katdare, A. *et al.*, Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Buur *et al.*, J. Control Rel., 1990, 14, 43-51).

Используемые в данном документе нехелатирующие соединения, способствующие проникновению, которые не являются поверхностно-активными, можно определить как соединения, которые демонстрируют незначительную активность в качестве хелатирующих средств или в качестве поверхностно-активных веществ, но которые, тем не менее, усиливают всасывание средств для RNAi через слизистую оболочку пищеварительного тракта (см., например, Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug

Carrier Systems, 1990, 7, 1-33). Этот класс веществ, способствующих проникновению, включает, например, ненасыщенные цикломочевины, 1-алкил- и 1-алкенилазациклоалканоновые производные (Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92) и нестероидные противовоспалительные средства, такие как диклофенак натрия, индометацин и фенилбутазон (Yamashita *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626).

Средства, которые повышают захват средств для RNAi на клеточном уровне, также можно добавлять в фармацевтические и другие композиции по настоящему изобретению. Например, катионные липиды, такие как липофектин (Junichi *et al*, патент США № 5705188), катионные производные глицерина и поликатионные молекулы, такие как полилизин (WO 97/30731), также, как известно, повышают степень клеточного захвата dsRNA.

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

vi. Вспомогательные вещества

В отличие от соединения-носителя «фармацевтический носитель» или «вспомогательное вещество» представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующее средство или любую другую фармакологически инертную среду для доставки одной или более нуклеиновых кислот в организм животного. Вспомогательное вещество может быть жидким или твердым, и его выбирают с учетом предполагаемого способа введения так, чтобы обеспечить необходимый общий объем, консистенцию и т. д. при объединении с нуклеиновой кислотой и другими компонентами данной фармацевтической композиции. Типичные фармацевтические носители включают без ограничения связывающие средства (например, прежелатинизированный маисовый крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлозу и т. д.); наполнители (например, лактозу и другие сахара, микрокристаллическую целлюлозу, пектин, желатин, сульфат кальция, этилцеллюлозу, полиакрилаты или гидрофосфат кальция и т. д.); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, кремнезем, коллоидный диоксид

кремния, стеариновую кислоту, стеараты металлов, гидрогенизированные растительные масла, кукурузный крахмал, полиэтиленгликоли, бензоат натрия, ацетат натрия и т. д.); разрыхлители (например, крахмал, крахмалгликолят натрия и т. д.) и смачивающие средства (например, лаурилсульфат натрия и т. д).

Фармацевтически приемлемые органические или неорганические вспомогательные вещества, подходящие для введения, отличного от парентерального, которые не взаимодействуют неблагоприятным образом с нуклеиновыми кислотами, также можно применять для составления композиций по настоящему изобретению. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают без ограничения воду, растворы солей, спирты, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и т. п.

Составы для местного введения нуклеиновых кислот могут включать стерильные и нестерильные водные растворы, неводные растворы в обычных растворителях, в таких как спирты, или растворы нуклеиновых кислот в жидких или твердых масляных основах. Растворы также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки. Можно применять фармацевтически приемлемые органические или неорганические вспомогательные вещества, подходящие для введения, отличного от парентерального, которые не взаимодействуют неблагоприятным образом с нуклеиновыми кислотами.

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

vii. Другие компоненты

Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать другие добавочные компоненты, традиционно встречающиеся в фармацевтических композициях, при уровнях применения, установленных в данной области техники. Так, например, композиции могут содержать дополнительные совместимые фармацевтически активные

материалы, такие как например противозудные средства, вяжущие средства, местные анестетики или противовоспалительные средства, или могут содержать дополнительные материалы, применимые при физическом составлении композиций по настоящему изобретению в виде различных лекарственных форм, такие как красители, вкусоароматические средства, консерванты, антиоксиданты, замутнители, загустители и стабилизаторы. Однако такие материалы при добавлении не должны излишне препятствовать проявлению биологической активности компонентов композиций по настоящему изобретению. Составы можно подвергать стерилизации и при необходимости смешивать со вспомогательными средствами, например смазывающими веществами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими средствами, эмульгаторами, солями для воздействия на осмотическое давление, буферами, красящими веществами, ароматизаторами или отдушками и т. п., которые не взаимодействуют неблагоприятным образом с нуклеиновой(-ыми) кислотой(-ами) состава.

Водные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, в том числе, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сорбит или декстран. Суспензия также может содержать стабилизаторы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем изобретении, включают (a) одно или более средств для RNAi и (b) одно или более средств, которые действуют по механизму, отличному от RNAi, и которые применимы в лечении ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания. Примеры таких средств включают без ограничения среди прочего агонисты и активаторы дофамина, в том числе карбидопу-леводопу, леводопу, энтакопон, толкапон, опикапон, прамипексол, ропинирол, апоморфин, ротиготин, селегилин, разагилин, сафинамид, амантадин, истрадефиллин, тригексифенидил, бензтропин, ривастигмин, донепезил, галантамин и мемантин.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких соединений можно определить с помощью стандартных фармацевтических процедур в культурах клеток или на экспериментальных животных, например, для определения LD_{50} (дозы, летальной для 50% популяции) и ED_{50} (дозы, терапевтически эффективной у 50% популяции). Соотношение доз, обуславливающих токсический и терапевтический эффекты, представляет собой

терапевтический индекс и его можно выразить как соотношение LD_{50}/ED_{50}. Предпочтительными являются соединения, которые характеризуются высоким терапевтическим индексом.

Данные, полученные в анализах на культурах клеток и в исследованиях на животных, можно применять при составлении диапазона доз, подходящих для применения у людей. В настоящем изобретении доза композиций, представленных в данном документе, обычно находится в пределах диапазона циркулирующих концентраций, которые включают ED_{50} при малой токсичности или без нее. Доза может варьироваться в пределах данного диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого пути введения. Для любого соединения, применяемого в способах, представленных в настоящем изобретении, терапевтически эффективную дозу можно первоначально установить по результатам анализов на культурах клеток. Дозу можно определять на животных моделях с получением диапазона циркулирующих концентраций в плазме крови для соединения или, при необходимости, полипептидного продукта целевой последовательности (например, для достижения уменьшенной концентрации полипептида), который включает IC_{50} (т. е. концентрацию тестируемого соединения, при которой достигается полумаксимальное ингибирование симптомов), определенную на культуре клеток. Такую информацию можно применять для более точного определения доз, применимых у людей. Уровни в плазме крови можно измерять, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В дополнение к обсуждаемому выше введению средства для RNAi, представленные в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации с другими известными средствами, эффективными в лечении патологических процессов, опосредованных экспрессией нуклеотидных повторов. В любом случае врач, осуществляющий введение, может корректировать количество и временные рамки введения средства для RNAi, исходя из результатов, наблюдаемых при применении стандартных показателей эффективности, известных в данной области техники или описанных в данном документе.

VII. Наборы

В определенных аспектах настоящего изобретения представлены наборы, которые включают подходящий контейнер, содержащий фармацевтический состав на основе соединения siRNA, например соединения двухнитевой siRNA или соединения siRNA (например, предшественник, например более крупное соединение siRNA, которое может быть преобразовано в соединение siRNA, или ДНК, которая кодирует соединение siRNA, например соединение двухнитевой siRNA или соединение siRNA или его предшественник). В определенных вариантах осуществления отдельные компоненты фармацевтического состава могут обеспечиваться в одном контейнере. В качестве альтернативы может потребоваться обеспечение компонентов фармацевтического состава по отдельности в двух или более контейнерах, например, один контейнер для препарата на основе соединения siRNA и по меньшей мере другой контейнер для соединения-носителя. Упаковка набора может иметь множество различных конфигураций, например, один или более контейнеров содержатся в одной коробке. Различные компоненты можно комбинировать, например, в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к набору. Компоненты можно комбинировать в соответствии с описанным в данном документе способом, например, для получения и введения фармацевтической композиции. В набор также может входить устройство для доставки.

VIII. Способы ингибирования экспрессии SNCA

В настоящем изобретении также предусмотрены способы ингибирования экспрессии гена SNCA в клетке. Способы включают приведение клетки в контакт со средством для RNAi, например двухнитевым средством для RNAi, в количестве, эффективном для ингибирования экспрессии SNCA в клетке, за счет чего осуществляется ингибирование экспрессии SNCA в клетке. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения SNCA преимущественно ингибируется в клетках ЦНС (например, головного мозга). В других вариантах осуществления настоящего изобретения SNCA преимущественно ингибируется в печени (например, гепатоцитах). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения SNCA ингибируется в клетках ЦНС (например, головного мозга) и в клетках печени (например, гепатоцитах).

Приведение клетки в контакт с двухнитевым средством для RNAi, например двухнитевым средством для RNAi, можно выполнять *in vitro* или *in vivo*. Приведение клетки в контакт со средством для RNAi *in vivo* включает приведение клетки или группы клеток в организме субъекта, например, субъекта-человека, в контакт со средством для RNAi. Также возможны комбинации способов приведения клетки в контакт *in vitro* и *in vivo*.

Приведение клетки в контакт может быть прямым или опосредованным, как это рассматривалось выше. Более того, приведение клетки в контакт можно выполнять посредством нацеливающего лиганда, включая любой лиганд, описанный в данном документе или известный из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд представляет собой углеводный фрагмент, например лиганд на основе GalNAc, или любой другой лиганд, который направляет средство для RNAi в представляющее интерес место.

Используемый в данном документе термин «ингибирование» используется взаимозаменяемо со «снижением», «сайленсингом», «подавлением», «супрессией» и другими подобными терминами, и предусматривает любой уровень ингибирования. В определенных вариантах осуществления уровень ингибирования, например, у средства для RNAi по настоящему изобретению, можно оценивать в условиях культуры клеток, например, при осуществлении трансфекции клеток в культуре клеток посредством трансфекции, опосредованной Lipofectamine™, при концентрации вблизи клетки, составляющей 10 нМ или меньше, 1 нМ или меньше и т. д. Нокдаун данного средства для RNAi можно определять путем сравнения уровней в клеточной культуре до обработки с уровнями в клеточной культуре после обработки, необязательно также сравнивая с клетками, параллельно обработанными скремблированным средством или другой формой контрольного средства для RNAi. Таким образом, нокдаун в культуре клеток, например, составляющий необязательно 50% или более, можно считать показателем произошедшего «ингибирования» или «снижения», «подавления» или «супрессии» и т. д. Явно предполагается, что оценка уровней целевой мРНК или кодируемого белка (и, следовательно, степени «ингибирования» и т. д., обусловленной средством для RNAi по настоящему изобретению) также может выполняться в системах *in vivo*, подходящих для

средств для RNAi по настоящему изобретению, при надлежащим образом контролируемых условиях, описанных в уровне техники.

Фраза «ингибирование экспрессии гена SNCA» или «ингибирование экспрессии SNCA», используемая в данном документе, включает ингибирование экспрессии любого гена SNCA (такого как, например, ген SNCA мыши, ген SNCA крысы, ген SNCA обезьяны или ген SNCA человека), а также вариантов или мутантных форм гена SNCA, кодирующего белок SNCA. Таким образом, ген SNCA может представлять собой ген SNCA дикого типа, мутантный ген SNCA или трансгенный ген SNCA в контексте клеток, группы клеток или организма, подвергнутых генетической манипуляции.

«Ингибирование экспрессии гена SNCA» включает любой уровень ингибирования гена SNCA, например, по меньшей мере частичную супрессию экспрессии гена SNCA, как, например, ингибирование на по меньшей мере 20%. В определенных вариантах осуществления ингибирование составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, необязательно по меньшей мере 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% или до уровня, который ниже уровня выявления способа анализа.

Экспрессию гена SNCA можно оценивать на основе уровня любой переменной, связанной с экспрессией гена SNCA, например, уровня мРНК SNCA или уровня белка SNCA, или, например, уровня нейровоспаления, например активации микроглии и астроцитов, и отложения SNCA в областях головного мозга, ассоциированных с гибелью нейронов и/или уровнями мРНК/белка SNCA в экзосомах (нейрональных или иных).

Ингибирование можно оценивать по уменьшению абсолютного или относительного уровня одной или более из этих переменных по сравнению с контрольным уровнем. Контрольный уровень может представлять собой любой тип контрольного уровня, который используют в данной области техники, например, уровень в начальный момент времени до введения дозы или уровень, определенный у сходного субъекта, клетки или

образца, не обработанных или обработанных контролем (таким как, например, контроль с введением только буфера или контроль с введением неактивного средства).

В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению экспрессия гена SNCA ингибируется на по меньшей мере 20%, 30%, 40%, необязательно по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% или 95% или до уровня, который ниже уровня выявления в анализе. В определенных вариантах осуществления способы включают клинически значимое ингибирование экспрессии SNCA, например, продемонстрированное с помощью клинически значимого результата после лечения субъекта с помощью средства для снижения уровня экспрессии SNCA.

Ингибирование экспрессии гена SNCA может проявляться как снижение количества мРНК, экспрессируемой первой клеткой или группой клеток (такие клетки могут присутствовать, например, в образце, полученном от субъекта), в которых транскрибируется ген SNCA и которую или которых подвергали обработке (например, посредством приведения клетки или клеток в контакт со средством для RNAi по настоящему изобретению или посредством введения средства для RNAi по настоящему изобретению субъекту, в организме которого присутствуют или присутствовали клетки), за счет чего экспрессия SNCA ингибируется, по сравнению со второй клеткой или группой клеток, практически идентичных первой клетке или группе клеток, но которую или которые не подвергали такой обработке (контрольная(-ые) клетка(-и), которую(-ых) не обрабатывали с помощью средства для RNAi или не обрабатывали с помощью средства для RNAi, нацеленного на представляющий интерес ген). Степень ингибирования можно выразить в виде

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

В других вариантах осуществления ингибирование экспрессии гена SNCA можно оценивать с точки зрения уменьшения параметра, который функционально связан с экспрессией гена SNCA, например экспрессии белка SNCA. Сайленсинг гена SNCA можно определять в любой клетке, которая экспрессирует SNCA либо эндогенно, либо

гетерологично с экспрессионной конструкции, и с помощью любого анализа, известного из уровня техники.

Доказательством ингибирования экспрессии белка SNCA может служить снижение уровня белка SNCA, который экспрессируется клеткой или группой клеток (например, уровня белка, экспрессируемого в образце, полученном от субъекта). Как объяснялось выше в отношении оценки супрессии мРНК, ингибирование уровней экспрессии белка в обработанных клетке или группе клеток можно аналогично выражать как процент от уровня белка в контрольной клетке или группе клеток.

Контрольная клетка или группа клеток, которую можно применять для оценки ингибирования экспрессии гена SNCA, включает клетку или группу клеток, которая еще не была приведена в контакт со средством для RNAi по настоящему изобретению. Например, контрольная клетка или группа клеток могут быть получены от отдельного субъекта (например, субъекта-человека или субъекта-животного) перед проведения лечения субъекта средством для RNAi.

Уровень мРНК SNCA, которая экспрессируется клеткой или группой клеток, можно определять с помощью любого способа оценки экспрессии мРНК, известного из уровня техники. В одном варианте осуществления уровень экспрессии SNCA в образце определяют путем выявления транскрибированного полинуклеотида или его части, например мРНК гена SNCA. РНК можно экстрагировать из клеток с помощью методик экстрагирования РНК, включая, например, экстрагирование с помощью кислого фенола/гуанидинизотиоцианата (RNAzol B; Biogenesis), наборов для получения РНК RNeasy™ (Qiagen®) или PAXgene (PreAnalytix, Швейцария). Типичные форматы анализов, в которых используют гибридизацию рибонуклеиновых кислот, включают ядерные «run-on» анализы, RT-PCR, анализы с защитой от РНКаз, нозерн-блоттинг, гибридизацию *in situ* и микроматричные анализы. Циркулирующую мРНК SNCA можно выявить с помощью способов, описанных в WO2012/177906, полное содержание которой настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии SNCA определяют с использованием зонда на основе нуклеиновой кислоты. Используемый в данном

документе термин «зонд» относится к любой молекуле, которая способна селективно связываться с конкретной нуклеиновой кислотой или белком SNCA, или их фрагментом. Зонды могут быть синтезированы специалистом в данной области техники или получены из соответствующих биологических препаратов. Зонды можно специально разрабатывать так, чтобы они содержали метку. Примеры молекул, которые можно использовать в качестве зондов, включают без ограничения РНК, ДНК, белки, антитела и органические молекулы.

Выделенную мРНК можно использовать в анализах на основе гибридизации или амплификации, которые включают без ограничения Саузерн- или нозерн-блоттинг-анализы, анализы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализы с применением зонда. Один из способов определения уровней мРНК предусматривает приведение выделенной мРНК в контакт с молекулой нуклеиновой кислоты (зондом), которая может гибридизоваться с мРНК SNCA. В одном варианте осуществления мРНК иммобилизуют на твердой поверхности и приводят в контакт с зондом, например, путем разделения выделенной мРНК в агарозном геле и переноса мРНК из геля на мембрану, например, нитроцеллюлозную. В альтернативном варианте осуществления зонд(-ы) иммобилизуют на твердой поверхности и мРНК приводят в контакт с зондом(-ами), например на генном микрочипе Affymetrix®. Специалист в данной области может легко адаптировать известные способы обнаружения мРНК для применения в определении уровня мРНК SNCA.

Альтернативный способ определения уровня экспрессии SNCA в образце предусматривает способ на основе амплификации или обратной транскрипции нуклеиновой кислоты (с получением кДНК), например, из мРНК в образце, например с помощью RT-PCR (экспериментальный вариант осуществления изложен в Mullis, 1987, патент США № 4683202), лигазной цепной реакции (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 189-193), самоподдерживающейся репликации последовательности (Guatelli *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1874-1878), транскрипционно-опосредованной системы амплификации (Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 1173-1177), Q-бета репликазы (Lizardi *et al.* (1988) *Bio/Technology* 6: 1197), репликации по типу «катящегося кольца» (Lizardi *et al.*, патент США № 5854033) или любого другого способа на основе

амплификации нуклеиновой кислоты с последующим выявлением амплифицированных молекул с помощью методик, хорошо известных специалистам в данной области. Такие схемы выявления особенно применимы для выявления молекул нуклеиновой кислоты, если такие молекулы присутствуют в очень малых количествах. В конкретных аспектах настоящего изобретения уровень экспрессии SNCA определяют с помощью количественной флуорогенной RT-PCR (т. е. системы TaqMan™), с помощью люциферазного анализа Dual-Glo® или другого признанного в уровне техники способа измерения экспрессии SNCA или уровня мРНК.

Уровни экспрессии мРНК SNCA можно отслеживать с использованием мембранного блота (такого как используется в гибридизационном анализе, таком как нозерн-, Саузерн-, дот-блоттинг-анализ и т. п.) или микролунок, пробирок для отбора образцов, гелей, гранул или волокон (или любой твердой подложки, содержащей связанные нуклеиновые кислоты). См. патенты США №№ 5770722, 5874219, 5744305, 5677195 и 5445934, которые включены в данный документ посредством ссылки. Определение уровня экспрессии SNCA также может предусматривать использование зондов на основе нуклеиновой кислоты в растворе.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии мРНК оценивают с помощью анализов с разветвленной ДНК (bDNA) или ПЦР в режиме реального времени (qPCR). Применение такого способа ПЦР описано и проиллюстрировано в примерах, представленных в данном документе. Такие способы также можно применять для выявления нуклеиновых кислот SNCA.

Уровень экспрессии белка SNCA можно определить с применением любого способа измерения уровней белка, известного в уровне техники. Такие способы включают, например, электрофорез, капиллярный электрофорез, высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC), тонкослойную хроматографию (TLC), гипердиффузионную хроматографию, реакции преципитации в жидкости или геле, абсорбционную спектроскопию, колориметрические анализы, спектрофотометрические анализы, проточную цитометрию, иммунодиффузию (одиночную или двойную), иммуноэлектрофорез, вестерн-блоттинг, радиоиммунологический анализ (RIA), твердофазные иммуноферментные анализы (ELISA), иммунофлуоресцентные анализы,

электрохемилюминисцентные анализы и т. п. Такие анализы также можно применять для выявления белков, являющихся показателем присутствия или репликации белков SNCA.

В некоторых вариантах осуществления эффективность способов по настоящему изобретению в лечении связанного с SNCA заболевания оценивают по снижению уровня мРНК SNCA (например, при оценке образца CSF в отношении уровней SNCA, при биопсии головного мозга или иным образом).

В некоторых вариантах осуществления эффективность способов по настоящему изобретению в лечении связанного с SNCA заболевания оценивают по снижению уровня мРНК SNCA (например, при оценке образца печени в отношении уровней SNCA, при биопсии или иным образом).

В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению средство для RNAi вводят субъекту, за счет чего средство для RNAi доставляется в специфическое место в организме субъекта. Ингибирование экспрессии SNCA можно оценивать с помощью измерений уровня или изменения уровня мРНК SNCA или белка SNCA в образце, полученном из специфического места в организме субъекта, например клеток ЦНС. В определенных вариантах осуществления способы включают клинически значимое ингибирование экспрессии SNCA, например, продемонстрированное с помощью клинически значимого результата после лечения субъекта с помощью средства для снижения уровня экспрессии SNCA.

Используемые в данном документе термины «выявление» или «определение» уровня аналита следует понимать как означающие выполнение стадий определения в случае присутствия материала, например, белка, РНК. Используемые в данном документе способы выявления или определения включают выявление или определение уровня аналита, который ниже уровня выявления для используемого способа.

IX. Способы лечения или предупреждения ассоциированных с SNCA нейродегенеративных заболеваний

В настоящем изобретении также предусмотрены способы применения средства для RNAi по настоящему изобретению или композиции, содержащей средство для RNAi по

настоящему изобретению, для снижения или ингибирования экспрессии SNCA в клетке. Способы включают приведение клетки в контакт с dsRNA по настоящему изобретению и поддержание жизнедеятельности клетки в течение времени, достаточного для осуществления разрушения мРНК-транскрипта гена SNCA, за счет чего осуществляется ингибирование экспрессии гена SNCA в клетке. Снижение экспрессии гена можно оценить с помощью любых способов, известных в данной области техники. Например, снижение уровня экспрессии SNCA можно определить путем определения уровня экспрессии мРНК SNCA с помощью способов, обычных для среднего специалиста в данной области техники, например, нозерн-блоттинга, qRT-PCR; путем определения уровня белка SNCA с помощью способов, обычных для среднего специалиста в данной области техники, таких как вестерн-блоттинг, иммунологические методики и масс-спектрометрия.

В способах по настоящему изобретению клетку можно приводить в контакт *in vitro* или *in vivo*, т. е. клетка может находиться в организме субъекта.

Клеткой, подходящей для лечения с помощью способов по настоящему изобретению, может быть любая клетка, которая экспрессирует ген SNCA. Клетка, подходящая для применения в способах по настоящему изобретению, может представлять собой клетку млекопитающего, например клетку примата (такую как клетка человека или клетка примата, отличного от человека, например клетку обезьяны или клетку шимпанзе), клетку отличного от примата животного (такую как клетка крысы или клетка мыши). В одном варианте осуществления клетка представляет собой клетку человека, например, клетку ЦНС человека. В одном варианте осуществления клетка представляет собой клетку человека, например клетку печени человека. В одном варианте осуществления клетка представляет собой клетку человека, например клетку ЦНС человека и клетку печени человека.

Экспрессию SNCA ингибируют в клетке на по меньшей мере приблизительно 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, или приблизительно 100%, *т. е.* до уровня, который ниже уровня выявления. В предпочтительных вариантах осуществления экспрессию SNCA ингибируют на по меньшей мере 50%.

Способы *in vivo* по настоящему изобретению могут включать введение субъекту композиции, содержащей средство для RNAi, где средство для RNAi содержит нуклеотидную последовательность, комплементарную по меньшей мере части РНК-транскрипта гена SNCA млекопитающего, подлежащего лечению. Если организм, который подлежит лечению, представляет собой млекопитающее, такое как человек, то композицию можно вводить любым способом, известным в уровне техники, в том числе без ограничения с помощью перорального, внутрибрюшинного или парентерального путей, в том числе с помощью интракраниального (например, интравентрикулярного, интрапаренхиматозного и интратекального), внутривенного, внутримышечного, интравитреального, подкожного, трансдермального, воздушного (аэрозольного), назального, ректального и местного (в том числе буккального и сублингвального) введения. В определенных вариантах осуществления композиции вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В определенных вариантах осуществления композиции вводят путем подкожной инъекции. В определенных вариантах осуществления композиции вводят путем интратекальной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют посредством инъекции депо-препарата. При инъекции депо-препарата средство для RNAi может высвобождаться постоянно в течение длительного периода времени. Таким образом, путем инъекции депо-препарата можно снизить частоту введения доз, необходимых для получения требуемого эффекта, например, требуемого ингибирования экспрессии SNCA или терапевтического или профилактического эффекта. Инъекция депо-препарата также может обеспечивать более устойчивые концентрации в сыворотке крови. Инъекции депо-препарата могут включать подкожные инъекции или внутримышечные инъекции. В предпочтительных вариантах осуществления инъекция депо-препарата представляет собой подкожную инъекцию.

В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют посредством насоса. Насос может быть внешним насосом или насосом, имплантируемым хирургическим путем. В определенных вариантах осуществления насос представляет собой подкожно имплантируемый осмотический насос. В других вариантах осуществления насос представляет собой инфузионный насос. Инфузионный насос можно применять для

интракраниальных, внутривенных, подкожных, артериальных или эпидуральных инфузий. В предпочтительных вариантах осуществления инфузионный насос представляет собой насос для подкожных инфузий. В других вариантах осуществления насос представляет собой насос, имплантируемый хирургическим путем, который доставляет средство для RNAi в ЦНС.

Способ введения можно выбрать, исходя из того, требуется ли местное или системное лечение, и исходя из области, подлежащей лечению. Путь и место введения можно выбирать для усиления нацеливания.

В одном аспекте настоящего изобретения также предусмотрены способы ингибирования экспрессии гена SNCA у млекопитающего. Способы предусматривают введение млекопитающему композиции, содержащей dsRNA, которая нацеливается на ген SNCA в клетке млекопитающего, и поддержание жизнедеятельности млекопитающего в течение времени, достаточного для осуществления разрушения мРНК-транскрипта гена SNCA, за счет чего обеспечивается подавление экспрессии гена SNCA в клетке. Снижение экспрессии гена можно оценивать с помощью любых способов, известных в данной области техники, и с помощью способов, например qRT-PCR, описанных в данном документе. Снижение продуцирования белка можно оценивать с помощью любых способов, известных в данной области техники, и с помощью способов, например ELISA, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления биоптат ЦНС или образец спинномозговой жидкости (CSF) служит в качестве тканевого материала для мониторинга снижения уровня экспрессии гена или белка SNCA (или их заменителя).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы лечения субъекта, нуждающегося в этом. Способы лечения по настоящему изобретению включают введение средства для RNAi по настоящему изобретению субъекту, например субъекту, на которого будет оказывать благоприятное воздействие ингибирование экспрессии SNCA, в терапевтически эффективном количестве средства для RNAi, нацеливающегося на ген SNCA, или фармацевтической композиции, содержащей средство для RNAi, нацеливающееся на ген SNCA.

Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрены способы предупреждения, лечения или приостановки прогрессирования ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания или нарушения, такого как синуклеинопатия, такая как PD, множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви (LBD), истинная вегетативная недостаточность (PAF), болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция боксеров, паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17, болезнь Литико-Бодига, деменция с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиома, ганглиоцитома, менингиоангиоматоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, свинцовая энцефалопатия, туберозный склероз, болезнь Галлервордена-Шпатца, липофусциноз, кортико-базальная дегенерация, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, синдром Дауна, психоз, шизофрения и болезнь Крейтцфельдта-Якоба.

Способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества любого из средств для RNAi, например средств на основе dsRNA, или фармацевтической композиции, предусмотренных в данном документе, за счет чего осуществляется предупреждение, лечение или приостановка прогрессирования ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания или нарушения у субъекта.

Средство для RNAi по настоящему изобретению можно вводить в виде «свободного средства для RNAi». Свободное средство для RNAi вводят при отсутствии фармацевтической композиции. «Голое» средство для RNAi может находиться в подходящем буферном растворе. Буферный раствор может содержать ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат или любую их комбинацию. В одном варианте осуществления буферный раствор представляет собой забуференный фосфатом солевой раствор (PBS). pH и осмолярность буферного раствора, содержащего средство для RNAi, можно корректировать так, чтобы он подходил для введения субъекту.

В качестве альтернативы средство для RNAi по настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтической композиции, такой как липосомный состав с dsRNA.

Субъекты, на которых будет оказывать благоприятное воздействие снижение или ингибирование экспрессии гена SNCA, являются субъектами, имеющими ассоциированное с SNCA нейродегенеративное заболевание.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы применения средства для RNAi или фармацевтической композиции на его основе, например, для лечения субъекта, на которого будет оказывать благоприятное воздействие снижение или ингибирование экспрессии SNCA, например субъекта, имеющего ассоциированное с SNCA нейродегенеративное заболевание, в комбинации с другими фармацевтическими препаратами или другими способами терапии, например, с известными фармацевтическими препаратами или известными способами терапии, такими как, например, применяемые в настоящее время для лечения таких нарушений. Например, в определенных вариантах осуществления средство для RNAi, нацеливающееся на SNCA, например, вводят в комбинации со средством, применимым для лечения ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания, как описано в других разделах данного документа или как иным образом известно из уровня техники. Например, дополнительные средства и способы лечения, подходящие для лечения субъекта, на которого будет оказывать благоприятное воздействие снижение уровня экспрессии SNCA, например субъекта, имеющего ассоциированное с SNCA нейродегенеративное заболевание, могут включать средства, применяемые в настоящее время для лечения симптомов, связанных с SNCA. Средство для RNAi и дополнительные терапевтические средства можно вводить в одно и то же время или в одной и той же комбинации, например, интратекально, или дополнительное терапевтическое средство можно вводить как часть отдельной композиции, или в разные моменты времени, или с помощью другого способа, известного в уровне техники или описанного в данном документе.

Иллюстративные дополнительные терапевтические средства и способы лечения включают среди прочего средства, модулирующие уровень дофамина, например карбидопа-леводопа, леводопа, энтакопон, толкапон, опикапон, прамипексол, ропинирол, апоморфин, ротиготин, селегилин, разагилин, сафинамид, амантадин, истрадефиллин, тригексифенидил, бензтропин, ривастигмин, донепезил, галантамин и мемантин, а также физиотерапию, трудотерапию и логопедическую терапию, программу упражнений,

включающую кардиореспираторные упражнения, упражнения с сопротивлением, упражнения на гибкость, упражнения на походку и равновесие, а также глубокую стимуляцию головного мозга (DBS), включающую имплантацию электрода в целевую область головного мозга.

В одном варианте осуществления способ предусматривает введение композиции, представленной в данном документе, так что экспрессия целевого гена SNCA снижена в течение по меньшей мере одного месяца. В определенных вариантах осуществления экспрессия снижена в течение по меньшей мере 2 месяцев, 3 месяцев или 6 месяцев.

Средства для RNAi, применимые в способах и композициях, представленных в данном документе, необязательно специфически нацеливаются на молекулы РНК (первичные или процессированные) целевого гена SNCA. Можно получать композиции и осуществлять способы ингибирования экспрессии данных генов с использованием средств для RNAi, описанных в данном документе.

Введение dsRNA в соответствии со способами по настоящему изобретению может приводить к снижению тяжести, интенсивности проявлений признаков, симптомов или маркеров таких заболеваний или нарушений у пациента с ассоциированным с SNCA нейродегенеративным заболеванием. Под «снижением» в данном контексте подразумевается статистически или клинически значимое снижение такого уровня. Снижение может составлять, например, по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или приблизительно 100%.

Эффективность лечения или предупреждения заболевания можно оценивать, например, путем измерения прогрессирования заболевания, ремиссии заболевания, тяжести симптомов, уменьшения боли, оценки качества жизни, дозы лекарственного препарата, требуемой для поддержания эффекта лечения, уровня маркера заболевания или любого другого измеряемого параметра, соответствующего указанному заболеванию, лечение которого осуществляют или предупреждение которого предусматривают. Контроль эффективности лечения или предупреждения путем измерения любого из таких параметров или любой комбинации параметров находится в компетенции специалиста в

данной области техники. Например, эффективность лечения ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания можно оценить, например, путем периодического контроля когнитивных функций, обучения или памяти субъекта. Путем сравнения более поздних данных с исходными данными врач получает указание того, является ли лечение эффективным. Контроль эффективности лечения или предупреждения путем измерения любого из таких параметров или любой комбинации параметров находится в компетенции специалиста в данной области техники. Применительно к введению средства для RNAi, нацеливающегося на SNCA, или фармацевтической композиции на его основе, «эффективные в отношении» ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания указывает на то, что введение клинически приемлемым способом приводит к благоприятному эффекту у по меньшей мере статистически значимой доли пациентов, такому как ослабление симптомов, излечение, снижение тяжести заболевания, увеличение продолжительности жизни, улучшение качества жизни или другому эффекту, обычно считающемуся положительным врачами, знакомыми с лечением ассоциированных с SNCA нейродегенеративных заболеваний и подобных случаев.

Лечебный или превентивный эффект является очевидным, когда наблюдается статистически значимое улучшение одного или более параметров патологического состояния, или когда отсутствует ухудшение или развитие симптомов в тех случаях, когда они, наоборот, прогнозировались. В качестве примера показателем эффективного лечения может служить благоприятное изменение измеряемого параметра заболевания на по меньшей мере 10% и необязательно на по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50% или больше. Об эффективности данного лекарственного средства на основе средства для RNAi или состава с таким лекарственным средством можно также судить с помощью экспериментальной животной модели данного заболевания, которая известна в данной области техники. При использовании экспериментальной животной модели эффективность лечения является доказанной в том случае, если наблюдают статистически значимое снижение маркера или ослабление симптома.

В качестве альтернативы эффективность можно измерять по снижению тяжести заболевания, как определено специалистом в области диагностики, исходя из принятой в клинической практике шкалы оценки тяжести заболевания. Любое положительное

изменение, приводящее, например, к уменьшению тяжести заболевания, как измерено с применением соответствующей шкалы, свидетельствует об адекватном лечении с помощью средства для RNAi или состава на основе средства для RNAi, описанных в данном документе.

Субъектам можно вводить терапевтическое количество dsRNA, такое как от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг.

Средство для RNAi можно вводить интратекально, путем интравитреальной инъекции или путем внутривенной инфузии в течение некоторого периода времени на регулярной основе. В определенных вариантах осуществления по завершению начальной схемы лечения лекарственные препараты можно вводить с меньшей частотой. Введение средства для RNAi может снижать уровни SNCA, например, в клетке, ткани, крови, образце CSF или другой части организма пациента, на по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или по меньшей мере приблизительно 99% или больше. В предпочтительном варианте осуществления введение средства для RNAi может снижать уровни SNCA, например, в клетке, ткани, крови, образце CSF или другой части организма пациента, на по меньшей мере 50%.

Перед введением полной дозы средства для RNAi пациентам можно вводить меньшую дозу, такую как 5% доза для выявления инфузионных реакций, и проводить мониторинг неблагоприятных эффектов, таких как аллергическая реакция. В другом примере можно проводить мониторинг пациента в отношении нежелательных иммуностимулирующих эффектов, такие как повышенные уровни цитокинов (например, TNF-альфа или INF-альфа).

В качестве альтернативы средство для RNAi можно вводить подкожно, т. е. путем подкожной инъекции. Для доставки требуемой, например ежемесячной, дозы средства для RNAi субъекту можно использовать одну или более инъекций. Инъекции можно повторять в течение некоторого периода времени. Введение можно повторять на регулярной основе. В определенных вариантах осуществления по завершению начальной схемы лечения лекарственные препараты можно вводить с меньшей частотой. Схема с повторным введением доз может включать введение терапевтического количества средства для RNAi

на регулярной основе, как, например, один раз в месяц, или растягиваться до одного раза в квартал, двух раз в год, одного раза в год. В определенных вариантах осуществления средство для RNAi вводят от приблизительно одного раза в месяц до приблизительно одного раза в квартал (т. е. приблизительно один раз в три месяца).

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно среднему специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, можно применять при практическом осуществлении или тестировании средств для RNAi и способов, представленных в настоящем изобретении, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патент, патенты и другие литературные источники, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случае противоречий, настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не подразумеваются как ограничивающие.

Неофициальный перечень последовательностей также подан с настоящим документом и является частью поданной спецификации.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Материалы и методы

Биоинформатика

Набор siRNA, нацеливающихся на ген синуклеина альфа человека (SNCA; эталонная последовательность человека в NCBI NM_007308.3; NCBI GeneID: 6622; SEQ ID NO: 1) а также на обладающий токсичностью ортолог SNCA (XM_005555422.2; SEQ ID NO: 3) яванского макака, разработали с применением пользовательских сценариев R и Python. Все siRNA сконструировали с идеальным совпадением с транскриптами SNCA человека, а подмножество характеризуется либо идеальным, либо практически идеальным совпадением с ортологом яванского макака. Длина версии 3 эталонной последовательности мРНК SNCA человека NM_007308 (SEQ ID NO: 1) составляет 3312

оснований. Обоснование и способ применения набора конструкций siRNA приведены ниже. Прогнозируемую эффективность для каждой потенциальной 23-мерной siRNA от положения 10 до конца определяли с помощью модели «случайного леса», полученной при непосредственном измерении нокдауна мРНК для нескольких тысяч различных конструкций siRNA, нацеливающихся на разнообразный набор генов позвоночных. Для каждой нити siRNA специально разработанный скрипт на языке Python использовали в поиске методом «грубой силы» для измерения количества и определения положений ошибочных спариваний между siRNA и всеми потенциальными выравниваниями в транскриптоме человека. Большие вес имели ошибочные спаривания в затравочном участке, определенном в данном случае как положения 2-9 антисмыслового олигонуклеотида, а также и в сайте расщепления siRNA, определенном в данном случае как положения 10-11 антисмыслового олигонуклеотида. Относительный вес ошибочных спариваний составлял 2,8, 1,2, 1 для ошибочных спариваний в затравочной области, сайте расщепления и в других положениях вплоть до положения 19 антисмысловой нити. Ошибочные спаривания в первом положении игнорировали. Оценку специфичности рассчитывали для каждой нити путем суммирования значений для каждого взвешенного ошибочного спаривания. Предпочтение отдавали тем siRNA, «антисмысловой» балл которых для человека и яванского макака составлял >= 2, и прогнозированная эффективность представляла собой >= 50% нокдаун.

Скрининг in vitro. Анализ с люциферазой Dual-Glo®

Клетки Cos-7 (ATCC, Манассас, штат Вирджиния, США) выращивали практически до конфлюентности при температуре 37°C в атмосфере 5% CO_2 в DMEM (ATCC), дополненной 10% FBS, до отделения от планшета путем трипсинизации. Эксперименты с несколькими дозами проводили при 10 нМ и 0,1 нМ. Трансфекции siRNA и плазмид psiCHECK2-SNCA (человека NM_007308 и мыши NM_009221) проводили с плазмидами, содержащими 3'-нетранслируемую область (UTR). Трансфекцию проводили путем добавления 5 мкл дуплекса siRNA и 5 мкл (5 нг) плазмиды psiCHECK2 на лунку вместе с 4,9 мкл Opti-MEM плюс 0,1 мкл Lipofectamine 2000 на лунку (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния, США, номер по каталогу 13778-150) и инкубации при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем смесь добавляли к клеткам, которые

ресуспендировали в 35 мкл свежей полной среды. Трансфицированные клетки инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO_2.

Через сорок восемь часов после трансфекции с использованием siRNA и плазмиды psiCHECK2 измеряли активность люциферазы светлячка (контроль трансфекции) и *Renilla* (слитой с целевой последовательностью SNCA). Сначала отделяли клетки от сред. Затем измеряли активность люциферазы светлячка путем добавления смеси из 20 мкл реагента люциферазы Dual-Glo® и 20 мкл DMEM в каждую лунку. Смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут перед измерением люминесценции (500 нм) на Spectramax (Molecular Devices) для выявления сигнала люциферазы светлячка. Активность люциферазы *Renilla* измеряли путем добавления в каждую лунку 20 мкл буфера Dual-Glo® Stop & Glo® комнатной температуры и 0,1 мкл субстрата Dual-Glo® Stop & Glo® и планшеты инкубировали в течение 10-15 минут перед повторным измерением люминесценции для определения сигнала люциферазы *Renilla*. Смесь Dual-Glo® Stop & Glo® гасит сигнал люциферазы светлячка и поддерживает люминесценцию реакции люциферазы Renilla. Активность siRNA определяли путем нормализации в каждой лунке сигнала *Renilla* (SNCA) к сигналу люциферазы светлячка (контроль). Затем оценивали величину активности siRNA относительно клеток, которые трансфицировали одним и тем же вектором, но их не обрабатывали siRNA или обрабатывали siRNA, не оказывающей целенаправленного воздействия. Все реакции трансфекции проводили с n=4.

Скрининг in vitro. Культура клеток и трансфекции

Клетки трансфицировали путем внесения в 384-луночный планшет по 4,9 мкл Opti-MEM с 0,1 мкл RNAiMAX на лунку (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния, США, номер по каталогу 13778-150) к 5 мкл дуплексов siRNA на лунку, с 4 повторностями для каждого дуплекса, и инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. 40 мкл MEDIA, содержащей ~5 x103 клеток, затем добавляли к смеси siRNA. Клетки инкубировали в течение 24 часов перед выделением РНК. Эксперименты выполняли при концентрации 10 нМ и 0,1 нМ. Эксперименты по трансфекции проводили на клетках гепатомы человека Hep3B (ATCC HB-8064) с помощью EMEM (ATCC, номер по каталогу 30-2003), клетках нейробластомы мыши Neuro-2A (ATCC CCL-131) с использованием среды EMEM, и клетках нейробластомы человека BE(2)-C, HeLa и B16F10. Клетки BE(2)-C (ATCC CRL-

2268) выращивали в среде EMEM:F12 (Gibco, номер по каталогу 11765054). Клетки HeLa и клетки B16F10 выращивали по стандартным протоколам.

Скрининг in vitro. Синтез кДНК с применением набора для высокоэффективной обратной транскрипции кДНК ABI (Applied Biosystems, Форстер-Сити, штат Калифорния, США, номер по каталогу 4368813)

12 мкл мастер-микса, содержащего 1,2 мкл 10X буфера, 0,48 мкл 25X dNTP, 1,2 мкл 10x случайных праймеров, 0,6 мкл обратной транскриптазы, 0,6 мкл ингибитора РНКазы и 7,92 мкл H2O на реакцию добавляли к РНК, связанной с гранулами, выделенной выше. Планшеты герметично закрывали, перемешивали и инкубировали на электромагнитном шейкере в течение 10 минут при комнатной температуре, а затем в течение 2 ч инкубировали при температуре 37°C. Анализы разветвленной ДНК также проводили с использованием вышеупомянутого протокола.

Скрининг in vitro. ПЦР в реальном времени

2 мкл кДНК добавляли к мастер-миксу, содержащему 0,5 мкл зонда человеческой или мышиной GAPDH TaqMan (ThermoFisher номер по каталогу 4352934E или 4351309) и 0,5 мкл соответствующего зонда SNCA (Thermo Fisher Taqman, человека: Hs00268077, мыши: Mm00485946) и 5 мкл мастер-микса с зондом Lightcycler 480 (Roche, номер по каталогу 04887301001) на лунку в 384-луночном планшете (Roche, номер по каталогу 04887301001). ПЦР в режиме реального времени выполняли в системе для ПЦР в режиме реального времени LightCycler480 (Roche). Каждый дуплекс тестировали с N=4 и данные нормализовали относительно клеток, трансфицированных с помощью ненацеливающейся контрольной siRNA. Для расчета относительного кратного изменения данные в реальном времени анализировали с использованием метода ΔΔCt и нормализовали относительно анализов, выполненных с клетками, трансфицированными с помощью ненацеливающейся контрольной siRNA.

Пример 2. Нокдаун эндогенного SNCA и SNCA, экспрессированного с помощью вектора psiCHECK2 с двойной люциферазой

Создавали ряд средств для iRNA SNCA, для которых модифицированные (на основе ключа в **таблице 1**) и немодифицированные последовательности перечислены в **таблицах 2 и 3**. Клетки BE2-(C), HeLa и B16F10 применяли для скрининга в отношении нокдауна эндогенного транскрипта SNCA с применением дуплексов, показанных в **таблицах 2 и 3**. Клетки Cos7, экспрессирующие вектор psiCHECK2 с двойной люциферазой, применяли для скрининга ингибирования экзогенного транскрипта SNCA с применением дуплексов из **таблиц 2 и 3**. Дуплекс siRNA добавляли к клеткам в концентрациях 10 нМ и 0,1 нМ. Наблюдаемые уровни транскрипта SNCA в клетках BE(2) показаны в **таблицах 4, 5 и 9**. Наблюдаемые уровни транскрипта SNCA в клетках HeLa и B16F10 показаны в **таблице 6**. Наблюдаемые уровни SNCA, наблюдаемые с помощью системы на основе двойной люциферазы, показаны в **таблице 7**. Было идентифицировано много дуплексов, которые демонстрировали сильное ингибирование SNCA.

Пример 3. Оценка средств для RNAi SNCA *in vivo*

Выбранные средства для RNAi, нацеливающиеся на SNCA, оценивали в отношении эффективности *in vivo* и для идентификации ведущего соединения путем скрининга на нокдаун SNCA человека у мышей, экспрессирующих SNCA человека с помощью трансгена на основе AAV. Выбранные средства для RNAi для этих исследований включали дуплексы, нацеливающиеся на 3'UTR SNCA: AD-464778, AD-464782, AD-464694, AD-464634, AD-464779; и дуплексы, нацеливающиеся на кодирующую последовательность SNCA: AD-464590, AD-464313, AD-464314, AD-464585, AD-464586, AD-464592 и AD-464229. Все вышеупомянутые дуплексы представляли собой химически модифицированные последовательности, содержащие лиганды L96 GalNAc (**таблица 2**), как указано в **таблице 1**. Соответствующие немодифицированные последовательности показаны в **таблице 3**.

Для определения эффективности RNAi *in vivo* у мышей, сначала мышам трансдуцировали SNCA человека. Конструкцию, кодирующую полный транскрипт SNCA *Homo sapiens* и 3'UTR (см. Hs00240906_m1), упаковывали в капсиды AAV8 и трансдуцировали на уровне

2,0E+10 копий генома/доза 8-недельным самкам мышей C57BL/6. Через 7 дней после введения AAV дуплексы, перечисленные выше, или 1x PBS вводили подкожно в дозе 3 мг/кг. Через 1 неделю после введения дуплексов собирали печень мышей и оценивали экспрессию SNCA с приминением анализа Hs00240906_m1 Taq Man. Данные нормализовали относительно образцов, обработанных PBS. Синтез кДНК и qRT-PCR проводили с использованием стандартных методик. Результаты показаны на **фиг. 1** и в **таблице 8**. Большинство протестированных средств для RNAi проявляли способность к ингибированию SNCA *in vivo*.

Эффективность *in vivo* конкретного дуплекса, нацеливающегося на 3'-UTR huSNCA, AD-464634, и конкретного дуплекса, нацеливающегося на кодирующую последовательность huSNCA, AD-464314, оценивали дополнительно (см. **фиг. 2** в отношении последовательностей AD-464634 и AD-464314 и паттернов модификации) в дозах 3 мг/кг и 10 мг/кг и в моменты времени день 7 и день 14. Сильный нокдаун SNCA человека наблюдали у мышей, обработанных дуплексом AD-464634, нацеливающимся на 3'-UTR huSNCA, и дуплексом AD-464314, нацеливающимся на кодирующую последовательность huSNCA, как в день 7, так и в день 14 (**фиг. 3**). Дозозависимый ответ наблюдали для обоих тестируемых дуплексов, особенно в день 14. Учитывая сильный нокдаун huSNCA, наблюдаемый даже в день 14, оба дуплекса идентифицировали как подходящие для дальнейших исследований по разработке *in vivo*.

Эффективность трансдукции на основе AAV у продуцирующих мышей, которые экспрессируют SNCA человека в печени, также подтверждали с помощью ПЦР в реальном времени. Уровни экспрессии SNCA человека специфически оценивали в ткани печени мышей, трансдуцированных с помощью AAV huSNCA (соответственно, трансдуцированных с помощью AAV huSNCA при 2e10 или 2e11 вирусных частиц), при этом уровни huSNCA измерены в день 7, 14 и 21 после трансдукции. Определяемые уровни SNCA человека в печени мышей наблюдали во все моменты времени дозозависимым образом по отношению к уровням введенных вирусных частиц (более высокие уровни трансдукции AAV приводили к более низкому пороговому количеству циклов (cT); **фиг. 4**).

Перекрестную реактивность мышь/крыса выбранных дуплексов также оценивали in vivo у мышей, трансдуцированных с помощью AAV SNCA крысы. Также исследовали у мышей, трансдуцированных SNCA крысы. Конструкцию, кодирующую полный транскрипт SNCA *Rattus norvegicus* и 3' UTR (см. NM_019169.2), упаковывали в капсиды AAV8 и трансдуцировали на уровне 2,0E+10 копий генома/доза 8-недельным самкам мышей C57BL/6. Через 14 дней после введения AAV мышам подкожно вводили дуплексы (AD-476344, AD-475666, AD-476306, AD-476061, AD-464814, AD-475728 и AD-4644229) или 1xPBS в дозе 3 мг/кг. Через 14 дней после введения дуплексов собирали печень и оценивали экспрессию SNCA с использованием анализа Rn00569821_m1 Taq Man. Данные нормализовали относительно образцов, обработанных PBS. Синтез кДНК и qRT-PCR проводили с использованием стандартных методик. AD-476061, AD-464814 и AD-475728, а также, возможно, AD-464229, демонстрировали значительный нокдаун SNCA крысы (**фиг. 5**).

Пример 4. Проход по «горячим точкам» транскрипта *SNCA* выявил множество дополнительных средств для RNAi со свойствами сильного нокдауна SNCA

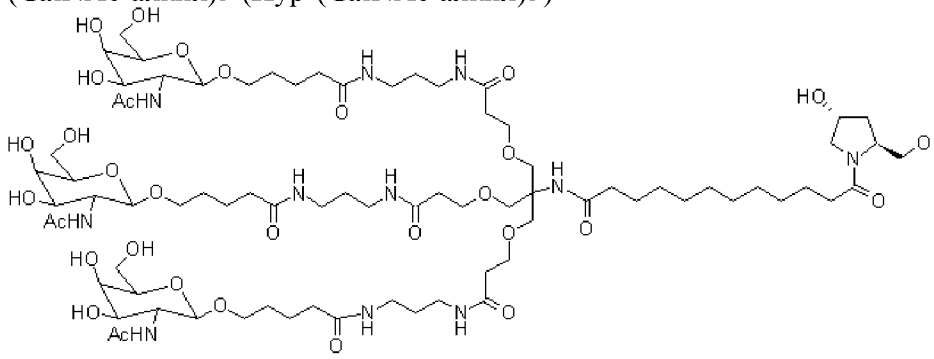
Дополнительные модифицированные дуплексы для RNAi, нацеливающиеся на SNCA, обладающие последовательностями и паттернами модификаций, показанными в **таблице 12**, синтезировали и оценили в отношении нокдауна SNCA человека при введении в концентрации 0,1 нМ, 1,0 нМ и 10 нМ в среду клеток Be(2)C. Получали результаты нокдауна SNCA человека, а siRNA и связанные с ними результаты нокдауна ранжировали со значением аппроксимации 1 нМ (**таблица 14**). Таким образом, идентифицировали множество дополнительных дуплексов, нацеливающихся на SNCA, способных ингибировать SNCA человека, с сильной корреляцией между измеренными уровнями нокдауна SNCA при проходе по «горячим точкам» и рассчитанными значениями с аппроксимацией 1 нМ, используемыми для ранжирования наблюдаемых дуплексов (**фиг. 6**).

Последовательности «мРНК» из Неофициального перечня последовательностей и некоторые из последовательностей «мРНК-мишеней», перечисленных в данном документе, могут быть отмечены как описывающие остатки тимина (T), а не остатки урацила (U). Как очевидно специалисту в данной области техники, такие

последовательности, описывающие остатки «T», а не остатки «U», могут быть получены из записей доступа в NCBI, в которых в качестве последовательностей «мРНК» перечислены последовательности ДНК (не последовательности РНК), которые непосредственно соответствуют последовательностям мРНК. Такие последовательности ДНК, которые непосредственно соответствуют последовательностям мРНК, технически составляют последовательность ДНК, которая является комплементарной последовательности кДНК (комплементарной ДНК) для указанной мРНК. Таким образом, в то время как целевая последовательность мРНК фактически включает урацил (U), а не тимин (T), полученная из записей NCBI последовательность «мРНК» включает остатки тимина (T), а не остатки урацила (U).

Таблица 1. Сокращения нуклеотидных мономеров, используемые в представлении последовательностей нуклеиновой кислоты. Будет понятно, что эти мономеры, когда они присутствуют в олигонуклеотиде, взаимно связаны между собой 5'-3'-фосфодиэфирными связями.

Сокращение	**Нуклеотид(-ы)**
A	аденозин-3’-фосфат
Ab	бета-L-аденозин-3`-фосфат
Abs	бета-L-аденозин-3`-фосфотиоат
Af	2’-фтораденозин-3’-фосфат
Afs	2'-фтораденозин-3'-фосфотиоат
As	аденозин-3’-фосфотиоат
C	цитидин-3'-фосфат
Cb	бета-L-цитидин-3`-фосфат
Cbs	бета-L-цитидин-3'-фосфотиоат
Cf	2'-фторцитидин-3'-фосфат
Cfs	2'-фторцитидин-3'-фосфотиоат
Cs	цитидин-3’-фосфотиоат
G	гуанозин-3’-фосфат
Gb	бета-L-гуанозин-3`-фосфат
Gbs	бета-L-гуанозин-3`-фосфотиоат
Gf	2'-фторгуанозин-3'-фосфат
Gfs	2'-фторгуанозин-3'-фосфотиоат
Gs	гуанозин-3’-фосфотиоат
T	5'-метилуридин-3'-фосфат
Tf	2’-фтор-5-метилуридин-3’-фосфат
Tfs	2’-фтор-5-метилуридин-3’-фосфотиоат
Ts	5-метилуридин-3’-фосфотиоат

Сокращение	Нуклеотид(-ы)
U	уридин-3’-фосфат
Uf	2'-фторуридин-3'-фосфат
Ufs	2'-фторуридин-3'-фосфотиоат
Us	уридин-3’-фосфотиоат
N	любой нуклеотид, модифицированный или немодифицированный
a	2'-O-метиладенозин-3'-фосфат
as	2'-O-метиладенозин-3’-фосфотиоат
c	2'-O-метилцитидин-3'-фосфат
cs	2'-O-метилцитидин-3’-фосфотиоат
g	2'-O-метилгуанозин-3'-фосфат
gs	2'-O-метилгуанозин-3'-фосфотиоат
t	2’-O-метил-5-метилуридин-3’-фосфат
ts	2’-O-метил-5-метилуридин-3’-фосфотиоат
u	2'-O-метилуридин-3’-фосфат
us	2'-O-метилуридин-3’-фосфотиоат
s	фосфотиоатная связь
L96	N-[трис(GalNAc-алкил)-амидодеканоил)]-4-гидроксипролинол Hyp-(GalNAc-алкил)3 (Hyp-(GalNAc-алкил)3) 
Y34	2-гидроксиметил-тетрагидрофуран-4-метокси-3-фосфат (2'-OMe-фураноза с удаленным азотистым основанием)
Y44	инвертированный нуклеотид ДНК с удаленным азотистым основанием (2-гидроксиметилтетрагидрофуран-5-фосфат)
(Agn)	S-изомер аденозин-гликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
(Cgn)	S-изомер цитидин-гликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
(Ggn)	S-изомер гуанозин-гликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
(Tgn)	S-изомер тимидин-гликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
P	фосфат
VP	винилфосфонат (т. е. 5'-(E)-винилфосфонат)
(Aam)	2`-O-(N-Метилацетамид)аденозин-3`-фосфат
(Aams)	2`-O-(N-Метилацетамид)аденозин-3`-фосфотиоат
(Gam)	2`-O-(N-Метилацетамид)гуанозин-3`-фосфат
(Gams)	2`-O-(N-Метилацетамид)гуанозин-3`-фосфотиоат
(Tam)	2`-O-(N-Метилацетамид)тимидин-3`-фосфат
(Tams)	2`-O-(N-Метилацетамид)тимидин-3`-фосфотиоат

Сокращение	Нуклеотид(-ы)
dA	2`-дезоксиаденозин-3`-фосфат
dAs	2`-дезоксиаденозин-3`-фосфотиоат
dC	2`-дезоксицитидин-3`-фосфат
dCs	2`-дезоксицитидин-3`-фосфотиоат
dG	2`-дезоксигуанозин-3`-фосфат
dGs	2`-дезоксигуанозин-3`-фосфотиоат
dT	2`-дезокситимидин-3`-фосфат
dTs	2`-Дезокситимидин-3`-фосфотиоат
dU	2`-Дезоксиуридин
dUs	2`-Дезоксиуридин-3`-фосфотиоат
(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
(A3m)	3`-O-Метиладенозин-2`-фосфат
(A3mx)	3`-O-метилксилофуранозиладенозин-2`-фосфат
(G3m)	3`-O-Метилгуанозин-2`-фосфат
(G3mx)	3`-O-метилксилофуранозилгуанозин-2`-фосфат
(C3m)	3`-O-Метилцитидин-2`-фосфат
(C3mx)	3`-O-метилксилофуранозилцитидин-2`-фосфат
(U3m)	3`-O-Метилуридин-2`-фосфат
U3mx)	3`-O-метилксилофуранозилуридин-2`-фосфат
(m5Cam)	2`-O-(N-Метилацетамид)-5-метилцитидин-3`-фосфат
(m5Cams)	2`-O-(N-Метилацетамид)-5-метилцитидин-3`-фосфотиоат
(Ahd)	2'-O-Гексадециладенозин-3'-фосфат
(Ahds)	2'-O-Гексадециладенозин-3'-фосфотиоат
(Ghd)	2'-O-Гексадецилгуанозин-3'-фосфат
(Ghds)	2'-O-Гексадецилгуанозин-3'-фосфотиоат
(Chd)	2'-O-Гексадецилцитидин-3'-фосфат
(Chds)	2'-O-гексадецилцитидин-3'-фосфотиоат
(Uhd)	2'-O-Гексадецилуридин-3'-фосфат
(Uhds)	2'-O-гексадецилуридин-3'-фосфотиоат
(pshe)	Гидроксиэтилфосфотиоат
(A2p)	Аденозин-2`-фосфат
(C2p)	Цитидин-2'-фосфат
(G2p)	Гуанозин-2'-фосфат
(U2p)	Уридин-2'-фосфат
(A2ps)	Аденозин-2`-фосфотиоат
(C2ps)	Цитидин-2`-фосфотиоат
(G2ps)	Гуанозин-2`-фосфотиоат

Сокращение	Нуклеотид(-ы)
(U2ps)	Уридин-2`-фосфотиоат

Таблица 2. Модифицированные последовательности смысловой и антисмысловой нитей siRNA для SNCA человека и примата.

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-595724	A-1142132.1	gsascga(Chd)AfgUfGfUfgguguaaagaL96	13	A-1142133.1	VPusCfsuuua(Cgn)accacaCfuGfucgucsgsa	103	UCGACGACAGUGUGGUGUAAAGG	193
AD-595769	A-1142222.1	asusgaa(Ahd)GfgAfCfUfuucaaaggcaL96	14	A-1142223.1	VPusGfsccuu(Tgn)gaaaguCfcUfuucausgsa	104	UCAUGAAAGGACUUUCAAAGGCC	194
AD-595854	A-1142392.1	asasaga(Ghd)GfgUfGfUfucucuauguaL96	15	A-1142393.1	VPusAfscaua(Ggn)agaacaCfcCfucuuususg	105	CAAAAGAGGGUGUUCUCUAUGUA	195
AD-595855	A-1142394.1	asasgag(Ghd)GfuGfUfUfcucuauguaaL96	16	A-1142395.1	VPusUfsacau(Agn)gagaacAfcCfcucuususu	106	AAAAGAGGGUGUUCUCUAUGUAG	196
AD-595866	A-1142416.1	csuscua(Uhd)GfuAfGfGfcuccaaaacaL96	17	A-1142417.1	VPusGfsuuuu(Ggn)gagccuAfcAfuagagsasa	107	UUCUCUAUGUAGGCUCCAAAACC	197
AD-595926	A-1142536.1	asasgac(Chd)AfaAfGfAfgcaagugacaL96	18	A-1142537.1	VPusGfsucac(Tgn)ugcucuUfuGfgucuuscsu	108	AGAAGACCAAAGAGCAAGUGACA	198
AD-596096	A-1142876.1	ascsaau(Ghd)AfgGfCfUfuaugaaaugaL96	19	A-1142877.1	VPusCfsauuu(Cgn)auaagcCfuCfauuguscsa	109	UGACAAUGAGGCUUAUGAAAUGC	199
AD-596100	A-1142884.1	usgsagg(Chd)UfuAfUfGfaaaugccuuaL96	20	A-1142885.1	VPusAfsaggc(Agn)uuucauAfaGfccucasusu	110	AAUGAGGCUUAUGAAAUGCCUUC	200

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-596124	A-1142932.1	gsgsaag(Ghd)GfuAfUfCfaagacuacgaL96	21	A-1142933.1	VPusCfsguag(Tgn)cuugauAfcCfcuuccsusc	111	GAGGAAGGGUAUCAAGACUACGA	201
AD-596126	A-1142936.1	asasggg(Uhd)AfuCfAfAfgacuacgaaaL96	22	A-1142937.1	VPusUfsucgu(Agn)gucuugAfuAfcccuuscsc	112	GGAAGGGUAUCAAGACUACGAAC	202
AD-596127	A-1142938.1	asgsggu(Ahd)UfcAfAfGfacuacgaacaL96	23	A-1142939.1	VPusGfsuucg(Tgn)agucuuGfaUfacccususc	113	GAAGGGUAUCAAGACUACGAACC	203
AD-596128	A-1142940.1	gsgsgua(Uhd)CfaAfGfAfcuacgaaccaL96	24	A-1142941.1	VPusGfsguuc(Ggn)uagucuUfgAfuacccsusu	114	AAGGGUAUCAAGACUACGAACCU	204
AD-596129	A-1142942.1	gsgsuau(Chd)AfaGfAfCfuacgaaccuaL96	25	A-1142943.1	VPusAfsgguu(Cgn)guagucUfuGfauaccscsu	115	AGGGUAUCAAGACUACGAACCUG	205
AD-596130	A-1142944.1	gsusauc(Ahd)AfgAfCfUfacgaaccugaL96	26	A-1142945.1	VPusCfsaggu(Tgn)cguaguCfuUfgauacscsc	116	GGGUAUCAAGACUACGAACCUGA	206
AD-596131	A-1142946.1	usasuca(Ahd)GfaCfUfAfcgaaccugaaL96	27	A-1142947.1	VPusUfscagg(Tgn)ucguagUfcUfugauascsc	117	GGUAUCAAGACUACGAACCUGAA	207
AD-596133	A-1142950.1	uscsaag(Ahd)CfuAfCfGfaaccugaagaL96	28	A-1142951.1	VPusCfsuuca(Ggn)guucguAfgUfcuugasusa	118	UAUCAAGACUACGAACCUGAAGC	208
AD-596137	A-1142958.1	gsascua(Chd)GfaAfCfCfugaagccuaaL96	29	A-1142959.1	VPusUfsaggc(Tgn)ucagguUfcGfuagucsusu	119	AAGACUACGAACCUGAAGCCUAA	209
AD-	A-	asasccu(Ghd)AfaGfCfCf	30	A-	VPusUfsauuu(Cgn)uuaggc	12	CGAACCUGAAGCCU	21

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
596144	1142972.1	uaagaaauaaL96		1142973.1	UfuCfagguuscsg	0	AAGAAAUAU	0
AD-596147	A-1142978.1	csusgaa(Ghd)CfcUfAfAfgaaauaucuaL96	31	A-1142979.1	VPusAfsgaua(Tgn)uucuuaGfgCfuucagsgsu	121	ACCUGAAGCCUAAGAAAUAUCUU	211
AD-596168	A-1143020.1	usgscuc(Chd)CfaGfUfUfucuugagauaL96	32	A-1143021.1	VPusAfsucuc(Agn)agaaacUfgGfgagcasasa	122	UUUGCUCCCAGUUUCUUGAGAUC	212
AD-596169	A-1143022.1	gscsucc(Chd)AfgUfUfUfcuugagaucaL96	33	A-1143023.1	VPusGfsaucu(Cgn)aagaaaCfuGfggagcsasa	123	UUGCUCCCAGUUUCUUGAGAUCU	213
AD-596170	A-1143024.1	csuscccc(Ahd)GfuUfUfCfuugagaucuaL96	34	A-1143025.1	VPusAfsgauc(Tgn)caagaaAfcUfgggagscsa	124	UGCUCCCAGUUUCUUGAGAUCUG	214
AD-596171	A-1143026.1	uscscca(Ghd)UfuUfCfUfugagaucugaL96	35	A-1143027.1	VPusCfsagau(Cgn)ucaagaAfaCfugggasgsc	125	GCUCCCAGUUUCUUGAGAUCUGC	215
AD-596172	A-1143028.1	cscscag(Uhd)UfuCfUfUfgagaucugcaL96	36	A-1143029.1	VPusGfscaga(Tgn)cucaagAfaAfcugggsasg	126	CUCCCAGUUUCUUGAGAUCUGCU	216
AD-596175	A-1143034.1	asgsuuu(Chd)UfuGfAfGfaucugcugaaL96	37	A-1143035.1	VPusUfscagc(Agn)gaucucAfaGfaaacusgsg	127	CCAGUUUCUUGAGAUCUGCUGAC	217
AD-596177	A-1143038.1	ususucu(Uhd)GfaGfAfUfcugcugacaaL96	38	A-1143039.1	VPusUfsguca(Ggn)cagaucUfcAfagaaascsu	128	AGUUUCUUGAGAUCUGCUGACAG	218
AD-59621	A-1143114.1	asgsugc(Uhd)CfaGfUfUfccaaugugcaL96	39	A-1143115.1	VPusGfscaca(Tgn)uggaacUfgAfgcacususg	129	CAAGUGCUCAGUUCCAAUGUGCC	219

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
5								
AD-596231	A-1143146.1	gsusgcc(Chd)AfgUfCfAfugacauuucaL96	40	A-1143147.1	VPusGfsaaau(Ggn)ucaugaCfuGfggcacsasu	130	AUGUGCCCAGUCAUGACAUUUCU	220
AD-596235	A-1143154.1	cscsagu(Chd)AfuGfAfCfauuucucaaaL96	41	A-1143155.1	VPusUfsugag(Agn)aaugucAfuGfacuggsgsc	131	GCCCAGUCAUGACAUUUCUCAAA	221
AD-596283	A-1143250.1	csasuca(Ghd)CfaGfUfGfauugaaguaaL96	42	A-1143251.1	VPusUfsacuu(Cgn)aaucacUfgCfugaugsgsa	132	UCCAUCAGCAGUGAUUGAAGUAU	222
AD-596319	A-1143322.1	ususuca(Chd)UfgAfAfGfugaauacauaL96	43	A-1143323.1	VPusAfsugua(Tgn)ucacuuCfaGfugaaasgsg	133	CCUUUCACUGAAGUGAAUACAUG	223
AD-596320	A-1143324.1	ususcac(Uhd)GfaAfGfUfgaauacaugaL96	44	A-1143325.1	VPusCfsaugu(Agn)uucacuUfcAfgugaasasg	134	CUUUCACUGAAGUGAAUACAUGG	224
AD-596322	A-1143328.1	csascug(Ahd)AfgUfGfAfauacaugguaL96	45	A-1143329.1	VPusAfsccau(Ggn)uauucaCfuUfcagugsasa	135	UUCACUGAAGUGAAUACAUGGUA	225
AD-596323	A-1143330.1	ascsuga(Ahd)GfuGfAfAfuacaugguaaL96	46	A-1143331.1	VPusUfsacca(Tgn)guauucAfcUfucagusgsa	136	UCACUGAAGUGAAUACAUGGUAG	226
AD-596325	A-1143334.1	usgsaag(Uhd)GfaAfUfAfcaugguagcaL96	47	A-1143335.1	VPusGfscuac(Cgn)auguauUfcAfcuucasgsu	137	ACUGAAGUGAAUACAUGGUAGCA	227
AD-596326	A-1143336.1	gsasagu(Ghd)AfaUfAfCfaugguagcaaL96	48	A-1143337.1	VPusUfsgcua(Cgn)caauguaUfuCfacuucsasg	138	CUGAAGUGAAUACAUGGUAGCAG	228

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-596362	A-1143408.1	usgsgau(Uhd)UfuGfUfGfgcuucaaucaL96	49	A-1143409.1	VPusGfsauug(Agn)agccacAfaAfauccascsa	139	UGUGGAUUUUGUGGCUUCAAUCU	229
AD-596390	A-1143464.1	asasaaa(Chd)AfcCfUfAfagugacuacaL96	50	A-1143465.1	VPusGfsuagu(Cgn)acuuagGfuGfuuuuusasa	140	UUAAAAACACCUAAGUGACUACC	230
AD-596391	A-1143466.1	asasaac(Ahd)CfcUfAfAfgugacuaccaL96	51	A-1143467.1	VPusGfsguag(Tgn)cacuuaGfgUfguuuususa	141	UAAAAACACCUAAGUGACUACCA	231
AD-596392	A-1143468.1	asasaca(Chd)CfuAfAfGfugacuaccaaL96	52	A-1143469.1	VPusUfsggua(Ggn)ucacuuAfgGfuguuususu	142	AAAAACACCUAAGUGACUACCAC	232
AD-596396	A-1143476.1	ascscua(Ahd)GfuGfAfCfuaccacuuaaL96	53	A-1143477.1	VPusUfsaagu(Ggn)guagucAfcUfuaggusgsu	143	ACACCUAAGUGACUACCACUUAU	233
AD-596402	A-1143488.1	gsusgac(Uhd)AfcCfAfCfuuauuucuaaL96	54	A-1143489.1	VPusUfsagaa(Agn)uaagugGfuAfgucacsusu	144	AAGUGACUACCACUUAUUUCUAA	234
AD-596425	A-1143534.1	csusguu(Ghd)UfuCfAfGfaaguuguuaaL96	55	A-1143535.1	VPusUfsaaca(Agn)cuucugAfaCfaacagscsa	145	UGCUGUUGUUCAGAAGUUGUUAG	235
AD-596426	A-1143536.1	usgsuug(Uhd)UfcAfGfAfaguuguuagaL96	56	A-1143537.1	VPusCfsuaac(Agn)acuucuGfaAfcaacasgsc	146	GCUGUUGUUCAGAAGUUGUUAGU	236
AD-596427	A-1143538.1	gsusugu(Uhd)CfaGfAfAfguuguuaguaL96	57	A-1143539.1	VPusAfscuaa(Cgn)aacuucUfgAfacaacsasg	147	CUGUUGUUCAGAAGUUGUUAGUG	237
AD-	A-	ususcag(Ahd)AfgUfUfGf	58	A-	VPusAfsauca(Cgn)uaacaa	14	UGUUCAGAAGUUGU	23

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
596431	1143546.1	uuagugauuaL96		1143547.1	CfuUfcugaascsa	8	UAGUGAUUU	8
AD-596436	A-1143556.1	asasguu(Ghd)UfuAfGfUfgauuugcuaaL96	59	A-1143557.1	VPusUfsagca(Agn)aucacuAfaCfaacuuscsu	149	AGAAGUUGUUAGUGAUUUGCUAU	239
AD-596469	A-1143622.1	ususuua(Ahd)UfgAfUfAfcugucuaagaL96	60	A-1143623.1	VPusCfsuuag(Agn)caguauCfaUfuaaaasgsa	150	UCUUUUAAUGAUACUGUCUAAGA	240
AD-596477	A-1143638.1	asusacu(Ghd)UfcUfAfAfgaauaaugaaL96	61	A-1143639.1	VPusUfscauu(Agn)uucuuaGfaCfaguauscsa	151	UGAUACUGUCUAAGAAUAAUGAC	241
AD-596515	A-1143714.1	asgscau(Ghd)AfaAfCfUfaugcaccuaaL96	62	A-1143715.1	VPusUfsaggu(Ggn)cauaguUfuCfaugcuscsa	152	UGAGCAUGAAACUAUGCACCUAU	242
AD-596517	A-1143718.1	csasuga(Ahd)AfcUfAfUfgcaccuauaaL96	63	A-1143719.1	VPusUfsauag(Ggn)ugcauaGfuUfucaugscsu	153	AGCAUGAAACUAUGCACCUAUAA	243
AD-596605	A-1143894.1	ususuau(Chd)CfcAfUfCfucacuuuaaaL96	64	A-1143895.1	VPusUfsuaaa(Ggn)ugagauGfgGfauaaasasa	154	UUUUUAUCCCAUCUCACUUUAAU	244
AD-596606	A-1143896.1	ususauc(Chd)CfaUfCfUfcacuuuaauaL96	65	A-1143897.1	VPusAfsuuaa(Agn)gugagaUfgGfgauaasasa	155	UUUUAUCCCAUCUCACUUUAAUA	245
AD-596609	A-1143902.1	uscscca(Uhd)CfuCfAfCfuuuaauaauaL96	66	A-1143903.1	VPusAfsuuau(Tgn)aaagugAfgAfugggasusa	156	UAUCCCAUCUCACUUUAAUAAUA	246
AD-596701	A-1144102.1	asasaau(Ghd)GfaAfCfAfuuaacccuaaL96	67	A-1144103.1	VPusUfsaggg(Tgn)uaauguUfcCfauuuuscsu	157	AGAAAAUGGAACAUUAACCCUAC	247

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
9								
AD-597019	A-1144722.1	asusuag(Chd)AfcAfUfAfuuagcacauaL96	68	A-1144723.1	VPusAfsugug(Cgn)uaauauGfuGfcuaausgsu	158	ACAUUAGCACAUAUUAGCACAUU	248
AD-597232	A-1145148.1	uscsucu(Uhd)UfcAfGfGfgaagaucuaaL96	69	A-1145149.1	VPusUfsagau(Cgn)uucccuGfaAfagagasasa	159	UUUCUCUUUCAGGGAAGAUCUAU	249
AD-597297	A-1145278.1	asasguc(Ahd)CfuAfGfUfagaaaguauaL96	70	A-1145279.1	VPusAfsuacu(Tgn)ucuacuAfgUfgacuususu	160	AAAAGUCACUAGUAGAAAGUAUA	250
AD-597298	A-1145280.1	asgsuca(Chd)UfaGfUfAfgaaaguauaaL96	71	A-1145281.1	VPusUfsauac(Tgn)uucuacUfaGfugacususu	161	AAAGUCACUAGUAGAAAGUAUAA	251
AD-597325	A-1145334.1	csasgaa(Uhd)AfuUfCfUfagacaugcuaL96	72	A-1145335.1	VPusAfsgcau(Ggn)ucuagaAfuAfuucugsusc	162	GACAGAAUAUUCUAGACAUGCUA	252
AD-597326	A-1145336.1	asgsaau(Ahd)UfuCfUfAfgacaugcuaaL96	73	A-1145337.1	VPusUfsagca(Tgn)gucuagAfaUfauucusgsu	163	ACAGAAUAUUCUAGACAUGCUAG	253
AD-597327	A-1145338.1	gsasaua(Uhd)UfcUfAfGfacaugcuagaL96	74	A-1145339.1	VPusCfsuagc(Agn)ugucuaGfaAfuauucsusg	164	CAGAAUAUUCUAGACAUGCUAGC	254
AD-597335	A-1145354.1	usasgac(Ahd)UfgCfUfAfgcaguuuauaL96	75	A-1145355.1	VPusAfsuaaa(Cgn)ugcuagCfaUfgucuasgsa	165	UCUAGACAUGCUAGCAGUUUAUA	255
AD-597397	A-1145478.1	gsasgga(Ahd)UfgAfGfUfgacuauaagaL96	76	A-1145479.1	VPusCfsuuau(Agn)gucacuCfaUfuccucscsu	166	AGGAGGAAUGAGUGACUAUAAGG	256

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-597398	A-1145480.1	asgsgaa(Uhd)GfaGfUfGfacuauaaggaL96	77	A-1145481.1	VPusCfscuua(Tgn)agucacUfcAfuuccuscsc	167	GGAGGAAUGAGUGACUAUAAGGA	257
AD-597404	A-1145492.1	gsasgug(Ahd)CfuAfUfAfaggaugguuaL96	78	A-1145493.1	VPusAfsacca(Tgn)ccuuauAfgUfcacucsasu	168	AUGAGUGACUAUAAGGAUGGUUA	258
AD-597409	A-1145502.1	ascsuau(Ahd)AfgGfAfUfgguuaccauaL96	79	A-1145503.1	VPusAfsuggu(Agn)accaucCfuUfauaguscsa	169	UGACUAUAAGGAUGGUUACCAUA	259
AD-597410	A-1145504.1	csusaua(Ahd)GfgAfUfGfguuaccauaaL96	80	A-1145505.1	VPusUfsaugg(Tgn)aaccauCfcUfuauagsusc	170	GACUAUAAGGAUGGUUACCAUAG	260
AD-597417	A-1145518.1	gsasugg(Uhd)UfaCfCfAfuagaaacuuaL96	81	A-1145519.1	VPusAfsaguu(Tgn)cuauggUfaAfccaucscsu	171	AGGAUGGUUACCAUAGAAACUUC	261
AD-597443	A-1145570.1	ascsuac(Uhd)AfcAfGfAfgugcuaagcaL96	82	A-1145571.1	VPusGfscuua(Ggn)cacucuGfuAfguaguscsu	172	AGACUACUACAGAGUGCUAAGCU	262
AD-597455	A-1145594.1	usgscua(Ahd)GfcUfGfCfaugugucauaL96	83	A-1145595.1	VPusAfsugac(Agn)caugcaGfcUfuagcascsu	173	AGUGCUAAGCUGCAUGUGUCAUC	263
AD-597459	A-1145602.1	asasgcu(Ghd)CfaUfGfUfgucaucuuaaL96	84	A-1145603.1	VPusUfsaaga(Tgn)gacacaUfgCfagcuusasg	174	CUAAGCUGCAUGUGUCAUCUUAC	264
AD-597460	A-1145604.1	asgscug(Chd)AfuGfUfGfucaucuuacaL96	85	A-1145605.1	VPusGfsuaag(Agn)ugacacAfuGfcagcususa	175	UAAGCUGCAUGUGUCAUCUUACA	265
AD-	A-	csasgua(Uhd)AfuUfUfCf	86	A-	VPusAfsaccu(Tgn)ccugaa	17	AACAGUAUAUUUCA	26

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
597534	1145752.1	aggaagguuaL96		1145753.1	AfuAfuacugsusu	6	GGAAGGUUA	6
AD-597569	A-1145822.1	asasauc(Uhd)AfcCfUfAfaagcagcauaL96	87	A-1145823.1	VPusAfsugcu(Ggn)cuuuagGfuAfgauuusasa	177	UUAAAUCUACCUAAAGCAGCAUA	267
AD-597861	A-1146406.1	asgsucc(Uhd)AfgGfUfUfuauuuugcaaL96	88	A-1146407.1	VPusUfsgcaa(Agn)auaaacCfuAfggacusgsg	178	CCAGUCCUAGGUUUAUUUUGCAG	268
AD-597864	A-1146412.1	cscsuag(Ghd)UfuUfAfUfuuugcagacaL96	89	A-1146413.1	VPusGfsucug(Cgn)aaaauaAfaCfcuaggsasc	179	GUCCUAGGUUUAUUUUGCAGACU	269
AD-597894	A-1146472.1	cscsaag(Uhd)UfaUfUfCfagccucauaaL96	90	A-1146473.1	VPusUfsauga(Ggn)gcugaaUfaAfcuuggsgsa	180	UCCCAAGUUAUUCAGCCUCAUAU	270
AD-597898	A-1146480.1	gsusuau(Uhd)CfaGfCfCfucauaugacaL96	91	A-1146481.1	VPusGfsucau(Agn)ugaggcUfgAfauaacsusu	181	AAGUUAUUCAGCCUCAUAUGACU	271
AD-597899	A-1146482.1	ususauu(Chd)AfgCfCfUfcauaugacuaL96	92	A-1146483.1	VPusAfsguca(Tgn)augaggCfuGfaauaascsu	182	AGUUAUUCAGCCUCAUAUGACUC	272
AD-597900	A-1146484.1	usasuuc(Ahd)GfcCfUfCfauaugacucaL96	93	A-1146485.1	VPusGfsaguc(Agn)uaugagGfcUfgaauasasc	183	GUUAUUCAGCCUCAUAUGACUCC	273
AD-597925	A-1146534.1	uscsggc(Uhd)UfuAfCfCfaaaacaguuaL96	94	A-1146535.1	VPusAfsacug(Tgn)uuugguAfaAfgccgascsc	184	GGUCGGCUUUACCAAAACAGUUC	274
AD-59792	A-1146538.1	gsgscuu(Uhd)AfcCfAfAfaacaguucaaL96	95	A-1146539.1	VPusUfsgaac(Tgn)guuuugGfuAfaagccsgsa	185	UCGGCUUUACCAAAACAGUUCAG	275

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
7								
AD-597937	A-1146558.1	asasaca(Ghd)UfuCfAfGfagugcacuuaL96	96	A-1146559.1	VPusAfsagug(Cgn)acucugAfaCfuguuususg	186	CAAAACAGUUCAGAGUGCACUUU	276
AD-597946	A-1146576.1	asgsagu(Ghd)CfaCfUfUfuggcacacaaL96	97	A-1146577.1	VPusUfsgugu(Ggn)ccaaagUfgCfacucusgsa	187	UCAGAGUGCACUUUGGCACACAA	277
AD-597972	A-1146628.1	asascag(Ahd)AfcAfAfUfcuaauguguaL96	98	A-1146629.1	VPusAfscaca(Tgn)uagauuGfuUfcuguuscsc	188	GGAACAGAACAAUCUAAUGUGUG	278
AD-597974	A-1146632.1	csasgaa(Chd)AfaUfCfUfaauguguggaL96	99	A-1146633.1	VPusCfscaca(Cgn)auuagaUfuGfuucugsusu	189	AACAGAACAAUCUAAUGUGUGGU	279
AD-597984	A-1146652.1	usasaug(Uhd)GfuGfGfUfuugguauucaL96	100	A-1146653.1	VPusGfsaaua(Cgn)caaaccAfcAfcauuasgsa	190	UCUAAUGUGUGGUUUGGUAUUCC	280
AD-597988	A-1146660.1	gsusgug(Ghd)UfuUfGfGfuauuccaagaL96	101	A-1146661.1	VPusCfsuugg(Agn)auaccaAfaCfcacacsasu	191	AUGUGUGGUUUGGUAUUCCAAGU	281
AD-597989	A-1146662.1	usgsugg(Uhd)UfuGfGfUfauuccaaguaL96	102	A-1146663.1	VPusAfscuug(Ggn)aauaccAfaAfccacascsa	192	UGUGUGGUUUGGUAUUCCAAGUG	282
AD-595724.1	A-1142132.1	gsascga(Chd)AfgUfGfUfggguguaaagaL96	463	A-1142133.1	VPusCfsuuua(Cgn)accacaCfuGfucgucsgsa	553	UCGACGACAGUGUGGUGUAAAGG	643
AD-595769.1	A-1142222.1	asusgaa(Ahd)GfgAfCfUfuucaaaggcaL96	464	A-1142223.1	VPusGfsccuu(Tgn)gaaaguCfcUfuucausgsa	554	UCAUGAAAGGACUUUCAAAGGCC	644

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-595854.1	A-1142392.1	asasaga(Ghd)GfgUfGfUfucucuauguaL96	465	A-1142393.1	VPusAfscaua(Ggn)agaacaCfcCfucuuususg	555	CAAAAGAGGGUGUUCUCUAUGUA	645
AD-595855.1	A-1142394.1	asasgag(Ghd)GfuGfUfUfcucuauguaaL96	466	A-1142395.1	VPusUfsacau(Agn)gagaacAfcCfcucuususu	556	AAAAGAGGGUGUUCUCUAUGUAG	646
AD-595866.1	A-1142416.1	csuscua(Uhd)GfuAfGfGfcuccaaaacaL96	467	A-1142417.1	VPusGfsuuuu(Ggn)gagccuAfcAfuagagsasa	557	UUCUCUAUGUAGGCUCCAAAACC	647
AD-595926.1	A-1142536.1	asasgac(Chd)AfaAfGfAfgcaagugacaL96	468	A-1142537.1	VPusGfsucac(Tgn)ugcucuUfuGfgucuuscsu	558	AGAAGACCAAAGAGCAAGUGACA	648
AD-596096.1	A-1142876.1	ascsaau(Ghd)AfgGfCfUfuaugaaaugaL96	469	A-1142877.1	VPusCfsauuu(Cgn)auaagcCfuCfauuguscsa	559	UGACAAUGAGGCUUAUGAAAUGC	649
AD-596100.1	A-1142884.1	usgsagg(Chd)UfuAfUfGfaaaugccuuaL96	470	A-1142885.1	VPusAfsaggc(Agn)uuucauAfaGfccucasusu	560	AAUGAGGCUUAUGAAAUGCCUUC	650
AD-596124.1	A-1142932.1	gsgsaag(Ghd)GfuAfUfCfaagacuacgaL96	471	A-1142933.1	VPusCfsguag(Tgn)cuugauAfcCfcuuccsusc	561	GAGGAAGGGUAUCAAGACUACGA	651
AD-596126.1	A-1142936.1	asasggg(Uhd)AfuCfAfAfgacuacgaaaL96	472	A-1142937.1	VPusUfsucgu(Agn)gucuugAfuAfcccuuscsc	562	GGAAGGGUAUCAAGACUACGAAC	652
AD-596127.1	A-1142938.1	asgsggu(Ahd)UfcAfAfGfacuacgaacaL96	473	A-1142939.1	VPusGfsuucg(Tgn)agucuuGfaUfacccususc	563	GAAGGGUAUCAAGACUACGAACC	653
AD-	A-	gsgsgua(Uhd)CfaAfGfAf	47	A-	VPusGfsguuc(Ggn)uagucu	56	AAGGGUAUCAAGAC	65

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
596128.1	1142940.1	cuacgaaccaL96	4	1142941.1	UfgAfuacccsusu	4	UACGAACCU	4
AD-596129.1	A-1142942.1	gsgsuau(Chd)AfaGfAfCfuacgaaccuaL96	475	A-1142943.1	VPusAfsgguu(Cgn)guagucUfuGfauaccscsu	565	AGGGUAUCAAGACUACGAACCUG	655
AD-596130.1	A-1142944.1	gsusauc(Ahd)AfgAfCfUfacgaaccugaL96	476	A-1142945.1	VPusCfsaggu(Tgn)cguaguCfuUfgauacscsc	566	GGGUAUCAAGACUACGAACCUGA	656
AD-596131.1	A-1142946.1	usasuca(Ahd)GfaCfUfAfcgaaccugaaL96	477	A-1142947.1	VPusUfscagg(Tgn)ucguagUfcUfugauascsc	567	GGUAUCAAGACUACGAACCUGAA	657
AD-596133.1	A-1142950.1	uscsaag(Ahd)CfuAfCfGfaaccugaagaL96	478	A-1142951.1	VPusCfsuuca(Ggn)guucguAfgUfcuugasusa	568	UAUCAAGACUACGAACCUGAAGC	658
AD-596137.1	A-1142958.1	gsascua(Chd)GfaAfCfCfugaagccuaaL96	479	A-1142959.1	VPusUfsaggc(Tgn)ucagguUfcGfuagucsusu	569	AAGACUACGAACCUGAAGCCUAA	659
AD-596144.1	A-1142972.1	asasccu(Ghd)AfaGfCfCfuaagaaauaaL96	480	A-1142973.1	VPusUfsauuu(Cgn)uuaggcUfuCfagguuscsg	570	CGAACCUGAAGCCUAAGAAAUAU	660
AD-596147.1	A-1142978.1	csusgaa(Ghd)CfcUfAfAfgaaauaucuaL96	481	A-1142979.1	VPusAfsgaua(Tgn)uucuuaGfgCfuucagsgsu	571	ACCUGAAGCCUAAGAAAUAUCUU	661
AD-596168.1	A-1143020.1	usgscuc(Chd)CfaGfUfUfucuugagauaL96	482	A-1143021.1	VPusAfsucuc(Agn)agaaacUfgGfgagcasasa	572	UUUGCUCCCAGUUUCUUGAGAUC	662
AD-59616	A-1143022.1	gscsucc(Chd)AfgUfUfUfcuugagaucaL96	483	A-1143023.1	VPusGfsaucu(Cgn)aagaaaCfuGfggagcsasa	573	UUGCUCCCAGUUUCUUGAGAUCU	663

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
9.1								
AD-596170.1	A-1143024.1	csusccc(Ahd)GfuUfUfCfuugagaucuaL96	484	A-1143025.1	VPusAfsgauc(Tgn)caagaaAfcUfgggagscsa	574	UGCUCCCAGUUUCUUGAGAUCUG	664
AD-596171.1	A-1143026.1	uscscca(Ghd)UfuUfCfUfugagaucugaL96	485	A-1143027.1	VPusCfsagau(Cgn)ucaagaAfaCfugggasgsc	575	GCUCCCAGUUUCUUGAGAUCUGC	665
AD-596172.1	A-1143028.1	cscscag(Uhd)UfuCfUfUfgagaucugcaL96	486	A-1143029.1	VPusGfscaga(Tgn)cucaagAfaAfcugggsasg	576	CUCCCAGUUUCUUGAGAUCUGCU	666
AD-596175.1	A-1143034.1	asgsuuu(Chd)UfuGfAfGfaucugcugaaL96	487	A-1143035.1	VPusUfscagc(Agn)gaucucAfaGfaaacusgsg	577	CCAGUUUCUUGAGAUCUGCUGAC	667
AD-596177.1	A-1143038.1	ususucu(Uhd)GfaGfAfUfcugcugacaaL96	488	A-1143039.1	VPusUfsguca(Ggn)cagaucUfcAfagaaascsu	578	AGUUUCUUGAGAUCUGCUGACAG	668
AD-596215.1	A-1143114.1	asgsugc(Uhd)CfaGfUfUfccaaugugcaL96	489	A-1143115.1	VPusGfscaca(Tgn)uggaacUfgAfgcacususg	579	CAAGUGCUCAGUUCCAAUGUGCC	669
AD-596231.1	A-1143146.1	gsusgcc(Chd)AfgUfCfAfugacauuucaL96	490	A-1143147.1	VPusGfsaaau(Ggn)ucaugaCfuGfggcacsasu	580	AUGUGCCCAGUCAUGACAUUUCU	670
AD-596235.1	A-1143154.1	cscsagu(Chd)AfuGfAfCfauuucucaaaL96	491	A-1143155.1	VPusUfsugag(Agn)aaugucAfuGfacuggsgsc	581	GCCCAGUCAUGACAUUUCUCAAA	671
AD-596283.1	A-1143250.1	csasuca(Ghd)CfaGfUfGfauugaaguaaL96	492	A-1143251.1	VPusUfsacuu(Cgn)aaucacUfgCfugaugsgsa	582	UCCAUCAGCAGUGAUUGAAGUAU	672

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-596319.1	A-1143322.1	ususuca(Chd)UfgAfAfGfugaauacauaL96	493	A-1143323.1	VPusAfsugua(Tgn)ucacuuCfaGfugaaasgsg	583	CCUUUCACUGAAGUGAAUACAUG	673
AD-596320.1	A-1143324.1	ususcac(Uhd)GfaAfGfUfgaauacaugaL96	494	A-1143325.1	VPusCfsaugu(Agn)uucacuUfcAfgugaasasg	584	CUUUCACUGAAGUGAAUACAUGG	674
AD-596322.1	A-1143328.1	csascug(Ahd)AfgUfGfAfauacaugguaL96	495	A-1143329.1	VPusAfsccau(Ggn)uauucaCfuUfcagugsasa	585	UUCACUGAAGUGAAUACAUGGUA	675
AD-596323.1	A-1143330.1	ascsuga(Ahd)GfuGfAfAfuacaugguaaL96	496	A-1143331.1	VPusUfsacca(Tgn)guauucAfcUfucagusgsa	586	UCACUGAAGUGAAUACAUGGUAG	676
AD-596325.1	A-1143334.1	usgsaag(Uhd)GfaAfUfAfcaugguagcaL96	497	A-1143335.1	VPusGfscuac(Cgn)auguauUfcAfcuucasgsu	587	ACUGAAGUGAAUACAUGGUAGCA	677
AD-596326.1	A-1143336.1	gsasagu(Ghd)AfaUfAfCfaugguagcaaL96	498	A-1143337.1	VPusUfsgcua(Cgn)caauguaUfuCfacuucsasg	588	CUGAAGUGAAUACAUGGUAGCAG	678
AD-596362.1	A-1143408.1	usgsgau(Uhd)UfuGfUfGfgcuucaaucaL96	499	A-1143409.1	VPusGfsauug(Agn)agccacAfaAfauccascsa	589	UGUGGAUUUUGUGGCUUCAAUCU	679
AD-596390.1	A-1143464.1	asasaaa(Chd)AfcCfUfAfagugacuacaL96	500	A-1143465.1	VPusGfsuagu(Cgn)acuuagGfuGfuuuuusasa	590	UUAAAAACACCUAAGUGACUACC	680
AD-596391.1	A-1143466.1	asasaac(Ahd)CfcUfAfAfgugacuaccaL96	501	A-1143467.1	VPusGfsguag(Tgn)cacuuaGfgUfguuuususa	591	UAAAAACACCUAAGUGACUACCA	681
AD-	A-	asasaca(Chd)CfuAfAfGf	50	A-	VPusUfsggua(Ggn)ucacuu	59	AAAAACACCUAAGU	68

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
596392.1	1143468.1	ugacuaccaaL96	2	1143469.1	AfgGfuguuususu	2	GACUACCAC	2
AD-596396.1	A-1143476.1	ascscua(Ahd)GfuGfAfCfuaccacuuaaL96	503	A-1143477.1	VPusUfsaagu(Ggn)guagucAfcUfuaggusgsu	593	ACACCUAAGUGACUACCACUUAU	683
AD-596402.1	A-1143488.1	gsusgac(Uhd)AfcCfAfCfuuauuucuaaL96	504	A-1143489.1	VPusUfsagaa(Agn)uaagugGfuAfgucacsusu	594	AAGUGACUACCACUUAUUUCUAA	684
AD-596425.1	A-1143534.1	csusguu(Ghd)UfuCfAfGfaaguuguuaaL96	505	A-1143535.1	VPusUfsaaca(Agn)cuucugAfaCfaacagscsa	595	UGCUGUUGUUCAGAAGUUGUUAG	685
AD-596426.1	A-1143536.1	usgsuug(Uhd)UfcAfGfAfaguuguuagaL96	506	A-1143537.1	VPusCfsuaac(Agn)acuucuGfaAfcaacasgsc	596	GCUGUUGUUCAGAAGUUGUUAGU	686
AD-596427.1	A-1143538.1	gsusugu(Uhd)CfaGfAfAfguuguuaguaL96	507	A-1143539.1	VPusAfscuaa(Cgn)aacuucUfgAfacaacsasg	597	CUGUUGUUCAGAAGUUGUUAGUG	687
AD-596431.1	A-1143546.1	ususcag(Ahd)AfgUfUfGfuuagugauuaL96	508	A-1143547.1	VPusAfsauca(Cgn)uaacaaCfuUfcugaascsa	598	UGUUCAGAAGUUGUUAGUGAUUU	688
AD-596436.1	A-1143556.1	asasguu(Ghd)UfuAfGfUfgauuugcuaaL96	509	A-1143557.1	VPusUfsagca(Agn)aucacuAfaCfaacuuscsu	599	AGAAGUUGUUAGUGAUUUGCUAU	689
AD-596469.1	A-1143622.1	ususuua(Ahd)UfgAfUfAfcugucuaagaL96	510	A-1143623.1	VPusCfsuuag(Agn)caguauCfaUfuaaaasgsa	600	UCUUUUAAUGAUACUGUCUAAGA	690
AD-59647	A-1143638.1	asusacu(Ghd)UfcUfAfAfgaauaaugaaL96	511	A-1143639.1	VPusUfscauu(Agn)uucuuaGfaCfaguauscsa	601	UGAUACUGUCUAAGAAUAAUGAC	691

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
7.1								
AD-596515.1	A-1143714.1	asgscau(Ghd)AfaAfCfUfaugcaccuaaL96	512	A-1143715.1	VPusUfsaggu(Ggn)cauaguUfuCfaugcuscsa	602	UGAGCAUGAAACUAUGCACCUAU	692
AD-596517.1	A-1143718.1	csasuga(Ahd)AfcUfAfUfgcaccuauaaL96	513	A-1143719.1	VPusUfsauag(Ggn)ugcauaGfuUfucaugscsu	603	AGCAUGAAACUAUGCACCUAUAA	693
AD-596605.1	A-1143894.1	ususuau(Chd)CfcAfUfCfucacuuuaaaL96	514	A-1143895.1	VPusUfsuaaa(Ggn)ugagauGfgGfauaaasasa	604	UUUUUAUCCCAUCUCACUUUAAU	694
AD-596606.1	A-1143896.1	ususauc(Chd)CfaUfCfUfcacuuuaauaL96	515	A-1143897.1	VPusAfsuuaa(Agn)gugagaUfgGfgauaasasa	605	UUUUAUCCCAUCUCACUUUAAUA	695
AD-596609.1	A-1143902.1	uscscca(Uhd)CfuCfAfCfuuuaauaauaL96	516	A-1143903.1	VPusAfsuuau(Tgn)aaagugAfgAfugggasusa	606	UAUCCCAUCUCACUUUAAUAAUA	696
AD-596709.1	A-1144102.1	asasaau(Ghd)GfaAfCfAfuuaacccuaaL96	517	A-1144103.1	VPusUfsaggg(Tgn)uaauguUfcCfauuuuscsu	607	AGAAAAUGGAACAUUAACCCUAC	697
AD-597019.1	A-1144722.1	asusuag(Chd)AfcAfUfAfuuagcacauaL96	518	A-1144723.1	VPusAfsugug(Cgn)uaauauGfuGfcuaausgsu	608	ACAUUAGCACAUAUUAGCACAUU	698
AD-597232.1	A-1145148.1	uscsucu(Uhd)UfcAfGfGfgaagaucuaaL96	519	A-1145149.1	VPusUfsagau(Cgn)uucccuGfaAfagagasasa	609	UUUCUCUUUCAGGGAAGAUCUAU	699
AD-597297.1	A-1145278.1	asasguc(Ahd)CfuAfGfUfagaaaguauaL96	520	A-1145279.1	VPusAfsuacu(Tgn)ucuacuAfgUfgacuususu	610	AAAAGUCACUAGUAGAAAGUAUA	700

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-597298.1	A-1145280.1	asgsuca(Chd)UfaGfUfAfgaaaguauaaL96	521	A-1145281.1	VPusUfsauac(Tgn)uucuacUfaGfugacususu	611	AAAGUCACUAGUAGAAAGUAUAA	701
AD-597325.1	A-1145334.1	csasgaa(Uhd)AfuUfCfUfagacaugcuaL96	522	A-1145335.1	VPusAfsgcau(Ggn)ucuagaAfuAfuucugsusc	612	GACAGAAUAUUCUAGACAUGCUA	702
AD-597326.1	A-1145336.1	asgsaau(Ahd)UfuCfUfAfgacaugcuaaL96	523	A-1145337.1	VPusUfsagca(Tgn)gucuagAfaUfauucusgsu	613	ACAGAAUAUUCUAGACAUGCUAG	703
AD-597327.1	A-1145338.1	gsasaua(Uhd)UfcUfAfGfacaugcuagaL96	524	A-1145339.1	VPusCfsuagc(Agn)ugucuaGfaAfuauucsusg	614	CAGAAUAUUCUAGACAUGCUAGC	704
AD-597335.1	A-1145354.1	usasgac(Ahd)UfgCfUfAfgcaguuuauaL96	525	A-1145355.1	VPusAfsuaaa(Cgn)ugcuagCfaUfgucuasgsa	615	UCUAGACAUGCUAGCAGUUUAUA	705
AD-597397.1	A-1145478.1	gsasgga(Ahd)UfgAfGfUfgacuauaagaL96	526	A-1145479.1	VPusCfsuuau(Agn)gucacuCfaUfuccucscsu	616	AGGAGGAAUGAGUGACUAUAAGG	706
AD-597398.1	A-1145480.1	asgsgaa(Uhd)GfaGfUfGfacuauaaggaL96	527	A-1145481.1	VPusCfscuua(Tgn)agucacUfcAfuuccuscsc	617	GGAGGAAUGAGUGACUAUAAGGA	707
AD-597404.1	A-1145492.1	gsasgug(Ahd)CfuAfUfAfaggaugguuaL96	528	A-1145493.1	VPusAfsacca(Tgn)ccuuauAfgUfcacucsasu	618	AUGAGUGACUAUAAGGAUGGUUA	708
AD-597409.1	A-1145502.1	ascsuau(Ahd)AfgGfAfUfgguuaccauaL96	529	A-1145503.1	VPusAfsuggu(Agn)accaucCfuUfauaguscsa	619	UGACUAUAAGGAUGGUUACCAUA	709
AD-	A-	csusaua(Ahd)GfgAfUfGf	53	A-	VPusUfsaugg(Tgn)aaccau	62	GACUAUAAGGAUGG	71

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
597410.1	1145504.1	guuaccauaaL96	0	1145505.1	CfcUfuauagsusc	0	UUACCAUAG	0
AD-597417.1	A-1145518.1	gsasugg(Uhd)UfaCfCfAfuagaaacuuaL96	531	A-1145519.1	VPusAfsaguu(Tgn)cuauggUfaAfccaucscsu	621	AGGAUGGUUACCAUAGAAACUUC	711
AD-597443.1	A-1145570.1	ascsuac(Uhd)AfcAfGfAfgugcuaagcaL96	532	A-1145571.1	VPusGfscuua(Ggn)cacucuGfuAfguaguscsu	622	AGACUACUACAGAGUGCUAAGCU	712
AD-597455.1	A-1145594.1	usgscua(Ahd)GfcUfGfCfaugugucauaL96	533	A-1145595.1	VPusAfsugac(Agn)caugcaGfcUfuagcascsu	623	AGUGCUAAGCUGCAUGUGUCAUC	713
AD-597459.1	A-1145602.1	asasgcu(Ghd)CfaUfGfUfgucaucuuaaL96	534	A-1145603.1	VPusUfsaaga(Tgn)gacacaUfgCfagcuusasg	624	CUAAGCUGCAUGUGUCAUCUUAC	714
AD-597460.1	A-1145604.1	asgscug(Chd)AfuGfUfGfucaucuuacaL96	535	A-1145605.1	VPusGfsuaag(Agn)ugacacAfuGfcagcususa	625	UAAGCUGCAUGUGUCAUCUUACA	715
AD-597534.1	A-1145752.1	csasgua(Uhd)AfuUfUfCfaggaagguuaL96	536	A-1145753.1	VPusAfsaccu(Tgn)ccugaaAfuAfuacugsusu	626	AACAGUAUAUUUCAGGAAGGUUA	716
AD-597569.1	A-1145822.1	asasauc(Uhd)AfcCfUfAfaagcagcauaL96	537	A-1145823.1	VPusAfsugcu(Ggn)cuuuagGfuAfgauuusasa	627	UUAAAUCUACCUAAAGCAGCAUA	717
AD-597861.1	A-1146406.1	asgsucc(Uhd)AfgGfUfUfuauuuugcaaL96	538	A-1146407.1	VPusUfsgcaa(Agn)auaaacCfuAfggacusgsg	628	CCAGUCCUAGGUUUAUUUUGCAG	718
AD-59786	A-1146412.1	cscsuag(Ghd)UfuUfAfUfuuugcagacaL96	539	A-1146413.1	VPusGfsucug(Cgn)aaaauaAfaCfcuaggsasc	629	GUCCUAGGUUUAUUUUGCAGACU	719

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
4.1								
AD-597894.1	A-1146472.1	cscsaag(Uhd)UfaUfUfCfagccucauaaL96	540	A-1146473.1	VPusUfsauga(Ggn)gcugaaUfaAfcuuggsgsa	630	UCCCAAGUUAUUCAGCCUCAUAU	720
AD-597898.1	A-1146480.1	gsusuau(Uhd)CfaGfCfCfucauaugacaL96	541	A-1146481.1	VPusGfsucau(Agn)ugaggcUfgAfauaacsusu	631	AAGUUAUUCAGCCUCAUAUGACU	721
AD-597899.1	A-1146482.1	ususauu(Chd)AfgCfCfUfcauaugacuaL96	542	A-1146483.1	VPusAfsguca(Tgn)augaggCfuGfaauaascsu	632	AGUUAUUCAGCCUCAUAUGACUC	722
AD-597900.1	A-1146484.1	usasuuc(Ahd)GfcCfUfCfauaugacucaL96	543	A-1146485.1	VPusGfsaguc(Agn)uaugagGfcUfgaauasasc	633	GUUAUUCAGCCUCAUAUGACUCC	723
AD-597925.1	A-1146534.1	uscsggc(Uhd)UfuAfCfCfaaaacaguuaL96	544	A-1146535.1	VPusAfsacug(Tgn)uuugguAfaAfgccgascsc	634	GGUCGGCUUUACCAAAACAGUUC	724
AD-597927.1	A-1146538.1	gsgscuu(Uhd)AfcCfAfAfaacaguucaaL96	545	A-1146539.1	VPusUfsgaac(Tgn)guuuugGfuAfaagccsgsa	635	UCGGCUUUACCAAAACAGUUCAG	725
AD-597937.1	A-1146558.1	asasaca(Ghd)UfuCfAfGfagugcacuuaL96	546	A-1146559.1	VPusAfsagug(Cgn)acucugAfaCfuguuususg	636	CAAAACAGUUCAGAGUGCACUUU	726
AD-597946.1	A-1146576.1	asgsagu(Ghd)CfaCfUfUfuggcacacaaL96	547	A-1146577.1	VPusUfsgugu(Ggn)ccaaagUfgCfacucusgsa	637	UCAGAGUGCACUUUGGCACACAA	727
AD-597972.1	A-1146628.1	asascag(Ahd)AfcAfAfUfcuaauguguaL96	548	A-1146629.1	VPusAfscaca(Tgn)uagauuGfuUfcuguuscsc	638	GGAACAGAACAAUCUAAUGUGUG	728

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-597974.1	A-1146632.1	csasgaa(Chd)AfaUfCfUfaauguguggaL96	549	A-1146633.1	VPusCfscaca(Cgn)auuagaUfuGfuucugsusu	639	AACAGAACAAUCUAAUGUGUGGU	729
AD-597984.1	A-1146652.1	usasaug(Uhd)GfuGfGfUfuugguauucaL96	550	A-1146653.1	VPusGfsaaua(Cgn)caaaccAfcAfcauuasgsa	640	UCUAAUGUGUGGUUUGGUAUUCC	730
AD-597988.1	A-1146660.1	gsusgug(Ghd)UfuUfGfGfuauuccaagaL96	551	A-1146661.1	VPusCfsuugg(Agn)auaccaAfaCfcacacsasu	641	AUGUGUGGUUUGGUAUUCCAAGU	731
AD-597989.1	A-1146662.1	usgsugg(Uhd)UfuGfGfUfauuccaaguaL96	552	A-1146663.1	VPusAfscuug(Ggn)aauaccAfaAfccacascsa	642	UGUGUGGUUUGGUAUUCCAAGUG	732
AD-464229.1	A-900784.1	asusgaaaGfgAfCfUfuucaaaggcaL96	913	A-900785.1	VPusGfsccuUfuGfAfaaguCfcUfuucausgsa	1005	UCAUGAAAGGACUUUCAAAGGCC	1097
AD-464313.1	A-900952.1	asasagagGfgUfGfUfucucuauguaL96	914	A-900953.1	VPusAfscauAfgAfGfaacaCfcCfucuuususg	1006	CAAAAGAGGGUGUUCUCUAUGUA	1098
AD-464314.1	A-900954.1	asasgaggGfuGfUfUfcucuauguaaL96	915	A-900955.1	VPusUfsacaUfaGfAfgaacAfcCfcucuususu	1007	AAAAGAGGGUGUUCUCUAUGUAG	1099
AD-464559.1	A-901440.1	usgsaggcUfuAfUfGfaaaugccuuaL96	916	A-901441.1	VPusAfsaggCfaUfUfucauAfaGfccucasusu	1008	AAUGAGGCUUAUGAAAUGCCUUC	1100
AD-464585.1	A-901492.1	asasggguAfuCfAfAfgacuacgaaaL96	917	A-901493.1	VPusUfsucgUfaGfUfcuugAfuAfcccuuscsc	1009	GGAAGGGUAUCAAGACUACGAAC	1101
AD-	A-901494.1	asgsgguaUfcAfAfGfacua	91	A-901495.1	VPusGfsuucGfuAfGfucuu	10	GAAGGGUAUCAAGA	11

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
464586.1		cgaacaL96	8		GfaUfacccususc	10	CUACGAACC	02
AD-464590.1	A-901502.1	usasucaaGfaCfUfAfcgaaccugaaL96	919	A-901503.1	VPusUfscagGfuUfCfguagUfcUfugauascsc	1011	GGUAUCAAGACUACGAACCUGAA	1103
AD-464592.1	A-901506.1	uscsaagaCfuAfCfGfaaccugaagaL96	920	A-901507.1	VPusCfsuucAfgGfUfucguAfgUfcuugasusa	1012	UAUCAAGACUACGAACCUGAAGC	1104
AD-464603.1	A-901528.1	asasccugAfaGfCfCfuaagaaauaaL96	921	A-901529.1	VPusUfsauuUfcUfUfaggcUfuCfagguuscsg	1013	CGAACCUGAAGCCUAAGAAAUAU	1105
AD-464606.1	A-901534.1	csusgaagCfcUfAfAfgaaauaucuaL96	922	A-901535.1	VPusAfsgauAfuUfUfcuuaGfgCfuucagsgsu	1014	ACCUGAAGCCUAAGAAAUAUCUU	1106
AD-464630.1	A-901582.1	uscsccagUfuUfCfUfugagaucugaL96	923	A-901583.1	VPusCfsagaUfcUfCfaagaAfaCfugggasgsc	1015	GCUCCCAGUUUCUUGAGAUCUGC	1107
AD-464634.1	A-901590.1	asgsuuucUfuGfAfGfaucugcugaaL96	924	A-901591.1	VPusUfscagCfaGfAfucucAfaGfaaacusgsg	1016	CCAGUUUCUUGAGAUCUGCUGAC	1108
AD-464636.1	A-901594.1	ususucuuGfaGfAfUfcugcugacaaL96	925	A-901595.1	VPusUfsgucAfgCfAfgaucUfcAfagaaascsu	1017	AGUUUCUUGAGAUCUGCUGACAG	1109
AD-464694.1	A-901710.1	cscsagucAfuGfAfCfauuucucaaaL96	926	A-901711.1	VPusUfsugaGfaAfAfugucAfuGfacuggsgsc	1018	GCCCAGUCAUGACAUUUCUCAAA	1110
AD-46474	A-901806.1	csasucagCfaGfUfGfauugaaguaaL96	927	A-901807.1	VPusUfsacuUfcAfAfucacUfgCfugaugsgsa	1019	UCCAUCAGCAGUGAUUGAAGUAU	1111

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
2.1								
AD-464778.1	A-901878.1	ususucacUfgAfAfGfugaauacauaL96	928	A-901879.1	VPusAfsuguAfuUfCfacuuCfaGfugaaasgsg	1020	CCUUUCACUGAAGUGAAUACAUG	1112
AD-464779.1	A-901880.1	ususcacuGfaAfGfUfgaauacaugaL96	929	A-901881.1	VPusCfsaugUfaUfUfcacuUfcAfgugaasasg	1021	CUUUCACUGAAGUGAAUACAUGG	1113
AD-464782.1	A-901886.1	ascsugaaGfuGfAfAfuacaugguaaL96	930	A-901887.1	VPusUfsaccAfuGfUfauucAfcUfucagusgsa	1022	UCACUGAAGUGAAUACAUGGUAG	1114
AD-464813.1	A-901948.1	ascscuaaGfuGfAfCfuaccacuuaaL96	931	A-152515.1	VPusUfsaagUfgGfUfagucAfcUfuaggusgsu	1023	ACACCUAAGUGACUACCACUUAU	1115
AD-464814.1	A-901949.1	gsusgacuAfcCfAfCfuuauuucuaaL96	932	A-152519.1	VPusUfsagaAfaUfAfagugGfuAfgucacsusu	1024	AAGUGACUACCACUUAUUUCUAA	1116
AD-464815.1	A-901950.1	usgsacuaCfcAfCfUfuauucuaaaL96	933	A-152535.1	VPusUfsuagAfaAfUfaaguGfgUfagucascsu	1025	AGUGACUACCACUUAUUUCUAAA	1117
AD-464856.1	A-902029.1	asasacacCfuAfAfGfugacuaccaaL96	934	A-902030.1	VPusUfsgguAfgUfCfacuuAfgGfuguuususu	1026	AAAAACACCUAAGUGACUACCAC	1118
AD-464859.1	A-902035.1	csasccuaAfgUfGfAfcuaccacuuaL96	935	A-902036.1	VPusAfsaguGfgUfAfgucaCfuUfaggugsusu	1027	AACACCUAAGUGACUACCACUUA	1119
AD-464884.1	A-902085.1	csusguugUfuCfAfGfaaguuguaaL96	936	A-902086.1	VPusUfsaacAfaCfUfucugAfaCfaacagscsa	1028	UGCUGUUGUUCAGAAGUUGUUAG	1120

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-464885.1	A-902087.1	usgsuuguUfcAfGfAfaguuguuagaL96	937	A-902088.1	VPusCfsuaaCfaAfCfuucuGfaAfcaacasgsc	1029	GCUGUUGUUCAGAAGUUGUUAGU	1121
AD-464886.1	A-902089.1	gsusuguuCfaGfAfAfguguuaguaL96	938	A-902090.1	VPusAfscuaAfcAfAfcuucUfgAfacaacsasg	1030	CUGUUGUUCAGAAGUUGUUAGUG	1122
AD-464928.1	A-902173.1	ususuuaaUfgAfUfAfcugucuaagaL96	939	A-902174.1	VPusCfsuuaGfaCfAfguauCfaUfuaaaasgsa	1031	UCUUUUAAUGAUACUGUCUAAGA	1123
AD-464936.1	A-902189.1	asusacugUfcUfAfAfgaauaaugaaL96	940	A-902190.1	VPusUfscauUfaUfUfcuuaGfaCfaguauscsa	1032	UGAUACUGUCUAAGAAUAAUGAC	1124
AD-464977.1	A-902268.1	asgscaugAfaAfCfUfaugccaccuaaL96	941	A-902269.1	VPusUfsaggUfgCfAfuaguUfuCfaugcuscsa	1033	UGAGCAUGAAACUAUGCACCUAU	1125
AD-464978.1	A-902270.1	csasugaaAfcUfAfUfgcaccuauaaL96	942	A-902271.1	VPusUfsauaGfgUfGfcauaGfuUfucaugscsu	1034	AGCAUGAAACUAUGCACCUAUAA	1126
AD-465064.1	A-902441.1	ususuaucCfcAfUfCfucacuuuaaaL96	943	A-902442.1	VPusUfsuaaAfgUfGfagauGfgGfauaaasasa	1035	UUUUUAUCCCAUCUCACUUUAAU	1127
AD-465065.1	A-902443.1	ususauccCfaUfCfUfcacuuuaauaL96	944	A-902444.1	VPusAfsuuaAfaGfUfgagaUfgGfgauaaasasa	1036	UUUUAUCCCAUCUCACUUUAAUA	1128
AD-465068.1	A-902449.1	uscsccauCfuCfAfCfuuuaauaauaL96	945	A-902450.1	VPusAfsuuaUfuAfAfagugAfgAfugggasusa	1037	UAUCCCAUCUCACUUUAAUAAUA	1129
AD-	A-902649.1	asasaaugGfaAfCfAfuuaa	94	A-902650.1	VPusUfsaggGfuUfAfaugu	10	AGAAAAUGGAACAU	11

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
465168.1		cccuaaL96	6		UfcCfauuuuscsu	38	UAACCCUAC	30
AD-465691.1	A-903695.1	uscsucuuUfcAfGfGfgaagaucuaaL96	947	A-903696.1	VPusUfsagaUfcUfUfcccuGfaAfagagasasa	1039	UUUCUCUUUCAGGGAAGAUCUAU	1131
AD-465756.1	A-903825.1	asasgucaCfuAfGfUfagaaaguauaL96	948	A-903826.1	VPusAfsuacUfuUfCfuacuAfgUfgacuususu	1040	AAAAGUCACUAGUAGAAAGUAUA	1132
AD-465757.1	A-903827.1	asgsucacUfaGfUfAfgaaaguauaaL96	949	A-903828.1	VPusUfsauaCfuUfUfcuacUfaGfugacususu	1041	AAAGUCACUAGUAGAAAGUAUAA	1133
AD-465760.1	A-903833.1	csascuagUfaGfAfAfaguauaauuaL96	950	A-903834.1	VPusAfsauuAfuAfCfuuucUfaCfuagugsasc	1042	GUCACUAGUAGAAAGUAUAAUUU	1134
AD-465784.1	A-903881.1	csasgaauAfuUfCfUfagacaugcuaL96	951	A-903882.1	VPusAfsgcaUfgUfCfuagaAfuAfuucugsusc	1043	GACAGAAUAUUCUAGACAUGCUA	1135
AD-465785.1	A-903883.1	asgsaauaUfuCfUfAfgacaugcuaaL96	952	A-903884.1	VPusUfsagcAfuGfUfcuagAfaUfauucusgsu	1044	ACAGAAUAUUCUAGACAUGCUAG	1136
AD-465794.1	A-903901.1	usasgacaUfgCfUfAfgcaguuuauaL96	953	A-903902.1	VPusAfsuaaAfcUfGfcuagCfaUfgucuasgsa	1045	UCUAGACAUGCUAGCAGUUUAUA	1137
AD-465876.1	A-904065.1	gsasugguUfaCfCfAfuagaaacuuaL96	954	A-904066.1	VPusAfsaguUfuCfUfauggUfaAfccaucscsu	1046	AGGAUGGUUACCAUAGAAACUUC	1138
AD-46591	A-904149.1	asasgcugCfaUfGfUfgucaucuuaaL96	955	A-904150.1	VPusUfsaagAfuGfAfcacaUfgCfagcuusasg	1047	CUAAGCUGCAUGUGUCAUCUUAC	1139

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
8.1								
AD-465919.1	A-904151.1	asgscugcAfuGfUfGfucaucuuacaL96	956	A-904152.1	VPusGfsuaaGfaUfGfacacAfuGfcagcususa	1048	UAAGCUGCAUGUGUCAUCUUACA	1140
AD-466320.1	A-904953.1	asgsuccuAfgGfUfUfuauuuugcaaL96	957	A-904954.1	VPusUfsgcaAfaAfUfaaacCfuAfggacusgsg	1049	CCAGUCCUAGGUUUAUUUUGCAG	1141
AD-466384.1	A-905081.1	uscsggcuUfuAfCfCfaaaacaguuaL96	958	A-905082.1	VPusAfsacuGfuUfUfugguAfaAfgccgascsc	1050	GGUCGGCUUUACCAAAACAGUUC	1142
AD-466386.1	A-905085.1	gsgscuuuAfcCfAfAfaacaguucaaL96	959	A-905086.1	VPusUfsgaaCfuGfUfuuugGfuAfaagccsgsa	1051	UCGGCUUUACCAAAACAGUUCAG	1143
AD-466443.1	A-905199.1	usasauguGfuGfGfUfuugguauucaL96	960	A-905200.1	VPusGfsaauAfcCfAfaaccAfcAfcauuasgsa	1052	UCUAAUGUGUGGUUUGGUAUUCC	1144
AD-475646.1	A-919481.1	asusacauCfuUfUfAfgccauggauaL96	961	A-919482.1	VPusAfsuccAfuGfGfcuaaAfgAfuguaususu	1053	AAAUACAUCUUUAGCCAUGGAUG	1145
AD-475661.1	A-919511.1	gsgsauguGfuUfCfAfugaaaggacaL96	962	A-919512.1	VPusGfsuccUfuUfCfaugaAfcAfcauccsasu	1054	AUGGAUGUGUUCAUGAAAGGACU	1146
AD-475663.1	A-919515.1	asusguguUfcAfUfGfaaaggacuuaL96	963	A-919516.1	VPusAfsaguCfcUfUfucauGfaAfcacauscsc	1055	GGAUGUGUUCAUGAAAGGACUUU	1147
AD-475666.1	A-919521.1	usgsuucaUfgAfAfAfggacuuucaaL96	964	A-919522.1	VPusUfsgaaAfgUfCfcuuuCfaUfgaacascsa	1056	UGUGUUCAUGAAAGGACUUUCAA	1148

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-475723.1	A-919635.1	gsasguccUfcUfAfUfguagguuccaL96	965	A-919636.1	VPusGfsgaaCfcUfAfcauaGfaGfgacucscsc	1057	GGGAGUCCUCUAUGUAGGUUCCA	1149
AD-475728.1	A-919645.1	csuscuauGfuAfGfGfuuccaaaacaL96	966	A-919646.1	VPusGfsuuuUfgGfAfaccuAfcAfuagagsgsa	1058	UCCUCUAUGUAGGUUCCAAAACU	1150
AD-475761.1	A-919709.1	usgsguucAfuGfGfAfgugacaacaaL96	967	A-919710.1	VPusUfsguuGfuCfAfcuccAfuGfaaccascsu	1059	AGUGGUUCAUGGAGUGACAACAG	1151
AD-475765.1	A-919717.1	uscsauggAfgUfGfAfcaacaguggaL96	968	A-919718.1	VPusCfscacUfgUfUfgucaCfuCfcaugasasc	1060	GUUCAUGGAGUGACAACAGUGGC	1152
AD-475888.1	A-901440.1	usgsaggcUfuAfUfGfaaaugccuuaL96	969	A-919961.1	VPusAfsaggCfaUfUfucauAfaGfccucascsu	1061	AAUGAGGCUUAUGAAAUGCCUUC	3601
AD-475895.1	A-919973.1	gsgsaaucCfuGfGfAfagacaugccaL96	970	A-919974.1	VPusGfsgcaUfgUfCfuuccAfgGfauuccsusu	1062	AAGGAAUCCUGGAAGACAUGCCU	1153
AD-475927.1	A-920037.1	asgsugagGfcUfUfAfugaaaugccaL96	971	A-920038.1	VPusGfsgcaUfuUfCfauaaGfcCfucacusgsc	1063	GCAGUGAGGCUUAUGAAAUGCCU	1154
AD-475929.1	A-920041.1	asgsgcuuAfuGfAfAfaugccuucaaL96	972	A-920042.1	VPusUfsgaaGfgCfAfuuucAfuAfagccuscsa	1064	UGAGGCUUAUGAAAUGCCUUCAG	1155
AD-475930.1	A-920043.1	gsgscuuaUfgAfAfAfugccuucagaL96	973	A-920044.1	VPusCfsugaAfgGfCfauuuCfaUfaagccsusc	1065	GAGGCUUAUGAAAUGCCUUCAGA	1156
AD-	A-920064.1	asusgccuUfcAfGfAfggaa	97	A-920065.1	VPusUfsagcCfuUfCfcucu	10	AAAUGCCUUCAGAG	11

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
475941.1		ggcuaaL96	4		GfaAfggcaususu	66	GAAGGCUAC	57
AD-475942.1	A-920066.1	usgsccuuCfaGfAfGfgaaggcuacaL96	975	A-920067.1	VPusGfsuagCfcUfUfccucUfgAfaggcasusu	1067	AAUGCCUUCAGAGGAAGGCUACC	1158
AD-475952.1	A-920086.1	gsgsaaggCfuAfCfCfaagacuaugaL96	976	A-920087.1	VPusCfsauaGfuCfUfugguAfgCfcuuccsusc	1068	GAGGAAGGCUACCAAGACUAUGA	1159
AD-475953.1	A-920088.1	gsasaggcUfaCfCfAfagacuaugaaL96	977	A-920089.1	VPusUfscauAfgUfCfuuggUfaGfccuucscsu	1069	AGGAAGGCUACCAAGACUAUGAG	1160
AD-475954.1	A-920090.1	asasggcuAfcCfAfAfgacuaugagaL96	978	A-920091.1	VPusCfsucaUfaGfUfcuugGfuAfgccuuscsc	1070	GGAAGGCUACCAAGACUAUGAGC	1161
AD-475955.1	A-920092.1	asgsgcuaCfcAfAfAfGfacuaugagcaL96	979	A-920093.1	VPusGfscucAfuAfGfucuuGfgUfagccususc	1071	GAAGGCUACCAAGACUAUGAGCC	1162
AD-475966.1	A-920114.1	ascsuaugAfgCfCfUfgaagccuaaaL96	980	A-920115.1	VPusUfsuagGfcUfUfcaggCfuCfauaguscsu	1072	AGACUAUGAGCCUGAAGCCUAAG	1163
AD-476025.1	A-920230.1	gscsucuuCfcAfUfGfgcguacaagaL96	981	A-920231.1	VPusCfsuugUfaCfGfccauGfgAfagagcsasg	1073	CUGCUCUUCCAUGGCGUACAAGU	1164
AD-476026.1	A-920232.1	csuscuucCfaUfGfGfcguacaaguaL96	982	A-920233.1	VPusAfscuuGfuAfCfgccaUfgGfaagagscsa	1074	UGCUCUUCCAUGGCGUACAAGUG	1165
AD-47602	A-920234.1	uscsuuccAfuGfGfCfguacaagugaL96	983	A-920235.1	VPusCfsacuUfgUfAfcgccAfuGfgaagasgsc	1075	GCUCUUCCAUGGCGUACAAGUGC	1166

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
7.1								
AD-476029.1	A-920238.1	ususccauGfgCfGfUfacaagugcuaL96	984	A-920239.1	VPusAfsgcaCfuUfGfuacgCfcAfuggaasgsa	1076	UCUUCCAUGGCGUACAAGUGCUC	1167
AD-476030.1	A-920240.1	uscscaugGfcGfUfAfcaagugcucaL96	985	A-920241.1	VPusGfsagcAfcUfUfguacGfcCfauggasasg	1077	CUUCCAUGGCGUACAAGUGCUCA	1168
AD-476032.1	A-920244.1	csasuggcGfuAfCfAfagugcucagaL96	986	A-920245.1	VPusCfsugaGfcAfCfuuguAfcGfccaugsgsa	1078	UCCAUGGCGUACAAGUGCUCAGU	1169
AD-476041.1	A-920262.1	usgsugccCfaGfUfCfaugaccuuuaL96	987	A-920263.1	VPusAfsaagGfuCfAfugacUfgGfgcacasusu	1079	AAUGUGCCCAGUCAUGACCUUUU	1170
AD-476058.1	A-920291.1	ascscuuuUfcUfCfAfaagcuguacaL96	988	A-920292.1	VPusGfsuacAfgCfUfuugaGfaAfaaggcscsa	1080	UGACCUUUUCUCAAAGCUGUACA	1171
AD-476061.1	A-920297.1	ususuucuCfaAfAfGfcuguacaguaL96	989	A-920298.1	VPusAfscugUfaCfAfgcuuUfgAfgaaaasgsg	1081	CCUUUUCUCAAAGCUGUACAGUG	1172
AD-476089.1	A-920353.1	uscsuuccAfuCfAfGfcagugaucgaL96	990	A-920354.1	VPusCfsgauCfaCfUfgcugAfuGfgaagascsu	1082	AGUCUUCCAUCAGCAGUGAUCGG	1173
AD-476146.1	A-920466.1	csusguggAfuAfUfUfguuguggcuaL96	991	A-920467.1	VPusAfsgccAfcAfAfcaauAfuCfcacagscsa	1083	UGCUGUGGAUAUUGUUGUGGCUU	1174
AD-476152.1	A-902027.1	asasaacaCfcUfAfAfgugacuaccaL96	992	A-920475.1	VPusGfsguaGfuCfAfcuuaGfgUfguuuusasa	1084	UAAAAACACCUAAGUGACUACCA	

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-476192.1	A-920548.1	gsasaacuUfaAfAfAfcaccuaaguaL96	993	A-920549.1	VPusAfscuuAfgGfUfguuuUfaAfguuucsusu	1085	AAGAAACUUAAAACACCUAAGUG	1175
AD-476198.1	A-920560.1	usasaaacAfcCfUfAfagugacuacaL96	994	A-920561.1	VPusGfsuagUfcAfCfuuagGfuGfuuuuasasg	1086	CUUAAAACACCUAAGUGACUACC	1176
AD-476306.1	A-920771.1	asusuaugUfgAfGfCfaugagacuaaL96	995	A-920772.1	VPusUfsaguCfuCfAfugcuCfaCfauaaususu	1087	AAAUUAUGUGAGCAUGAGACUAU	1177
AD-476309.1	A-920777.1	asusgugaGfcAfUfGfagacuaugcaL96	996	A-920778.1	VPusGfscauAfgUfCfucauGfcUfcacausasa	1088	UUAUGUGAGCAUGAGACUAUGCA	1178
AD-476311.1	A-920781.1	gsusgagcAfuGfAfGfacuaugcacaL96	997	A-920782.1	VPusGfsugcAfuAfGfucucAfuGfcucacsasu	1089	AUGUGAGCAUGAGACUAUGCACC	1179
AD-476312.1	A-920783.1	usgsagcaUfgAfGfAfcuaugcaccaL96	998	A-920784.1	VPusGfsgugCfaUfAfgucuCfaUfgcucascsa	1090	UGUGAGCAUGAGACUAUGCACCU	1180
AD-476313.1	A-920785.1	gsasgcauGfaGfAfCfuaugcaccuaL96	999	A-920786.1	VPusAfsgguGfcAfUfagucUfcAfugcucsasc	1091	GUGAGCAUGAGACUAUGCACCUA	1181
AD-476316.1	A-920789.1	asgscaugAfgAfCfUfaugcaccuaaL96	1000	A-920790.1	VPusUfsaggUfgCfAfuaguCfuCfaugcuscsa	1092	UGAGCAUGAGACUAUGCACCUAU	1182
AD-476317.1	A-920791.1	gscsaugaGfaCfUfAfugcaccuauaL96	1001	A-920792.1	VPusAfsuagGfuGfCfauagUfcUfcaugcsusc	1093	GAGCAUGAGACUAUGCACCUAUA	1183
AD-	A-920797.1	usgsagacUfaUfGfCfaccu	10	A-920798.1	VPusUfsuuaUfaGfGfugca	10	CAUGAGACUAUGCA	11

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
476320.1		auaaaaL96	02		UfaGfucucasusg	94	CCUAUAAAU	84
AD-476321.1	A-920799.1	gsasgacuAfuGfCfAfccuauaaauaL96	1003	A-920800.1	VPusAfsuuuAfuAfGfgugcAfuAfgucucsasu	1095	AUGAGACUAUGCACCUAUAAAUA	1185
AD-476344.1	A-920845.1	asusguguUfuUfAfUfuaacuugugaL96	1004	A-920846.1	VPusCfsacaAfgUfUfaauaAfaAfcacauscsa	1096	UGAUGUGUUUUAUUAACUUGUGU	1186
AD-595768.1	A-1142220.1	csasuga(Ahd)AfgGfAfCfuuucaaaggaL96	1371	A-1142221.1	VPusCfscuuu(Ggn)aaaguccCfuUfucaugsasa	1460	UUCAUGAAAGGACUUUCAAAGGC	1549
AD-595769.2	A-1142222.1	asusgaa(Ahd)GfgAfCfUfuucaaaggcaL96	1372	A-1142223.1	VPusGfsccuu(Tgn)gaaaguCfcUfuucausgsa	1461	UCAUGAAAGGACUUUCAAAGGCC	1550
AD-595770.1	A-1142224.1	usgsaaa(Ghd)GfaCfUfUfucaaaggccaL96	1373	A-1142225.1	VPusGfsgccu(Tgn)ugaaagUfcCfuuucasusg	1462	CAUGAAAGGACUUUCAAAGGCCA	1551
AD-595771.1	A-1142226.1	gsasaag(Ghd)AfcUfUfUfcaaaggccaaL96	1374	A-1142227.1	VPusUfsggcc(Tgn)uugaaaGfuCfcuuucsasu	1463	AUGAAAGGACUUUCAAAGGCCAA	1552
AD-595772.1	A-1142228.1	asasagg(Ahd)CfuUfUfCfaaaggccaaaL96	1375	A-1142229.1	VPusUfsuggc(Cgn)uuugaaAfgUfccuuuscsa	1464	UGAAAGGACUUUCAAAGGCCAAG	1553
AD-595773.1	A-1142230.1	asasgga(Chd)UfuUfCfAfaaggccaagaL96	1376	A-1142231.1	VPusCfsuugg(Cgn)cuuugaAfaGfuccuususc	1465	GAAAGGACUUUCAAAGGCCAAGG	1554
AD-59577	A-1142232.1	asgsgac(Uhd)UfuCfAfAfaggccaaggaL96	1377	A-1142233.1	VPusCfscuug(Ggn)ccuuugAfaAfguccususu	1466	AAAGGACUUUCAAAGGCCAAGGA	1555

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
4.1								
AD-595926.2	A-1142536.1	asasgac(Chd)AfaAfGfAfgcaagugacaL96	1378	A-1142537.1	VPusGfsucac(Tgn)ugcucuUfuGfgucuuscsu	1467	AGAAGACCAAAGAGCAAGUGACA	1556
AD-595933.1	A-1142550.1	asasgag(Chd)AfaGfUfGfacaaauguuaL96	1379	A-1142551.1	VPusAfsacau(Tgn)ugucacUfuGfcucuususg	1468	CAAAGAGCAAGUGACAAAUGUUG	1557
AD-595935.1	A-1142554.1	gsasgca(Ahd)GfuGfAfCfaaauguuggaL96	1380	A-1142555.1	VPusCfscaac(Agn)uuugucAfcUfugcucsusu	1469	AAGAGCAAGUGACAAAUGUUGGA	1558
AD-595936.1	A-1142556.1	asgscaa(Ghd)UfgAfCfAfaauguuggaaL96	1381	A-1142557.1	VPusUfsccaa(Cgn)auuuguCfaCfuugcuscsu	1470	AGAGCAAGUGACAAAUGUUGGAG	1559
AD-595937.1	A-1142558.1	gscsaag(Uhd)GfaCfAfAfauguuggagaL96	1382	A-1142559.1	VPusCfsucca(Agn)cauuugUfcAfcuugcsusc	1471	GAGCAAGUGACAAAUGUUGGAGG	1560
AD-595938.1	A-1142560.1	csasagu(Ghd)AfcAfAfAfuguuggaggaL96	1383	A-1142561.1	VPusCfscucc(Agn)acauuuGfuCfacuugscsu	1472	AGCAAGUGACAAAUGUUGGAGGA	1561
AD-596098.1	A-1142880.1	asasuga(Ghd)GfcUfUfAfugaaaugccaL96	1384	A-1142881.1	VPusGfsgcau(Tgn)ucauaaGfcCfucauusgsu	1473	ACAAUGAGGCUUAUGAAAUGCCU	1562
AD-596099.1	A-1142882.1	asusgag(Ghd)CfuUfAfUfgaaaugccuaL96	1385	A-1142883.1	VPusAfsggca(Tgn)uucauaAfgCfcucaususg	1474	CAAUGAGGCUUAUGAAAUGCCUU	1563
AD-596100.2	A-1142884.1	usgsagg(Chd)UfuAfUfGfaaaugccuuaL96	1386	A-1142885.1	VPusAfsaggc(Agn)uuucauAfaGfccucasusu	1475	AAUGAGGCUUAUGAAAUGCCUUC	1564

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-596101.1	A-1142886.1	gsasggc(Uhd)UfaUfGfAfaaugccuucaL96	1387	A-1142887.1	VPusGfsaagg(Cgn)auuucaUfaAfgccucsasu	1476	AUGAGGCUUAUGAAAUGCCUUCU	1565
AD-596215.2	A-1143114.1	asgsugc(Uhd)CfaGfUfUfCcaaugugcaL96	1388	A-1143115.1	VPusGfscaca(Tgn)uggaacUfgAfgcacususg	1477	CAAGUGCUCAGUUCCAAUGUGCC	1566
AD-596217.1	A-1143118.1	usgscuc(Ahd)GfuUfCfCfaaugugcccaL96	1389	A-1143119.1	VPusGfsggca(Cgn)auuggaAfcUfgagcascsu	1478	AGUGCUCAGUUCCAAUGUGCCCA	1567
AD-596276.1	A-1143236.1	asgsucu(Uhd)CfcAfUfCfagcagugauaL96	1390	A-1143237.1	VPusAfsucac(Tgn)gcugauGfgAfagacususc	1479	GAAGUCUUCCAUCAGCAGUGAUU	1568
AD-596326.2	A-1143336.1	gsasagu(Ghd)AfaUfAfCfaugguagcaaL96	1391	A-1143337.1	VPusUfsgcua(Cgn)caauguaUfuCfacuucsasg	1480	CUGAAGUGAAUACAUGGUAGCAG	1569
AD-596328.1	A-1143340.1	asgsuga(Ahd)UfaCfAfUfgguagcaggaL96	1392	A-1143341.1	VPusCfscugc(Tgn)accaugUfaUfucacususc	1481	GAAGUGAAUACAUGGUAGCAGGG	1570
AD-596390.2	A-1143464.1	asasaaa(Chd)AfcCfUfAfagugacuacaL96	1393	A-1143465.1	VPusGfsuagu(Cgn)acuuagGfuGfuuuuusasa	1482	UUAAAAACACCUAAGUGACUACC	1571
AD-596391.2	A-1143466.1	asasaac(Ahd)CfcUfAfAfgugacuaccaL96	1394	A-1143467.1	VPusGfsguag(Tgn)cacuuaGfgUfguuuususa	1483	UAAAAACACCUAAGUGACUACCA	1572
AD-596392.2	A-1143468.1	asasaca(Chd)CfuAfAfGfugacuaccaaL96	1395	A-1143469.1	VPusUfsggua(Ggn)ucacuuAfgGfuguuususu	1484	AAAAACACCUAAGUGACUACCAC	1573
AD-	A-	asascac(Chd)UfaAfGfUf	13	A-	VPusGfsuggu(Agn)gucacu	14	AAAACACCUAAGUG	15

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
596393.1	1143470.1	gacuaccacaL96	96	1143471.1	UfaGfguguususu	85	ACUACCACU	74
AD-596394.1	A-1143472.1	ascsacc(Uhd)AfaGfUfGfacuaccacuaL96	1397	A-1143473.1	VPusAfsgugg(Tgn)agucacUfuAfggugususu	1486	AAACACCUAAGUGACUACCACUU	1575
AD-596395.1	A-1143474.1	csasccu(Ahd)AfgUfGfAfcuaccacuuaL96	1398	A-1143475.1	VPusAfsagug(Ggn)uaguccaCfuUfaggugsusu	1487	AACACCUAAGUGACUACCACUUA	1576
AD-596396.2	A-1143476.1	ascscua(Ahd)GfuGfAfCfuaccacuuaaL96	1399	A-1143477.1	VPusUfsaagu(Ggn)guagucAfcUfuaggusgsu	1488	ACACCUAAGUGACUACCACUUAU	1577
AD-596397.1	A-1143478.1	cscsuaa(Ghd)UfgAfCfUfaccacuuauaL96	1400	A-1143479.1	VPusAfsuaag(Tgn)gguaguCfaCfuuaggsusg	1489	CACCUAAGUGACUACCACUUAUU	1578
AD-596398.1	A-1143480.1	csusaag(Uhd)GfaCfUfAfccacuuauuaL96	1401	A-1143481.1	VPusAfsauaa(Ggn)ugguagUfcAfcuuagsgsu	1490	ACCUAAGUGACUACCACUUAUUU	1579
AD-596401.1	A-1143486.1	asgsuga(Chd)UfaCfCfAfcuuauuucuaL96	1402	A-1143487.1	VPusAfsgaaa(Tgn)aagugguUfaGfucacususa	1491	UAAGUGACUACCACUUAUUUCUA	1580
AD-596402.2	A-1143488.1	gsusgac(Uhd)AfcCfAfCfuuauuucuaaL96	1403	A-1143489.1	VPusUfsagaa(Agn)uaaguggGfuAfgucacsusu	1492	AAGUGACUACCACUUAUUUCUAA	1581
AD-596403.1	A-1143490.1	usgsacu(Ahd)CfcAfCfUfuauuucuaaaL96	1404	A-1143491.1	VPusUfsuaga(Agn)auaaguGfgUfagucascsu	1493	AGUGACUACCACUUAUUUCUAAA	1582
AD-59652	A-1143726.1	asasacu(Ahd)UfgCfAfCfcuauaaauaaL96	1405	A-1143727.1	VPusUfsauuu(Agn)uaggugCfaUfaguuuscsa	1494	UGAAACUAUGCACCUAUAAAUAC	1583

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1.1								
AD-596564.1	A-1143812.1	ususgug(Uhd)UfuGfUfAfuauaaauggaL96	1406	A-1143813.1	VPusCfscauu(Tgn)auauacAfaAfcacaasgsu	1495	ACUUGUGUUUGUAUAUAAAUGGU	1584
AD-689314.1	A-1142220.1	csasuga(Ahd)AfgGfAfCfuuucaaaggaL96	1407	A-900783.1	VPusCfscuuUfgAfAfagucCfuUfucaugsasa	1496	UUCAUGAAAGGACUUUCAAAGGC	1585
AD-689315.1	A-1142222.1	asusgaa(Ahd)GfgAfCfUfuucaaaggcaL96	1408	A-900785.1	VPusGfsccuUfuGfAfaaguCfcUfuucausgsa	1497	UCAUGAAAGGACUUUCAAAGGCC	1586
AD-689316.1	A-1142224.1	usgsaaa(Ghd)GfaCfUfUfucaaaggccaL96	1409	A-900787.1	VPusGfsgccUfuUfGfaaagUfcCfuuucasusg	1498	CAUGAAAGGACUUUCAAAGGCCA	1587
AD-689317.1	A-1142226.1	gsasaag(Ghd)AfcUfUfUfcaaaggccaaL96	1410	A-900789.1	VPusUfsggcCfuUfUfgaaaGfuCfcuuucsasu	1499	AUGAAAGGACUUUCAAAGGCCAA	1588
AD-689318.1	A-1142228.1	asasagg(Ahd)CfuUfUfCfaaaggccaaaL96	1411	A-152531.1	VPusUfsuggCfcUfUfugaaAfgUfccuuuscsa	1500	UGAAAGGACUUUCAAAGGCCAAG	1589
AD-689319.1	A-1142230.1	asasgga(Chd)UfuUfCfAfaaggccaagaL96	1412	A-900791.1	VPusCfsuugGfcCfUfuugaAfaGfuccuususc	1501	GAAAGGACUUUCAAAGGCCAAGG	1590
AD-689320.1	A-1142232.1	asgsgac(Uhd)UfuCfAfAfaggccaaggaL96	1413	A-900793.1	VPusCfscuuGfgCfCfuuugAfaAfguccususu	1502	AAAGGACUUUCAAAGGCCAAGGA	1591
AD-689452.1	A-1142536.1	asasgac(Chd)AfaAfGfAfgcaagugacaL96	1414	A-901101.1	VPusGfsucaCfuUfGfcucuUfuGfgucuuscsu	1503	AGAAGACCAAAGAGCAAGUGACA	1592

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-689459.1	A-1142550.1	asasgag(Chd)AfaGfUfGfacaaauguuaL96	1415	A-901109.1	VPusAfsacaUfuUfGfucacUfuGfcucuususg	1504	CAAAGAGCAAGUGACAAAUGUUG	1593
AD-689461.1	A-1142554.1	gsasgca(Ahd)GfuGfAfCfaaauguuggaL96	1416	A-152527.1	VPusCfscaaCfaUfUfugucAfcUfugcucsusu	1505	AAGAGCAAGUGACAAAUGUUGGA	1594
AD-689462.1	A-1142556.1	asgscaa(Ghd)UfgAfCfAfaauguuggaaL96	1417	A-901113.1	VPusUfsccaAfcAfUfuuguCfaCfuugcuscsu	1506	AGAGCAAGUGACAAAUGUUGGAG	1595
AD-689463.1	A-1142558.1	gscsaag(Uhd)GfaCfAfAfauguuggagaL96	1418	A-901115.1	VPusCfsuccAfaCfAfuuugUfcAfcuugcsusc	1507	GAGCAAGUGACAAAUGUUGGAGG	1596
AD-689464.1	A-1142560.1	csasagu(Ghd)AfcAfAfAfuguuggaggaL96	1419	A-901117.1	VPusCfscucCfaAfCfauuuGfuCfacuugscsu	1508	AGCAAGUGACAAAUGUUGGAGGA	1597
AD-689615.1	A-1142880.1	asasuga(Ghd)GfcUfUfAfugaaaugccaL96	1420	A-901437.1	VPusGfsgcaUfuUfCfauaaGfcCfucauusgsu	1509	ACAAUGAGGCUUAUGAAAUGCCU	1598
AD-689616.1	A-1142882.1	asusgag(Ghd)CfuUfAfUfgaaaugccuaL96	1421	A-901439.1	VPusAfsggcAfuUfUfcauaAfgCfcucaususg	1510	CAAUGAGGCUUAUGAAAUGCCUU	1599
AD-689617.1	A-1142884.1	usgsagg(Chd)UfuAfUfGfaaaugccuuaL96	1422	A-901441.1	VPusAfsaggCfaUfUfucauAfaGfccucasusu	1511	AAUGAGGCUUAUGAAAUGCCUUC	1600
AD-689618.1	A-1142886.1	gsasggc(Uhd)UfaUfGfAfaaugccuucaL96	1423	A-901443.1	VPusGfsaagGfcAfUfuucaUfaAfgccucsasu	1512	AUGAGGCUUAUGAAAUGCCUUCU	1601
AD-	A-	usgsuac(Ahd)AfgUfGfCf	14	A-	VPusUfsggaAfcUfGfagca	15	CCUGUACAAGUGCU	36

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
689747.1	1143102.1	ucaguuccaaL96	24	1316021.1	CfuUfguacasasg	13	CAGUUCCAA	02
AD-689748.1	A-1143104.1	gsusaca(Ahd)GfuGfCfUfcaguuccaaaL96	1425	A-1316022.1	VPusUfsuggAfaCfUfgagcAfcUfuguacsasa	1514	CUGUACAAGUGCUCAGUUCCAAU	3603
AD-689753.1	A-1143114.1	asgsugc(Uhd)CfaGfUfUfccaaugugcaL96	1426	A-901671.1	VPusGfscacAfuUfGfgaacUfgAfgcacususg	1515	CAAGUGCUCAGUUCCAAUGUGCC	1602
AD-689755.1	A-1143118.1	usgscuc(Ahd)GfuUfCfCfaaugugcccaL96	1427	A-901675.1	VPusGfsggcAfcAfUfuggaAfcUfgagcascsu	1516	AGUGCUCAGUUCCAAUGUGCCCA	1603
AD-689786.1	A-1143232.1	gsasagu(Chd)UfuCfCfAfucagcagugaL96	1428	A-1316023.1	VPusCfsacuGfcUfGfauggAfaGfacuucsasa	1517	UCGAAGUCUUCCAUCAGCAGUGA	3604
AD-689787.1	A-1143234.1	asasguc(Uhd)UfcCfAfUfcagcagugaaL96	1429	A-1316024.1	VPusUfscacUfgCfUfgaugGfaAfgacuuscsa	1518	CGAAGUCUUCCAUCAGCAGUGAU	3605
AD-689788.1	A-1143236.1	asgsucu(Uhd)CfcAfUfCfagcagugauaL96	1430	A-901793.1	VPusAfsucaCfuGfCfugauGfgAfagacususc	1519	GAAGUCUUCCAUCAGCAGUGAUU	1604
AD-689835.1	A-1143336.1	gsasagu(Ghd)AfaUfAfCfaugguagcaaL96	1431	A-901893.1	VPusUfsgcuAfcCfAfuguaUfuCfacuucsasg	1520	CUGAAGUGAAUACAUGGUAGCAG	1605
AD-689907.1	A-1316093.1	usgsaag(Uhd)CfuUfCfCfaucagcaguaL96	1432	A-1316094.1	VPusAfscugCfuGfAfuggaAfgAfcuucasasa	1521	UUUGAAGUCUUCCAUCAGCAGUG	1606
AD-68992	A-1143462.1	usasaaa(Ahd)CfaCfCfUfaagugacuaaL96	1433	A-1316128.1	VPusUfsaguCfaCfUfuaggUfgUfuuuuasasa	1522	AUUAAAAACACCUAAGUGACUAC	3606

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
5.1								
AD-689926.1	A-1143464.1	asasaaa(Chd)AfcCfUfAfagugacuacaL96	1434	A-902026.1	VPusGfsuagUfcAfCfuuagGfuGfuuuuusasa	1523	UUAAAAACACCUAAGUGACUACC	1607
AD-689927.1	A-1143466.1	asasaac(Ahd)CfcUfAfAfgugacuaccaL96	1435	A-902028.1	VPusGfsguaGfuCfAfcuuaGfgUfguuuususa	1524	UAAAAACACCUAAGUGACUACCA	1608
AD-689928.1	A-1143468.1	asasaca(Chd)CfuAfAfGfugacuaccaaL96	1436	A-902030.1	VPusUfsgguAfgUfCfacuuAfgGfuguuususu	1525	AAAAACACCUAAGUGACUACCAC	1609
AD-689929.1	A-1143470.1	asascac(Chd)UfaAfGfUfgacuaccacaL96	1437	A-902032.1	VPusGfsuggUfaGfUfcacuUfaGfguguususu	1526	AAAACACCUAAGUGACUACCACU	1610
AD-689930.1	A-1143472.1	ascsacc(Uhd)AfaGfUfGfacuaccacuaL96	1438	A-902034.1	VPusAfsgugGfuAfGfucacUfuAfggugususu	1527	AAACACCUAAGUGACUACCACUU	1611
AD-689931.1	A-1143474.1	csasccu(Ahd)AfgUfGfAfcuaccacuuaL96	1439	A-902036.1	VPusAfsaguGfgUfAfgucaCfuUfaggugsusu	1528	AACACCUAAGUGACUACCACUUA	1612
AD-689932.1	A-1143476.1	ascscua(Ahd)GfuGfAfCfuaccacuuaaL96	1440	A-152515.1	VPusUfsaagUfgGfUfagucAfcUfuaggusgsu	1529	ACACCUAAGUGACUACCACUUAU	1613
AD-689933.1	A-1143478.1	cscsuaa(Ghd)UfgAfCfUfaccacuuauaL96	1441	A-902038.1	VPusAfsuaaGfuGfGfuaguCfaCfuuaggsusg	1530	CACCUAAGUGACUACCACUUAUU	1614
AD-689934.1	A-1143480.1	csusaag(Uhd)GfaCfUfAfccacuuauuaL96	1442	A-902040.1	VPusAfsauaAfgUfGfguagUfcAfcuuagsgsu	1531	ACCUAAGUGACUACCACUUAUUU	1615

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-689935.1	A-1143482.1	usasagu(Ghd)AfcUfAfCfcacuuauuuaL96	1443	A-902042.1	VPusAfsaauAfaGfUfgguaGfuCfacuuasgsg	1532	CCUAAGUGACUACCACUUAUUUC	1616
AD-689936.1	A-1143484.1	asasgug(Ahd)CfuAfCfCfcacuuauuucaL96	1444	A-902044.1	VPusGfsaaaUfaAfGfugguAfgUfcacuusasg	1533	CUAAGUGACUACCACUUAUUUCU	1617
AD-689937.1	A-1143486.1	asgsuga(Chd)UfaCfCfAfcuuauuucuaL96	1445	A-902046.1	VPusAfsgaaAfuAfAfgugguUfaGfucacususa	1534	UAAGUGACUACCACUUAUUUCUA	1618
AD-689938.1	A-1143488.1	gsusgac(Uhd)AfcCfAfCfuuauuucuaaL96	1446	A-152519.1	VPusUfsagaAfaUfAfagugGfuAfgucacsusu	1535	AAGUGACUACCACUUAUUUCUAA	1619
AD-689939.1	A-1143490.1	usgsacu(Ahd)CfcAfCfUfuauuucuaaaL96	1447	A-152535.1	VPusUfsuagAfaAfUfaaguGfgUfagucascsu	1536	AGUGACUACCACUUAUUUCUAAA	1620
AD-690068.1	A-1143726.1	asasacu(Ahd)UfgCfAfCfcuauaaauaaL96	1448	A-902279.1	VPusUfsauuUfaUfAfggugCfaUfaguuuscsa	1537	UGAAACUAUGCACCUAUAAAAUAC	1621
AD-690079.1	A-1316237.1	asusgug(Uhd)UfuUfAfUfuaacuugugaL96	1449	A-920846.1	VPusCfsacaAfgUfUfaauaAfaAfcacauscsa	1538	UGAUGUGUUUUAUUAACUUGUGU	1622
AD-690080.1	A-1316238.1	usgsugu(Uhd)UfuAfUfUfaacuuguguaL96	1450	A-920848.1	VPusAfscacAfaGfUfuaauAfaAfacacasusc	1539	GAUGUGUUUUAUUAACUUGUGUU	1623
AD-690092.1	A-1143812.1	ususgug(Uhd)UfuGfUfAfuauaaauggaL96	1451	A-902360.1	VPusCfscauUfuAfUfauacAfaAfcacaasgsu	1540	ACUUGUGUUUGUAUAUAAAUGGU	1624
AD-	A-	usgsuac(Ahd)AfgUfGfCf	14	A-	VPusUfsggaa(Cgn)ugagca	15	CCUGUACAAGUGCU	36

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
691823.1	1143102.1	ucaguuccaaL96	52	1318408.1	CfuUfguacasasg	41	CAGUUCCAA	07
AD-691824.1	A-1143104.1	gsusaca(Ahd)GfuGfCfUfcaguuccaaaL96	1453	A-1318409.1	VPusUfsugga(Agn)cugagcAfcUfuguacsasa	1542	CUGUACAAGUGCUCAGUUCCAAU	3608
AD-691843.1	A-1316093.1	usgsaag(Uhd)CfuUfCfCfaucagcaguaL96	1454	A-1318428.1	VPusAfscugc(Tgn)gauggaAfgAfcuucasasa	1543	UUUGAAGUCUUCCAUCAGCAGUG	1625
AD-691844.1	A-1143232.1	gsasagu(Chd)UfuCfCfAfucagcagugaL96	1455	A-1318429.1	VPusCfsacug(Cgn)ugauggAfaGfacuucsasa	1544	UCGAAGUCUUCCAUCAGCAGUGA	3609
AD-691845.1	A-1143234.1	asasguc(Uhd)UfcCfAfUfcagcagugaaL96	1456	A-1318430.1	VPusUfscacu(Ggn)cugaugGfaAfgacuuscsa	1545	CGAAGUCUUCCAUCAGCAGUGAU	3610
AD-691875.1	A-1143462.1	usasaaa(Ahd)CfaCfCfUfaagugacuaaL96	1457	A-1318460.1	VPusUfsaguc(Agn)cuuaggUfgUfuuuuasasa	1546	AUUAAAAACACCUAAGUGACUAC	3611
AD-691953.1	A-1316237.1	asusgug(Uhd)UfuUfAfUfuaacuugugaL96	1458	A-1318538.1	VPusCfsacaa(Ggn)uuaauaAfaAfcacauscsa	1547	UGAUGUGUUUUAUUAACUUGUGU	1626
AD-691954.1	A-1316238.1	usgsugu(Uhd)UfuAfUfUfaacuuguguaL96	1459	A-1318539.1	VPusAfscaca(Agn)guuaauAfaAfacacasusc	1548	GAUGUGUUUUAUUAACUUGUGUU	1627

Таблица 3. Немодифицированные последовательности смысловой и антисмысловой нитей siRNA для SNCA человека и примата.

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-595724	A-1142132.1	GACGACAGUGUGGUGUAAAGA	NM_000345.3_231-251_G21U_s	231-251	283	A-1142133.1	UCUUUACACCACACUGUCGUCGA	NM_000345.3_229-251_C1A_as	229-251	373
AD-595769	A-1142222.1	AUGAAAGGACUUUCAAAGGCA	NM_000345.3_276-296_C21U_s	276-296	284	A-1142223.1	UGCCUUTGAAAGUCCUUUCAUGA	NM_000345.3_274-296_G1A_as	274-296	374
AD-595854	A-1142392.1	AAAGAGGGUGUUCUCUAUGUA	NM_000345.3_363-383_A21U_s	363-383	285	A-1142393.1	UACAUAGAGAACACCCUCUUUUG	NM_000345.3_361-383_U1A_as	361-383	375
AD-595855	A-1142394.1	AAGAGGGUGUUCUCUAUGUAA	NM_000345.3_364-384_G21U_s	364-384	286	A-1142395.1	UUACAUAGAGAACACCCUCUUUU	NM_000345.3_362-384_C1A_as	362-384	376
AD-595866	A-1142416.1	CUCUAUGUAGGCUCCAAACA	NM_000345.3_375-395_C21U_s	375-395	287	A-1142417.1	UGUUUUGGAGCCUACAUAGAGAA	NM_000345.3_373-395_G1A_as	373-395	377

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-595926	A-1142536.1	AAGACCAAAGAGCAAGUGACA	NM_000345.3_435-455_A21U_s	435-455	288	A-1142537.1	UGUCACTUGCUCUUUGGUCUUCU	NM_000345.3_433-455_U1A_as	433-455	378
AD-596096	A-1142876.1	ACAAUGAGGCUUAUGAAAUGA	NM_000345.3_625-645_C21U_s	625-645	289	A-1142877.1	UCAUUUCAUAAGCCUCAUUGUCA	NM_000345.3_623-645_G1A_as	623-645	379
AD-596100	A-1142884.1	UGAGGCUUAUGAAAUGCCUUA	NM_000345.3_629-649_C21U_s	629-649	290	A-1142885.1	UAAGGCAUUUCAUAAGCCUCAUU	NM_000345.3_627-649_G1A_as	627-649	380
AD-596124	A-1142932.1	GGAAGGGUAUCAAGACUACGA	NM_000345.3_653-673_A21U_s	653-673	291	A-1142933.1	UCGUAGTCUUGAUACCCUUCCUC	NM_000345.3_651-673_U1A_as	651-673	381
AD-596126	A-1142936.1	AAGGGUAUCAAGACUACGAAA	NM_000345.3_655-675_C21U_s	655-675	292	A-1142937.1	UUUCGUAGUCUUGAUACCCUUCC	NM_000345.3_653-675_G1A_as	653-675	382

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596127	A-1142938.1	AGGGUAUCAAGACUACGAACA	NM_000345.3_656-676_C21U_s	656-676	293	A-1142939.1	UGUUCGTAGUCUUGAUACCCUUC	NM_000345.3_654-676_G1A_as	654-676	383
AD-596128	A-1142940.1	GGGUAUCAAGACUACGAACCA	NM_000345.3_657-677_s	657-677	294	A-1142941.1	UGGUUCGUAGUCUUGAUACCCUU	NM_000345.3_655-677_as	655-677	384
AD-596129	A-1142942.1	GGUAUCAAGACUACGAACCUA	NM_000345.3_658-678_G21U_s	658-678	295	A-1142943.1	UAGGUUCGUAGUCUUGAUACCCU	NM_000345.3_656-678_C1A_as	656-678	385
AD-596130	A-1142944.1	GUAUCAAGACUACGAACCUGA	NM_000345.3_659-679_A21U_s	659-679	296	A-1142945.1	UCAGGUTCGUAGUCUUGAUACCC	NM_000345.3_657-679_U1A_as	657-679	386
AD-596131	A-1142946.1	UAUCAAGACUACGAACCUGAA	NM_000345.3_660-680_A21U_s	660-680	297	A-1142947.1	UUCAGGTUCGUAGUCUUGAUACC	NM_000345.3_658-680_U1A_as	658-680	387

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596133	A-1142950.1	UCAAGACUACGAACCUGAAGA	NM_000345.3_662-682_C21U_s	662-682	298	A-1142951.1	UCUUCAGGUUCGUAGUCUUGAUA	NM_000345.3_660-682_G1A_as	660-682	388
AD-596137	A-1142958.1	GACUACGAACCUGAAGCCUAA	NM_000345.3_666-686_A21U_s	666-686	299	A-1142959.1	UUAGGCTUCAGGUUCGUAGUCUU	NM_000345.3_664-686_U1A_as	664-686	389
AD-596144	A-1142972.1	AACCUGAAGCCUAAGAAAUAA	NM_000345.3_673-693_s	673-693	300	A-1142973.1	UUAUUUCUUAGGCUUCAGGUUCG	NM_000345.3_671-693_as	671-693	390
AD-596147	A-1142978.1	CUGAAGCCUAAGAAAUAUCUA	NM_000345.3_676-696_s	676-696	301	A-1142979.1	UAGAUATUUCUUAGGCUUCAGGU	NM_000345.3_674-696_as	674-696	391
AD-596168	A-1143020.1	UGCUCCCAGUUUCUUGAGAUA	NM_000345.3_697-717_C21U_s	697-717	302	A-1143021.1	UAUCUCAAGAAACUGGGAGCAAA	NM_000345.3_695-717_G1A_as	695-717	392

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596169	A-1143022.1	GCUCCCAGUUUCUUGAGAUCA	NM_000345.3_698-718_s	698-718	303	A-1143023.1	UGAUCUCAAGAAACUGGGAGCAA	NM_000345.3_696-718_as	696-718	393
AD-596170	A-1143024.1	CUCCCAGUUUCUUGAGAUCUA	NM_000345.3_699-719_G21U_s	699-719	304	A-1143025.1	UAGAUCTCAAGAAACUGGGAGCA	NM_000345.3_697-719_C1A_as	697-719	394
AD-596171	A-1143026.1	UCCCAGUUUCUUGAGAUCUGA	NM_000345.3_700-720_C21U_s	700-720	305	A-1143027.1	UCAGAUCUCAAGAAACUGGGAGC	NM_000345.3_698-720_G1A_as	698-720	395
AD-596172	A-1143028.1	CCCAGUUUCUUGAGAUCUGCA	NM_000345.3_701-721_s	701-721	306	A-1143029.1	UGCAGATCUCAAGAAACUGGGAG	NM_000345.3_699-721_as	699-721	396
AD-596175	A-1143034.1	AGUUUCUUGAGAUCUGCUGAA	NM_000345.3_704-724_C21U_s	704-724	307	A-1143035.1	UUCAGCAGAUCUCAAGAAACUGG	NM_000345.3_702-724_G1A_as	702-724	397

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596177	A-1143038.1	UUUCUUGAGAUCUGCUGACAA	NM_000345.3_706-726_G21U_s	706-726	308	A-1143039.1	UUGUCAGCAGAUCUCAAGAAACU	NM_000345.3_704-726_C1A_as	704-726	398
AD-596215	A-1143114.1	AGUGCUCAGUUCCAAUGUGCA	NM_000345.3_744-764_C21U_s	744-764	309	A-1143115.1	UGCACATUGGAACUGAGCACUUG	NM_000345.3_742-764_G1A_as	742-764	399
AD-596231	A-1143146.1	GUGCCCAGUCAUGACAUUUCA	NM_000345.3_760-780_s	760-780	310	A-1143147.1	UGAAAUGUCAUGACUGGGCACAU	NM_000345.3_758-780_as	758-780	400
AD-596235	A-1143154.1	CCAGUCAUGACAUUUCUCAAA	NM_000345.3_764-784_A21U_s	764-784	311	A-1143155.1	UUUGAGAAAUGUCAUGACUGGGC	NM_000345.3_762-784_U1A_as	762-784	401
AD-596283	A-1143250.1	CAUCAGCAGUGAUUGAAGUAA	NM_000345.3_812-832_s	812-832	312	A-1143251.1	UUACUUCAAUCACUGCUGAUGGA	NM_000345.3_810-832_as	810-832	402

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596319	A-1143322.1	UUUCACUGAAGUGAAUACAUA	NM_000345.3_869-889_G21U_s	869-889	313	A-1143323.1	UAUGUATUCACUUCAGUGAAAGG	NM_000345.3_867-889_C1A_as	867-889	403
AD-596320	A-1143324.1	UUCACUGAAGUGAAUACAUGA	NM_000345.3_870-890_G21U_s	870-890	314	A-1143325.1	UCAUGUAUUCACUUCAGUGAAAG	NM_000345.3_868-890_C1A_as	868-890	404
AD-596322	A-1143328.1	CACUGAAGUGAAUACAUGGUA	NM_000345.3_872-892_A21U_s	872-892	315	A-1143329.1	UACCAUGUAUUCACUUCAGUGAA	NM_000345.3_870-892_U1A_as	870-892	405
AD-596323	A-1143330.1	ACUGAAGUGAAUACAUGGUAA	NM_000345.3_873-893_G21U_s	873-893	316	A-1143331.1	UUACCATGUAUUCACUUCAGUGA	NM_000345.3_871-893_C1A_as	871-893	406
AD-596325	A-1143334.1	UGAAGUGAAUACAUGGUAGCA	NM_000345.3_875-895_A21U_s	875-895	317	A-1143335.1	UGCUACCAUGUAUUCACUUCAGU	NM_000345.3_873-895_U1A_as	873-895	407

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596326	A-1143336.1	GAAGUGAAUACAUGGUAGCAA	NM_000345.3_876-896_G21U_s	876-896	318	A-1143337.1	UUGCUACCAUGUAUUCACUUCAG	NM_000345.3_874-896_C1A_as	874-896	408
AD-596362	A-1143408.1	UGGAUUUUGUGGCUUCAAUCA	NM_000345.3_912-932_s	912-932	319	A-1143409.1	UGAUUGAAGCCACAAAAUCCACA	NM_000345.3_910-932_as	910-932	409
AD-596390	A-1143464.1	AAAAACACCUAAGUGACUACA	NM_000345.3_951-971_C21U_s	951-971	320	A-1143465.1	UGUAGUCACUUAGGUGUUUUAA	NM_000345.3_949-971_G1A_as	949-971	410
AD-596391	A-1143466.1	AAAACACCUAAGUGACUACCA	NM_000345.3_952-972_A21U_s	952-972	321	A-1143467.1	UGGUAGTCACUUAGGUGUUUUA	NM_000345.3_950-972_U1A_as	950-972	411
AD-596392	A-1143468.1	AAACACCUAAGUGACUACCAA	NM_000345.3_953-973_C21U_s	953-973	322	A-1143469.1	UUGGUAGUCACUUAGGUGUUUUU	NM_000345.3_951-973_G1A_as	951-973	412

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596396	A-1143476.1	ACCUAAGUGACUACCACUUAA	NM_000345.3_957-977_s	957-977	323	A-1143477.1	UUAAGUGGUAGUCACUUAGGUGU	NM_000345.3_955-977_as	955-977	413
AD-596402	A-1143488.1	GUGACUACCACUUAUUUCUAA	NM_000345.3_963-983_A21U_s	963-983	324	A-1143489.1	UUAGAAAUAAGUGGUAGUCACUU	NM_000345.3_961-983_U1A_as	961-983	414
AD-596425	A-1143534.1	CUGUUGUUCAGAAGUUGUUAA	NM_000345.3_1005-1025_G21U_s	1005-1025	325	A-1143535.1	UUAACAACUUCUGAACAACAGCA	NM_000345.3_1003-1025_C1A_as	1003-1025	415
AD-596426	A-1143536.1	UGUUGUUCAGAAGUUGUUAGA	NM_000345.3_1006-1026_s	1006-1026	326	A-1143537.1	UCUAACAACUUCUGAACAACAGC	NM_000345.3_1004-1026_as	1004-1026	416
AD-596427	A-1143538.1	GUUGUUCAGAAGUUGUUAGUA	NM_000345.3_1007-1027_G21U_s	1007-1027	327	A-1143539.1	UACUAACAACUUCUGAACAACAG	NM_000345.3_1005-1027_C1A_as	1005-1027	417

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596431	A-1143546.1	UUCAGAAGUUGUUAGUGAUUA	NM_000345.3_1011-1031_s	1011-1031	328	A-1143547.1	UAAUCACUAACAACUUCUGAACA	NM_000345.3_1009-1031_as	1009-1031	418
AD-596436	A-1143556.1	AAGUUGUUAGUGAUUUGCUAA	NM_000345.3_1016-1036_s	1016-1036	329	A-1143557.1	UUAGCAAAUCACUAACAACUUCU	NM_000345.3_1014-1036_as	1014-1036	419
AD-596469	A-1143622.1	UUUUAAUGAUACUGUCUAAGA	NM_000345.3_1063-1083_A21U_s	1063-1083	330	A-1143623.1	UCUUAGACAGUAUCAUUAAAAGA	NM_000345.3_1061-1083_U1A_as	1061-1083	420
AD-596477	A-1143638.1	AUACUGUCUAAGAAUAAUGAA	NM_000345.3_1071-1091_C21U_s	1071-1091	331	A-1143639.1	UUCAUUAUUCUUAGACAGUAUCA	NM_000345.3_1069-1091_G1A_as	1069-1091	421
AD-596515	A-1143714.1	AGCAUGAAACUAUGCACCUAA	NM_000345.3_1136-1156_s	1136-1156	332	A-1143715.1	UUAGGUGCAUAGUUUCAUGCUCA	NM_000345.3_1134-1156_as	1134-1156	422

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596517	A-1143718.1	CAUGAAACUAUGCACCUAUAA	NM_000345.3_1138-1158_A21U_s	1138-1158	333	A-1143719.1	UUAUAGGUGCAUAGUUUCAUGCU	NM_000345.3_1136-1158_U1A_as	1136-1158	423
AD-596605	A-1143894.1	UUUAUCCCAUCUCACUUUAAA	NM_000345.3_1269-1289_s	1269-1289	334	A-1143895.1	UUUAAAGUGAGAUGGGAUAAAAA	NM_000345.3_1267-1289_as	1267-1289	424
AD-596606	A-1143896.1	UUAUCCCAUCUCACUUUAAUA	NM_000345.3_1270-1290_A21U_s	1270-1290	335	A-1143897.1	UAUUAAAGUGAGAUGGGAUAAAA	NM_000345.3_1268-1290_U1A_as	1268-1290	425
AD-596609	A-1143902.1	UCCCAUCUCACUUUAAUAAUA	NM_000345.3_1273-1293_A21U_s	1273-1293	336	A-1143903.1	UAUUAUTAAAGUGAGAUGGGAUA	NM_000345.3_1271-1293_U1A_as	1271-1293	426
AD-596709	A-1144102.1	AAAAUGGAACAUUAACCCUAA	NM_000345.3_1399-1419_C21U_s	1399-1419	337	A-1144103.1	UUAGGGTUAAUGUUCCAUUUUCU	NM_000345.3_1397-1419_G1A_as	1397-1419	427

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597019	A-1144722.1	AUUAGCACAUAUUAGCACAUA	NM_000345.3_1850-1870_s	1850-1870	338	A-1144723.1	UAUGUGCUAAUAUGUGCUAAUGU	NM_000345.3_1848-1870_as	1848-1870	428
AD-597232	A-1145148.1	UCUCUUUCAGGGAAGAUCUAA	NM_000345.3_2138-2158_s	2138-2158	339	A-1145149.1	UUAGAUCUUCCCUGAAAGAGAAA	NM_000345.3_2136-2158_as	2136-2158	429
AD-597297	A-1145278.1	AAGUCACUAGUAGAAAGUAUA	NM_000345.3_2271-2291_A21U_s	2271-2291	340	A-1145279.1	UAUACUTUCUACUAGUGACUUUU	NM_000345.3_2269-2291_U1A_as	2269-2291	430
AD-597298	A-1145280.1	AGUCACUAGUAGAAAGUAUAA	NM_000345.3_2272-2292_A21U_s	2272-2292	341	A-1145281.1	UUAUACTUUCUACUAGUGACUUU	NM_000345.3_2270-2292_U1A_as	2270-2292	431
AD-597325	A-1145334.1	CAGAAUAUUCUAGACAUGCUA	NM_000345.3_2301-2321_A21U_s	2301-2321	342	A-1145335.1	UAGCAUGUCUAGAAUAUUCUGUC	NM_000345.3_2299-2321_U1A_as	2299-2321	432

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597326	A-1145336.1	AGAAUAUUCUAGACAUGCUAA	NM_000345.3_2302-2322_G21U_s	2302-2322	343	A-1145337.1	UUAGCATGUCUAGAAUAUUCUGU	NM_000345.3_2300-2322_C1A_as	2300-2322	433
AD-597327	A-1145338.1	GAAUAUUCUAGACAUGCUAGA	NM_000345.3_2303-2323_C21U_s	2303-2323	344	A-1145339.1	UCUAGCAUGUCUAGAAUAUUCUG	NM_000345.3_2301-2323_G1A_as	2301-2323	434
AD-597335	A-1145354.1	UAGACAUGCUAGCAGUUUAUA	NM_000345.3_2311-2331_A21U_s	2311-2331	345	A-1145355.1	UAUAAACUGCUAGCAUGUCUAGA	NM_000345.3_2309-2331_U1A_as	2309-2331	435
AD-597397	A-1145478.1	GAGGAAUGAGUGACUAUAAGA	NM_000345.3_2381-2401_G21U_s	2381-2401	346	A-1145479.1	UCUUAUAGUCACUCAUUCCUCCU	NM_000345.3_2379-2401_C1A_as	2379-2401	436
AD-597398	A-1145480.1	AGGAAUGAGUGACUAUAAGGA	NM_000345.3_2382-2402_A21U_s	2382-2402	347	A-1145481.1	UCCUUATAGUCACUCAUUCCUCC	NM_000345.3_2380-2402_U1A_as	2380-2402	437

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597404	A-1145492.1	GAGUGACUAUAAGGAUGGUUA	NM_000345.3_2388-2408_A21U_s	2388-2408	348	A-1145493.1	UAACCATCCUUAUAGUCACUCAU	NM_000345.3_2386-2408_U1A_as	2386-2408	438
AD-597409	A-1145502.1	ACUAUAAGGAUGGUUACCAUA	NM_000345.3_2393-2413_A21U_s	2393-2413	349	A-1145503.1	UAUGGUAACCAUCCUUAUAGUCA	NM_000345.3_2391-2413_U1A_as	2391-2413	439
AD-597410	A-1145504.1	CUAUAAGGAUGGUUACCAUAA	NM_000345.3_2394-2414_G21U_s	2394-2414	350	A-1145505.1	UUAUGGTAACCAUCCUUAUAGUC	NM_000345.3_2392-2414_C1A_as	2392-2414	440
AD-597417	A-1145518.1	GAUGGUUACCAUAGAAACUUA	NM_000345.3_2401-2421_C21U_s	2401-2421	351	A-1145519.1	UAAGUUTCUAUGGUAACCAUCCU	NM_000345.3_2399-2421_G1A_as	2399-2421	441
AD-597443	A-1145570.1	ACUACUACAGAGUGCUAAGCA	NM_000345.3_2445-2465_s	2445-2465	352	A-1145571.1	UGCUUAGCACUCUGUAGUAGUCU	NM_000345.3_2443-2465_as	2443-2465	442

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597455	A-1145594.1	UGCUAAGCUGCAUGUGUCAUA	NM_000345.3_2457-2477_C21U_s	2457-2477	353	A-1145595.1	UAUGACACAUGCAGCUUAGCACU	NM_000345.3_2455-2477_G1A_as	2455-2477	443
AD-597459	A-1145602.1	AAGCUGCAUGUGUCAUCUUAA	NM_000345.3_2461-2481_C21U_s	2461-2481	354	A-1145603.1	UUAAGATGACACAUGCAGCUUAG	NM_000345.3_2459-2481_G1A_as	2459-2481	444
AD-597460	A-1145604.1	AGCUGCAUGUGUCAUCUUACA	NM_000345.3_2462-2482_A21U_s	2462-2482	355	A-1145605.1	UGUAAGAUGACACAUGCAGCUUA	NM_000345.3_2460-2482_U1A_as	2460-2482	445
AD-597534	A-1145752.1	CAGUAUAUUUCAGGAAGGUUA	NM_000345.3_2553-2573_A21U_s	2553-2573	356	A-1145753.1	UAACCUTCCUGAAAUAUACUGUU	NM_000345.3_2551-2573_U1A_as	2551-2573	446
AD-597569	A-1145822.1	AAAUCUACCUAAAGCAGCAUA	NM_000345.3_2599-2619_A21U_s	2599-2619	357	A-1145823.1	UAUGCUGCUUUAGGUAGAUUUAA	NM_000345.3_2597-2619_U1A_as	2597-2619	447

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597861	A-1146406.1	AGUCCUAGGUUUAUUUUGCAA	NM_000345.3_2951-2971_G21U_s	2951-2971	358	A-1146407.1	UUGCAAAAUAAACCUAGGACUGG	NM_000345.3_2949-2971_C1A_as	2949-2971	448
AD-597864	A-1146412.1	CCUAGGUUUAUUUUGCAGACA	NM_000345.3_2954-2974_s	2954-2974	359	A-1146413.1	UGUCUGCAAAAUAAACCUAGGAC	NM_000345.3_2952-2974_as	2952-2974	449
AD-597894	A-1146472.1	CCAAGUUAUUCAGCCUCAUAA	NM_000345.3_2984-3004_s	2984-3004	360	A-1146473.1	UUAUGAGGCUGAAUAACUUGGGA	NM_000345.3_2982-3004_as	2982-3004	450
AD-597898	A-1146480.1	GUUAUUCAGCCUCAUAUGACA	NM_000345.3_2988-3008_s	2988-3008	361	A-1146481.1	UGUCAUAUGAGGCUGAAUAACUU	NM_000345.3_2986-3008_as	2986-3008	451
AD-597899	A-1146482.1	UUAUUCAGCCUCAUAUGACUA	NM_000345.3_2989-3009_C21U_s	2989-3009	362	A-1146483.1	UAGUCATAUGAGGCUGAAUAACU	NM_000345.3_2987-3009_G1A_as	2987-3009	452

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597900	A-1146484.1	UAUUCAGCCUCAUAUGACUCA	NM_000345.3_2990-3010_C21U_s	2990-3010	363	A-1146485.1	UGAGUCAUAUGAGGCUGAAUAAC	NM_000345.3_2988-3010_G1A_as	2988-3010	453
AD-597925	A-1146534.1	UCGGCUUUACCAAAACAGUUA	NM_000345.3_3015-3035_C21U_s	3015-3035	364	A-1146535.1	UAACUGTUUUGGUAAAGCCGACC	NM_000345.3_3013-3035_G1A_as	3013-3035	454
AD-597927	A-1146538.1	GGCUUUACCAAAACAGUUCAA	NM_000345.3_3017-3037_G21U_s	3017-3037	365	A-1146539.1	UUGAACTGUUUUGGUAAAGCCGA	NM_000345.3_3015-3037_C1A_as	3015-3037	455
AD-597937	A-1146558.1	AAACAGUUCAGAGUGCACUUA	NM_000345.3_3027-3047_s	3027-3047	366	A-1146559.1	UAAGUGCACUCUGAACUGUUUUG	NM_000345.3_3025-3047_as	3025-3047	456
AD-597946	A-1146576.1	AGAGUGCACUUUGGCACACAA	NM_000345.3_3036-3056_A21U_s	3036-3056	367	A-1146577.1	UUGUGUGCCAAAGUGCACUCUGA	NM_000345.3_3034-3056_U1A_as	3034-3056	457

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597972	A-1146628.1	AACAGAACAAUCUAAUGUGUA	NM_000345.3_3062-3082_G21U_s	3062-3082	368	A-1146629.1	UACACATUAGAUUGUCUGUUCC	NM_000345.3_3060-3082_C1A_as	3060-3082	458
AD-597974	A-1146632.1	CAGAACAAUCUAAUGUGGA	NM_000345.3_3064-3084_s	3064-3084	369	A-1146633.1	UCCACACAUUAGAUUGUUCUGUU	NM_000345.3_3062-3084_as	3062-3084	459
AD-597984	A-1146652.1	UAAUGUGUGGUUUGGUAUUCA	NM_000345.3_3074-3094_C21U_s	3074-3094	370	A-1146653.1	UGAAUACCAAACCACACAUUAGA	NM_000345.3_3072-3094_G1A_as	3072-3094	460
AD-597988	A-1146660.1	GUGUGGUUUGGUAUUCCAAGA	NM_000345.3_3078-3098_s	3078-3098	371	A-1146661.1	UCUUGGAAUACCAAACCACACAU	NM_000345.3_3076-3098_as	3076-3098	461
AD-597989	A-1146662.1	UGUGGUUUGGUAUUCCAAGUA	NM_000345.3_3079-3099_G21U_s	3079-3099	372	A-1146663.1	UACUUGGAAUACCAAACCACACA	NM_000345.3_3077-3099_C1A_as	3077-3099	462

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-595724.1	A-1142132.1	GACGACAGUGUGGUGUAAAGA	NM_000345.3_231-251_G21U_s	231-251	733	A-1142133.1	UCUUUACACCACACUGUCGUCGA	NM_000345.3_229-251_C1A_as	229-251	823
AD-595769.1	A-1142222.1	AUGAAAGGACUUUCAAAGGCA	NM_000345.3_276-296_C21U_s	276-296	734	A-1142223.1	UGCCUUTGAAAGUCCUUUCAUGA	NM_000345.3_274-296_G1A_as	274-296	824
AD-595854.1	A-1142392.1	AAAGAGGGUGUUCUCUAUGUA	NM_000345.3_363-383_A21U_s	363-383	735	A-1142393.1	UACAUAGAGAACACCCUCUUUUG	NM_000345.3_361-383_U1A_as	361-383	825
AD-595855.1	A-1142394.1	AAGAGGGUGUUCUCUAUGUAA	NM_000345.3_364-384_G21U_s	364-384	736	A-1142395.1	UUACAUAGAGAACACCCUCUUUU	NM_000345.3_362-384_C1A_as	362-384	826
AD-595866.1	A-1142416.1	CUCUAUGUAGGCUCCAAACA	NM_000345.3_375-395_C21U_s	375-395	737	A-1142417.1	UGUUUUGGAGCCUACAUAGAGAA	NM_000345.3_373-395_G1A_as	373-395	827

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-595926.1	A-1142536.1	AAGACCAAAGAGCAAGUGACA	NM_000345.3_435-455_A21U_s	435-455	738	A-1142537.1	UGUCACTUGCUCUUUGGUCUUCU	NM_000345.3_433-455_U1A_as	433-455	828
AD-596096.1	A-1142876.1	ACAAUGAGGCUUAUGAAAUGA	NM_000345.3_625-645_C21U_s	625-645	739	A-1142877.1	UCAUUUCAUAAGCCUCAUUGUCA	NM_000345.3_623-645_G1A_as	623-645	829
AD-596100.1	A-1142884.1	UGAGGCUUAUGAAAUGCCUUA	NM_000345.3_629-649_C21U_s	629-649	740	A-1142885.1	UAAGGCAUUUCAUAAGCCUCAUU	NM_000345.3_627-649_G1A_as	627-649	830
AD-596124.1	A-1142932.1	GGAAGGGUAUCAAGACUACGA	NM_000345.3_653-673_A21U_s	653-673	741	A-1142933.1	UCGUAGTCUUGAUACCCUUCCUC	NM_000345.3_651-673_U1A_as	651-673	831
AD-596126.1	A-1142936.1	AAGGGUAUCAAGACUACGAAA	NM_000345.3_655-675_C21U_s	655-675	742	A-1142937.1	UUUCGUAGUCUUGAUACCCUUCC	NM_000345.3_653-675_G1A_as	653-675	832

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596127.1	A-1142938.1	AGGGUAUCAAGACUACGAACA	NM_000345.3_656-676_C21U_s	656-676	743	A-1142939.1	UGUUCGTAGUCUUGAUACCCUUC	NM_000345.3_654-676_G1A_as	654-676	833
AD-596128.1	A-1142940.1	GGGUAUCAAGACUACGAACCA	NM_000345.3_657-677_s	657-677	744	A-1142941.1	UGGUUCGUAGUCUUGAUACCCUU	NM_000345.3_655-677_as	655-677	834
AD-596129.1	A-1142942.1	GGUAUCAAGACUACGAACCUA	NM_000345.3_658-678_G21U_s	658-678	745	A-1142943.1	UAGGUUCGUAGUCUUGAUACCCU	NM_000345.3_656-678_C1A_as	656-678	835
AD-596130.1	A-1142944.1	GUAUCAAGACUACGAACCUGA	NM_000345.3_659-679_A21U_s	659-679	746	A-1142945.1	UCAGGUTCGUAGUCUUGAUACCC	NM_000345.3_657-679_U1A_as	657-679	836
AD-596131.1	A-1142946.1	UAUCAAGACUACGAACCUGAA	NM_000345.3_660-680_A21U_s	660-680	747	A-1142947.1	UUCAGGTUCGUAGUCUUGAUACC	NM_000345.3_658-680_U1A_as	658-680	837

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596133.1	A-1142950.1	UCAAGACUACGAACCUGAAGA	NM_000345.3_662-682_C21U_s	662-682	748	A-1142951.1	UCUUCAGGUUCGUAGUCUUGAUA	NM_000345.3_660-682_G1A_as	660-682	838
AD-596137.1	A-1142958.1	GACUACGAACCUGAAGCCUAA	NM_000345.3_666-686_A21U_s	666-686	749	A-1142959.1	UUAGGCTUCAGGUUCGUAGUCUU	NM_000345.3_664-686_U1A_as	664-686	839
AD-596144.1	A-1142972.1	AACCUGAAGCCUAAGAAAUAA	NM_000345.3_673-693_s	673-693	750	A-1142973.1	UUAUUUCUUAGGCUUCAGGUUCG	NM_000345.3_671-693_as	671-693	840
AD-596147.1	A-1142978.1	CUGAAGCCUAAGAAAUAUCUA	NM_000345.3_676-696_s	676-696	751	A-1142979.1	UAGAUATUUCUUAGGCUUCAGGU	NM_000345.3_674-696_as	674-696	841
AD-596168.1	A-1143020.1	UGCUCCCAGUUUCUUGAGAUA	NM_000345.3_697-717_C21U_s	697-717	752	A-1143021.1	UAUCUCAAGAAACUGGGAGCAAA	NM_000345.3_695-717_G1A_as	695-717	842

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596169.1	A-1143022.1	GCUCCCAGUUUCUUGAGAUCA	NM_000345.3_698-718_s	698-718	753	A-1143023.1	UGAUCUCAAGAAACUGGGAGCAA	NM_000345.3_696-718_as	696-718	843
AD-596170.1	A-1143024.1	CUCCCAGUUUCUUGAGAUCUA	NM_000345.3_699-719_G21U_s	699-719	754	A-1143025.1	UAGAUCTCAAGAAACUGGGAGCA	NM_000345.3_697-719_C1A_as	697-719	844
AD-596171.1	A-1143026.1	UCCCAGUUUCUUGAGAUCUGA	NM_000345.3_700-720_C21U_s	700-720	755	A-1143027.1	UCAGAUCUCAAGAAACUGGGAGC	NM_000345.3_698-720_G1A_as	698-720	845
AD-596172.1	A-1143028.1	CCCAGUUUCUUGAGAUCUGCA	NM_000345.3_701-721_s	701-721	756	A-1143029.1	UGCAGATCUCAAGAAACUGGGAG	NM_000345.3_699-721_as	699-721	846
AD-596175.1	A-1143034.1	AGUUUCUUGAGAUCUGCUGAA	NM_000345.3_704-724_C21U_s	704-724	757	A-1143035.1	UUCAGCAGAUCUCAAGAAACUGG	NM_000345.3_702-724_G1A_as	702-724	847

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596177.1	A-1143038.1	UUUCUUGAGAUCUGCUGACAA	NM_000345.3_706-726_G21U_s	706-726	758	A-1143039.1	UUGUCAGCAGAUCUCAAGAAACU	NM_000345.3_704-726_C1A_as	704-726	848
AD-596215.1	A-1143114.1	AGUGCUCAGUUCCAAUGUGCA	NM_000345.3_744-764_C21U_s	744-764	759	A-1143115.1	UGCACATUGGAACUGAGCACUUG	NM_000345.3_742-764_G1A_as	742-764	849
AD-596231.1	A-1143146.1	GUGCCCAGUCAUGACAUUUCA	NM_000345.3_760-780_s	760-780	760	A-1143147.1	UGAAAUGUCAUGACUGGGCACAU	NM_000345.3_758-780_as	758-780	850
AD-596235.1	A-1143154.1	CCAGUCAUGACAUUUCUCAAA	NM_000345.3_764-784_A21U_s	764-784	761	A-1143155.1	UUUGAGAAAUGUCAUGACUGGGC	NM_000345.3_762-784_U1A_as	762-784	851
AD-596283.1	A-1143250.1	CAUCAGCAGUGAUUGAAGUAA	NM_000345.3_812-832_s	812-832	762	A-1143251.1	UUACUUCAAUCACUGCUGAUGGA	NM_000345.3_810-832_as	810-832	852

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596319.1	A-1143322.1	UUUCACUGAAGUGAAUACAUA	NM_000345.3_869-889_G21U_s	869-889	763	A-1143323.1	UAUGUATUCACUUCAGUGAAAGG	NM_000345.3_867-889_C1A_as	867-889	853
AD-596320.1	A-1143324.1	UUCACUGAAGUGAAUACAUGA	NM_000345.3_870-890_G21U_s	870-890	764	A-1143325.1	UCAUGUAUUCACUUCAGUGAAAG	NM_000345.3_868-890_C1A_as	868-890	854
AD-596322.1	A-1143328.1	CACUGAAGUGAAUACAUGGUA	NM_000345.3_872-892_A21U_s	872-892	765	A-1143329.1	UACCAUGUAUUCACUUCAGUGAA	NM_000345.3_870-892_U1A_as	870-892	855
AD-596323.1	A-1143330.1	ACUGAAGUGAAUACAUGGUAA	NM_000345.3_873-893_G21U_s	873-893	766	A-1143331.1	UUACCATGUAUUCACUUCAGUGA	NM_000345.3_871-893_C1A_as	871-893	856
AD-596325.1	A-1143334.1	UGAAGUGAAUACAUGGUAGCA	NM_000345.3_875-895_A21U_s	875-895	767	A-1143335.1	UGCUACCAUGUAUUCACUUCAGU	NM_000345.3_873-895_U1A_as	873-895	857

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596326.1	A-1143336.1	GAAGUGAAUACAUGGUAGCAA	NM_000345.3_876-896_G21U_s	876-896	768	A-1143337.1	UUGCUACCAUGUAUUCACUUCAG	NM_000345.3_874-896_C1A_as	874-896	858
AD-596362.1	A-1143408.1	UGGAUUUUGUGGCUUCAAUCA	NM_000345.3_912-932_s	912-932	769	A-1143409.1	UGAUUGAAGCCACAAAAUCCACA	NM_000345.3_910-932_as	910-932	859
AD-596390.1	A-1143464.1	AAAAACACCUAAGUGACUACA	NM_000345.3_951-971_C21U_s	951-971	770	A-1143465.1	UGUAGUCACUUAGGUGUUUUAA	NM_000345.3_949-971_G1A_as	949-971	860
AD-596391.1	A-1143466.1	AAAACACCUAAGUGACUACCA	NM_000345.3_952-972_A21U_s	952-972	771	A-1143467.1	UGGUAGTCACUUAGGUGUUUUA	NM_000345.3_950-972_U1A_as	950-972	861
AD-596392.1	A-1143468.1	AAACACCUAAGUGACUACCAA	NM_000345.3_953-973_C21U_s	953-973	772	A-1143469.1	UUGGUAGUCACUUAGGUGUUUUU	NM_000345.3_951-973_G1A_as	951-973	862

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596396.1	A-1143476.1	ACCUAAGUGACUACCACUUAA	NM_000345.3_957-977_s	957-977	773	A-1143477.1	UUAAGUGGUAGUCACUUAGGUGU	NM_000345.3_955-977_as	955-977	863
AD-596402.1	A-1143488.1	GUGACUACCACUUAUUUCUAA	NM_000345.3_963-983_A21U_s	963-983	774	A-1143489.1	UUAGAAAUAAGUGGUAGUCACUU	NM_000345.3_961-983_U1A_as	961-983	864
AD-596425.1	A-1143534.1	CUGUUGUUCAGAAGUUGUUAA	NM_000345.3_1005-1025_G21U_s	1005-1025	775	A-1143535.1	UUAACAACUUCUGAACAACAGCA	NM_000345.3_1003-1025_C1A_as	1003-1025	865
AD-596426.1	A-1143536.1	UGUUGUUCAGAAGUUGUUAGA	NM_000345.3_1006-1026_s	1006-1026	776	A-1143537.1	UCUAACAACUUCUGAACAACAGC	NM_000345.3_1004-1026_as	1004-1026	866
AD-596427.1	A-1143538.1	GUUGUUCAGAAGUUGUUAGUA	NM_000345.3_1007-1027_G21U_s	1007-1027	777	A-1143539.1	UACUAACAACUUCUGAACAACAG	NM_000345.3_1005-1027_C1A_as	1005-1027	867

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596431.1	A-1143546.1	UUCAGAAGUUGUUAGUGAUUA	NM_000345.3_1011-1031_s	1011-1031	778	A-1143547.1	UAAUCACUAACAACUUCUGAACA	NM_000345.3_1009-1031_as	1009-1031	868
AD-596436.1	A-1143556.1	AAGUUGUUAGUGAUUUGCUAA	NM_000345.3_1016-1036_s	1016-1036	779	A-1143557.1	UUAGCAAAUCACUAACAACUUCU	NM_000345.3_1014-1036_as	1014-1036	869
AD-596469.1	A-1143622.1	UUUUAAUGAUACUGUCUAAGA	NM_000345.3_1063-1083_A21U_s	1063-1083	780	A-1143623.1	UCUUAGACAGUAUCAUUAAAAGA	NM_000345.3_1061-1083_U1A_as	1061-1083	870
AD-596477.1	A-1143638.1	AUACUGUCUAAGAAUAAUGAA	NM_000345.3_1071-1091_C21U_s	1071-1091	781	A-1143639.1	UUCAUUAUUCUUAGACAGUAUCA	NM_000345.3_1069-1091_G1A_as	1069-1091	871
AD-596515.1	A-1143714.1	AGCAUGAAACUAUGCACCUAA	NM_000345.3_1136-1156_s	1136-1156	782	A-1143715.1	UUAGGUGCAUAGUUUCAUGCUCA	NM_000345.3_1134-1156_as	1134-1156	872

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596517.1	A-1143718.1	CAUGAAACUAUGCACCUAUAA	NM_000345.3_1138-1158_A21U_s	1138-1158	783	A-1143719.1	UUAUAGGUGCAUAGUUUCAUGCU	NM_000345.3_1136-1158_U1A_as	1136-1158	873
AD-596605.1	A-1143894.1	UUUAUCCCAUCUCACUUUAAA	NM_000345.3_1269-1289_s	1269-1289	784	A-1143895.1	UUUAAAGUGAGAUGGGAUAAAAA	NM_000345.3_1267-1289_as	1267-1289	874
AD-596606.1	A-1143896.1	UUAUCCCAUCUCACUUUAAUA	NM_000345.3_1270-1290_A21U_s	1270-1290	785	A-1143897.1	UAUUAAAGUGAGAUGGGAUAAAA	NM_000345.3_1268-1290_U1A_as	1268-1290	875
AD-596609.1	A-1143902.1	UCCCAUCUCACUUUAAUAAUA	NM_000345.3_1273-1293_A21U_s	1273-1293	786	A-1143903.1	UAUUAUTAAAGUGAGAUGGGAUA	NM_000345.3_1271-1293_U1A_as	1271-1293	876
AD-596709.1	A-1144102.1	AAAAUGGAACAUUAACCCUAA	NM_000345.3_1399-1419_C21U_s	1399-1419	787	A-1144103.1	UUAGGGTUAAUGUUCCAUUUUCU	NM_000345.3_1397-1419_G1A_as	1397-1419	877

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597019.1	A-1144722.1	AUUAGCACAUAUUAGCACAUA	NM_000345.3_1850-1870_s	1850-1870	788	A-1144723.1	UAUGUGCUAAUAUGUGCUAAUGU	NM_000345.3_1848-1870_as	1848-1870	878
AD-597232.1	A-1145148.1	UCUCUUUCAGGGAAGAUCUAA	NM_000345.3_2138-2158_s	2138-2158	789	A-1145149.1	UUAGAUCUUCCCUGAAAGAGAAA	NM_000345.3_2136-2158_as	2136-2158	879
AD-597297.1	A-1145278.1	AAGUCACUAGUAGAAAGUAUA	NM_000345.3_2271-2291_A21U_s	2271-2291	790	A-1145279.1	UAUACUTUCUACUAGUGACUUUU	NM_000345.3_2269-2291_U1A_as	2269-2291	880
AD-597298.1	A-1145280.1	AGUCACUAGUAGAAAGUAUAA	NM_000345.3_2272-2292_A21U_s	2272-2292	791	A-1145281.1	UUAUACTUUCUACUAGUGACUUU	NM_000345.3_2270-2292_U1A_as	2270-2292	881
AD-597325.1	A-1145334.1	CAGAAUAUUCUAGACAUGCUA	NM_000345.3_2301-2321_A21U_s	2301-2321	792	A-1145335.1	UAGCAUGUCUAGAAUAUUCUGUC	NM_000345.3_2299-2321_U1A_as	2299-2321	882

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597326.1	A-1145336.1	AGAAUAUUCUAGACAUGCUAA	NM_000345.3_2302-2322_G21U_s	2302-2322	793	A-1145337.1	UUAGCATGUCUAGAAUAUUCUGU	NM_000345.3_2300-2322_C1A_as	2300-2322	883
AD-597327.1	A-1145338.1	GAAUAUUCUAGACAUGCUAGA	NM_000345.3_2303-2323_C21U_s	2303-2323	794	A-1145339.1	UCUAGCAUGUCUAGAAUAUUCUG	NM_000345.3_2301-2323_G1A_as	2301-2323	884
AD-597335.1	A-1145354.1	UAGACAUGCUAGCAGUUUAUA	NM_000345.3_2311-2331_A21U_s	2311-2331	795	A-1145355.1	UAUAAACUGCUAGCAUGUCUAGA	NM_000345.3_2309-2331_U1A_as	2309-2331	885
AD-597397.1	A-1145478.1	GAGGAAUGAGUGACUAUAAGA	NM_000345.3_2381-2401_G21U_s	2381-2401	796	A-1145479.1	UCUUAUAGUCACUCAUUCCUCCU	NM_000345.3_2379-2401_C1A_as	2379-2401	886
AD-597398.1	A-1145480.1	AGGAAUGAGUGACUAUAAGGA	NM_000345.3_2382-2402_A21U_s	2382-2402	797	A-1145481.1	UCCUUATAGUCACUCAUUCCUCC	NM_000345.3_2380-2402_U1A_as	2380-2402	887

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597404.1	A-1145492.1	GAGUGACUAUAAGGAUGGUUA	NM_000345.3_2388-2408_A21U_s	2388-2408	798	A-1145493.1	UAACCATCCUUAUAGUCACUCAU	NM_000345.3_2386-2408_U1A_as	2386-2408	888
AD-597409.1	A-1145502.1	ACUAUAAGGAUGGUUACCAUA	NM_000345.3_2393-2413_A21U_s	2393-2413	799	A-1145503.1	UAUGGUAACCAUCCUUAUAGUCA	NM_000345.3_2391-2413_U1A_as	2391-2413	889
AD-597410.1	A-1145504.1	CUAUAAGGAUGGUUACCAUAA	NM_000345.3_2394-2414_G21U_s	2394-2414	800	A-1145505.1	UUAUGGTAACCAUCCUUAUAGUC	NM_000345.3_2392-2414_C1A_as	2392-2414	890
AD-597417.1	A-1145518.1	GAUGGUUACCAUAGAAACUUA	NM_000345.3_2401-2421_C21U_s	2401-2421	801	A-1145519.1	UAAGUUTCUAUGGUAACCAUCCU	NM_000345.3_2399-2421_G1A_as	2399-2421	891
AD-597443.1	A-1145570.1	ACUACUACAGAGUGCUAAGCA	NM_000345.3_2445-2465_s	2445-2465	802	A-1145571.1	UGCUUAGCACUCUGUAGUAGUCU	NM_000345.3_2443-2465_as	2443-2465	892

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597455.1	A-1145594.1	UGCUAAGCUGCAUGUGUCAUA	NM_000345.3_2457-2477_C21U_s	2457-2477	803	A-1145595.1	UAUGACACAUGCAGCUUAGCACU	NM_000345.3_2455-2477_G1A_as	2455-2477	893
AD-597459.1	A-1145602.1	AAGCUGCAUGUGUCAUCUUAA	NM_000345.3_2461-2481_C21U_s	2461-2481	804	A-1145603.1	UUAAGATGACACAUGCAGCUUAG	NM_000345.3_2459-2481_G1A_as	2459-2481	894
AD-597460.1	A-1145604.1	AGCUGCAUGUGUCAUCUUACA	NM_000345.3_2462-2482_A21U_s	2462-2482	805	A-1145605.1	UGUAAGAUGACACAUGCAGCUUA	NM_000345.3_2460-2482_U1A_as	2460-2482	895
AD-597534.1	A-1145752.1	CAGUAUAUUUCAGGAAGGUUA	NM_000345.3_2553-2573_A21U_s	2553-2573	806	A-1145753.1	UAACCUTCCUGAAAUAUACUGUU	NM_000345.3_2551-2573_U1A_as	2551-2573	896
AD-597569.1	A-1145822.1	AAAUCUACCUAAAGCAGCAUA	NM_000345.3_2599-2619_A21U_s	2599-2619	807	A-1145823.1	UAUGCUGCUUUAGGUAGAUUUAA	NM_000345.3_2597-2619_U1A_as	2597-2619	897

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597861.1	A-1146406.1	AGUCCUAGGUUUAUUUUGCAA	NM_000345.3_2951-2971_G21U_s	2951-2971	808	A-1146407.1	UUGCAAAAUAAACCUAGGACUGG	NM_000345.3_2949-2971_C1A_as	2949-2971	898
AD-597864.1	A-1146412.1	CCUAGGUUUAUUUUGCAGACA	NM_000345.3_2954-2974_s	2954-2974	809	A-1146413.1	UGUCUGCAAAAUAAACCUAGGAC	NM_000345.3_2952-2974_as	2952-2974	899
AD-597894.1	A-1146472.1	CCAAGUUAUUCAGCCUCAUAA	NM_000345.3_2984-3004_s	2984-3004	810	A-1146473.1	UUAUGAGGCUGAAUAACUUGGGA	NM_000345.3_2982-3004_as	2982-3004	900
AD-597898.1	A-1146480.1	GUUAUUCAGCCUCAUAUGACA	NM_000345.3_2988-3008_s	2988-3008	811	A-1146481.1	UGUCAUAUGAGGCUGAAUAACUU	NM_000345.3_2986-3008_as	2986-3008	901
AD-597899.1	A-1146482.1	UUAUUCAGCCUCAUAUGACUA	NM_000345.3_2989-3009_C21U_s	2989-3009	812	A-1146483.1	UAGUCATAUGAGGCUGAAUAACU	NM_000345.3_2987-3009_G1A_as	2987-3009	902

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597900.1	A-1146484.1	UAUUCAGCCUCAUAUGACUCA	NM_000345.3_2990-3010_C21U_s	2990-3010	813	A-1146485.1	UGAGUCAUAUGAGGCUGAAUAAC	NM_000345.3_2988-3010_G1A_as	2988-3010	903
AD-597925.1	A-1146534.1	UCGGCUUUACCAAAACAGUUA	NM_000345.3_3015-3035_C21U_s	3015-3035	814	A-1146535.1	UAACUGTUUUGGUAAAGCCGACC	NM_000345.3_3013-3035_G1A_as	3013-3035	904
AD-597927.1	A-1146538.1	GGCUUUACCAAAACAGUUCAA	NM_000345.3_3017-3037_G21U_s	3017-3037	815	A-1146539.1	UUGAACTGUUUUGGUAAAGCCGA	NM_000345.3_3015-3037_C1A_as	3015-3037	905
AD-597937.1	A-1146558.1	AAACAGUUCAGAGUGCACUUA	NM_000345.3_3027-3047_s	3027-3047	816	A-1146559.1	UAAGUGCACUCUGAACUGUUUUG	NM_000345.3_3025-3047_as	3025-3047	906
AD-597946.1	A-1146576.1	AGAGUGCACUUUGGCACACAA	NM_000345.3_3036-3056_A21U_s	3036-3056	817	A-1146577.1	UUGUGUGCCAAAGUGCACUCUGA	NM_000345.3_3034-3056_U1A_as	3034-3056	907

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-597972.1	A-1146628.1	AACAGAACAAUCUAAUGUGUA	NM_000345.3_3062-3082_G21U_s	3062-3082	818	A-1146629.1	UACACATUAGAUUGUCUGUUCC	NM_000345.3_3060-3082_C1A_as	3060-3082	908
AD-597974.1	A-1146632.1	CAGAACAAUCUAAUGUGGA	NM_000345.3_3064-3084_s	3064-3084	819	A-1146633.1	UCCACACAUUAGAUUGUUCUGUU	NM_000345.3_3062-3084_as	3062-3084	909
AD-597984.1	A-1146652.1	UAAUGUGUGGUUUGGUAUUCA	NM_000345.3_3074-3094_C21U_s	3074-3094	820	A-1146653.1	UGAAUACCAAACCACACAUUAGA	NM_000345.3_3072-3094_G1A_as	3072-3094	910
AD-597988.1	A-1146660.1	GUGUGGUUUGGUAUUCCAAGA	NM_000345.3_3078-3098_s	3078-3098	821	A-1146661.1	UCUUGGAAUACCAAACCACACAU	NM_000345.3_3076-3098_as	3076-3098	911
AD-597989.1	A-1146662.1	UGUGGUUUGGUAUUCCAAGUA	NM_000345.3_3079-3099_G21U_s	3079-3099	822	A-1146663.1	UACUUGGAAUACCAAACCACACA	NM_000345.3_3077-3099_C1A_as	3077-3099	912

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-464229.1	A-900784.1	AUGAAAGGACUUUCAAAGGCA	NM_000345.3_276-296_C21U_s	276-296	1187	A-900785.1	UGCCUUUGAAAGUCCUUUCAUGA	NM_000345.3_274-296_G1A_as	274-296	1279
AD-464313.1	A-900952.1	AAAGAGGGUGUUCUCUAUGUA	NM_000345.3_363-383_s	363-383	1188	A-900953.1	UACAUAGAGAACACCCUCUUUUG	NM_000345.3_361-383_as	361-383	1280
AD-464314.1	A-900954.1	AAGAGGGUGUUCUCUAUGUAA	NM_000345.3_364-384_G21U_s	364-384	1189	A-900955.1	UUACAUAGAGAACACCCUCUUUU	NM_000345.3_362-384_C1A_as	362-384	1281
AD-464559.1	A-901440.1	UGAGGCUUAUGAAAUGCCUUA	NM_000345.3_629-649_C21U_s	629-649	1190	A-901441.1	UAAGGCAUUUCAUAAGCCUCAUU	NM_000345.3_627-649_G1A_as	627-649	1282
AD-464585.1	A-901492.1	AAGGGUAUCAAGACUACGAAA	NM_000345.3_655-675_C21U_s	655-675	1191	A-901493.1	UUUCGUAGUCUUGAUACCCUUCC	NM_000345.3_653-675_G1A_as	653-675	1283

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-464586.1	A-901494.1	AGGGUAUCAAGACUACGAACA	NM_000345.3_656-676_C21U_s	656-676	1192	A-901495.1	UGUUCGUAGUCUUGAUACCCUUC	NM_000345.3_654-676_G1A_as	654-676	1284
AD-464590.1	A-901502.1	UAUCAAGACUACGAACCUGAA	NM_000345.3_660-680_s	660-680	1193	A-901503.1	UUCAGGUUCGUAGUCUUGAUACC	NM_000345.3_658-680_as	658-680	1285
AD-464592.1	A-901506.1	UCAAGACUACGAACCUGAAGA	NM_000345.3_662-682_C21U_s	662-682	1194	A-901507.1	UCUUCAGGUUCGUAGUCUUGAUA	NM_000345.3_660-682_G1A_as	660-682	1286
AD-464603.1	A-901528.1	AACCUGAAGCCUAAGAAAUAA	NM_000345.3_673-693_s	673-693	1195	A-901529.1	UUAUUUCUUAGGCUUCAGGUUCG	NM_000345.3_671-693_as	671-693	1287
AD-464606.1	A-901534.1	CUGAAGCCUAAGAAAUAUCUA	NM_000345.3_676-696_s	676-696	1196	A-901535.1	UAGAUAUUUCUUAGGCUUCAGGU	NM_000345.3_674-696_as	674-696	1288

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-464630.1	A-901582.1	UCCCAGUUUCUUGAGAUCUGA	NM_000345.3_700-720_C21U_s	700-720	1197	A-901583.1	UCAGAUCUCAAGAAACUGGGAGC	NM_000345.3_698-720_G1A_as	698-720	1289
AD-464634.1	A-901590.1	AGUUUCUUGAGAUCUGCUGAA	NM_000345.3_704-724_C21U_s	704-724	1198	A-901591.1	UUCAGCAGAUCUCAAGAAACUGG	NM_000345.3_702-724_G1A_as	702-724	1290
AD-464636.1	A-901594.1	UUUCUUGAGAUCUGCUGACAA	NM_000345.3_706-726_G21U_s	706-726	1199	A-901595.1	UUGUCAGCAGAUCUCAAGAAACU	NM_000345.3_704-726_C1A_as	704-726	1291
AD-464694.1	A-901710.1	CCAGUCAUGACAUUUCUCAAA	NM_000345.3_764-784_s	764-784	1200	A-901711.1	UUUGAGAAAUGUCAUGACUGGGC	NM_000345.3_762-784_as	762-784	1292
AD-464742.1	A-901806.1	CAUCAGCAGUGAUUGAAGUAA	NM_000345.3_812-832_s	812-832	1201	A-901807.1	UUACUUCAAUCACUGCUGAUGGA	NM_000345.3_810-832_as	810-832	1293

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-464778.1	A-901878.1	UUUCACUGAAGUGAAUACAUA	NM_000345.3_869-889_G21U_s	869-889	1202	A-901879.1	UAUGUAUUCACUUCAGUGAAAGG	NM_000345.3_867-889_C1A_as	867-889	1294
AD-464779.1	A-901880.1	UUCACUGAAGUGAAUACAUGA	NM_000345.3_870-890_G21U_s	870-890	1203	A-901881.1	UCAUGUAUUCACUUCAGUGAAAG	NM_000345.3_868-890_C1A_as	868-890	1295
AD-464782.1	A-901886.1	ACUGAAGUGAAUACAUGGUAA	NM_000345.3_873-893_G21U_s	873-893	1204	A-901887.1	UUACCAUGUAUUCACUUCAGUGA	NM_000345.3_871-893_C1A_as	871-893	1296
AD-464813.1	A-901948.1	ACCUAAGUGACUACCACUUAA	NM_000345.3_957-977_s	957-977	1205	A-152515.1	UUAAGUGGUAGUCACUUAGGUGU	NM_007308.2_869-890_as	955-977	1297
AD-464814.1	A-901949.1	GUGACUACCACUUAUUUCUAA	NM_000345.3_963-983_s	963-983	1206	A-152519.1	UUAGAAAUAAGUGGUAGUCACUU	NM_007308.2_875-896_as	961-983	1298

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-464815.1	A-901950.1	UGACUACCACUUAUUUCUAAA	NM_000345.3_964-984_s	964-984	1207	A-152535.1	UUUAGAAAUAAGUGGUAGUCACU	NM_007308.2_876-897_as	962-984	1299
AD-464856.1	A-902029.1	AAACACCUAAGUGACUACCAA	NM_000345.3_953-973_C21U_s	953-973	1208	A-902030.1	UUGGUAGUCACUUAGGUGUUUUU	NM_000345.3_951-973_G1A_as	951-973	1300
AD-464859.1	A-902035.1	CACCUAAGUGACUACCACUUA	NM_000345.3_956-976_s	956-976	1209	A-902036.1	UAAGUGGUAGUCACUUAGGUGUU	NM_000345.3_954-976_as	954-976	1301
AD-464884.1	A-902085.1	CUGUUGUUCAGAAGUUGUUAA	NM_000345.3_1005-1025_G21U_s	1005-1025	1210	A-902086.1	UUAACAACUUCUGAACAACAGCA	NM_000345.3_1003-1025_C1A_as	1003-1025	1302
AD-464885.1	A-902087.1	UGUUGUUCAGAAGUUGUUAGA	NM_000345.3_1006-1026_s	1006-1026	1211	A-902088.1	UCUAACAACUUCUGAACAACAGC	NM_000345.3_1004-1026_as	1004-1026	1303

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-464886.1	A-902089.1	GUUGUUCAGAAGUUGUUAGUA	NM_000345.3_1007-1027_G21U_s	1007-1027	1212	A-902090.1	UACUAACAACUUCUGAACAACAG	NM_000345.3_1005-1027_C1A_as	1005-1027	1304
AD-464928.1	A-902173.1	UUUUAAUGAUACUGUCUAAGA	NM_000345.3_1063-1083_s	1063-1083	1213	A-902174.1	UCUUAGACAGUAUCAUUAAAAGA	NM_000345.3_1061-1083_as	1061-1083	1305
AD-464936.1	A-902189.1	AUACUGUCUAAGAAUAAUGAA	NM_000345.3_1071-1091_C21U_s	1071-1091	1214	A-902190.1	UUCAUUAUUCUUAGACAGUAUCA	NM_000345.3_1069-1091_G1A_as	1069-1091	1306
AD-464977.1	A-902268.1	AGCAUGAAACUAUGCACCUAA	NM_000345.3_1136-1156_s	1136-1156	1215	A-902269.1	UUAGGUGCAUAGUUUCAUGCUCA	NM_000345.3_1134-1156_as	1134-1156	1307
AD-464978.1	A-902270.1	CAUGAAACUAUGCACCUAUAA	NM_000345.3_1138-1158_s	1138-1158	1216	A-902271.1	UUAUAGGUGCAUAGUUUCAUGCU	NM_000345.3_1136-1158_as	1136-1158	1308

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-465064.1	A-902441.1	UUUAUCCCAUCUCACUUUAAA	NM_000345.3_1269-1289_s	1269-1289	1217	A-902442.1	UUUAAAGUGAGAUGGGAUAAAAA	NM_000345.3_1267-1289_as	1267-1289	1309
AD-465065.1	A-902443.1	UUAUCCCAUCUCACUUUAAUA	NM_000345.3_1270-1290_s	1270-1290	1218	A-902444.1	UAUUAAAGUGAGAUGGGAUAAAA	NM_000345.3_1268-1290_as	1268-1290	1310
AD-465068.1	A-902449.1	UCCCAUCUCACUUUAAUAAUA	NM_000345.3_1273-1293_s	1273-1293	1219	A-902450.1	UAUUAUUAAAGUGAGAUGGGAUA	NM_000345.3_1271-1293_as	1271-1293	1311
AD-465168.1	A-902649.1	AAAAUGGAACAUUAACCCUAA	NM_000345.3_1399-1419_C21U_s	1399-1419	1220	A-902650.1	UUAGGGUUAAUGUUCCAUUUUCU	NM_000345.3_1397-1419_G1A_as	1397-1419	1312
AD-465691.1	A-903695.1	UCUCUUUCAGGGAAGAUCUAA	NM_000345.3_2138-2158_s	2138-2158	1221	A-903696.1	UUAGAUCUUCCCUGAAAGAGAAA	NM_000345.3_2136-2158_as	2136-2158	1313

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-465756.1	A-903825.1	AAGUCACUAGUAGAAAGUAUA	NM_000345.3_2271-2291_s	2271-2291	1222	A-903826.1	UAUACUUUCUACUAGUGACUUUU	NM_000345.3_2269-2291_as	2269-2291	1314
AD-465757.1	A-903827.1	AGUCACUAGUAGAAAGUAUAA	NM_000345.3_2272-2292_s	2272-2292	1223	A-903828.1	UUAUACUUUCUACUAGUGACUUU	NM_000345.3_2270-2292_as	2270-2292	1315
AD-465760.1	A-903833.1	CACUAGUAGAAAGUAUAAUUA	NM_000345.3_2275-2295_s	2275-2295	1224	A-903834.1	UAAUUAUACUUUCUACUAGUGAC	NM_000345.3_2273-2295_as	2273-2295	1316
AD-465784.1	A-903881.1	CAGAAUAUUCUAGACAUGCUA	NM_000345.3_2301-2321_s	2301-2321	1225	A-903882.1	UAGCAUGUCUAGAAUAUUCUGUC	NM_000345.3_2299-2321_as	2299-2321	1317
AD-465785.1	A-903883.1	AGAAUAUUCUAGACAUGCUAA	NM_000345.3_2302-2322_G21U_s	2302-2322	1226	A-903884.1	UUAGCAUGUCUAGAAUAUUCUGU	NM_000345.3_2300-2322_C1A_as	2300-2322	1318

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-465794.1	A-903901.1	UAGACAUGCUAGCAGUUUAUA	NM_000345.3_2311-2331_s	2311-2331	1227	A-903902.1	UAUAAACUGCUAGCAUGUCUAGA	NM_000345.3_2309-2331_as	2309-2331	1319
AD-465876.1	A-904065.1	GAUGGUUACCAUAGAAACUUA	NM_000345.3_2401-2421_C21U_s	2401-2421	1228	A-904066.1	UAAGUUUCUAUGGUAACCAUCCU	NM_000345.3_2399-2421_G1A_as	2399-2421	1320
AD-465918.1	A-904149.1	AAGCUGCAUGUGUCAUCUUAA	NM_000345.3_2461-2481_C21U_s	2461-2481	1229	A-904150.1	UUAAGAUGACACAUGCAGCUUAG	NM_000345.3_2459-2481_G1A_as	2459-2481	1321
AD-465919.1	A-904151.1	AGCUGCAUGUGUCAUCUUACA	NM_000345.3_2462-2482_s	2462-2482	1230	A-904152.1	UGUAAGAUGACACAUGCAGCUUA	NM_000345.3_2460-2482_as	2460-2482	1322
AD-466320.1	A-904953.1	AGUCCUAGGUUUAUUUUGCAA	NM_000345.3_2951-2971_G21U_s	2951-2971	1231	A-904954.1	UUGCAAAAUAAACCUAGGACUGG	NM_000345.3_2949-2971_C1A_as	2949-2971	1323

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-466384.1	A-905081.1	UCGGCUUUACCAAAACAGUUA	NM_000345.3_3015-3035_C21U_s	3015-3035	1232	A-905082.1	UAACUGUUUUGGUAAAGCCGACC	NM_000345.3_3013-3035_G1A_as	3013-3035	1324
AD-466386.1	A-905085.1	GGCUUUACCAAAACAGUUCAA	NM_000345.3_3017-3037_G21U_s	3017-3037	1233	A-905086.1	UUGAACUGUUUUGGUAAAGCCGA	NM_000345.3_3015-3037_C1A_as	3015-3037	1325
AD-466443.1	A-905199.1	UAAUGUGUGGUUUGGUAUUCA	NM_000345.3_3074-3094_C21U_s	3074-3094	1234	A-905200.1	UGAAUACCAAACCACACAUUAGA	NM_000345.3_3072-3094_G1A_as	3072-3094	1326
AD-475646.1	A-919481.1	AUACAUCUUUAGCCAUGGAUA	NM_001042451.2_294-314_G21U_s	294-314	1235	A-919482.1	UAUCCAUGGCUAAAGAUGUAUUU	NM_001042451.2_292-314_C1A_as	292-314	1327
AD-475661.1	A-919511.1	GGAUGUGUUCAUGAAAGGACA	NM_001042451.2_310-330_s	310-330	1236	A-919512.1	UGUCCUUUCAUGAACACAUCCAU	NM_001042451.2_308-330_as	308-330	1328

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-475663.1	A-919515.1	AUGUGUUCAUGAAAGGACUUA	NM_001042451.2_312-332_s	312-332	1237	A-919516.1	UAAGUCCUUUCAUGAACACAUCC	NM_001042451.2_310-332_as	310-332	1329
AD-475666.1	A-919521.1	UGUUCAUGAAAGGACUUUCAA	NM_001042451.2_315-335_s	315-335	1238	A-919522.1	UUGAAAGUCCUUUCAUGAACACA	NM_001042451.2_313-335_as	313-335	1330
AD-475723.1	A-919635.1	GAGUCCUCUAUGUAGGUUCCA	NM_001042451.2_414-434_s	414-434	1239	A-919636.1	UGGAACCUACAUAGAGGACUCCC	NM_001042451.2_412-434_as	412-434	1331
AD-475728.1	A-919645.1	CUCUAUGUAGGUUCCAAAACA	NM_001042451.2_419-439_s	419-439	1240	A-919646.1	UGUUUUGGAACCUACAUAGAGGA	NM_001042451.2_417-439_as	417-439	1332
AD-475761.1	A-919709.1	UGGUUCAUGGAGUGACAACAA	NM_001042451.2_450-470_G21U_s	450-470	1241	A-919710.1	UUGUUGUCACUCCAUGAACCACU	NM_001042451.2_448-470_C1A_as	448-470	1333

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-475765.1	A-919717.1	UCAUGGAGUGACAACAGUGGA	NM_001042451.2_454-474_C21U_s	454-474	1242	A-919718.1	UCCACUGUUGUCACUCCAUGAAC	NM_001042451.2_452-474_G1A_as	452-474	1334
AD-475888.1	A-901440.1	UGAGGCUUAUGAAAUGCCUUA	NM_000345.3_629-649_C21U_s	629-649	1243	A-919961.1	UAAGGCAUUUCAUAAGCCUCACU	NM_001042451.2_671-693_G1A_as	627-649	1335
AD-475895.1	A-919973.1	GGAAUCCUGGAAGACAUGCCA	NM_001042451.2_638-658_s	638-658	1244	A-919974.1	UGGCAUGUCUUCCAGGAUUCCUU	NM_001042451.2_636-658_as	636-658	1336
AD-475927.1	A-920037.1	AGUGAGGCUUAUGAAAUGCCA	NM_001042451.2_671-691_s	671-691	1245	A-920038.1	UGGCAUUUCAUAAGCCUCACUGC	NM_001042451.2_669-691_as	669-691	1337
AD-475929.1	A-920041.1	AGGCUUAUGAAAUGCCUUCAA	NM_001042451.2_675-695_G21U_s	675-695	1246	A-920042.1	UUGAAGGCAUUUCAUAAGCCUCA	NM_001042451.2_673-695_C1A_as	673-695	1338

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-475930.1	A-920043.1	GGCUUAUGAAAUGCCUUCAGA	NM_001042451.2_676-696_s	676-696	1247	A-920044.1	UCUGAAGGCAUUUCAUAAGCCUC	NM_001042451.2_674-696_as	674-696	1339
AD-475941.1	A-920064.1	AUGCCUUCAGAGGAAGGCUAA	NM_001042451.2_686-706_C21U_s	686-706	1248	A-920065.1	UUAGCCUUCCUCUGAAGGCAUUU	NM_001042451.2_684-706_G1A_as	684-706	1340
AD-475942.1	A-920066.1	UGCCUUCAGAGGAAGGCUACA	NM_001042451.2_687-707_C21U_s	687-707	1249	A-920067.1	UGUAGCCUUCCUCUGAAGGCAUU	NM_001042451.2_685-707_G1A_as	685-707	1341
AD-475952.1	A-920086.1	GGAAGGCUACCAAGACUAUGA	NM_001042451.2_697-717_s	697-717	1250	A-920087.1	UCAUAGUCUUGGUAGCCUUCCUC	NM_001042451.2_695-717_as	695-717	1342
AD-475953.1	A-920088.1	GAAGGCUACCAAGACUAUGAA	NM_001042451.2_698-718_G21U_s	698-718	1251	A-920089.1	UUCAUAGUCUUGGUAGCCUUCCU	NM_001042451.2_696-718_C1A_as	696-718	1343

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-475954.1	A-920090.1	AAGGCUACCAAGACUAUGAGA	NM_001042451.2_699-719_C21U_s	699-719	1252	A-920091.1	UCUCAUAGUCUUGGUAGCCUUCC	NM_001042451.2_697-719_G1A_as	697-719	1344
AD-475955.1	A-920092.1	AGGCUACCAAGACUAUGAGCA	NM_001042451.2_700-720_C21U_s	700-720	1253	A-920093.1	UGCUCAUAGUCUUGGUAGCCUUC	NM_001042451.2_698-720_G1A_as	698-720	1345
AD-475966.1	A-920114.1	ACUAUGAGCCUGAAGCCUAAA	NM_001042451.2_711-731_G21U_s	711-731	1254	A-920115.1	UUUAGGCUUCAGGCUCAUAGUCU	NM_001042451.2_709-731_C1A_as	709-731	1346
AD-476025.1	A-920230.1	GCUCUUCCAUGGCGUACAAGA	NM_001042451.2_769-789_s	769-789	1255	A-920231.1	UCUUGUACGCCAUGGAAGAGCAG	NM_001042451.2_767-789_as	767-789	1347
AD-476026.1	A-920232.1	CUCUUCCAUGGCGUACAAGUA	NM_001042451.2_770-790_G21U_s	770-790	1256	A-920233.1	UACUUGUACGCCAUGGAAGAGCA	NM_001042451.2_768-790_C1A_as	768-790	1348

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-476027.1	A-920234.1	UCUUCCAUGGCGUACAAGUGA	NM_001042451.2_771-791_C21U_s	771-791	1257	A-920235.1	UCACUUGUACGCCAUGGAAGAGC	NM_001042451.2_769-791_G1A_as	769-791	1349
AD-476029.1	A-920238.1	UUCCAUGGCGUACAAGUGCUA	NM_001042451.2_773-793_C21U_s	773-793	1258	A-920239.1	UAGCACUUGUACGCCAUGGAAGA	NM_001042451.2_771-793_G1A_as	771-793	1350
AD-476030.1	A-920240.1	UCCAUGGCGUACAAGUGCUCA	NM_001042451.2_774-794_s	774-794	1259	A-920241.1	UGAGCACUUGUACGCCAUGGAAG	NM_001042451.2_772-794_as	772-794	1351
AD-476032.1	A-920244.1	CAUGGCGUACAAGUGCUCAGA	NM_001042451.2_776-796_s	776-796	1260	A-920245.1	UCUGAGCACUUGUACGCCAUGGA	NM_001042451.2_774-796_as	774-796	1352
AD-476041.1	A-920262.1	UGUGCCCAGUCAUGACCUUUA	NM_001042451.2_802-822_s	802-822	1261	A-920263.1	UAAAGGUCAUGACUGGGCACAUU	NM_001042451.2_800-822_as	800-822	1353

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-476058.1	A-920291.1	ACCUUUUCUCAAAGCUGUACA	NM_001042451.2_816-836_s	816-836	1262	A-920292.1	UGUACAGCUUUGAGAAAAGGUCA	NM_001042451.2_814-836_as	814-836	1354
AD-476061.1	A-920297.1	UUUUCUCAAAGCUGUACAGUA	NM_001042451.2_819-839_G21U_s	819-839	1263	A-920298.1	UACUGUACAGCUUUGAGAAAAGG	NM_001042451.2_817-839_C1A_as	817-839	1355
AD-476089.1	A-920353.1	UCUUCCAUCAGCAGUGAUCGA	NM_001042451.2_850-870_G21U_s	850-870	1264	A-920354.1	UCGAUCACUGCUGAUGGAAGACU	NM_001042451.2_848-870_C1A_as	848-870	1356
AD-476146.1	A-920466.1	CUGUGGAUAUUGUUGUGGCUA	NM_001042451.2_947-967_s	947-967	1265	A-920467.1	UAGCCACAACAAUAUCCACAGCA	NM_001042451.2_945-967_as	945-967	1357
AD-476152.1	A-902027.1	AAAACACCUAAGUGACUACCA	NM_000345.3_952-972_s	952-972	1266	A-920475.1	UGGUAGUCACUUAGGUGUUUUAA	NM_001042451.2_992-1014_as	950-972	1358

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-476192.1	A-920548.1	GAAACUUAAAACACCUAAGUA	NM_001042451.2_987-1007_G21U_s	987-1007	1267	A-920549.1	UACUUAGGUGUUUUAAGUUUCUU	NM_001042451.2_985-1007_C1A_as	985-1007	1359
AD-476198.1	A-920560.1	UAAAACACCUAAGUGACUACA	NM_001042451.2_993-1013_C21U_s	993-1013	1268	A-920561.1	UGUAGUCACUUAGGUGUUUUAAG	NM_001042451.2_991-1013_G1A_as	991-1013	1360
AD-476306.1	A-920771.1	AUUAUGUGAGCAUGAGACUAA	NM_001042451.2_1155-1175_s	1155-1175	1269	A-920772.1	UUAGUCUCAUGCUCACAUAAUUU	NM_001042451.2_1153-1175_as	1153-1175	1361
AD-476309.1	A-920777.1	AUGUGAGCAUGAGACUAUGCA	NM_001042451.2_1158-1178_s	1158-1178	1270	A-920778.1	UGCAUAGUCUCAUGCUCACAUAA	NM_001042451.2_1156-1178_as	1156-1178	1362
AD-476311.1	A-920781.1	GUGAGCAUGAGACUAUGCACA	NM_001042451.2_1160-1180_C21U_s	1160-1180	1271	A-920782.1	UGUGCAUAGUCUCAUGCUCACAU	NM_001042451.2_1158-1180_G1A_as	1158-1180	1363

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-476312.1	A-920783.1	UGAGCAUGAGACUAUGCACCA	NM_001042451.2_1161-1181_s	1161-1181	1272	A-920784.1	UGGUGCAUAGUCUCAUGCUCACA	NM_001042451.2_1159-1181_as	1159-1181	1364
AD-476313.1	A-920785.1	GAGCAUGAGACUAUGCACCUA	NM_001042451.2_1162-1182_s	1162-1182	1273	A-920786.1	UAGGUGCAUAGUCUCAUGCUCAC	NM_001042451.2_1160-1182_as	1160-1182	1365
AD-476316.1	A-920789.1	AGCAUGAGACUAUGCACCUAA	NM_001042451.2_1163-1183_s	1163-1183	1274	A-920790.1	UUAGGUGCAUAGUCUCAUGCUCA	NM_001042451.2_1161-1183_as	1161-1183	1366
AD-476317.1	A-920791.1	GCAUGAGACUAUGCACCUAUA	NM_001042451.2_1164-1184_s	1164-1184	1275	A-920792.1	UAUAGGUGCAUAGUCUCAUGCUC	NM_001042451.2_1162-1184_as	1162-1184	1367
AD-476320.1	A-920797.1	UGAGACUAUGCACCUAUAAAA	NM_001042451.2_1167-1187_s	1167-1187	1276	A-920798.1	UUUUAUAGGUGCAUAGUCUCAUG	NM_001042451.2_1165-1187_as	1165-1187	1368

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-476321.1	A-920799.1	GAGACUAUGCACCUAUAAAUA	NM_001042451.2_1168-1188_s	1168-1188	1277	A-920800.1	UAUUUAUAGGUGCAUAGUCUCAU	NM_001042451.2_1166-1188_as	1166-1188	1369
AD-476344.1	A-920845.1	AUGUGUUUUAUUAACUUGUGA	NM_001042451.2_1216-1236_s	1216-1236	1278	A-920846.1	UCACAAGUUAAUAAAACACAUCA	NM_001042451.2_1214-1236_as	1214-1236	1370
AD-595768.1	A-1142220.1	CAUGAAAGGACUUUCAAAGGA	NM_000345.3_275-295_C21U_s	275-295	1628	A-1142221.1	UCCUUUGAAAGUCCUUUCAUGAA	NM_000345.3_273-295_G1A_as	273-295	1717
AD-595769.2	A-1142222.1	AUGAAAGGACUUUCAAAGGCA	NM_000345.3_276-296_C21U_s	276-296	1629	A-1142223.1	UGCCUUTGAAAGUCCUUUCAUGA	NM_000345.3_274-296_G1A_as	274-296	1718
AD-595770.1	A-1142224.1	UGAAAGGACUUUCAAAGGCCA	NM_000345.3_277-297_A21U_s	277-297	1630	A-1142225.1	UGGCCUTUGAAAGUCCUUUCAUG	NM_000345.3_275-297_U1A_as	275-297	1719

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-595771.1	A-1142226.1	GAAAGGACUUUCAAAGGCCAA	NM_000345.3_278-298_A21U_s	278-298	1631	A-1142227.1	UUGGCCTUUGAAGUCCUUUCAU	NM_000345.3_276-298_U1A_as	276-298	1720
AD-595772.1	A-1142228.1	AAAGGACUUUCAAAGGCCAAA	NM_000345.3_279-299_G21U_s	279-299	1632	A-1142229.1	UUUGGCCUUUGAAAGUCCUUUCA	NM_000345.3_277-299_C1A_as	277-299	1721
AD-595773.1	A-1142230.1	AAGGACUUUCAAAGGCCAAGA	NM_000345.3_280-300_G21U_s	280-300	1633	A-1142231.1	UCUUGGCCUUUGAAAGUCCUUUC	NM_000345.3_278-300_C1A_as	278-300	1722
AD-595774.1	A-1142232.1	AGGACUUUCAAAGGCCAAGGA	NM_000345.3_281-301_A21U_s	281-301	1634	A-1142233.1	UCCUUGGCCUUUGAAAGUCCUUU	NM_000345.3_279-301_U1A_as	279-301	1723
AD-595926.2	A-1142536.1	AAGACCAAAGAGCAAGUGACA	NM_000345.3_435-455_A21U_s	435-455	1635	A-1142537.1	UGUCACTUGCUCUUUGGUCUUCU	NM_000345.3_433-455_U1A_as	433-455	1724

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-595933.1	A-1142550.1	AAGAGCAAGUGACAAAUGUUA	NM_000345.3_442-462_G21U_s	442-462	1636	A-1142551.1	UAACAUTUGUCACUUGCUCUUUG	NM_000345.3_440-462_C1A_as	440-462	1725
AD-595935.1	A-1142554.1	GAGCAAGUGACAAAUGUUGGA	NM_000345.3_444-464_A21U_s	444-464	1637	A-1142555.1	UCCAACAUUUGUCACUUGCUCUU	NM_000345.3_442-464_U1A_as	442-464	1726
AD-595936.1	A-1142556.1	AGCAAGUGACAAAUGUUGGAA	NM_000345.3_445-465_G21U_s	445-465	1638	A-1142557.1	UUCCAACAUUUGUCACUUGCUCU	NM_000345.3_443-465_C1A_as	443-465	1727
AD-595937.1	A-1142558.1	GCAAGUGACAAAUGUUGGAGA	NM_000345.3_446-466_G21U_s	446-466	1639	A-1142559.1	UCUCCAACAUUUGUCACUUGCUC	NM_000345.3_444-466_C1A_as	444-466	1728
AD-595938.1	A-1142560.1	CAAGUGACAAAUGUUGGAGGA	NM_000345.3_447-467_A21U_s	447-467	1640	A-1142561.1	UCCUCCAACAUUUGUCACUUGCU	NM_000345.3_445-467_U1A_as	445-467	1729

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596098.1	A-1142880.1	AAUGAGGCUUAUGAAAUGCCA	NM_000345.3_627-647_s	627-647	1641	A-1142881.1	UGGCAUTUCAUAAGCCUCAUUGU	NM_000345.3_625-647_as	625-647	1730
AD-596099.1	A-1142882.1	AUGAGGCUUAUGAAAUGCCUA	NM_000345.3_628-648_s	628-648	1642	A-1142883.1	UAGGCATUUCAUAAGCCUCAUUG	NM_000345.3_626-648_as	626-648	1731
AD-596100.2	A-1142884.1	UGAGGCUUAUGAAAUGCCUUA	NM_000345.3_629-649_C21U_s	629-649	1643	A-1142885.1	UAAGGCAUUUCAUAAGCCUCAUU	NM_000345.3_627-649_G1A_as	627-649	1732
AD-596101.1	A-1142886.1	GAGGCUUAUGAAAUGCCUUCA	NM_000345.3_630-650_s	630-650	1644	A-1142887.1	UGAAGGCAUUUCAUAAGCCUCAU	NM_000345.3_628-650_as	628-650	1733
AD-596215.2	A-1143114.1	AGUGCUCAGUUCCAAUGUGCA	NM_000345.3_744-764_C21U_s	744-764	1645	A-1143115.1	UGCACATUGGAACUGAGCACUUG	NM_000345.3_742-764_G1A_as	742-764	1734

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596217.1	A-1143118.1	UGCUCAGUUCCAAUGUGCCCA	NM_000345.3_746-766_A21U_s	746-766	1646	A-1143119.1	UGGGCACAUUGGAACUGAGCACU	NM_000345.3_744-766_U1A_as	744-766	1735
AD-596276.1	A-1143236.1	AGUCUUCCAUCAGCAGUGAUA	NM_000345.3_805-825_s	805-825	1647	A-1143237.1	UAUCACTGCUGAUGGAAGACUUC	NM_000345.3_803-825_as	803-825	1736
AD-596326.2	A-1143336.1	GAAGUGAAUACAUGGUAGCAA	NM_000345.3_876-896_G21U_s	876-896	1648	A-1143337.1	UUGCUACCAUGUAUUCACUUCAG	NM_000345.3_874-896_C1A_as	874-896	1737
AD-596328.1	A-1143340.1	AGUGAAUACAUGGUAGCAGGA	NM_000345.3_878-898_G21U_s	878-898	1649	A-1143341.1	UCCUGCTACCAUGUAUUCACUUC	NM_000345.3_876-898_C1A_as	876-898	1738
AD-596390.2	A-1143464.1	AAAAACACCUAAGUGACUACA	NM_000345.3_951-971_C21U_s	951-971	1650	A-1143465.1	UGUAGUCACUUAGGUGUUUUUAA	NM_000345.3_949-971_G1A_as	949-971	1739

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596391.2	A-1143466.1	AAAACACCUAAGUGACUACCA	NM_000345.3_952-972_A21U_s	952-972	1651	A-1143467.1	UGGUAGTCACUUAGGUGUUUUUA	NM_000345.3_950-972_U1A_as	950-972	1740
AD-596392.2	A-1143468.1	AAACACCUAAGUGACUACCAA	NM_000345.3_953-973_C21U_s	953-973	1652	A-1143469.1	UUGGUAGUCACUUAGGUGUUUUU	NM_000345.3_951-973_G1A_as	951-973	1741
AD-596393.1	A-1143470.1	AACACCUAAGUGACUACCACA	NM_000345.3_954-974_s	954-974	1653	A-1143471.1	UGUGGUAGUCACUUAGGUGUUUU	NM_000345.3_952-974_as	952-974	1742
AD-596394.1	A-1143472.1	ACACCUAAGUGACUACCACUA	NM_000345.3_955-975_s	955-975	1654	A-1143473.1	UAGUGGTAGUCACUUAGGUGUUU	NM_000345.3_953-975_as	953-975	1743
AD-596395.1	A-1143474.1	CACCUAAGUGACUACCACUUA	NM_000345.3_956-976_A21U_s	956-976	1655	A-1143475.1	UAAGUGGUAGUCACUUAGGUGUU	NM_000345.3_954-976_U1A_as	954-976	1744

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596396.2	A-1143476.1	ACCUAAGUGACUACCACUUAA	NM_000345.3_957-977_s	957-977	1656	A-1143477.1	UUAAGUGGUAGUCACUUAGGUGU	NM_000345.3_955-977_as	955-977	1745
AD-596397.1	A-1143478.1	CCUAAGUGACUACCACUUAUA	NM_000345.3_958-978_s	958-978	1657	A-1143479.1	UAUAAGUGGUAGUCACUUAGGUG	NM_000345.3_956-978_as	956-978	1746
AD-596398.1	A-1143480.1	CUAAGUGACUACCACUUAUUA	NM_000345.3_959-979_s	959-979	1658	A-1143481.1	UAAUAAGUGGUAGUCACUUAGGU	NM_000345.3_957-979_as	957-979	1747
AD-596401.1	A-1143486.1	AGUGACUACCACUUAUUUCUA	NM_000345.3_962-982_A21U_s	962-982	1659	A-1143487.1	UAGAAATAAGUGGUAGUCACUUA	NM_000345.3_960-982_U1A_as	960-982	1748
AD-596402.2	A-1143488.1	GUGACUACCACUUAUUUCUAA	NM_000345.3_963-983_A21U_s	963-983	1660	A-1143489.1	UUAGAAAUAAGUGGUAGUCACUU	NM_000345.3_961-983_U1A_as	961-983	1749

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-596403.1	A-1143490.1	UGACUACCACUUAUUUCUAAA	NM_000345.3_964-984_A21U_s	964-984	1661	A-1143491.1	UUUAGAAAUAAGUGGUAGUCACU	NM_000345.3_962-984_U1A_as	962-984	1750
AD-596521.1	A-1143726.1	AAACUAUGCACCUAUAAAUAA	NM_000345.3_1142-1162_C21U_s	1142-1162	1662	A-1143727.1	UUAUUUAUAGGUGCAUAGUUUCA	NM_000345.3_1140-1162_G1A_as	1140-1162	1751
AD-596564.1	A-1143812.1	UUGUGUUUGUAUAUAAUGGA	NM_000345.3_1204-1224_s	1204-1224	1663	A-1143813.1	UCCAUUTAUAUACAAACACAAGU	NM_000345.3_1202-1224_as	1202-1224	1752
AD-689314.1	A-1142220.1	CAUGAAAGGACUUUCAAAGGA	NM_000345.3_275-295_C21U_s	275-295	1664	A-900783.1	UCCUUUGAAAGUCCUUUCAUGAA	NM_000345.3_273-295_G1A_as	273-295	1753
AD-689315.1	A-1142222.1	AUGAAAGGACUUUCAAAGGCA	NM_000345.3_276-296_C21U_s	276-296	1665	A-900785.1	UGCCUUUGAAAGUCCUUUCAUGA	NM_000345.3_274-296_G1A_as	274-296	1754

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-689316.1	A-1142224.1	UGAAAGGACUUUCAAAGGCCA	NM_000345.3_277-297_A21U_s	277-297	1666	A-900787.1	UGGCCUUUGAAAGUCCUUUCAUG	NM_000345.3_275-297_as	275-297	1755
AD-689317.1	A-1142226.1	GAAAGGACUUUCAAAGGCCAA	NM_000345.3_278-298_A21U_s	278-298	1667	A-900789.1	UUGGCCUUUGAAAGUCCUUUCAU	NM_000345.3_276-298_as	276-298	1756
AD-689318.1	A-1142228.1	AAAGGACUUUCAAAGGCCAAA	NM_000345.3_279-299_G21U_s	279-299	1668	A-152531.1	UUUGGCCUUUGAAAGUCCUUUCA	NM_007308.2_275-296_G21A_as	277-299	1757
AD-689319.1	A-1142230.1	AAGGACUUUCAAAGGCCAAGA	NM_000345.3_280-300_G21U_s	280-300	1669	A-900791.1	UCUUGGCCUUUGAAAGUCCUUUC	NM_000345.3_278-300_C1A_as	278-300	1758
AD-689320.1	A-1142232.1	AGGACUUUCAAAGGCCAAGGA	NM_000345.3_281-301_A21U_s	281-301	1670	A-900793.1	UCCUUGGCCUUUGAAAGUCCUUU	NM_000345.3_279-301_as	279-301	1759

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-689452.1	A-1142536.1	AAGACCAAAGAGCAAGUGACA	NM_000345.3_435-455_A21U_s	435-455	1671	A-901101.1	UGUCACUUGCUCUUUGGUCUUCU	NM_000345.3_433-455_as	433-455	1760
AD-689459.1	A-1142550.1	AAGAGCAAGUGACAAAUGUUA	NM_000345.3_442-462_G21U_s	442-462	1672	A-901109.1	UAACAUUUGUCACUUGCUCUUUG	NM_000345.3_440-462_C1A_as	440-462	1761
AD-689461.1	A-1142554.1	GAGCAAGUGACAAAUGUUGGA	NM_000345.3_444-464_A21U_s	444-464	1673	A-152527.1	UCCAACAUUUGUCACUUGCUCUU	NM_007308.2_440-461_as	442-464	1762
AD-689462.1	A-1142556.1	AGCAAGUGACAAAUGUUGGAA	NM_000345.3_445-465_G21U_s	445-465	1674	A-901113.1	UUCCAACAUUUGUCACUUGCUCU	NM_000345.3_443-465_C1A_as	443-465	1763
AD-689463.1	A-1142558.1	GCAAGUGACAAAUGUUGGAGA	NM_000345.3_446-466_G21U_s	446-466	1675	A-901115.1	UCUCCAACAUUUGUCACUUGCUC	NM_000345.3_444-466_C1A_as	444-466	1764

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-689464.1	A-1142560.1	CAAGUGACAAAUGUUGGAGGA	NM_000345.3_447-467_A21U_s	447-467	1676	A-901117.1	UCCUCCAACAUUUGUCACUUGCU	NM_000345.3_445-467_as	445-467	1765
AD-689615.1	A-1142880.1	AAUGAGGCUUAUGAAAUGCCA	NM_000345.3_627-647_s	627-647	1677	A-901437.1	UGGCAUUUCAUAAGCCUCAUUGU	NM_000345.3_625-647_as	625-647	1766
AD-689616.1	A-1142882.1	AUGAGGCUUAUGAAAUGCCUA	NM_000345.3_628-648_s	628-648	1678	A-901439.1	UAGGCAUUUCAUAAGCCUCAUUG	NM_000345.3_626-648_as	626-648	1767
AD-689617.1	A-1142884.1	UGAGGCUUAUGAAAUGCCUUA	NM_000345.3_629-649_C21U_s	629-649	1679	A-901441.1	UAAGGCAUUUCAUAAGCCUCAUU	NM_000345.3_627-649_G1A_as	627-649	1768
AD-689618.1	A-1142886.1	GAGGCUUAUGAAAUGCCUUCA	NM_000345.3_630-650_s	630-650	1680	A-901443.1	UGAAGGCAUUUCAUAAGCCUCAU	NM_000345.3_628-650_as	628-650	1769

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-689747.1	A-1143102.1	UGUACAAGUGCUCAGUUCCAA	NM_000345.3_738-758_A21U_s	738-758	1681	A-1316021.1	UUGGAACUGAGCACUUGUACAAG	XM_005555420.2_905-927_as	736-758	1770
AD-689748.1	A-1143104.1	GUACAAGUGCUCAGUUCCAAA	NM_000345.3_739-759_s	739-759	1682	A-1316022.1	UUUGGAACUGAGCACUUGUACAA	XM_005555420.2_906-928_as	737-759	1771
AD-689753.1	A-1143114.1	AGUGCUCAGUUCCAAUGUGCA	NM_000345.3_744-764_C21U_s	744-764	1683	A-901671.1	UGCACAUUGGAACUGAGCACUUG	NM_000345.3_742-764_G1A_as	742-764	1772
AD-689755.1	A-1143118.1	UGCUCAGUUCCAAUGUGCCCA	NM_000345.3_746-766_A21U_s	746-766	1684	A-901675.1	UGGGCACAUUGGAACUGAGCACU	NM_000345.3_744-766_as	744-766	1773
AD-689786.1	A-1143232.1	GAAGUCUUCCAUCAGCAGUGA	NM_000345.3_803-823_A21U_s	803-823	1685	A-1316023.1	UCACUGCUGAUGGAAGACUUCAA	XM_005555420.2_970-992_as	801-823	1774

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-689787.1	A-1143234.1	AAGUCUUCCAUCAGCAGUGAA	NM_000345.3_804-824_s	804-824	1686	A-1316024.1	UUCACUGCUGAUGGAAGACUUCA	XM_005555420.2_971-993_as	802-824	1775
AD-689788.1	A-1143236.1	AGUCUUCCAUCAGCAGUGAUA	NM_000345.3_805-825_s	805-825	1687	A-901793.1	UAUCACUGCUGAUGGAAGACUUC	NM_000345.3_803-825_as	803-825	1776
AD-689835.1	A-1143336.1	GAAGUGAAUACAUGGUAGCAA	NM_000345.3_876-896_G21U_s	876-896	1688	A-901893.1	UUGCUACCAUGUAUUCACUUCAG	NM_000345.3_874-896_C1A_as	874-896	1777
AD-689907.1	A-1316093.1	UGAAGUCUUCCAUCAGCAGUA	XM_005555420.2_971-991_G21A_s	971-991	1689	A-1316094.1	UACUGCUGAUGGAAGACUUCAAA	XM_005555420.2_969-991_C1U_as	969-991	1778
AD-689925.1	A-1143462.1	UAAAAACACCUAAGUGACUAA	NM_000345.3_950-970_C21U_s	950-970	1690	A-1316128.1	UUAGUCACUUAGGUGUUUUUAAA	XM_005555420.2_1117-1139_G1U_as	948-970	1779

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-689926.1	A-1143464.1	AAAAACACCUAAGUGACUACA	NM_000345.3_951-971_C21U_s	951-971	1691	A-902026.1	UGUAGUCACUUAGGUGUUUUUAA	NM_000345.3_949-971_G1A_as	949-971	1780
AD-689927.1	A-1143466.1	AAAACACCUAAGUGACUACCA	NM_000345.3_952-972_A21U_s	952-972	1692	A-902028.1	UGGUAGUCACUUAGGUGUUUUUA	NM_000345.3_950-972_as	950-972	1781
AD-689928.1	A-1143468.1	AAACACCUAAGUGACUACCAA	NM_000345.3_953-973_C21U_s	953-973	1693	A-902030.1	UUGGUAGUCACUUAGGUGUUUUU	NM_000345.3_951-973_G1A_as	951-973	1782
AD-689929.1	A-1143470.1	AACACCUAAGUGACUACCACA	NM_000345.3_954-974_s	954-974	1694	A-902032.1	UGUGGUAGUCACUUAGGUGUUUU	NM_000345.3_952-974_as	952-974	1783
AD-689930.1	A-1143472.1	ACACCUAAGUGACUACCACUA	NM_000345.3_955-975_s	955-975	1695	A-902034.1	UAGUGGUAGUCACUUAGGUGUUU	NM_000345.3_953-975_as	953-975	1784

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-689931.1	A-1143474.1	CACCUAAGUGACUACCACUUA	NM_000345.3_956-976_A21U_s	956-976	1696	A-902036.1	UAAGUGGUAGUCACUUAGGUGUU	NM_000345.3_954-976_as	954-976	1785
AD-689932.1	A-1143476.1	ACCUAAGUGACUACCACUUAA	NM_000345.3_957-977_s	957-977	1697	A-152515.1	UUAAGUGGUAGUCACUUAGGUGU	NM_007308.2_869-890_as	955-977	1786
AD-689933.1	A-1143478.1	CCUAAGUGACUACCACUUAUA	NM_000345.3_958-978_s	958-978	1698	A-902038.1	UAUAAGUGGUAGUCACUUAGGUG	NM_000345.3_956-978_as	956-978	1787
AD-689934.1	A-1143480.1	CUAAGUGACUACCACUUAUUA	NM_000345.3_959-979_s	959-979	1699	A-902040.1	UAAUAAGUGGUAGUCACUUAGGU	NM_000345.3_957-979_as	957-979	1788
AD-689935.1	A-1143482.1	UAAGUGACUACCACUUAUUUA	NM_000345.3_960-980_C21U_s	960-980	1700	A-902042.1	UAAAUAAGUGGUAGUCACUUAGG	NM_000345.3_958-980_as	958-980	1789

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-689936.1	A-1143484.1	AAGUGACUACCACUUAUUUCA	NM_000345.3_961-981_s	961-981	1701	A-902044.1	UGAAAUAAGUGGUAGUCACUUAG	NM_000345.3_959-981_as	959-981	1790
AD-689937.1	A-1143486.1	AGUGACUACCACUUAUUUCUA	NM_000345.3_962-982_A21U_s	962-982	1702	A-902046.1	UAGAAAUAAGUGGUAGUCACUUA	NM_000345.3_960-982_as	960-982	1791
AD-689938.1	A-1143488.1	GUGACUACCACUUAUUUCUAA	NM_000345.3_963-983_A21U_s	963-983	1703	A-152519.1	UUAGAAAUAAGUGGUAGUCACUU	NM_007308.2_875-896_as	961-983	1792
AD-689939.1	A-1143490.1	UGACUACCACUUAUUUCUAAA	NM_000345.3_964-984_A21U_s	964-984	1704	A-152535.1	UUUAGAAAUAAGUGGUAGUCACU	NM_007308.2_876-897_as	962-984	1793
AD-690068.1	A-1143726.1	AAACUAUGCACCUAUAAAUAA	NM_000345.3_1142-1162_C21U_s	1142-1162	1705	A-902279.1	UUAUUUAUAGGUGCAUAGUUUCA	NM_000345.3_1140-1162_G1A_as	1140-1162	1794

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-690079.1	A-1316237.1	AUGUGUUUUAUUAACUUGUGA	XM_005555420.2_1358-1378_s	1358-1378	1706	A-920846.1	UCACAAGUUAAUAAAACACAUCA	NM_001042451.2_1214-1236_as	1356-1378	1795
AD-690080.1	A-1316238.1	UGUGUUUUAUUAACUUGUGUA	XM_005555420.2_1359-1379_s	1359-1379	1707	A-920848.1	UACACAAGUUAAUAAAACACAUC	NM_001042451.2_1215-1237_as	1357-1379	1796
AD-690092.1	A-1143812.1	UUGUGUUUGUAUAUAAAUGGA	NM_000345.3_1204-1224_s	1204-1224	1708	A-902360.1	UCCAUUUAUAUACAAACACAAGU	NM_000345.3_1202-1224_as	1202-1224	1797
AD-691823.1	A-1143102.1	UGUACAAGUGCUCAGUUCCAA	NM_000345.3_738-758_A21U_s	738-758	1709	A-1318408.1	UUGGAACUGAGCACUUGUACAAG	XM_005555420.2_905-927_as	736-758	1798
AD-691824.1	A-1143104.1	GUACAAGUGCUCAGUUCCAAA	NM_000345.3_739-759_s	739-759	1710	A-1318409.1	UUUGGAACUGAGCACUUGUACAA	XM_005555420.2_906-928_as	737-759	1799

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-691843.1	A-1316093.1	UGAAGUCUUCCAUCAGCAGUA	XM_005555420.2_971-991_G21A_s	971-991	1711	A-1318428.1	UACUGCTGAUGGAAGACUUCAAA	XM_005555420.2_969-991_C1U_as	969-991	1800
AD-691844.1	A-1143232.1	GAAGUCUUCCAUCAGCAGUGA	NM_000345.3_803-823_A21U_s	803-823	1712	A-1318429.1	UCACUGCUGAUGGAAGACUUCAA	XM_005555420.2_970-992_as	801-823	1801
AD-691845.1	A-1143234.1	AAGUCUUCCAUCAGCAGUGAA	NM_000345.3_804-824_s	804-824	1713	A-1318430.1	UUCACUGCUGAUGGAAGACUUCA	XM_005555420.2_971-993_as	802-824	1802
AD-691875.1	A-1143462.1	UAAAAACACCUAAGUGACUAA	NM_000345.3_950-970_C21U_s	950-970	1714	A-1318460.1	UUAGUCACUUAGGUGUUUUUAAA	XM_005555420.2_1117-1139_G1U_as	948-970	1803
AD-691953.1	A-1316237.1	AUGUGUUUUAUUAACUUGUGA	XM_005555420.2_1358-1378_s	1358-1378	1715	A-1318538.1	UCACAAGUUAAUAAAACACAUCA	XM_005555420.2_1356-1378_as	1356-1378	1804

ID дуплекса	Название смысловой посл.	Смысловая транс. посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:	Название антисмысловой посл.	Антисмысловой транс посл.	Номер доступа	Диапазон	SEQ ID NO:
AD-691954.1	A-1316238.1	UGUGUUUUAUUAACUUGUGUA	XM_005555420.2_1359-1379_s	1359-1379	1716	A-1318539.1	UACACAAGUUAAUAAAACACAUC	XM_005555420.2_1357-1379_as	1357-1379	1805

Таблица 4. Скрининг SNCA *in vitro*, выполненный с помощью RNA-seq в клетках BE(2)-C.

ID дуплекса (доза 10 нМ)	Нокдаун мишени (%)
AD-595724	-13.05%
AD-595769	-75.51%
AD-595854	-82.58%
AD-595855	-57.20%
AD-595866	-55.77%
AD-595926	-84.84%
AD-596096	-14.89%
AD-596100	-7.98%
AD-596124	-84.38%
AD-596126	-18.96%
AD-596127	-59.08%
AD-596128	-64.34%
AD-596129	-55.98%
AD-596130	-85.95%
AD-596131	-43.71%
AD-596133	-82.68%

ID дуплекса (доза 10 нМ)	Нокдаун мишени (%)
AD-596137	-86.68%
AD-596144	-72.65%
AD-596147	-43.35%
AD-596168	-80.88%
AD-596169	-68.13%
AD-596170	-81.96%
AD-596171	-75.26%
AD-596172	-89.10%
AD-596175	-82.02%
AD-596177	-87.61%
AD-596215	-78.99%
AD-596231	-85.14%
AD-596235	-61.45%
AD-596283	-66.76%
AD-596319	-80.92%
AD-596320	-67.82%

ID дуплекса (доза 10 нМ)	Нокдаун мишени (%)
AD-596322	-60.23%
AD-596323	-87.91%
AD-596325	-25.11%
AD-596326	-28.25%
AD-596362	-66.57%
AD-596390	-48.41%
AD-596391	-67.87%
AD-596392	-75.16%
AD-596396	-72.01%
AD-596402	-73.89%
AD-596425	-76.17%
AD-596426	-70.03%
AD-596427	-59.75%
AD-596431	-65.79%
AD-596436	-80.94%
AD-596469	-47.84%
AD-596477	-39.38%
AD-596515	-65.28%
AD-596517	-71.68%
AD-596605	-38.29%
AD-596606	-44.42%
AD-596609	-36.07%
AD-596709	2.38%
AD-597019	-11.57%
AD-597232	-10.43%
AD-597297	-28.11%
AD-597298	-20.19%
AD-597325	-17.38%
AD-597326	-29.27%

ID дуплекса (доза 10 нМ)	Нокдаун мишени (%)
AD-597327	-15.39%
AD-597335	-32.70%
AD-597397	-26.07%
AD-597398	-36.26%
AD-597404	-30.07%
AD-597409	16.73%
AD-597410	-7.55%
AD-597417	-4.79%
AD-597443	-22.35%
AD-597455	-1.69%
AD-597459	-34.53%
AD-597460	-24.46%
AD-597534	-17.19%
AD-597569	-20.02%
AD-597861	-8.34%
AD-597864	-16.26%
AD-597894	-42.84%
AD-597898	-25.02%
AD-597899	9.74%
AD-597900	0.69%
AD-597925	-12.17%
AD-597927	-10.96%
AD-597937	-19.23%
AD-597946	-11.95%
AD-597972	-26.16%
AD-597974	-25.23%
AD-597984	-30.85%
AD-597988	-10.49%
AD-597989	-17.11%

Таблица 5. Нокдаун SNCA, оцененный с помощью qPCR и RNA-seq в клетках BE(2)-C.

	% оставшейся мРНК					
ID дуплекса	**Перенос 1**	**Перенос 2**	**Перенос 3**		**Среднее значение**	**STD**
AD-596477.1	47	69	58		58	11,01992
AD-596235.1	33	50	36		40	9,269913
AD-597232.1	61	99	75		78	19,29934
AD-597298.1	67	80	63		70	8,825857
AD-596171.1	28	35	19		27	8,130847
AD-597925.1	61	83	73		72	10,78871
AD-597927.1	74	78	79		77	2,519625
AD-596319.1	20	25	20		22	3,215917
AD-596396.1	29	41	29		33	6,936593
AD-596402.1	26	39	27		31	7,3094
AD-597459.1	63	84	75		74	10,58517
AD-596131.1	39	54	45		46	7,784137
AD-596320.1	34	48	33		38	8,408126
AD-596517.1	26	40	27		31	7,905545
AD-596606.1	52	80	65		66	14,14451
AD-596609.1	59	84	59		67	14,7158
AD-597297.1	69	90	72		77	11,20186
AD-597417.1	62	85	68		72	11,85658
AD-596100.1	66	81	71		73	7,790383
AD-596172.1	20	31	17		23	7,374681
AD-596425.1	25	36	24		29	6,681592
AD-596427.1	30	45	29		34	8,806158
AD-596515.1	22	38	26		29	8,173514
AD-596605.1	51	69	54		58	9,276456
AD-597325.1	72	90	68		77	11,41825
AD-597326.1	67	92	68		76	13,75651
AD-597335.1	64	94	70		76	16,07252

	% оставшейся мРНК					
ID дуплекса	Перенос 1	Перенос 2	Перенос 3		Среднее значение	STD
AD-597460.1	64	101	79		81	18,54527
AD-597984.1	63	92	71		75	14,71759
AD-595854.1	23	33	19		25	7,324429
AD-595855.1	35	46	35		39	6,328028
AD-596126.1	126	83	1946		718	1063,644
AD-596127.1	44	64	41		50	12,77985
AD-596133.1	25	35	18		26	8,279378
AD-596144.1	24	36	26		29	6,505101
AD-596147.1	39	72	51		54	16,82907
AD-596175.1	21	31	25		26	4,630111
AD-596177.1	19	30	18		22	6,563827
AD-596283.1	29	48	45		41	10,09666
AD-596323.1	20	32	18		23	7,852572
AD-596392.1	25	37	22		28	7,888691
AD-596426.1	30	42	30		34	7,000756
AD-596469.1	46	65	53		55	9,591057
AD-596709.1	106	122	98		109	12,03926
AD-595769.1	22	38	23		27	8,923867
AD-597861.1	71	94	84		83	11,82668
AD-597937.1	70	98	78		82	14,10247
AD-64543.7*	66	94	84		81	13,81149
AD-597988.1	74	93	81		82	9,744747
AD-597989.1	62	83	79		75	11,5116
AD-596129.1	32	49	44		42	8,432036
AD-596170.1	21	31	19		24	6,210674
AD-596322.1	41	68	38		49	16,32933
AD-596390.1	32	52	46		43	10,17705
AD-596391.1	26	38	27		31	6,732695
AD-596436.1	24	36	27		29	6,453891

	% оставшейся мРНК					
ID дуплекса	**Перенос 1**	**Перенос 2**	**Перенос 3**		**Среднее значение**	**STD**
AD-597019.1	63	84	78		75	10,74946
AD-595724.1	63	79	85		76	11,66526
AD-597404.1	63	80	83		75	10,98295
AD-597409.1	67	94	102		88	18,29244
AD-597410.1	66	99	80		82	16,35816
AD-597864.1	66	98	76		80	16,31143
AD-597946.1	61	90	72		74	15,02109
AD-597972.1	83	87	74		81	6,890878
AD-597974.1	70	95	78		81	12,69742
AD-595866.1	26	42	35		34	7,742897
AD-596128.1	28	35	84		49	30,52729
AD-596137.1	17	26	18		20	4,83207
AD-596215.1	18	32	20		23	7,6555
AD-596326.1	45	69	64		59	12,6858
AD-597327.1	62	83	81		75	11,18543
AD-597569.1	58	87	88		77	17,01053
AD-597894.1	64	86	77		76	11,04145
AD-597899.1	74	97	121		97	23,53896
AD-597900.1	73	95	101		90	14,8509
AD-595926.1	24	30	21		25	4,467998
AD-596168.1	21	31	19		24	6,441417
AD-596169.1	29	39	29		32	6,03107
AD-596231.1	19	31	19		23	6,895029
AD-596362.1	30	42	33		35	6,325971
AD-58643.17	42	54	45		47	6,360314
AD-597398.1	75	94	85		85	9,515257
AD-597443.1	68	82	76		75	6,898931
AD-597534.1	69	94	83		82	12,47207
Ложная	74	103	90		89	14,74418

	% оставшейся мРНК					
ID дуплекса	**Перенос 1**	**Перенос 2**	**Перенос 3**		**Среднее значение**	**STD**
AD-596096.1	63	86	73		74	11,67158
AD-596124.1	26	35	27		29	5,345602
AD-596130.1	22	30	21		24	5,05537
AD-596325.1	48	69	64		60	11,16311
AD-596431.1	27	40	34		34	6,512177
Ложная	78	99	113		97	17,23253
AD-597397.1	62	87	75		75	12,38764
AD-597455.1	63	94	92		83	17,36572
AD-597898.1	131	89	84		101	26,05352
Ложная	74	98	95		89	12,99399
Ложная	233	100	104		146	75,6163
* Нет KD для TMP, так как TMP не экспрессируется в Be(2)C.						

Таблица 6. Нокдаун SNCA в клетках HeLa и B16F10, оцененный по способу с разветвленной ДНК относительно GAPDH.

		HeLa				B16F10			
ID дуплекса	**shOP**	**10 нМ**	**станд. откл.**	**0,1 нМ**	**станд. откл.**	**10 нМ**	**станд. откл.**	**0,1 нМ**	**станд. откл.**
AD-690092.1	12,5	48,1	7,8	83,4	4,8	15,8	1,9	78,0	2,3
AD-596564.1	12,5	71,0	7,1	97,1	6,4	22,7	10,4	85,7	4,7
AD-689461.1	15,4	15,9	5,6	97,8	13,0	18,5	2,4	109,2	4,1
AD-595935.1	15,4	40,1	3,6	109,4	5,0	42,8	1,2	90,6	22,4
AD-596401.1	19,5	20,5	1,1	44,4	14,2	15,0	3,2	69,5	4,6
AD-689937.1	19,5	23,6	1,4	45,2	6,8	15,4	2,7	40,9	4,5
AD-689936.1	23	23,4	2,7	27,1	3,3	19,6	4,5	48,6	8,1
AD-689463.1	23,9	10,6	0,1	92,4	8,8	14,6	1,1	106,9	8,8

		HeLa				B16F10			
ID дуплекса	**shOP**	**10 нМ**	**станд. откл.**	**0,1 нМ**	**станд. откл.**	**10 нМ**	**станд. откл.**	**0,1 нМ**	**станд. откл.**
AD-595937.1	23,9	15,0	1,5	103,6	10,3	18,6	4,0	105,3	11,7
AD-690080.1	27,1	57,8	9,6	90,2	5,6	16,4	1,7	78,1	9,7
AD-691954.1	27,1	71,4	12,1	108,2	7,0	15,9	1,4	89,2	10,6
AD-689464.1	28	13,6	2,1	92,8	23,9	18,5	2,0	145,3	29,1
AD-595938.1	28	48,1	3,0	105,8	9,4	58,6	3,3	122,5	25,3
AD-689753.1	30,4	10,4	0,4	76,5	3,0	16,3	1,6	90,0	11,7
AD-596215.2	30,4	13,8	0,9	98,2	7,9	17,1	5,2	91,0	17,4
AD-689935.1	32,5	21,8	2,9	76,1	6,2	13,6	1,5	75,7	5,4
AD-690079.1	33,7	43,0	10,3	82,0	1,4	15,0	2,5	59,1	1,8
AD-691953.1	33,7	89,4	2,2	104,9	7,1	19,1	3,9	82,9	2,8
AD-689938.1	38,5	19,9	0,9	41,6	5,3	17,8	3,2	37,5	5,4
AD-596402.2	38,5	23,6	0,8	84,2	7,2	21,3	1,4	90,7	5,6
AD-595768.1	38,6	50,3	4,3	61,1	22,2	63,9	13,7	101,3	2,8
AD-689314.1	38,6	18,5	2,5	82,8	8,1	22,7	3,3	101,2	3,7
AD-689459.1	40,7	8,3	1,0	59,9	4,7	11,8	2,8	84,2	4,3
AD-595933.1	40,7	25,0	3,0	98,6	2,8	24,6	2,1	87,9	8,5
AD-689462.1	46,7	11,4	1,4	82,1	13,6	14,7	0,8	113,5	5,9
AD-595936.1	46,7	71,0	9,6	103,9	11,7	67,7	6,2	107,1	12,0
AD-689934.1	51,3	24,3	1,1	59,5	3,3	16,7	2,1	86,7	8,1
AD-596398.1	51,3	76,3	3,2	105,2	12,5	49,0	8,4	93,5	4,0
AD-690068.1	57,9	25,5	2,0	72,0	7,2	14,2	3,3	67,6	4,3
AD-596521.1	57,9	44,7	2,3	106,0	9,9	40,9	5,4	89,1	5,1
AD-595769.2	63,8	10,3	1,5	72,5	5,9	21,6	2,2	96,3	12,9
AD-689315.1	63,8	12,8	0,9	73,5	5,1	20,3	4,3	115,4	6,3
AD-689615.1	65,7	11,5	1,4	85,5	2,0	19,0	3,4	98,9	3,5
AD-596098.1	65,7	59,2	2,4	99,5	3,6	81,7	12,6	88,5	4,0
AD-689939.1	65,8	24,9	6,9	53,2	7,7	17,0	2,1	46,0	4,4
AD-596403.1	65,8	26,3	3,3	80,0	3,9	23,7	3,3	79,7	3,7
AD-596328.1	67,6	49,7	5,4	103,5	5,3	107,9	9,2	92,0	7,4

		HeLa				B16F10			
ID дуплекса	shOP	10 нМ	станд. откл.	0,1 нМ	станд. откл.	10 нМ	станд. откл.	0,1 нМ	станд. откл.
AD-689316.1	69,2	22,2	4,8	96,2	1,4	39,0	10,9	90,0	18,3
AD-595770.1	69,2	15,8	4,3	96,8	18,4	23,5	7,1	95,2	2,0
AD-689748.1	71,5	7,0	0,5	48,9	5,5	10,0	1,9	37,5	5,2
AD-691824.1	71,5	11,4	1,1	81,7	2,0	18,7	3,4	77,3	5,8
AD-689933.1	73,2	27,4	4,7	86,7	11,8	37,2	4,0	87,3	3,7
AD-596397.1	73,2	19,8	3,8	90,3	8,4	18,6	3,5	95,4	7,3
AD-689747.1	75,6	14,9	4,2	48,8	1,7	13,8	0,3	42,5	8,2
AD-691823.1	75,6	31,8	6,8	84,4	21,0	29,0	1,5	103,9	3,4
AD-689788.1	75,7	29,8	2,3	91,4	2,9	20,6	1,0	95,0	20,7
AD-596276.1	75,7	66,1	2,4	105,0	12,9	42,6	7,9	104,9	8,8
AD-596100.2	76,6	93,7	6,8	83,8	10,8	91,5	3,5	114,4	8,6
AD-689617.1	76,6	83,1	4,1	95,4	4,6	99,2	4,8	118,5	8,5
AD-689452.1	81,4	11,7	6,1	76,2	13,7	15,6	2,4	97,8	10,5
AD-689616.1	81,4	45,0	6,9	94,4	2,9	77,2	3,7	107,6	7,9
AD-595926.2	81,4	15,6	2,4	98,5	6,1	23,1	4,7	89,5	4,8
AD-596099.1	81,4	48,6	3,3	105,0	8,2	78,4	5,2	104,3	8,0
AD-689929.1	84,2	34,5	2,4	63,8	7,8	17,7	1,0	70,6	2,6
AD-596393.1	84,2	30,9	5,2	68,8	34,8	30,9	4,3	91,9	4,1
AD-691845.1	85,1	86,0	24,9	92,0	5,2	49,4	7,9	85,1	2,9
AD-689787.1	85,1	35,4	5,1	97,6	18,3	25,2	3,7	93,1	11,2
AD-689926.1	88,2	25,5	1,9	71,6	3,3	22,8	1,0	65,8	15,9
AD-596390.2	88,2	50,8	19,0	93,7	3,2	35,4	6,7	83,6	4,1
AD-595771.1	89,3	102,8	8,2	99,0	10,6	80,3	5,8	86,8	5,2
AD-689317.1	89,3	61,6	8,5	107,8	7,6	71,2	13,5	99,0	3,2
AD-689835.1	89,9	17,7	3,5	93,9	8,8	77,2	3,8	102,6	17,7
AD-596326.2	89,9	61,3	4,9	109,9	4,9	102,8	4,8	94,6	2,9
AD-691843.1	90,1	15,0	1,6	73,2	12,0	19,1	5,2	91,8	10,1
AD-689907.1	90,1	12,0	2,4	87,2	19,6	12,2	2,5	104,3	15,9
AD-689755.1	90,2	13,6	1,3	86,2	2,0	16,6	2,6	88,3	10,0

		HeLa				B16F10			
ID дуплекса	shOP	10 нМ	станд. откл.	0,1 нМ	станд. откл.	10 нМ	станд. откл.	0,1 нМ	станд. откл.
AD-596217.1	90,2	15,1	1,9	89,0	5,8	16,8	2,1	74,7	3,5
AD-689928.1	90,6	29,1	3,4	61,1	3,5	18,3	2,4	69,4	9,5
AD-596392.2	90,6	31,2	1,6	71,1	3,4	19,1	0,9	69,6	10,2
AD-596394.1	92,8	29,5	4,4	74,5	11,1	28,9	4,7	100,6	6,2
AD-689930.1	92,8	21,5	2,1	87,4	7,1	23,1	2,3	79,3	3,9
AD-689925.1	93	36,0	5,3	51,5	10,1	18,4	1,9	64,1	2,4
AD-691875.1	93	26,1	2,6	66,8	10,5	25,1	2,7	83,8	11,7
AD-691844.1	93,8	14,6	3,0	88,7	2,0	15,7	1,5	84,1	16,9
AD-689786.1	93,8	12,2	1,9	91,5	21,8	11,2	6,3	79,5	5,8
AD-689320.1	95,4	22,2	1,9	86,2	6,3	60,4	8,6	105,4	4,3
AD-595774.1	95,4	18,6	2,3	88,9	4,2	37,9	10,4	94,6	6,9
AD-689927.1	96,1	31,6	2,6	76,1	13,3	17,7	0,7	69,0	2,8
AD-596391.2	96,1	22,9	1,2	95,4	8,2	27,4	2,3	89,4	4,9
AD-689318.1	96,5	21,8	2,2	93,4	1,9	33,5	10,2	99,3	4,4
AD-596396.2	96,5	19,3	6,9	93,9	5,9	26,2	6,9	101,7	10,0
AD-689932.1	96,5	26,4	2,1	98,6	6,1	37,9	6,1	87,6	2,8
AD-595772.1	96,5	90,0	24,0	106,3	20,6	89,1	4,3	96,4	17,1
AD-689618.1	96,8	54,1	9,2	95,6	3,3	55,4	5,1	105,9	5,7
AD-596101.1	96,8	82,6	10,2	109,6	8,7	81,6	5,3	96,8	4,8
AD-596395.1	97,2	22,1	1,4	81,1	3,9	17,6	3,4	87,0	2,1
AD-689931.1	97,2	22,3	2,2	83,8	9,5	22,6	3,0	72,8	7,8
AD-689319.1	98,1	16,6	2,1	91,8	4,5	43,0	5,3	104,2	2,6
AD-595773.1	98,1	9,0	0,3	93,9	2,3	22,6	3,3	85,1	4,4

Таблица 7. Нокдаун SNCA в клетках BE(2)-C человека, оцененный с помощью qPCR, и наблюдаемое ингибирование SNCA, экспрессируемого с помощью вектора psiCHECK2 с двойной люциферазой в клетках Cos-7.

	qPCR в BE(2)C человека				Dual-Luc, человек				Dual-Luc, мышь			
ID дуплекса	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD
AD-476320	17,8	5,5	48,7	16,3	15,3	4,0	103,8	3,2	43,1	7,3	100,6	8,4
AD-464778	18,9	3,0	46,1	16,8	18,2	3,1	102,4	10,0	100,3	7,9	94,4	5,9
AD-464314	19,2	1,6	30,7	6,0	8,9	2,1	56,5	6,1	74,9	5,7	80,9	2,8
AD-464782	19,3	6,0	57,0	7,5	18,1	3,8	83,7	5,6	101,1	17,8	97,6	10,9
AD-476089	19,4	1,6	51,3	8,7	62,0	3,5	98,0	3,2	60,3	15,3	106,5	12,6
AD-464694	20,0	2,4	23,8	5,3	19,6	2,9	101,6	9,0	87,8	12,2	90,0	7,7
AD-475661	20,8	6,2	62,3	3,5	16,4	3,5	79,3	8,4	34,4	6,7	89,4	10,2
AD-464630	22,0	2,6	33,4	5,6	50,2	6,6	85,7	8,3	99,5	19,0	90,5	9,2
AD-476317	23,0	0,5	44,9	7,2	21,4	3,0	80,9	7,2	45,2	6,2	107,0	8,4
AD-464313	23,4	4,5	63,1	14,1	23,5	3,6	83,6	8,8	74,4	7,1	93,2	6,4
AD-464634	23,5	6,9	29,8	11,8	17,4	1,4	76,0	5,1	79,0	16,2	96,8	10,8
AD-476041	23,7	4,8	85,3	5,7	43,5	7,8	108,8	11,7	39,6	6,4	103,4	13,9
AD-475930	23,8	6,9	86,2	11,8	98,6	8,1	89,5	5,5	96,6	4,2	100,5	7,2
AD-464779	24,2	5,1	47,0	10,5	18,2	0,3	82,5	9,5	104,0	10,5	103,1	18,9
AD-	24,7	4,8	105,9	14,4	119,1	9,5	92,1	8,8	89,3	11,2	97,5	14,7

	qPCR в BE(2)C человека				Dual-Luc, человек				Dual-Luc, мышь			
ID дуплекса	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD
475927												
AD-464590	24,7	4,4	53,4	12,4	38,5	4,9	88,3	10,9	104,3	11,8	106,0	6,7
AD-464585	25,2	5,5	63,6	10,8	76,6	12,4	89,0	7,1	98,4	7,1	87,9	10,2
AD-464636	25,8	9,1	37,8	8,6	15,6	2,8	77,6	5,3	93,4	9,6	93,2	7,4
AD-464977	25,8	8,1	34,3	7,1	21,4	4,7	79,2	4,1	26,3	8,5	78,8	11,2
AD-476313	26,5	4,7	62,9	6,2	18,8	4,3	89,2	5,7	39,9	10,3	102,2	19,9
AD-475728	26,5	9,9	94,0	13,4	11,4	2,1	86,4	5,8	29,1	4,7	88,9	12,5
AD-464603	26,5	11,0	50,2	5,8	19,4	1,1	78,4	4,2	51,4	5,6	95,1	9,6
AD-476306	26,8	8,0	69,3	13,9	27,1	3,0	93,7	8,0	20,5	3,0	90,3	14,0
AD-464886	27,0	8,0	32,6	5,8	11,1	1,7	77,0	7,8	96,3	9,5	105,1	15,4
AD-476316	27,5	1,8	54,9	15,9	18,9	3,3	83,0	6,2	41,0	9,0	94,1	2,4
AD-464606	27,7	4,9	78,1	7,6	26,3	9,2	80,4	8,6	84,9	8,4	100,9	8,9
AD-475723	28,2	6,0	85,4	13,9	20,9	2,4	88,7	1,2	68,8	6,0	94,8	5,0
AD-464229	28,4	9,9	65,7	3,2	14,9	3,9	75,3	14,6	32,7	3,7	85,9	5,9
AD-464742	28,4	9,2	43,2	8,2	11,7	2,6	77,5	11,3	75,1	12,1	94,4	11,4

	qPCR в BE(2)C человека				Dual-Luc, человек				Dual-Luc, мышь			
ID дуплекса	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD
AD-476311	29,8	2,7	89,9	14,3	54,1	2,0	96,0	6,5	52,4	8,6	99,1	3,2
AD-476312	31,1	7,5	77,2	13,4	35,6	5,3	86,0	17,1	55,6	1,7	110,0	16,9
AD-464978	31,1	10,2	39,6	8,3	23,8	5,4	92,9	7,0	46,6	9,9	89,0	12,4
AD-464814	32,3	9,6	27,3	3,0	13,2	5,4	69,7	1,4	22,9	0,6	68,7	4,6
AD-476198	32,8	5,2	63,0	15,0	36,7	4,0	96,9	13,3	41,1	3,8	93,1	11,1
AD-476321	33,0	7,2	43,7	7,0	15,0	1,6	81,6	3,6	21,8	3,1	78,6	8,4
AD-464815	33,4	7,1	48,0	6,9	15,2	1,8	70,6	13,0	25,0	2,6	69,4	5,6
AD-464936	33,7	5,3	32,0	4,5	30,8	7,4	91,1	12,8	93,2	9,2	90,5	15,1
AD-476152	35,2	8,2	77,4	13,7	72,0	8,1	99,3	8,1	77,3	7,2	91,6	11,7
AD-475929	35,7	5,5	89,1	22,7	145,1	12,3	104,6	16,1	103,9	16,3	91,3	15,9
AD-475895	35,7	2,6	93,2	3,9	123,5	3,7	98,3	4,2	108,9	11,3	101,7	11,1
AD-464884	35,8	10,6	32,3	4,0	11,8	0,9	78,9	11,1	71,3	10,4	91,0	2,6
AD-464928	36,7	9,9	47,1	5,6	11,2	1,2	55,7	5,5	87,2	12,7	98,6	10,8
AD-464885	37,9	5,2	61,7	9,9	13,5	2,4	85,2	8,9	99,0	9,0	99,5	15,7
AD-	38,5	9,2	61,1	10,1	28,9	3,0	91,2	11,1	54,1	3,1	89,0	10,0

	qPCR в BE(2)C человека				Dual-Luc, человек				Dual-Luc, мышь			
ID дуплекса	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD
464859												
AD-476032	39,6	9,1	84,8	14,5	86,3	10,0	108,8	8,7	43,8	4,7	99,9	11,8
AD-464586	41,3	10,3	108,5	23,4	56,3	6,8	101,8	9,5	97,8	5,6	106,0	10,7
AD-476146	41,5	4,4	108,9	17,7	90,1	5,5	99,6	1,7	43,6	6,0	95,9	7,1
AD-464856	41,7	12,9	50,5	17,3	25,5	4,0	99,8	4,4	42,1	4,4	99,4	8,3
AD-476344	42,8	11,8	81,9	10,6	23,9	1,2	83,5	10,4	9,1	2,6	48,0	8,0
AD-475966	43,0	8,2	96,4	9,7	63,6	7,0	91,4	13,2	65,1	10,7	101,3	5,2
AD-475666	44,9	10,4	72,2	7,1	24,3	4,0	75,5	10,6	18,6	2,5	77,9	9,5
AD-464592	53,1	16,6	119,9	25,1	62,8	5,4	94,9	15,3	80,9	2,7	92,7	9,2
AD-464813	53,2	4,5	92,1	21,7	59,7	9,4	98,0	13,6	71,0	6,3	96,0	5,5
AD-475663	61,0	8,9	93,0	6,3	43,1	4,5	89,0	6,0	57,6	8,1	89,8	7,8
AD-475765	63,8	9,7	102,6	18,3	98,8	6,0	100,3	8,0	73,7	6,3	106,0	12,3
AD-476309	67,4	12,7	87,8	4,7	70,1	5,1	91,1	4,7	70,9	6,1	94,3	15,3
AD-476029	68,2	3,0	78,4	6,7	78,3	5,3	94,0	9,4	38,1	2,5	107,4	7,6
AD-465065	68,3	12,5	60,5	8,7	73,8	10,7	79,5	9,1	101,8	9,7	88,9	9,0

	qPCR в BE(2)C человека				Dual-Luc, человек				Dual-Luc, мышь			
ID дуплекса	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD
AD-466386	73,5	8,1	64,2	11,0	77,2	4,4	91,3	8,5	106,6	8,3	90,2	10,3
AD-465064	75,8	11,7	77,1	15,0	71,0	3,2	95,3	7,4	98,3	8,6	90,7	3,3
AD-476026	80,7	9,5	109,7	20,4	112,1	18,3	111,8	3,5	70,3	7,5	95,3	10,8
AD-465068	81,9	16,9	78,5	21,0	80,2	11,1	90,1	13,7	108,7	8,7	102,3	5,5
AD-476025	84,6	3,5	102,2	5,8	100,8	4,3	94,8	6,8	93,6	10,5	107,8	3,9
AD-476027	88,6	3,1	117,3	10,9	109,5	20,6	93,8	11,1	80,1	5,7	102,7	4,5
AD-475953	89,7	7,4	95,5	13,6	100,6	7,7	98,2	8,1	93,4	4,8	110,5	11,4
AD-475942	92,5	3,4	97,0	16,9	129,1	10,0	101,1	11,4	126,0	10,1	97,4	5,9
AD-476030	92,8	2,7	107,2	10,7	103,8	10,8	97,9	8,7	63,9	8,1	101,7	11,2
AD-465760	92,9	5,3	72,5	13,6	73,6	9,4	91,9	5,7	89,6	12,9	83,0	8,1
AD-466384	94,1	12,0	75,8	14,8	61,3	6,9	94,5	10,2	89,9	16,9	90,9	10,0
AD-475941	94,6	9,2	115,1	8,7	116,2	5,2	100,1	13,2	110,8	9,1	99,9	3,1
AD-475952	95,8	13,5	89,8	11,8	118,0	4,3	108,0	15,3	90,7	11,4	103,0	7,7
AD-475954	96,9	12,2	87,9	12,3	118,4	6,4	90,5	4,5	93,9	18,0	95,2	13,3
AD-	97,2	16,5	80,5	13,3	100,1	7,8	89,9	8,9	94,4	16,8	103,3	22,8

	qPCR в BE(2)C человека				Dual-Luc, человек				Dual-Luc, мышь			
ID дуплекса	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD	10 нМ, % оставшейся мРНК	STD	0,1 нМ, % оставшейся мРНК	STD
475888												
AD-475955	104,8	21,4	80,9	13,1	101,3	18,7	98,1	11,8	83,0	3,1	89,2	7,8
AD-465757	106,5	15,0	67,5	14,5	93,7	9,8	91,9	16,0	105,8	7,0	105,2	6,4
AD-465691	109,1	9,2	68,9	14,5	99,2	1,1	99,4	7,8	98,9	22,0	94,3	9,1
AD-465918	109,3	7,2	92,0	26,8	85,1	11,6	92,4	7,3	96,2	8,6	90,1	13,1
AD-465876	110,7	25,5	97,4	11,6	83,4	12,9	102,9	9,9	80,1	4,1	98,2	13,6
AD-466443	113,2	16,5	111,0	26,1	57,9	0,9	98,6	5,1	98,7	12,8	95,2	9,4
AD-475646	116,5	27,4	100,7	9,6	117,7	21,4	96,3	8,7	37,9	5,5	92,1	12,2
AD-465784	118,8	8,0	109,4	30,2	91,8	8,4	110,0	11,8	105,4	1,7	94,9	7,6
AD-465168	120,6	33,0	108,7	24,8	73,1	5,5	93,7	13,3	102,7	16,0	95,9	9,9
AD-464559	122,2	17,6	106,8	12,7	93,4	11,6	91,8	9,4	83,9	6,2	89,1	12,8
AD-475761	125,8	25,8	116,8	9,6	89,2	14,2	94,9	8,7	58,3	7,9	103,6	13,8
AD-476058	131,7	10,3	114,8	18,4	59,7	9,8	100,3	4,7	41,0	5,3	97,1	13,5
AD-465785	135,4	10,8	123,3	28,8	107,0	8,2	109,9	5,4	83,6	5,2	89,6	8,7
AD-465919	136,8	23,8	107,3	24,2	91,1	10,8	93,2	10,3	93,4	18,3	91,0	3,7

	qPCR в BE(2)C человека				Dual-Luc, человек				Dual-Luc, мышь			
ID дуплекса	**10 нМ, % оставшейся мРНК**	**STD**	**0,1 нМ, % оставшейся мРНК**	**STD**	**10 нМ, % оставшейся мРНК**	**STD**	**0,1 нМ, % оставшейся мРНК**	**STD**	**10 нМ, % оставшейся мРНК**	**STD**	**0,1 нМ, % оставшейся мРНК**	**STD**
AD-465756	137,5	19,4	107,6	8,6	95,0	17,0	108,3	15,6	100,3	6,7	95,4	6,1
AD-476061	142,2	18,5	123,1	10,8	87,3	5,9	90,1	9,4	22,4	2,4	75,2	3,7
AD-465794	145,7	20,9	118,6	30,0	100,8	6,9	100,0	4,1	111,9	1,7	97,2	7,8
AD-466320	151,5	15,4	116,2	15,8	85,3	8,8	90,4	8,9	95,9	18,8	102,1	7,5
AD-476192	157,9	27,5	122,1	3,2	100,6	5,4	92,1	7,3	70,6	11,2	104,4	6,1

Таблица 8. Оценка средств для RNAi SNCA *in vivo* у мышей, трансдуцированных с помощью AAV SNCA человека (см. фиг. 1)

ID дуплекса	**Контроль с PBS (в эксперименте с 3'UTR)**	**AD-464778**	**AD-464782**	**AD-464694**	**AD-464634**	**AD-464779**	**Контроль с PBS (в эксперименте с CDS)**	**AD-464590**	**AD-464313**	**AD-464314**	**AD-464585**	**AD-464586**	**AD-464592**
Целевая последовательность	-	3'UTR	3'UTR	3'UTR	3'UTR	3'UTR	-	CDS	CDS	CDS	CDS	CDS	CDS
Среднее количество оставшейся мРНК	1	0,3458	0,3031	0,1705	0,1703	0,4016	1	0,86	0,7	0,27	0,655	0,7075	0,7575

SD	0,3905	0,1237	0,05679	0,04853	0,03625	0,1588	0,3201	0,5602	0,1219	0,07118	0,1698	0,2002	0,1513

Таблица 9. Модифицированные дуплексные последовательности, введенные мышам.

ID дуплекса	ID олигонуклеотида	Нить	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO
AD-464634	A-901590	смысловая	asgsuuucUfuGfAfGfaucugcugaaL96	1821
	A-901591	антисмысловая	VPusUfscagCfaGfAfucucAfaGfaaacusgsg	1822
AD-464314	A-900954	смысловая	asasgaggGfuGfUfUfcucuauguaaL96	1823
	A-900955	антисмысловая	VPusUfsacaUfaGfAfgaacAfcCfcucuususu	1824

Таблица 10. Результаты нокдауна SNCA у мышей *in vivo* в дни 7 и 14 при дозах дуплекса 3 мг/кг и 10 мг/кг. (см. фиг. 3)

Дуплекс	Обработка с siRNA	% оставшейся мРНК	SD	Образец
PBS	День 7	100,00	24,96	Печень
Без воздействия	День 7	108,10	21,00	Печень
3'UTR AD-464634	Введено в дозе 3 мг/кг; измерено в день 7	18,43	7,30	Печень
3'UTR AD-464634	Введено в дозе 10 мг/кг; измерено в день 7	17,72	10,28	Печень
CDS AD-464314	Введено в дозе 3 мг/кг; измерено в день 7	31,26	4,80	Печень
CDS AD-464314	Введено в дозе 10 мг/кг; измерено в день 7	5,94	3,07	Печень
PBS	День 14	100,00	4,83	Печень
Без воздействия	День 14	96,37	13,39	Печень
3'UTR AD-464634	Введено в дозе 3 мг/кг; измерено в день 14	36,04	8,31	Печень
3'UTR AD-464634	Введено в дозе 10 мг/кг;	17,02	6,08	Печень

	измерено в день 14			
CDS AD-464314	Введено в дозе 3 мг/кг; измерено в день 14	36,63	5,77	Печень
CDS AD-464314	Введено в дозе 10 мг/кг; измерено в день 14	24,01	12,75	Печень

Таблица 11. Перекрестная реактивность мышь/крыса средств для RNAi SNCA у мышей, сверхэкспрессирующих AAV-SNCA крысы (см. фиг. 5)

ID дуплекса	Контроль с PBS	AD-476344	AD-475666	AD-476306	AD-476061	AD-464814	AD-475728	AD-464229
n	3	4	4	4	4	4	4	4
Среднее значение оставшейся мРНК	1,0000	0,7400	0,7035	0,6834	0,3006	0,3913	0,3790	0,5237
SD	0,4991	0,09166	0,1783	0,3062	0,1151	0,07808	0,1154	0,3044

Таблица 12. Дополнительные модифицированные дуплексные последовательности, нацеливающиеся на SNCA.

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1548843.1	A-2860862	gsascga(Chd)agUfGfUfgguguaaagaL96	1825	A-2860863	VPusdCsuudTadCaccadCaCfugucgucsgsa	2180	UCGACGACAGUGUGGUGUAAAGG	2535
AD-1548844.1	A-2860864	ascsgac(Ahd)guGfUfGfguguaaaggaL96	1826	A-2860865	VPusdCscudTudAcaccdAcAfcugucguscsg	2181	CGACGACAGUGUGGUGUAAAGGA	2536
AD-	A-	csgsaca(Ghd)ugUf	1827	A-	VPusdTsccdTudTa	2182	GACGACAGUGU	2537

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1548845.1	2860866	GfGfuguaaaggaaL96		2860867	cacdCaCfacugucgsusc		GGUGUAAAGGAA	
AD-1548851.1	A-2860878	usgsugg(Uhd)guAfAfAfggaauucauaL96	1828	A-2860879	VPusdAsugdAadTuccudTuAfcaccacascsu	2183	AGUGUGGUGUAAAGGAAUUCAUU	2538
AD-1548854.1	A-2860884	gsgsugu(Ahd)aaGfGfAfauucauuagaL96	1829	A-2860885	VPusdCsuadAudGaauudCcUfuuacaccsasc	2184	GUGGUGUAAAGGAAUUCAUUAGC	2539
AD-1548869.1	A-2860914	asusuag(Chd)caUfGfGfauguauucaaL96	1830	A-2860915	VPusdTsgadAudAcaucdCaUfggcuaausgsa	2185	UCAUUAGCCAUGGAUGUAUUCAU	2540
AD-1548870.1	A-2860916	ususagc(Chd)auGfGfAfuguauucauaL96	1831	A-2860917	VPusdAsugdAadTacaudCcAfuggcuaasusg	2186	CAUUAGCCAUGGAUGUAUUCAUG	2541
AD-1548876.1	A-2860928	asusgga(Uhd)guAfUfUfcaugaaaggaL96	1832	A-2860929	VPusdCscudTudCaugadAuAfcauccausgsg	2187	CCAUGGAUGUAUUCAUGAAAGGA	2542
AD-1548884.1	A-2860944	asusuca(Uhd)gaAfAfGfgacuuucaaaL96	1833	A-2860945	VPusdTsugdAadAguccdTuUfcaugaausasc	2188	GUAUUCAUGAAAGGACUUUCAAA	2543
AD-1548886.1	A-2860948	uscsaug(Ahd)aaGfGfAfcuuucaaagaL96	1834	A-2860949	VPusdCsuudTgdAaagudCcUfuucaugasasu	2189	AUUCAUGAAAGGACUUUCAAAGG	2544
AD-1548887	A-286095	csasuga(Ahd)agGfAfCfuuucaaaggaL	1835	A-2860951	VPusdCscudTudGaaagdTcCfuuucaugs	2190	UUCAUGAAAGGACUUUCAAAGG	2545

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	0	96			asa		C	
AD-1548888.1	A-2860952	asusgaa(Ahd)ggAfCfUfuucaaaggcaL96	1836	A-2860953	VPusdGsccdTudTgaaadGuCfcuuucausgsa	2191	UCAUGAAAGGACUUUCAAAGGCC	2546
AD-1548975.1	A-2861126	asgsagg(Ghd)ugUfUfCfucuauguagaL96	1837	A-2861127	VPusdCsuadCadTagagdAaCfacccucususu	2192	AAAGAGGGUGUUCUCUAUGUAGG	2547
AD-1548976.1	A-2861128	gsasggg(Uhd)guUfCfUfcuauguaggaL96	1838	A-2861129	VPusdCscudAcdAuagadGaAfcacccucsusu	2193	AAGAGGGUGUUCUCUAUGUAGGC	2548
AD-1548978.1	A-2861132	gsgsgug(Uhd)ucUfCfUfauguaggcuaL96	1839	A-2861133	VPusdAsgcdCudAcauadGaGfaacacccsusc	2194	GAGGGUGUUCUCUAUGUAGGCUC	2549
AD-1549037.1	A-2861250	usgsgcu(Ghd)agAfAfGfaccaaagagaL96	1840	A-2861251	VPusdCsucdTudTggucdTuCfucagccascsu	2195	AGUGGCUGAGAAGACCAAAGAGC	2550
AD-1549038.1	A-2861252	gsgscug(Ahd)gaAfGfAfccaaagagcaL96	1841	A-2861253	VPusdGscudCudTuggudCuUfcucagccsasc	2196	GUGGCUGAGAAGACCAAAGAGCA	2551
AD-1549044.1	A-2861264	gsasaga(Chd)caAfAfGfagcaagugaaL96	1842	A-2861265	VPusdTscadCudTgcucdTuUfggucuucsusc	2197	GAGAAGACCAAAGAGCAAGUGAC	2552
AD-1549052.1	A-2861280	asasgag(Chd)aaGfUfGfacaaauguuaL96	1843	A-2861281	VPusdAsacdAudTugucdAcUfugcucuususg	2198	CAAAGAGCAAGUGACAAAUGUUG	2553

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1549053.1	A-2861282	asgsagc(Ahd)agUfGfAfcaaauguugaL96	1844	A-2861283	VPusdCsaadCadTugudCaCfuugcucususu	2199	AAAGAGCAAGUGACAAAUGUUGG	2554
AD-1549054.1	A-2861284	gsasgca(Ahd)guGfAfCfaaauguuggaL96	1845	A-2861285	VPusdCscadAcdAuuugdTcAfcuugcucsusu	2200	AAGAGCAAGUGACAAAUGUUGGA	2555
AD-1549055.1	A-2861286	asgscaa(Ghd)ugAfCfAfaauguuggaaL96	1846	A-2861287	VPusdTsccdAadCauuudGuCfacuugcuscsu	2201	AGAGCAAGUGACAAAUGUUGGAG	2556
AD-1549210.1	A-2861596	uscscug(Ahd)caAfUfGfaggcuuaugaL96	1847	A-2861597	VPusdCsaudAadGccucdAuUfgucaggasusc	2202	GAUCCUGACAAUGAGGCUUAUGA	2557
AD-1549211.1	A-2861598	cscsuga(Chd)aaUfGfAfggcuuaugaaL96	1848	A-2861599	VPusdTscadTadAgccudCaUfugucaggsasu	2203	AUCCUGACAAUGAGGCUUAUGAA	2558
AD-1549212.1	A-2861600	csusgac(Ahd)auGfAfGfgcuuaugaaaL96	1849	A-2861601	VPusdTsucdAudAagccdTcAfuugucagsgsa	2204	UCCUGACAAUGAGGCUUAUGAAA	2559
AD-1549216.1	A-2861608	csasaug(Ahd)ggCfUfUfaugaaaugcaL96	1850	A-2861609	VPusdGscadTudTcauadAgCfcucauugsusc	2205	GACAAUGAGGCUUAUGAAAUGCC	2560
AD-1549217.1	A-2861610	asasuga(Ghd)gcUfUfAfugaaaugccaL96	1851	A-2861611	VPusdGsgcdAudTucaudAaGfccucauusgsu	2206	ACAAUGAGGCUUAUGAAAUGCCU	2561
AD-	A-	gsgscuu(Ahd)ugAf	1852	A-	VPusdCsagdAadGg	2207	GAGGCUUAUGA	2562

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1549222.1	2861620	AfAfugccuucugaL96		2861621	caudTuCfauaagccsusc		AAUGCCUUCUGA	
AD-1549224.1	A-2861624	csusuau(Ghd)aaAfUfGfccuucugagaL96	1853	A-2861625	VPusdCsucdAgdAaggcdAuUfucauaagscsc	2208	GGCUUAUGAAAUGCCUUCUGAGG	2563
AD-1549225.1	A-2861626	ususaug(Ahd)aaUfGfCfcuucugaggaL96	1854	A-2861627	VPusdCscudCadGaaggdCaUfuucauaasgsc	2209	GCUUAUGAAAUGCCUUCUGAGGA	2564
AD-1549245.1	A-2861666	asasggg(Uhd)auCfAfAfgacuacgaaaL96	1855	A-2861667	VPusdTsucdGudAgucudTgAfuacccuuscsc	2210	GGAAGGGUAUCAAGACUACGAAC	2565
AD-1549246.1	A-2861668	asgsggu(Ahd)ucAfAfGfacuacgaacaL96	1856	A-2861669	VPusdGsuudCgdTagucdTuGfauacccususc	2211	GAAGGGUAUCAAGACUACGAACC	2566
AD-1549249.1	A-2861674	gsusauc(Ahd)agAfCfUfacgaaccugaL96	1857	A-2861675	VPusdCsagdGudTcguadGuCfuugauacscsc	2212	GGGUAUCAAGACUACGAACCUGA	2567
AD-1549264.1	A-2861704	ascscug(Ahd)agCfCfUfaagaaauauaL96	1858	A-2861705	VPusdAsuadTudTcuuadGgCfuucaggususc	2213	GAACCUGAAGCCUAAGAAAUAUC	2568
AD-1549265.1	A-2861706	cscsuga(Ahd)gcCfUfAfagaaauaucaL96	1859	A-2861707	VPusdGsaudAudTucuudAgGfcuucaggsusu	2214	AACCUGAAGCCUAAGAAAUAUCU	2569
AD-1549266	A-286170	csusgaa(Ghd)ccUfAfAfgaaauaucuaL	1860	A-2861709	VPusdAsgadTadTuucudTaGfgcuucags	2215	ACCUGAAGCCUAAGAAAUAUCU	2570

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	8	96			gsu		U	
AD-1549267.1	A-2861710	usgsaag(Chd)cuAfAfGfaaauaucuuaL96	1861	A-2861711	VPusdAsagdAudAuuucdTuAfggcuucasgsg	2216	CCUGAAGCCUAAGAAAUAUCUUU	2571
AD-1549268.1	A-2861712	gsasagc(Chd)uaAfGfAfaauaucuuuaL96	1862	A-2861713	VPusdAsaadGadTauuudCuUfaggcuucsasg	2217	CUGAAGCCUAAGAAAUAUCUUUG	2572
AD-1549269.1	A-2861714	asasgcc(Uhd)aaGfAfAfauaucuuugaL96	1863	A-2861715	VPusdCsaadAgdAuauudTcUfuaggcuuscsa	2218	UGAAGCCUAAGAAAUAUCUUUGC	2573
AD-1549270.1	A-2861716	asgsccu(Ahd)agAfAfAfuaucuuugcaL96	1864	A-2861717	VPusdGscadAadGauaudTuCfuuaggcususc	2219	GAAGCCUAAGAAAUAUCUUUGCU	2574
AD-1549271.1	A-2861718	gscscua(Ahd)gaAfAfUfaucuuugcuaL96	1865	A-2861719	VPusdAsgcdAadAgauadTuUfcuuaggcsusu	2220	AAGCCUAAGAAAUAUCUUUGCUC	2575
AD-1549272.1	A-2861720	cscsuaa(Ghd)aaAfUfAfucuuugcucaL96	1866	A-2861721	VPusdGsagdCadAagaudAuUfucuuaggscsu	2221	AGCCUAAGAAAUAUCUUUGCUCC	2576
AD-1549280.1	A-2861736	asusauc(Uhd)uuGfCfUfcccaguuucaL96	1867	A-2861737	VPusdGsaadAcdTggadGcAfaagauaususu	2222	AAAUAUCUUUGCUCCCAGUUUCU	2577
AD-1549281.1	A-2861738	usasucu(Uhd)ugCfUfCfccaguuucuaL96	1868	A-2861739	VPusdAsgadAadCugggdAgCfaaagauasusu	2223	AAUAUCUUUGCUCCCAGUUUCUU	2578

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1549282.1	A-2861740	asuscuu(Uhd)gcUfCfCfcaguuucuuaL96	1869	A-2861741	VPusdAsagdAadAcuggdGaGfcaaagausasu	2224	AUAUCUUUGCUCCCAGUUUCUUG	2579
AD-1549283.1	A-2861742	uscsuuu(Ghd)cuCfCfCfaguuucuugaL96	1870	A-2861743	VPusdCsaadGadAacugdGgAfgcaaagasusa	2225	UAUCUUUGCUCCCAGUUUCUUGA	2580
AD-1549284.1	A-2861744	csusuug(Chd)ucCfCfAfguuucuugaaL96	1871	A-2861745	VPusdTscadAgdAaacudGgGfagcaaagsasu	2226	AUCUUUGCUCCCAGUUUCUUGAG	2581
AD-1549285.1	A-2861746	ususugc(Uhd)ccCfAfGfuuucuugagaL96	1872	A-2861747	VPusdCsucdAadGaaacdTgGfgagcaaasgsa	2227	UCUUUGCUCCCAGUUUCUUGAGA	2582
AD-1549290.1	A-2861756	uscscca(Ghd)uuUfCfUfugagaucugaL96	1873	A-2861757	VPusdCsagdAudCucaadGaAfacugggasgsc	2228	GCUCCCAGUUUCUUGAGAUCUGC	2583
AD-1549293.1	A-2861762	csasguu(Uhd)cuUfGfAfgaucugcugaL96	1874	A-2861763	VPusdCsagdCadGaucudCaAfgaaacugsgsg	2229	CCCAGUUUCUUGAGAUCUGCUGA	2584
AD-1549333.1	A-2861842	asasgug(Chd)ucAfGfUfuccaaugugaL96	1875	A-2861843	VPusdCsacdAudTggaadCuGfagcacuusgsu	2230	ACAAGUGCUCAGUUCCAAUGUGC	2585
AD-1549334.1	A-2861844	asgsugc(Uhd)caGfUfUfccaaugugcaL96	1876	A-2861845	VPusdGscadCadTuggadAcUfgagcacususg	2231	CAAGUGCUCAGUUCCAAUGUGCC	2586
AD-	A-	usgsccc(Ahd)guCf	1877	A-	VPusdAsgadAadTg	2232	UGUGCCCAGUC	2587

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1549351.1	2861878	AfUfgacauuucuaL96		2861879	ucadTgAfcugggcascsa		AUGACAUUUCUC	
AD-1549352.1	A-2861880	gscscca(Ghd)ucAfUfGfacauuucucaL96	1878	A-2861881	VPusdGsagdAadAugucdAuGfacugggcsasc	2233	GUGCCCAGUCAUGACAUUUCUCA	2588
AD-1549353.1	A-2861882	cscscag(Uhd)caUfGfAfcauuucucaaL96	1879	A-2861883	VPusdTsgadGadAaugudCaUfgacugggscsa	2234	UGCCCAGUCAUGACAUUUCUCAA	2589
AD-1549354.1	A-2861884	cscsagu(Chd)auGfAfCfauuucucaaaL96	1880	A-2861885	VPusdTsugdAgdAaaugdTcAfugacuggsgsc	2235	GCCCAGUCAUGACAUUUCUCAAA	2590
AD-1549357.1	A-2861890	gsuscau(Ghd)acAfUfUfucucaaaguaL96	1881	A-2861891	VPusdAscudTudGagaadAuGfucaugacsusg	2236	CAGUCAUGACAUUUCUCAAAGUU	2591
AD-1549359.1	A-2861894	csasuga(Chd)auUfUfCfucaaaguuuaL96	1882	A-2861895	VPusdAsaadCudTugagdAaAfugucaugsasc	2237	GUCAUGACAUUUCUCAAAGUUU	2592
AD-1549391.1	A-2861958	uscsgaa(Ghd)ucUfUfCfcaucagcagaL96	1883	A-2861959	VPusdCsugdCudGauggdAaGfacuucgasgsa	2238	UCUCGAAGUCUUCCAUCAGCAGU	2593
AD-1549397.1	A-2861970	uscsuuc(Chd)auCfAfGfcagugauugaL96	1884	A-2861971	VPusdCsaadTcdAcugcdTgAfuggaagascsu	2239	AGUCUUCCAUCAGCAGUGAUUGA	2594
AD-1549400	A-286197	uscscau(Chd)agCfAfGfugauugaagaL	1885	A-2861977	VPusdCsuudCadAucacdTgCfugauggas	2240	CUUCCAUCAGCAGUGAUUGAA	2595

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	6	96			asg		GU	
AD-1549401.1	A-2861978	cscsauc(Ahd)gcAfGfUfgauugaaguaL96	1886	A-2861979	VPusdAscudTcdAaucadCuGfcugauggsasa	2241	UUCCAUCAGCAGUGAUUGAAGUA	2596
AD-1549403.1	A-2861982	asuscag(Chd)agUfGfAfuugaaguauaL96	1887	A-2861983	VPusdAsuadCudTcaaudCaCfugcugausgsg	2242	CCAUCAGCAGUGAUUGAAGUAUC	2597
AD-1549406.1	A-2861988	asgscag(Uhd)gaUfUfGfaaguaucugaL96	1888	A-2861989	VPusdCsagdAudAcuucdAaUfcacugcusgsa	2243	UCAGCAGUGAUUGAAGUAUCUGU	2598
AD-1549407.1	A-2861990	gscsagu(Ghd)auUfGfAfaguaucuguaL96	1889	A-2861991	VPusdAscadGadTacuudCaAfucacugcsusg	2244	CAGCAGUGAUUGAAGUAUCUGUA	2599
AD-1549412.1	A-2862000	gsasuug(Ahd)agUfAfUfcuguaccugaL96	1890	A-2862001	VPusdCsagdGudAcagadTaCfuucaaucsasc	2245	GUGAUUGAAGUAUCUGUACCUGC	2600
AD-1549425.1	A-2862026	ususcgg(Uhd)gcUfUfCfccuuucacuaL96	1891	A-2862027	VPusdAsgudGadAagggdAaGfcaccgaasasu	2246	AUUUCGGUGCUUCCCUUUCACUG	2601
AD-1549426.1	A-2862028	uscsggu(Ghd)cuUfCfCfcuuucacugaL96	1892	A-2862029	VPusdCsagdTgdAaaggdGaAfgcaccgasasa	2247	UUUCGGUGCUUCCCUUUCACUGA	2602
AD-1549432.1	A-2862040	csusucc(Chd)uuUfCfAfcugaagugaaL96	1893	A-2862041	VPusdTscadCudTcagudGaAfagggaagscsa	2248	UGCUUCCCUUUCACUGAAGUGAA	2603

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1549438.1	A-2862052	usususca(Chd)ugAfAfGfugaauacauaL96	1894	A-2862053	VPusdAsugdTadTucacdTuCfagugaaasgsg	2249	CCUUUCACUGAAGUGAAUACAUG	2604
AD-1549439.1	A-2862054	ususcac(Uhd)gaAfGfUfgaauacaugaL96	1895	A-2862055	VPusdCsaudGudAuucadCuUfcagugaasasg	2250	CUUUCACUGAAGUGAAUACAUGG	2605
AD-1549441.1	A-2862058	csascug(Ahd)agUfGfAfauacaugguaL96	1896	A-2862059	VPusdAsccdAudGuauudCaCfuucagugsasa	2251	UUCACUGAAGUGAAUACAUGGUA	2606
AD-1549442.1	A-2862060	ascsuga(Ahd)guGfAfAfuacaugguaaL96	1897	A-2862061	VPusdTsacdCadTguaudTcAfcuucagusgsa	2252	UCACUGAAGUGAAUACAUGGUAG	2607
AD-1549443.1	A-2862062	csusgaa(Ghd)ugAfAfUfacaugguagaL96	1898	A-2862063	VPusdCsuadCcdAuguadTuCfacuucagsusg	2253	CACUGAAGUGAAUACAUGGUAGC	2608
AD-1549517.1	A-2862210	csusaag(Uhd)gaCfUfAfccacuuauuaL96	1899	A-2862211	VPusdAsaudAadGuggudAgUfcacuuagsgsu	2254	ACCUAAGUGACUACCACUUAUUU	2609
AD-1549518.1	A-2862212	usasagu(Ghd)acUfAfCfcacuuauuuaL96	1900	A-2862213	VPusdAsaadTadAguggdTaGfucacuuasgsg	2255	CCUAAGUGACUACCACUUAUUUC	2610
AD-1549519.1	A-2862214	asasgug(Ahd)cuAfCfCfacuuauuucaL96	1901	A-2862215	VPusdGsaadAudAagugdGuAfgucacuusasg	2256	CUAAGUGACUACCACUUAUUUCU	2611
AD-	A-	asgsuga(Chd)uaCf	1902	A-	VPusdAsgadAadTa	2257	UAAGUGACUAC	2612

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1549520.1	2862216	CfAfcuuauuucuaL96		2862217	agudGgUfagucacususa		CACUUAUUUCUA	
AD-1549521.1	A-2862218	gsusgac(Uhd)acCfAfCfuuauuucuaaL96	1903	A-2862219	VPusdTsagdAadAuaagdTgGfuagucacsusu	2258	AAGUGACUACCACUUAUUUCUAA	2613
AD-1549522.1	A-2862220	usgsacu(Ahd)ccAfCfUfuauuucuaaaL96	1904	A-2862221	VPusdTsuadGadAauaadGuGfguagucascsu	2259	AGUGACUACCACUUAUUUCUAAA	2614
AD-1549524.1	A-2862224	ascsuac(Chd)acUfUfAfuuucuaaauaL96	1905	A-2862225	VPusdAsuudTadGaaaudAaGfugguaguscsa	2260	UGACUACCACUUAUUUCUAAAUC	2615
AD-1549525.1	A-2862226	csusacc(Ahd)cuUfAfUfuucuaaaucaL96	1906	A-2862227	VPusdGsaudTudAgaaadTaAfgugguagsusc	2261	GACUACCACUUAUUUCUAAAUCC	2616
AD-1549527.1	A-2862230	ascscac(Uhd)uaUfUfUfcuaaauccuaL96	1907	A-2862231	VPusdAsggdAudTuagadAaUfaaguggusasg	2262	CUACCACUUAUUUCUAAAUCCUC	2617
AD-1549541.1	A-2862258	ususgcu(Ghd)uuGfUfUfcagaaguugaL96	1908	A-2862259	VPusdCsaadCudTcugadAcAfacagcaascsa	2263	UGUUGCUGUUGUUCAGAAGUUGU	2618
AD-1549542.1	A-2862260	usgscug(Uhd)ugUfUfCfagaaguuguaL96	1909	A-2862261	VPusdAscadAcdTucugdAaCfaacagcasasc	2264	GUUGCUGUUGUUCAGAAGUUGU	2619
AD-1549543	A-286226	gscsugu(Uhd)guUfCfAfgaaguuguuaL	1910	A-2862263	VPusdAsacdAadCuucudGaAfcaacagcs	2265	UUGCUGUUGUUCAGAAGUUGUU	2620

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	2	96			asa		A	
AD-1549544.1	A-2862264	csusguu(Ghd)uuCfAfGfaaguuguuaaL96	1911	A-2862265	VPusdTsaadCadAcuucdTgAfacaacagscsa	2266	UGCUGUUGUUCAGAAGUUGUUAG	2621
AD-1549545.1	A-2862266	usgsuug(Uhd)ucAfGfAfaguuguuagaL96	1912	A-2862267	VPusdCsuadAcdAacuudCuGfaacaacasgsc	2267	GCUGUUGUUCAGAAGUUGUUAGU	2622
AD-1549546.1	A-2862268	gsusugu(Uhd)caGfAfAfguuguuaguaL96	1913	A-2862269	VPusdAscudAadCaacudTcUfgaacaacsasg	2268	CUGUUGUUCAGAAGUUGUUAGUG	2623
AD-1549547.1	A-2862270	ususguu(Chd)agAfAfGfuuguuagugaL96	1914	A-2862271	VPusdCsacdTadAcaacdTuCfugaacaascsa	2269	UGUUGUUCAGAAGUUGUUAGUGA	2624
AD-1549548.1	A-2862272	usgsuuc(Ahd)gaAfGfUfuguuagugaaL96	1915	A-2862273	VPusdTscadCudAacaadCuUfcugaacasasc	2270	GUUGUUCAGAAGUUGUUAGUGAU	2625
AD-1549552.1	A-2862280	csasgaa(Ghd)uuGfUfUfagugauuugaL96	1916	A-2862281	VPusdCsaadAudCacuadAcAfacuucugsasa	2271	UUCAGAAGUUGUUAGUGAUUUGC	2626
AD-1549554.1	A-2862284	gsasagu(Uhd)guUfAfGfugauuugcuaL96	1917	A-2862285	VPusdAsgcdAadAucacdTaAfcaacuucsusg	2272	CAGAAGUUGUUAGUGAUUUGCUA	2627
AD-1549555.1	A-2862286	asasguu(Ghd)uuAfGfUfgauuugcuaaL96	1918	A-2862287	VPusdTsagdCadAaucadCuAfacaacuuscsu	2273	AGAAGUUGUUAGUGAUUUGCUAU	2628

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1549556.1	A-2862288	asgsuug(Uhd)uaGfUfGfauuugcuauaL96	1919	A-2862289	VPusdAsuadGcdAaaucdAcUfaacaacususc	2274	GAAGUUGUUAGUGAUUUGCUAUC	2629
AD-1549595.1	A-2862366	gsasuac(Uhd)guCfUfAfagaauaaugaL96	1920	A-2862367	VPusdCsaudTadTucuudAgAfcaguaucsasu	2275	AUGAUACUGUCUAAGAAUAAUGA	2630
AD-1549596.1	A-2862368	asusacu(Ghd)ucUfAfAfgaauaaugaaL96	1921	A-2862369	VPusdTscadTudAuucudTaGfacaguauscsa	2276	UGAUACUGUCUAAGAAUAAUGAC	2631
AD-1549615.1	A-2862406	ascsgua(Uhd)ugUfGfAfaauuuguuaaL96	1922	A-2862407	VPusdTsaadCadAauuudCaCfaauacguscsa	2277	UGACGUAUUGUGAAAUUUGUUAA	2632
AD-1549628.1	A-2862432	usasugu(Ghd)agCfAfUfgaaacuaugaL96	1923	A-2862433	VPusdCsaudAgdTucadTgCfucacauasusu	2278	AAUAUGUGAGCAUGAAACUAUGC	2633
AD-1549630.1	A-2862436	usgsuga(Ghd)caUfGfAfaacuaugcaaL96	1924	A-2862437	VPusdTsgcdAudAguuudCaUfgcucacasusa	2279	UAUGUGAGCAUGAAACUAUGCAC	2634
AD-1549639.1	A-2862454	gsasaac(Uhd)auGfCfAfccuauaaauaL96	1925	A-2862455	VPusdAsuudTadTaggudGcAfuaguuucsasu	2280	AUGAAACUAUGCACCUAUAAAUA	2635
AD-1549640.1	A-2862456	asasacu(Ahd)ugCfAfCfcuauaaauaaL96	1926	A-2862457	VPusdTsaudTudAuaggdTgCfauaguuuscsa	2281	UGAAACUAUGCACCUAUAAAUAC	2636
AD-	A-	asascua(Uhd)gcAf	1927	A-	VPusdGsuadTudTa	2282	GAAACUAUGCA	2637

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1549641.1	2862458	CfCfuauaaauacaL96		2862459	uagdGuGfcauaguususc		CCUAUAAAUACU	
AD-1549642.1	A-2862460	ascsuau(Ghd)caCfCfUfauaaauacuaL96	1928	A-2862461	VPusdAsgudAudTuauadGgUfgcauagususu	2283	AAACUAUGCACCUAUAAAUACUA	2638
AD-1549643.1	A-2862462	csusaug(Chd)acCfUfAfuaaauacuaaL96	1929	A-2862463	VPusdTsagdTadTuuaudAgGfugcauagsusu	2284	AACUAUGCACCUAUAAAUACUAA	2639
AD-1549682.1	A-2862540	csusugu(Ghd)uuUfGfUfauauaaaugaL96	1930	A-2862541	VPusdCsaudTudAuauadCaAfacacaagsusg	2285	CACUUGUGUUUGUAUAUAAAUGG	2640
AD-1549683.1	A-2862542	ususgug(Uhd)uuGfUfAfuauaaauggaL96	1931	A-2862543	VPusdCscadTudTauaudAcAfaacacaasgsu	2286	ACUUGUGUUUGUAUAUAAAUGGU	2641
AD-1549684.1	A-2862544	usgsugu(Uhd)ugUfAfUfauaaaugguaL96	1932	A-2862545	VPusdAsccdAudTuauadTaCfaaacacasasg	2287	CUUGUGUUUGUAUAUAAAUGGUG	2642
AD-1549685.1	A-2862546	gsusguu(Uhd)guAfUfAfuaaaugggugaL96	1933	A-2862547	VPusdCsacdCadTuuaudAuAfcaaacacsasa	2288	UUGUGUUUGUAUAUAAAUGGUGA	2643
AD-1549686.1	A-2862548	usgsuuu(Ghd)uaUfAfUfaaaugggugaaL96	1934	A-2862549	VPusdTscadCcdAuuuadTaUfacaaacascsa	2289	UGUGUUUGUAUAUAAAUGGUGAG	2644
AD-1549726	A-286262	usasucc(Chd)auCfUfCfacuuuaauaaL	1935	A-2862629	VPusdTsaudTadAagugdAgAfugggauas	2290	UUUAUCCCAUCUCACUUUAAUA	2645

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	8	96			asa		A	
AD-1549727.1	A-2862630	asusccc(Ahd)ucUfCfAfcuuuaauaaaL96	1936	A-2862631	VPusdTsuadTudAaagudGaGfaugggausasa	2291	UUAUCCCAUCUCACUUUAAUAAU	2646
AD-1549728.1	A-2862632	uscscca(Uhd)cuCfAfCfuuuaauaauaL96	1937	A-2862633	VPusdAsuudAudTaaagdTgAfgaugggasusa	2292	UAUCCCAUCUCACUUUAAUAAUA	2647
AD-1549729.1	A-2862634	cscscau(Chd)ucAfCfCfUfuuaauaauaaL96	1938	A-2862635	VPusdTsaudTadTuaaadGuGfagaugggsasu	2293	AUCCCAUCUCACUUUAAUAAUAA	2648
AD-1550292.1	A-2863760	gscsaca(Uhd)auUfAfGfcacauucaaaL96	1939	A-2863761	VPusdTsugdAadTgugcdTaAfuaugugcsusa	2294	UAGCACAUAUUAGCACAUUCAAG	2649
AD-1550346.1	A-2863868	asusauu(Ahd)gcAfCfAfuucaaggcuaL96	1940	A-2863869	VPusdAsgcdCudTgaaudGuGfcuaauausgsu	2295	ACAUAUUAGCACAUUCAAGGCUC	2650
AD-1550458.1	A-2864092	usascag(Ghd)aaAfUfGfccuuuaaacaL96	1941	A-2864093	VPusdGsuudTadAaggcdAuUfuccuguasasa	2296	UUUACAGGAAAUGCCUUUAAACA	2651
AD-1550459.1	A-2864094	ascsagg(Ahd)aaUfGfCfcuuuaaacaaL96	1942	A-2864095	VPusdTsgudTudAaaggdCaUfuuccugusasa	2297	UUACAGGAAAUGCCUUUAAACAU	2652
AD-1550647.1	A-2864470	csusuua(Ahd)auGfUfUfgccaaauauaL96	1943	A-2864471	VPusdAsuadTudTggcadAcAfuuuaaagsgsa	2298	UCCUUUAAAUGUUGCCAAAUAUA	2653

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1550648.1	A-2864472	ususuaa(Ahd)ugUfUfGfccaaauauaaL96	1944	A-2864473	VPusdTsaudAudTuggcdAaCfauuuaaasgsg	2299	CCUUUAAAUGUUGCCAAAUAUAU	2654
AD-1550656.1	A-2864488	ususgcc(Ahd)aaUfAfUfaugaauucuaL96	1945	A-2864489	VPusdAsgadAudTcauadTaUfuuggcaascsa	2300	UGUUGCCAAAUAUAUGAAUUCUA	2655
AD-1550657.1	A-2864490	usgscca(Ahd)auAfUfAfugaauucuaaL96	1946	A-2864491	VPusdTsagdAadTucaudAuAfuuuggcasasc	2301	GUUGCCAAAUAUAUGAAUUCUAG	2656
AD-1550658.1	A-2864492	gscscaa(Ahd)uaUfAfUfgaauucuagaL96	1947	A-2864493	VPusdCsuadGadAuucadTaUfauuuggcsasa	2302	UUGCCAAAUAUAUGAAUUCUAGG	2657
AD-1550659.1	A-2864494	cscsaaa(Uhd)auAfUfGfaauucuaggaL96	1948	A-2864495	VPusdCscudAgdAauucdAuAfuauuuggscsa	2303	UGCCAAAUAUAUGAAUUCUAGGA	2658
AD-1550660.1	A-2864496	csasaau(Ahd)uaUfGfAfauucuaggaaL96	1949	A-2864497	VPusdTsccdTadGaauudCaUfauauuugsgsc	2304	GCCAAAUAUAUGAAUUCUAGGAU	2659
AD-1550661.1	A-2864498	asasaua(Uhd)auGfAfAfuucuaggauaL96	1950	A-2864499	VPusdAsucdCudAgaaudTcAfuauauuusgsg	2305	CCAAAUAUAUGAAUUCUAGGAUU	2660
AD-1550755.1	A-2864686	ususuca(Ghd)ggAfAfGfaucuauuaaaL96	1951	A-2864687	VPusdTsuadAudAgaucdTuCfccugaaasgsa	2306	UCUUUCAGGGAAGAUCUAUUAAC	2661
AD-	A-	ususcag(Ghd)gaAf	1952	A-	VPusdGsuudAadTa	2307	CUUUCAGGGAA	2662

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1550756.1	2864688	GfAfucuauuaacaL96		2864689	gaudCuUfcccugaasasg		GAUCUAUUAACU	
AD-1550757.1	A-2864690	uscsagg(Ghd)aaGfAfUfcuauuaacuaL96	1953	A-2864691	VPusdAsgudTadAuagadTcUfucccugasasa	2308	UUUCAGGGAAGAUCUAUUAACUC	2663
AD-1550758.1	A-2864692	csasggg(Ahd)agAfUfCfuauuaacucaL96	1954	A-2864693	VPusdGsagdTudAauagdAuCfuucccugsasa	2309	UUCAGGGAAGAUCUAUUAACUCC	2664
AD-1550869.1	A-2864914	uscsacu(Ahd)guAfGfAfaaguauaauaL96	1955	A-2864915	VPusdAsuudAudAcuuudCuAfcuagugascsu	2310	AGUCACUAGUAGAAAGUAUAAUU	2665
AD-1550871.1	A-2864918	csusagu(Ahd)gaAfAfGfuauaauuucaL96	1956	A-2864919	VPusdGsaadAudTauacdTuUfcuacuagsusg	2311	CACUAGUAGAAAGUAUAAUUUCA	2666
AD-1550887.1	A-2864950	ususcaa(Ghd)acAfGfAfauauucuagaL96	1957	A-2864951	VPusdCsuadGadAuauudCuGfucuugaasasu	2312	AUUUCAAGACAGAAUAUUCUAGA	2667
AD-1550888.1	A-2864952	uscsaag(Ahd)caGfAfAfuauucuagaaL96	1958	A-2864953	VPusdTscudAgdAauaudTcUfgucuugasasa	2313	UUUCAAGACAGAAUAUUCUAGAC	2668
AD-1550949.1	A-2865074	usasuuc(Uhd)agAfCfAfugcuagcagaL96	1959	A-2865075	VPusdCsugdCudAgcaudGuCfuagaauasusu	2314	AAUAUUCUAGACAUGCUAGCAGU	2669
AD-1550954	A-286508	usasgac(Ahd)ugCfUfAfgcaguuuauaL	1960	A-2865085	VPusdAsuadAadCugcudAgCfaugucuas	2315	UCUAGACAUGCUAGCAGUUUAU	2670

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	4	96			gsa		A	
AD-1550955.1	A-2865086	asgsaca(Uhd)gcUfAfGfcaguuuauaaL96	1961	A-2865087	VPusdTsaudAadAcugcdTaGfcaugucusasg	2316	CUAGACAUGCUAGCAGUUUAUAU	2671
AD-1550956.1	A-2865088	gsascau(Ghd)cuAfGfCfaguuuauauaL96	1962	A-2865089	VPusdAsuadTadAacugdCuAfgcaugucsusa	2317	UAGACAUGCUAGCAGUUUAUAUG	2672
AD-1550957.1	A-2865090	ascsaug(Chd)uaGfCfAfguuuauaugaL96	1963	A-2865091	VPusdCsaudAudAaacudGcUfagcauguscsu	2318	AGACAUGCUAGCAGUUUAUAUGU	2673
AD-1550958.1	A-2865092	csasugc(Uhd)agCfAfGfuuuauauguaL96	1964	A-2865093	VPusdAscadTadTaaacdTgCfuagcaugsusc	2319	GACAUGCUAGCAGUUUAUAUGUA	2674
AD-1550959.1	A-2865094	asusgcu(Ahd)gcAfGfUfuuauauguaaL96	1965	A-2865095	VPusdTsacdAudAuaaadCuGfcuagcausgsu	2320	ACAUGCUAGCAGUUUAUAUGUAU	2675
AD-1550960.1	A-2865096	usgscua(Ghd)caGfUfUfuauauguauaL96	1966	A-2865097	VPusdAsuadCadTauaadAcUfgcuagcasusg	2321	CAUGCUAGCAGUUUAUAUGUAUU	2676
AD-1550961.1	A-2865098	gscsuag(Chd)agUfUfUfauauguauuaL96	1967	A-2865099	VPusdAsaudAcdAuauadAaCfugcuagcsasu	2322	AUGCUAGCAGUUUAUAUGUAUUC	2677
AD-1550963.1	A-2865102	usasgca(Ghd)uuUfAfUfauguauucaaL96	1968	A-2865103	VPusdTsgadAudAcauadTaAfacugcuasgsc	2323	GCUAGCAGUUUAUAUGUAUUCAU	2678

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1550964.1	A-2865104	asgscag(Uhd)uuAfUfAfuguauucauaL96	1969	A-2865105	VPusdAsugdAadTacaudAuAfaacugcusasg	2324	CUAGCAGUUUAUAUGUAUUCAUG	2679
AD-1550965.1	A-2865106	gscsagu(Uhd)uaUfAfUfguauucaugaL96	1970	A-2865107	VPusdCsaudGadAuacadTaUfaaacugcsusa	2325	UAGCAGUUUAUAUGUAUUCAUGA	2680
AD-1550984.1	A-2865144	asgsuaa(Uhd)guGfAfUfauauauuggaL96	1971	A-2865145	VPusdCscadAudAuauadTcAfcauuacuscsa	2326	UGAGUAAUGUGAUAUAUAUUGGG	2681
AD-1551066.1	A-2865308	gsasgga(Ahd)ugAfGfUfgacuauaagaL96	1972	A-2865309	VPusdCsuudAudAgucadCuCfauuccucscsu	2327	AGGAGGAAUGAGUGACUAUAAGG	2682
AD-1551067.1	A-2865310	asgsgaa(Uhd)gaGfUfGfacuauaaggaL96	1973	A-2865311	VPusdCscudTadTagucdAcUfcauuccuscsc	2328	GGAGGAAUGAGUGACUAUAAGGA	2683
AD-1551068.1	A-2865312	gsgsaau(Ghd)agUfGfAfcuauaaggaaL96	1974	A-2865313	VPusdTsccdTudAuagudCaCfucauuccsusc	2329	GAGGAAUGAGUGACUAUAAGGAU	2684
AD-1551069.1	A-2865314	gsasaug(Ahd)guGfAfCfuauaaggauaL96	1975	A-2865315	VPusdAsucdCudTauagdTcAfcucauucscsu	2330	AGGAAUGAGUGACUAUAAGGAUG	2685
AD-1551070.1	A-2865316	asasuga(Ghd)ugAfCfUfauaaggaugaL96	1976	A-2865317	VPusdCsaudCcdTuauadGuCfacucauuscsc	2331	GGAAUGAGUGACUAUAAGGAUGG	2686
AD-	A-	gsasgug(Ahd)cuAf	1977	A-	VPusdAsacdCadTc	2332	AUGAGUGACUA	2687

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1551073.1	2865322	UfAfaggaugguuaL96		2865323	cuudAuAfgucacucsasu		UAAGGAUGGUUA	
AD-1551076.1	A-2865328	usgsacu(Ahd)uaAfGfGfaugguuaccaL96	1978	A-2865329	VPusdGsgudAadCcaucdCuUfauagucascsu	2333	AGUGACUAUAAGGAUGGUUACCA	2688
AD-1551077.1	A-2865330	gsascua(Uhd)aaGfGfAfugguuaccaaL96	1979	A-2865331	VPusdTsggdTadAccaudCcUfuauagucsasc	2334	GUGACUAUAAGGAUGGUUACCAU	2689
AD-1551078.1	A-2865332	ascsuau(Ahd)agGfAfUfgguuaccauaL96	1980	A-2865333	VPusdAsugdGudAaccadTcCfuuauagucsa	2335	UGACUAUAAGGAUGGUUACCAUA	2690
AD-1551086.1	A-2865348	gsasugg(Uhd)uaCfCfAfuagaaacuuaL96	1981	A-2865349	VPusdAsagdTudTcuaudGgUfaaccaucscsu	2336	AGGAUGGUUACCAUAGAAACUUC	2691
AD-1551090.1	A-2865356	gsusuac(Chd)auAfGfAfaacuuccuuaL96	1982	A-2865357	VPusdAsagdGadAguuudCuAfugguaacscsa	2337	UGGUUACCAUAGAAACUUCCUU	2692
AD-1551091.1	A-2865358	ususacc(Ahd)uaGfAfAfacuuccuuuaL96	1983	A-2865359	VPusdAsaadGgdAaguudTcUfaugguaascsc	2338	GGUUACCAUAGAAACUUCCUUU	2693
AD-1551164.1	A-2865504	usascua(Chd)agAfGfUfgcuaagcugaL96	1984	A-2865505	VPusdCsagdCudTagcadCuCfuguaguasgsu	2339	ACUACUACAGAGUGCUAAGCUGC	2694
AD-1551170	A-286551	asgsagu(Ghd)cuAfAfGfcugcaugugaL	1985	A-2865517	VPusdCsacdAudGcagcdTuAfgcacucus	2340	ACAGAGUGCUAAGCUGCAUGUG	2695

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	6	96			gsu		U	
AD-1551171.1	A-2865518	gsasgug(Chd)uaAfGfCfugcauguguaL96	1986	A-2865519	VPusdAscadCadTgcagdCuUfagcacucsusg	2341	CAGAGUGCUAAGCUGCAUGUGUC	2696
AD-1551177.1	A-2865530	usasagc(Uhd)gcAfUfGfugucaucuuaL96	1987	A-2865531	VPusdAsagdAudGacacdAuGfcagcuuasgsc	2342	GCUAAGCUGCAUGUGUCAUCUUA	2697
AD-1551180.1	A-2865536	gscsugc(Ahd)ugUfGfUfcaucuuacaaL96	1988	A-2865537	VPusdTsgudAadGaugadCaCfaugcagcsusu	2343	AAGCUGCAUGUGUCAUCUUACAC	2698
AD-1551181.1	A-2865538	csusgca(Uhd)guGfUfCfaucuuacacaL96	1989	A-2865539	VPusdGsugdTadAgaugdAcAfcaugcagscsu	2344	AGCUGCAUGUGUCAUCUUACACU	2699
AD-1551182.1	A-2865540	usgscau(Ghd)ugUfCfAfucuuacacuaL96	1990	A-2865541	VPusdAsgudGudAagaudGaCfacaugcasgsc	2345	GCUGCAUGUGUCAUCUUACACUA	2700
AD-1551251.1	A-2865678	usasgag(Ahd)gaAfAfUfgguaaguuuaL96	1991	A-2865679	VPusdAsaadCudTaccadTuUfcucucuasgsu	2346	ACUAGAGAGAAAUGGUAAGUUUC	2701
AD-1551253.1	A-2865682	gsasgag(Ahd)aaUfGfGfuaaguuucuaL96	1992	A-2865683	VPusdAsgadAadCuuacdCaUfuucucucsusa	2347	UAGAGAGAAAUGGUAAGUUUCUU	2702
AD-1551254.1	A-2865684	asgsaga(Ahd)auGfGfUfaaguuucuuaL96	1993	A-2865685	VPusdAsagdAadAcuuadCcAfuuucucuscsu	2348	AGAGAGAAAUGGUAAGUUUCUUG	2703

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1551255.1	A-2865686	gsasgaa(Ahd)ugGfUfAfaguuucuugaL96	1994	A-2865687	VPusdCsaadGadAacuudAcCfauuucucsusc	2349	GAGAGAAAUGGUAAGUUUCUUGU	2704
AD-1551256.1	A-2865688	asgsaaa(Uhd)ggUfAfAfguuucuuguaL96	1995	A-2865689	VPusdAscadAgdAaacudTaCfcauuucuscsu	2350	AGAGAAAUGGUAAGUUUCUUGUU	2705
AD-1551257.1	A-2865690	gsasaau(Ghd)guAfAfGfuuucuuguuaL96	1996	A-2865691	VPusdAsacdAadGaaacdTuAfccauuucsusc	2351	GAGAAAUGGUAAGUUUCUUGUUU	2706
AD-1551258.1	A-2865692	asasaug(Ghd)uaAfGfUfuucuuguuuaL96	1997	A-2865693	VPusdAsaadCadAgaaadCuUfaccauuuscsu	2352	AGAAAUGGUAAGUUUCUUGUUUU	2707
AD-1551346.1	A-2865868	usasuug(Ahd)acAfGfUfauauuucagaL96	1998	A-2865869	VPusdCsugdAadAuauadCuGfuucaauasasc	2353	GUUAUUGAACAGUAUAUUUCAGG	2708
AD-1551347.1	A-2865870	asusuga(Ahd)caGfUfAfuauuucaggaL96	1999	A-2865871	VPusdCscudGadAauaudAcUfguucaausasa	2354	UUAUUGAACAGUAUAUUUCAGGA	2709
AD-1551353.1	A-2865882	csasgua(Uhd)auUfUfCfaggaagguuaL96	2000	A-2865883	VPusdAsacdCudTccugdAaAfuauacugsusu	2355	AACAGUAUAUUUCAGGAAGGUUA	2710
AD-1551392.1	A-2865960	csusacc(Uhd)aaAfGfCfagcauauuuaL96	2001	A-2865961	VPusdAsaadTadTgcugdCuUfuagguagsasu	2356	AUCUACCUAAAGCAGCAUAUUUU	2711
AD-	A-	asasguu(Ghd)ugAf	2002	A-	VPusdTsaadAudTc	2357	GAAAGUUGUG	2712

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1551566.1	2866308	CfCfaugaauuuaaL96		2866309	augdGuCfacaacuususc		ACCAUGAAUUUAA	
AD-1551588.1	A-2866352	asusuua(Uhd)guGfGfAfuacaaauucaL96	2003	A-2866353	VPusdGsaadTudTguaudCcAfcauaaauscsc	2358	GGAUUUAUGUGGAUACAAAUUCU	2713
AD-1551589.1	A-2866354	ususuau(Ghd)ugGfAfUfacaaauucuaL96	2004	A-2866355	VPusdAsgadAudTuguadTcCfacauaaasusc	2359	GAUUUAUGUGGAUACAAAUUCUC	2714
AD-1551590.1	A-2866356	ususaug(Uhd)ggAfUfAfcaaauucucaL96	2005	A-2866357	VPusdGsagdAadTugudAuCfcacauaasasu	2360	AUUUAUGUGGAUACAAAUUCUCC	2715
AD-1551592.1	A-2866360	asusgug(Ghd)auAfCfAfaauucuccuaL96	2006	A-2866361	VPusdAsggdAgdAauuudGuAfuccacausasa	2361	UUAUGUGGAUACAAAUUCUCCUU	2716
AD-1551646.1	A-2866468	gsgsaua(Chd)aaAfUfUfcuccuuuaaaL96	2007	A-2866469	VPusdTsuadAadGgagadAuUfuguauccsasc	2362	GUGGAUACAAAUUCUCCUUUAAA	2717
AD-1551648.1	A-2866472	asusaca(Ahd)auUfCfUfccuuuaaagaL96	2008	A-2866473	VPusdCsuudTadAaggadGaAfuuuguauscsc	2363	GGAUACAAAUUCUCCUUUAAAGU	2718
AD-1551649.1	A-2866474	usascaa(Ahd)uuCfUfCfcuuuaaaguaL96	2009	A-2866475	VPusdAscudTudAaaggdAgAfauuuguasusc	2364	GAUACAAAUUCUCCUUUAAAGUG	2719
AD-1551650	A-286647	ascsaaa(Uhd)ucUfCfCfuuuaaagugaL	2010	A-2866477	VPusdCsacdTudTaaagdGaGfaauuugus	2365	AUACAAAUUCUCCUUUAAAGUG	2720

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	6	96			asu		U	
AD-1551651.1	A-2866478	csasaau(Uhd)cuCfCfUfuuaaaguguaL96	2011	A-2866479	VPusdAscadCudTuaaadGgAfgaauuugsusa	2366	UACAAAUUCUCCUUUAAAGUGUU	2721
AD-1551653.1	A-2866482	asasuuc(Uhd)ccUfUfUfaaaguguuuaL96	2012	A-2866483	VPusdAsaadCadCuuuadAaGfgagaauususg	2367	CAAAUUCUCCUUUAAAGUGUUUC	2722
AD-1551655.1	A-2866486	ususcuc(Chd)uuUfAfAfaguguuucuaL96	2013	A-2866487	VPusdAsgadAadCacuudTaAfaggagaasusu	2368	AAUUCUCCUUUAAAGUGUUUCU	2723
AD-1551656.1	A-2866488	uscsucc(Uhd)uuAfAfAfguguuucuuaL96	2014	A-2866489	VPusdAsagdAadAcacudTuAfaaggagasasu	2369	AUUCUCCUUUAAAGUGUUUCUUC	2724
AD-1551657.1	A-2866490	csusccu(Uhd)uaAfAfGfuguuucuucaL96	2015	A-2866491	VPusdGsaadGadAacacdTuUfaaaggagsasa	2370	UUCUCCUUUAAAGUGUUUCUUCC	2725
AD-1551658.1	A-2866492	uscscuu(Uhd)aaAfGfUfguuucuuccaL96	2016	A-2866493	VPusdGsgadAgdAaacadCuUfuaaaggasgsa	2371	UCUCCUUUAAAGUGUUUCUUCCC	2726
AD-1551659.1	A-2866494	cscsuuu(Ahd)aaGfUfGfuuucuucccaL96	2017	A-2866495	VPusdGsggdAadGaaacdAcUfuuaaaggsasg	2372	CUCCUUUAAAGUGUUUCUUCCCU	2727
AD-1551661.1	A-2866498	ususuaa(Ahd)guGfUfUfucuucccuuaL96	2018	A-2866499	VPusdAsagdGgdAagaadAcAfcuuuaaasgsg	2373	CCUUUAAAGUGUUUCUUCCCUUA	2728

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1551665.1	A-2866506	asasgug(Uhd)uuCfUfUfcccuuaauaaL96	2019	A-2866507	VPusdTsaudTadAgggadAgAfaacacuususa	2374	UAAAGUGUUUCUUCCCUUAAUAU	2729
AD-1551666.1	A-2866508	asgsugu(Uhd)ucUfUfCfccuuaauauaL96	2020	A-2866509	VPusdAsuadTudAagggdAaGfaaacacususu	2375	AAAGUGUUUCUUCCCUUAAUAUU	2730
AD-1551667.1	A-2866510	gsusguu(Uhd)cuUfCfCfcuuaauauuaL96	2021	A-2866511	VPusdAsaudAudTaaggdGaAfgaaacacsusu	2376	AAGUGUUUCUUCCCUUAAUAUUU	2731
AD-1551668.1	A-2866512	gsusuuc(Uhd)ucCfCfUfuaauauuuaaL96	2022	A-2866513	VPusdTsaadAudAuuaadGgGfaagaaacsasc	2377	GUGUUUCUUCCCUUAAUAUUUAU	2732
AD-1551670.1	A-2866516	ususcuu(Chd)ccUfUfAfauauuuaucaL96	2023	A-2866517	VPusdGsaudAadAuauudAaGfggaagaasasc	2378	GUUUCUUCCCUUAAUAUUUAUCU	2733
AD-1551672.1	A-2866520	csusucc(Chd)uuAfAfUfauuuaucugaL96	2024	A-2866521	VPusdCsagdAudAaauadTuAfagggaagsasa	2379	UUCUUCCCUUAAUAUUUAUCUGA	2734
AD-1552052.1	A-2867280	csusuac(Ahd)uuCfUfCfccaaguuauaL96	2025	A-2867281	VPusdAsuadAcdTugggdAgAfauguaagsusc	2380	GACUUACAUUCUCCCAAGUUAUU	2735
AD-1552053.1	A-2867282	ususaca(Uhd)ucUfCfCfcaaguuauuaL96	2026	A-2867283	VPusdAsaudAadCuuggdGaGfaauguaasgsu	2381	ACUUACAUUCUCCCAAGUUAUUC	2736
AD-	A-	usascau(Uhd)cuCf	2027	A-	VPusdGsaadTadAc	2382	CUUACAUUCUC	2737

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1552054.1	2867284	CfCfaaguuauucaL96		2867285	uugdGgAfgaauguasasg		CCAAGUUAUUCA	
AD-1552055.1	A-2867286	ascsauu(Chd)ucCfCfAfaguuauucaaL96	2028	A-2867287	VPusdTsgadAudAacuudGgGfagaaugusasa	2383	UUACAUUCUCCCAAGUUAUUCAG	2738
AD-1552056.1	A-2867288	csasuuc(Uhd)ccCfAfAfguuauucagaL96	2029	A-2867289	VPusdCsugdAadTaacudTgGfgagaaugsusa	2384	UACAUUCUCCCAAGUUAUUCAGC	2739
AD-1552057.1	A-2867290	asusucu(Chd)ccAfAfGfuuauucagcaL96	2030	A-2867291	VPusdGscudGadAuaacdTuGfggagaausgsu	2385	ACAUUCUCCCAAGUUAUUCAGCC	2740
AD-1552065.1	A-2867306	asasguu(Ahd)uuCfAfGfccucauaugaL96	2031	A-2867307	VPusdCsaudAudGaggcdTgAfauaacuusgsg	2386	CCAAGUUAUUCAGCCUCAUAUGA	2741
AD-1552066.1	A-2867308	asgsuua(Uhd)ucAfGfCfcucauaugaaL96	2032	A-2867309	VPusdTscadTadTgaggdCuGfaauaacususg	2387	CAAGUUAUUCAGCCUCAUAUGAC	2742
AD-1552067.1	A-2867310	gsusuau(Uhd)caGfCfCfucauaugacaL96	2033	A-2867311	VPusdGsucdAudAugagdGcUfgaauaacsusu	2388	AAGUUAUUCAGCCUCAUAUGACU	2743
AD-1552158.1	A-2867492	ascsagu(Uhd)caGfAfGfugcacuuugaL96	2034	A-2867493	VPusdCsaadAgdTgcacdTcUfgaacugususu	2389	AAACAGUUCAGAGUGCACUUUG	2744
AD-1552159	A-286749	csasguu(Chd)agAfGfUfgcacuuuggaL	2035	A-2867495	VPusdCscadAadGugcadCuCfugaacugs	2390	AACAGUUCAGAGUGCACUUUGG	2745

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	4	96			usu		C	
AD-1552161.1	A-2867498	gsusuca(Ghd)agUfGfCfacuuuggcaaL96	2036	A-2867499	VPusdTsgcdCadAagugdCaCfucugaacsusg	2391	CAGUUCAGAGUGCACUUUGGCAC	2746
AD-1552169.1	A-2867514	usgscac(Uhd)uuGfGfCfacacaauugaL96	2037	A-2867515	VPusdCsaadTudGugugdCcAfaagugcascsu	2392	AGUGCACUUUGGCACACAAUUGG	2747
AD-1552191.1	A-2867558	asascag(Ahd)acAfAfUfcuaauguguaL96	2038	A-2867559	VPusdAscadCadTuagadTuGfuucuguuscsc	2393	GGAACAGAACAAUCUAAUGUGUG	2748
AD-1552192.1	A-2867560	ascsaga(Ahd)caAfUfCfuaaugugugaL96	2039	A-2867561	VPusdCsacdAcdAuuagdAuUfguucugsusc	2394	GAACAGAACAAUCUAAUGUGUGG	2749
AD-1552193.1	A-2867562	csasgaa(Chd)aaUfCfUfaauguguggaL96	2040	A-2867563	VPusdCscadCadCauuadGaUfuguucugsusu	2395	AACAGAACAAUCUAAUGUGUGGU	2750
AD-1552244.1	A-2867664	asgsaac(Ahd)auCfUfAfaugugugguaL96	2041	A-2867665	VPusdAsccdAcdAcauudAgAfuuguucusgsu	2396	ACAGAACAAUCUAAUGUGUGGUU	2751
AD-1552247.1	A-2867670	ascsaau(Chd)uaAfUfGfugugguuugaL96	2042	A-2867671	VPusdCsaadAcdCacacdAuUfagauugususc	2397	GAACAAUCUAAUGUGUGGUUUGG	2752
AD-1552248.1	A-2867672	csasauc(Uhd)aaUfGfUfgugguuuggaL96	2043	A-2867673	VPusdCscadAadCcacadCaUfuagauugsusu	2398	AACAAUCUAAUGUGUGGUUUGGU	2753

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1552249.1	A-2867674	asasucu(Ahd)auGfUfGfugguuugguaL96	2044	A-2867675	VPusdAsccdAadAccacdAcAfuuagauusgsu	2399	ACAAUCUAAUGUGUGGUUUGGUA	2754
AD-1552250.1	A-2867676	asuscua(Ahd)ugUfGfUfgguuugguaaL96	2045	A-2867677	VPusdTsacdCadAaccadCaCfauuagaususg	2400	CAAUCUAAUGUGUGGUUUGGUAU	2755
AD-1552251.1	A-2867678	uscsuaa(Uhd)guGfUfGfguuugguauaL96	2046	A-2867679	VPusdAsuadCcdAaaccdAcAfcauuagasusu	2401	AAUCUAAUGUGUGGUUUGGUAUU	2756
AD-1552253.1	A-2867682	usasaug(Uhd)guGfGfUfuugguauucaL96	2047	A-2867683	VPusdGsaadTadCcaaadCcAfcacauuasgsa	2402	UCUAAUGUGUGGUUUGGUAUUCC	2757
AD-1552254.1	A-2867684	asasugu(Ghd)ugGfUfUfugguauuccaL96	2048	A-2867685	VPusdGsgadAudAccaadAcCfacacauusasg	2403	CUAAUGUGUGGUUUGGUAUUCCA	2758
AD-1552255.1	A-2867686	asusgug(Uhd)ggUfUfUfgguauuccaaL96	2049	A-2867687	VPusdTsggdAadTaccadAaCfcacacaususa	2404	UAAUGUGUGGUUUGGUAUUCCAA	2759
AD-1552257.1	A-2867690	gsusgug(Ghd)uuUfGfGfuauuccaagaL96	2050	A-2867691	VPusdCsuudGgdAauacdCaAfaccacacsasu	2405	AUGUGUGGUUUGGUAUUCCAAGU	2760
AD-1571164.1	A-1142146	gsusgug(Ghd)UfgUfAfAfaggaauucaaL96	2051	A-2901262	VPusUfsgadAu(Tgn)ccuuuaCfaCfcacacsusg	2406	CAGUGUGGUGUAAAGGAAUUCAU	2761
AD-	A-	gsusggu(Ghd)Ufa	2052	A-	VPusAfsaudGa(Ag	2407	GUGUGGUGUA	2762

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1571165.1	1142150	AfAfGfgaauucauuaL96		2901263	n)uuccuuUfaCfaccacsasc		AAGGAAUUCAUUA	
AD-1571166.1	A-1142190	asgscca(Uhd)GfgAfUfGfuauucaugaaL96	2053	A-2901264	VPusUfscadTg(Agn)auacauCfcAfuggcusasa	2408	UUAGCCAUGGAUGUAUUCAUGAA	2763
AD-1571167.1	A-1142200	usgsgau(Ghd)UfaUfUfCfaugaaaggaaL96	2054	A-2901265	VPusUfsccdTu(Tgn)caugaaUfaCfaucca susg	2409	CAUGGAUGUAUUCAUGAAAGGAC	2764
AD-1571168.1	A-1142214	asusuca(Uhd)GfaAfAfGfgacuuucaaaL96	2055	A-2901266	VPusUfsugdAa(Agn)guccuuUfcAfugaausasc	2410	GUAUUCAUGAAAGGACUUUCAAA	2765
AD-1571169.1	A-1142222	asusgaa(Ahd)GfgAfCfUfuucaaaggcaL96	2056	A-2901267	VPusGfsccdTu(Tgn)gaaaguCfcUfuucausgsa	2411	UCAUGAAAGGACUUUCAAAGGCC	2766
AD-1571170.1	A-1142224	usgsaaa(Ghd)GfaCfUfUfucaaaggccaL96	2057	A-2901268	VPusGfsgcdCu(Tgn)ugaaagUfcCfuuucasusg	2412	CAUGAAAGGACUUUCAAAGGCCA	2767
AD-1571171.1	A-1142402	gsgsgug(Uhd)UfcUfCfUfauguaggcuaL96	2058	A-2901269	VPusAfsgcdCu(Agn)cauagaGfaAfcaccc susc	2413	GAGGGUGUUCUCUAUGUAGGCUC	2768
AD-1571172.1	A-1142522	gsgscug(Ahd)GfaAfGfAfccaaagagcaL96	2059	A-2901270	VPusGfscudCu(Tgn)uggucuUfcUfcagccsasc	2414	GUGGCUGAGAAGACCAAAGAGCA	2769
AD-1571173	A-114253	gsasaga(Chd)CfaAfAfGfagcaagugaaL	2060	A-2901271	VPusUfscadCu(Tgn)gcucuuUfgGfucuu	2415	GAGAAGACCAAAGAGCAAGUGA	2770

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	4	96			csusc		C	
AD-1571174.1	A-1142868	cscsuga(Chd)AfaUfGfAfggcuuaugaaL96	2061	A-2901272	VPusUfscadTa(Agn)gccucaUfuGfucaggsasu	2416	AUCCUGACAAUGAGGCUUAUGAA	2771
AD-1571175.1	A-1142878	csasaug(Ahd)GfgCfUfUfaugaaaugcaL96	2062	A-2901273	VPusGfscadTu(Tgn)cauaagCfcUfcauugsusc	2417	GACAAUGAGGCUUAUGAAAUGCC	2772
AD-1571176.1	A-1142880	asasuga(Ghd)GfcUfUfAfugaaaugccaL96	2063	A-2901274	VPusGfsgcdAu(Tgn)ucauaaGfcCfucauusgsu	2418	ACAAUGAGGCUUAUGAAAUGCCU	2773
AD-1571177.1	A-1142902	usgsaaa(Uhd)GfcCfUfUfcugaggaagaL96	2064	A-2901275	VPusCfsuudCc(Tgn)cagaagGfcAfuuucasusa	2419	UAUGAAAUGCCUUCUGAGGAAGG	2774
AD-1571178.1	A-1142936	asasggg(Uhd)AfuCfAfAfgacuacgaaaL96	2065	A-2901276	VPusUfsucdGu(Agn)gucuugAfuAfcccuuscsc	2420	GGAAGGGUAUCAAGACUACGAAC	2775
AD-1571179.1	A-1142938	asgsggu(Ahd)UfcAfAfGfacuacgaacaL96	2066	A-2901277	VPusGfsuudCg(Tgn)agucuuGfaUfacccususc	2421	GAAGGGUAUCAAGACUACGAACC	2776
AD-1571180.1	A-1142974	ascscug(Ahd)AfgCfCfUfaagaaauauaL96	2067	A-2901278	VPusAfsuadTu(Tgn)cuuaggCfuUfcaggususc	2422	GAACCUGAAGCCUAAGAAAUAUC	2777
AD-1571181.1	A-1142978	csusgaa(Ghd)CfcUfAfAfgaaauaucuaL96	2068	A-2901279	VPusAfsgadTa(Tgn)uucuuaGfgCfuucagsgsu	2423	ACCUGAAGCCUAAGAAAUAUCU	2778

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1571182.1	A-1142982	gsasagc(Chd)UfaAfGfAfaauaucuuuaL96	2069	A-2901280	VPusAfsaadGa(Tgn)auuucuUfaGfgcuucsasg	2424	CUGAAGCCUAAGAAAUAUCUUUG	2779
AD-1571183.1	A-1142992	csusaag(Ahd)AfaUfAfUfcuuugcuccaL96	2070	A-2901281	VPusGfsgadGc(Agn)aagauaUfuUfcuuagsgsc	2425	GCCUAAGAAAUAUCUUUGCUCCC	2780
AD-1571184.1	A-1143006	asusauc(Uhd)UfuGfCfUfcccaguuucaL96	2071	A-2901282	VPusGfsaadAc(Tgn)gggagcAfaAfgauaususu	2426	AAAUAUCUUUGCUCCCAGUUUCU	2781
AD-1571185.1	A-1143018	ususgcu(Chd)CfcAfGfUfuucuugagaaL96	2072	A-2901283	VPusUfscudCa(Agn)gaaacuGfgGfagcaasasg	2427	CUUUGCUCCCAGUUUCUUGAGAU	2782
AD-1571186.1	A-1143020	usgscuc(Chd)CfaGfUfUfucuugagauaL96	2073	A-2901284	VPusAfsucdTc(Agn)agaaacUfgGfgagcasasa	2428	UUUGCUCCCAGUUUCUUGAGAUC	2783
AD-1571187.1	A-1143100	csusgua(Chd)AfaGfUfGfcucaguuccaL96	2074	A-2901285	VPusGfsgadAc(Tgn)gagcacUfuGfuacagsgsa	2429	UCCUGUACAAGUGCUCAGUUCCA	2784
AD-1571188.1	A-1143104	gsusaca(Ahd)GfuGfCfUfcaguuccaaaL96	2075	A-2901286	VPusUfsugdGa(Agn)cugagcAfcUfuguacsasg	2430	CUGUACAAGUGCUCAGUUCCAAU	2785
AD-1571189.1	A-1143154	cscsagu(Chd)AfuGfAfCfauuucucaaaL96	2076	A-2901287	VPusUfsugdAg(Agn)aaugucAfuGfacuggsgsc	2431	GCCCAGUCAUGACAUUUCUCAAA	2786
AD-	A-	uscsuuc(Chd)AfuC	2077	A-	VPusCfsaadTc(Agn	2432	AGUCUUCCAUC	2787

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1571190.1	1143240	fAfGfcagugauugaL96		2901288	)cugcugAfuGfgaagascsu		AGCAGUGAUUGA	
AD-1571191.1	A-1143244	ususcca(Uhd)CfaGfCfAfgugauugaaaL96	2078	A-2901289	VPusUfsucdAa(Tgn)cacugcUfgAfuggaasgsa	2433	UCUUCCAUCAGCAGUGAUUGAAG	2788
AD-1571192.1	A-1143248	cscsauc(Ahd)GfcAfGfUfgauugaaguaL96	2079	A-2901290	VPusAfscudTc(Agn)aucacuGfcUfgauggsasa	2434	UUCCAUCAGCAGUGAUUGAAGUA	2789
AD-1571193.1	A-1143252	asuscag(Chd)AfgUfGfAfuugaaguauaL96	2080	A-2901291	VPusAfsuadCu(Tgn)caaucaCfuGfcugausgsg	2435	CCAUCAGCAGUGAUUGAAGUAUC	2790
AD-1571194.1	A-1143260	gscsagu(Ghd)AfuUfGfAfaguaucuguaL96	2081	A-2901292	VPusAfscadGa(Tgn)acuucaAfuCfacugcsusg	2436	CAGCAGUGAUUGAAGUAUCUGUA	2791
AD-1571195.1	A-1143310	csususcc(Chd)UfuUfCfAfcugaagugaaL96	2082	A-2901293	VPusUfscadCu(Tgn)cagugaAfaGfggaagscsa	2437	UGCUUCCCUUUCACUGAAGUGAA	2792
AD-1571196.1	A-1143324	ususcac(Uhd)GfaAfGfUfgaauacaugaL96	2083	A-2901294	VPusCfsaudGu(Agn)uucacuUfcAfgugaasasg	2438	CUUUCACUGAAGUGAAUACAUGG	2793
AD-1571197.1	A-1143326	uscsacu(Ghd)AfaGfUfGfaauacauggaL96	2084	A-2901295	VPusCfscadTg(Tgn)auucacUfuCfagugasasa	2439	UUUCACUGAAGUGAAUACAUGGU	2794
AD-1571198	A-114333	ascsuga(Ahd)GfuGfAfAfuacauggua	2085	A-2901296	VPusUfsacdCa(Tgn)guauucAfcUfucag	2440	UCACUGAAGUGAAUACAUGGUA	2795

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	0	aL96			usgsa		G	
AD-1571199.1	A-1143496	csusacc(Ahd)CfuUfAfUfuucuaaaucaL96	2086	A-2901297	VPusGfsaudTu(Agn)gaaauaAfgUfgguagsusc	2441	GACUACCACUUAUUUCUAAAUCC	2796
AD-1571200.1	A-1143498	usascca(Chd)UfuAfUfUfucuaaauccaL96	2087	A-2901298	VPusGfsgadTu(Tgn)agaaauAfaGfugguasgsu	2442	ACUACCACUUAUUUCUAAAUCCU	2797
AD-1571201.1	A-1143502	cscsacu(Uhd)AfuUfUfCfuaaauccucaL96	2088	A-2901299	VPusGfsagdGa(Tgn)uuagaaAfuAfaguggsusa	2443	UACCACUUAUUUCUAAAUCCUCA	2798
AD-1571202.1	A-1143558	asgsuug(Uhd)UfaGfUfGfauuugcuauaL96	2089	A-2901300	VPusAfsuadGc(Agn)aaucacUfaAfcaacususc	2444	GAAGUUGUUAGUGAUUUGCUAUC	2799
AD-1571203.1	A-1143638	asusacu(Ghd)UfcUfAfAfgaauaaugaaL96	2090	A-2901301	VPusUfscadTu(Agn)uucuuaGfaCfaguauscsa	2445	UGAUACUGUCUAAGAAUAAUGAC	2800
AD-1571204.1	A-1143700	asusaug(Uhd)GfaGfCfAfugaaacuauaL96	2091	A-2901302	VPusAfsuadGu(Tgn)ucaugcUfcAfcauaususu	2446	AAAUAUGUGAGCAUGAAACUAUG	2801
AD-1571205.1	A-1143702	usasugu(Ghd)AfgCfAfUfgaaacuaugaL96	2092	A-2901303	VPusCfsaudAg(Tgn)uucaugCfuCfacauasusu	2447	AAUAUGUGAGCAUGAAACUAUGC	2802
AD-1571206.1	A-1143706	usgsuga(Ghd)CfaUfGfAfaacuaugcaaL96	2093	A-2901304	VPusUfsgcdAu(Agn)guuucaUfgCfucacasusa	2448	UAUGUGAGCAUGAAACUAUGCAC	2803

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1571207.1	A-1143728	asascua(Uhd)GfcAfCfCfuauaaauacaL96	2094	A-2901305	VPusGfsuadTu(Tgn)auagguGfcAfuagususc	2449	GAAACUAUGCACCUAUAAAUAC U	2804
AD-1571208.1	A-1143732	csusaug(Chd)AfcCfUfAfuaaauacuaaL96	2095	A-2901306	VPusUfsagdTa(Tgn)uuauagGfuGfcauagsusu	2450	AACUAUGCACCUAUAAAUACUA A	2805
AD-1571209.1	A-1143818	usgsuuu(Ghd)UfaUfAfUfaaaugggugaaL96	2096	A-2901307	VPusUfscadCc(Agn)uuuauaUfaCfaaacascsa	2451	UGUGUUUGUAUAUAAAUGGU GAG	2806
AD-1571210.1	A-1143904	cscscau(Chd)UfcAfCfUfuuaauaauaaL96	2097	A-2901308	VPusUfsaudTa(Tgn)uaaaguGfaGfaugggsasu	2452	AUCCCAUCUCACUUUAAUAAUA A	2807
AD-1571211.1	A-1144738	asusauu(Ahd)GfcAfCfAfuucaaggcuaL96	2098	A-2901309	VPusAfsgcdCu(Tgn)gaauguGfcUfaauausgsu	2453	ACAUAUUAGCACAUUCAAGGCU C	2808
AD-1571212.1	A-1145040	csusuua(Ahd)AfuGfUfUfgccaaauauaL96	2099	A-2901310	VPusAfsuadTu(Tgn)ggcaacAfuUfuaaagsgsa	2454	UCCUUUAAAUGUUGCCAAAUAU A	2809
AD-1571213.1	A-1145068	asasaua(Uhd)AfuGfAfAfuucuaggauaL96	2100	A-2901311	VPusAfsucdCu(Agn)gaauucAfuAfuauuusgsg	2455	CCAAAUAUAUGAAUUCUAGGAU U	2810
AD-1571214.1	A-1145152	uscsuuu(Chd)AfgGfGfAfagaucuauuaL96	2101	A-2901312	VPusAfsaudAg(Agn)ucuuccCfuGfaaagasgsa	2456	UCUCUUUCAGGGAAGAUCUAUU A	2811
AD-	A-	gsasaua(Uhd)UfcU	2102	A-	VPusCfsuadGc(Ag	2457	CAGAAUAUUCU	2812

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1571215.1	1145338	fAfGfacaugcuagaL96		2901313	n)ugucuaGfaAfuaucsusg		AGACAUGCUAGC	
AD-1571216.1	A-1145344	usasuuc(Uhd)AfgAfCfAfugcuagcagaL96	2103	A-2901314	VPusCfsugdCu(Agn)gcauguCfuAfgaauasusu	2458	AAUAUUCUAGACAUGCUAGCAGU	2813
AD-1571217.1	A-1145352	csusaga(Chd)AfuGfCfUfagcaguuuaaL96	2104	A-2901315	VPusUfsaadAc(Tgn)gcuagcAfuGfucuagsasa	2459	UUCUAGACAUGCUAGCAGUUUAU	2814
AD-1571218.1	A-1145366	usgscua(Ghd)CfaGfUfUfuauauguauaL96	2105	A-2901316	VPusAfsuadCa(Tgn)auaaacUfgCfuagcasusg	2460	CAUGCUAGCAGUUUAUAUGUAUU	2815
AD-1571219.1	A-1145368	gscsuag(Chd)AfgUfUfUfauauguauuaL96	2106	A-2901317	VPusAfsaudAc(Agn)uauaaaCfuGfcuagcsasu	2461	AUGCUAGCAGUUUAUAUGUAUUC	2816
AD-1571220.1	A-1145378	csasguu(Uhd)AfuAfUfGfuauucaugaaL96	2107	A-2901318	VPusUfscadTg(Agn)auacauAfuAfaacugscsu	2462	AGCAGUUUAUAUGUAUUCAUGAG	2817
AD-1571221.1	A-1145398	gsusauu(Chd)AfuGfAfGfuaaugugauaL96	2108	A-2901319	VPusAfsucdAc(Agn)uuacucAfuGfaauacsasu	2463	AUGUAUUCAUGAGUAAUGUGAUA	2818
AD-1571222.1	A-1145484	gsasaug(Ahd)GfuGfAfCfuauaaggauaL96	2109	A-2901320	VPusAfsucdCu(Tgn)auagucAfcUfcauucscsu	2464	AGGAAUGAGUGACUAUAAGGAUG	2819
AD-1571223	A-114549	gsasgug(Ahd)CfuAfUfAfaggaugguu	2110	A-2901321	VPusAfsacdCa(Tgn)ccuuauAfgUfcacuc	2465	AUGAGUGACUAUAAGGAUGGU	2820

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	2	aL96			sasu		UA	
AD-1571224.1	A-1145500	gsascua(Uhd)AfaGfGfAfugguuaccaaL96	2111	A-2901322	VPusUfsggdTa(Agn)ccauccUfuAfuagucsasc	2466	GUGACUAUAAGGAUGGUUACCAU	2821
AD-1571225.1	A-1145510	usasagg(Ahd)UfgGfUfUfaccauagaaaL96	2112	A-2901323	VPusUfsucdTa(Tgn)gguaacCfaUfccuuasusa	2467	UAUAAGGAUGGUUACCAUAGAAA	2822
AD-1571226.1	A-1145518	gsasugg(Uhd)UfaCfCfAfuagaaacuuaL96	2113	A-2901324	VPusAfsagdTu(Tgn)cuauggUfaAfccaucscsu	2468	AGGAUGGUUACCAUAGAAACUUC	2823
AD-1571227.1	A-1145520	asusggu(Uhd)AfcCfAfUfagaaacuucaL96	2114	A-2901325	VPusGfsaadGu(Tgn)ucuaugGfuAfaccauscsc	2469	GGAUGGUUACCAUAGAAACUUCC	2824
AD-1571228.1	A-1145526	gsusuac(Chd)AfuAfGfAfaacuuccuuaL96	2115	A-2901326	VPusAfsagdGa(Agn)guuucuAfuGfguaacscsa	2470	UGGUUACCAUAGAAACUUCCUUU	2825
AD-1571229.1	A-1145528	ususacc(Ahd)UfaGfAfAfacuuccuuuaL96	2116	A-2901327	VPusAfsaadGg(Agn)aguuucUfaUfgguaascsc	2471	GGUUACCAUAGAAACUUCCUUUU	2826
AD-1571230.1	A-1145572	csusacu(Ahd)CfaGfAfGfugcuaagcuaL96	2117	A-2901328	VPusAfsgcdTu(Agn)gcacucUfgUfaguagsusc	2472	GACUACUACAGAGUGCUAAGCUG	2827
AD-1571231.1	A-1145594	usgscua(Ahd)GfcUfGfCfaugugucauaL96	2118	A-2901329	VPusAfsugdAc(Agn)caugcaGfcUfuagcascsu	2473	AGUGCUAAGCUGCAUGUGUCAUC	2828

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1571232.1	A-1145610	usgscau(Ghd)UfgUfCfAfucuuacacuaL96	2119	A-2901330	VPusAfsgudGu(Agn)agaugaCfaCfaugcasgsc	2474	GCUGCAUGUGUCAUCUUACACUA	2829
AD-1571233.1	A-1145648	usasgag(Ahd)GfaAfAfUfgguaaguuuaL96	2120	A-2901331	VPusAfsaadCu(Tgn)accauuUfcUfcucuasgsu	2475	ACUAGAGAGAAAUGGUAAGUUUC	2830
AD-1571234.1	A-1145650	asgsaga(Ghd)AfaAfUfGfguaaguuucaL96	2121	A-2901332	VPusGfsaadAc(Tgn)uaccauUfuCfucucusasg	2476	CUAGAGAGAAAUGGUAAGUUUCU	2831
AD-1571235.1	A-1145742	ususgaa(Chd)AfgUfAfUfauuucaggaaL96	2122	A-2901333	VPusUfsccdTg(Agn)aauauaCfuGfuucaasusa	2477	UAUUGAACAGUAUAUUUCAGGAA	2832
AD-1571236.1	A-1145752	csasgua(Uhd)AfuUfUfCfaggaagguuaL96	2123	A-2901334	VPusAfsacdCu(Tgn)ccugaaAfuAfuacgsusu	2478	AACAGUAUAUUUCAGGAAGGUUA	2833
AD-1571237.1	A-1145972	gsgsaaa(Ghd)UfuGfUfGfaccaugaauaL96	2124	A-2901335	VPusAfsuudCa(Tgn)ggucacAfaCfuuuccsusa	2479	UAGGAAAGUUGUGACCAUGAAUU	2834
AD-1571238.1	A-1146022	asusuua(Uhd)GfuGfGfAfuacaaauucaL96	2125	A-2901336	VPusGfsaadTu(Tgn)guauccAfcAfuaaauscsc	2480	GGAUUUAUGUGGAUACAAAUUCU	2835
AD-1571239.1	A-1146028	usasugu(Ghd)GfaUfAfCfaaauucuccaL96	2126	A-2901337	VPusGfsgadGa(Agn)uuuguaUfcCfacauasasa	2481	UUUAUGUGGAUACAAAUUCUCCU	2836
AD-	A-	asasauu(Chd)UfcC	2127	A-	VPusAfsacdAc(Tgn	2482	ACAAAUUCUCC	2837

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1571240.1	1146050	fUfUfuaaaguguuaL96		2901338	)uuaaagGfaGfaauuusgsu		UUUAAAGUGUUU	
AD-1571241.1	A-1146054	asusucu(Chd)CfuUfUfAfaaguguuucaL96	2128	A-2901339	VPusGfsaadAc(Agn)cuuuaaAfgGfagaaususu	2483	AAAUUCUCCUUUAAAGUGUUUCU	2838
AD-1571242.1	A-1146062	uscscuu(Uhd)AfaAfGfUfguuucuuccaL96	2129	A-2901340	VPusGfsgadAg(Agn)aacacuUfuAfaaggasgsa	2484	UCUCCUUUAAAGUGUUUCUUCCC	2839
AD-1571243.1	A-1146066	csusuua(Ahd)AfgUfGfUfuucuucccuaL96	2130	A-2901341	VPusAfsggdGa(Agn)gaaacaCfuUfuaaagsgsa	2485	UCCUUUAAAGUGUUUCUUCCCU	2840
AD-1571244.1	A-1146068	ususuaa(Ahd)GfuGfUfUfucuucccuuaL96	2131	A-2901342	VPusAfsagdGg(Agn)agaaacAfcUfuuaaasgsg	2486	CCUUUAAAGUGUUUCUUCCCUUA	2841
AD-1571245.1	A-1146450	csusuac(Ahd)UfuCfUfCfccaaguuauaL96	2132	A-2901343	VPusAfsuadAc(Tgn)ugggagAfaUfguaagsusc	2487	GACUUACAUUCUCCCAAGUUAUU	2842
AD-1571246.1	A-1146460	asusucu(Chd)CfcAfAfGfuuauucagcaL96	2133	A-2901344	VPusGfscudGa(Agn)uaacuuGfgGfagaausgsu	2488	ACAUUCUCCCAAGUUAUUCAGCC	2843
AD-1571247.1	A-1146482	ususauu(Chd)AfgCfCfUfcauaugacuaL96	2134	A-2901345	VPusAfsgudCa(Tgn)augaggCfuGfaauaascsu	2489	AGUUAUUCAGCCUCAUAUGACUC	2844
AD-1571248	A-114663	asgsaac(Ahd)AfuCfUfAfauguguggua	2135	A-2901346	VPusAfsccdAc(Agn)cauuagAfuUfguu	2490	ACAGAACAAUCUAAUGUGUGG	2845

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	4	L96			cusgsu		UU	
AD-1571249.1	A-1146638	asascaa(Uhd)CfuAfAfUfgugugguuuaL96	2136	A-2901347	VPusAfsaadCc(Agn)cacauuAfgAfuuguuscsu	2491	AGAACAAUCUAAUGUGUGGUUUG	2846
AD-1571250.1	A-1146654	asasugu(Ghd)UfgGfUfUfugguauuccaL96	2137	A-2901348	VPusGfsgadAu(Agn)ccaaacCfaCfacausasg	2492	CUAAUGUGUGGUUUGGUAUUCCA	2847
AD-1571251.1	A-1146656	asusgug(Uhd)GfgUfUfUfgguauuccaaL96	2138	A-2901349	VPusUfsggdAa(Tgn)accaaaCfcAfcacaususa	2493	UAAUGUGUGGUUUGGUAUUCCAA	2848
AD-1571252.1	A-1146660	gsusgug(Ghd)UfuUfGfGfuauuccaagaL96	2139	A-2901350	VPusCfsuudGg(Agn)auaccaAfaCfcacacsasu	2494	AUGUGUGGUUUGGUAUUCCAAGU	2849
AD-1571253.1	A-1142114	usgsgcc(Ahd)UfuCfGfAfcgacaguguaL96	2140	A-2901351	VPusAfscadCu(G2p)ucgucgAfaUfggccascsu	2495	AGUGGCCAUUCGACGACAGUGUG	2850
AD-1571254.1	A-1142132	gsascga(Chd)AfgUfGfUfgguguaaagaL96	2141	A-2901352	VPusCfsuudTa(C2p)accacaCfuGfucgucsgsa	2496	UCGACGACAGUGUGGUGUAAAGG	2851
AD-1571255.1	A-1142192	gscscau(Ghd)GfaUfGfUfauucaugaaaL96	2142	A-2901353	VPusUfsucdAu(G2p)aauacaUfcCfauggcsusa	2497	UAGCCAUGGAUGUAUUCAUGAAA	2852
AD-1571256.1	A-1142198	asusgga(Uhd)GfuAfUfUfcaugaaaggaL96	2143	A-2901354	VPusCfscudTu(C2p)augaauAfcAfuccausgsg	2498	CCAUGGAUGUAUUCAUGAAAGGA	2853

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1571257.1	A-1142400	asgsggu(Ghd)UfuCfUfCfuauguaggcaL96	2144	A-2901355	VPusGfsccdTa(C2p)auagagAfaCfacccuscsu	2499	AGAGGGUGUUCUCUAUGUAGGCU	2854
AD-1571258.1	A-1142546	csasaag(Ahd)GfcAfAfGfugacaaaugaL96	2145	A-2901356	VPusCfsaudTu(G2p)ucacuuGfcUfcuuugsgsu	2500	ACCAAAGAGCAAGUGACAAAUGU	2855
AD-1571259.1	A-1142556	asgscaa(Ghd)UfgAfCfAfaauguuggaaL96	2146	A-2901357	VPusUfsccdAa(C2p)auuuguCfaCfuugcuscsu	2501	AGAGCAAGUGACAAAUGUUGGAG	2856
AD-1571260.1	A-1142876	ascsaau(Ghd)AfgGfCfUfuaugaaaugaL96	2147	A-2901358	VPusCfsaudTu(C2p)auaagcCfuCfauuguscsa	2502	UGACAAUGAGGCUUAUGAAAUGC	2857
AD-1571261.1	A-1143032	csasguu(Uhd)CfuUfGfAfgaucugcugaL96	2148	A-2901359	VPusCfsagdCa(G2p)aucucaAfgAfaacugsgsg	2503	CCCAGUUUCUUGAGAUCUGCUGA	2858
AD-1571262.1	A-1143102	usgsuac(Ahd)AfgUfGfCfucaguuccaaL96	2149	A-2901360	VPusUfsggdAa(C2p)ugagcaCfuUfguacasgsg	2504	CCUGUACAAGUGCUCAGUUCCAA	2859
AD-1571263.1	A-1143110	csasagu(Ghd)CfuCfAfGfuuccaauguaL96	2150	A-2901361	VPusAfscadTu(G2p)gaacugAfgCfacuugsusa	2505	UACAAGUGCUCAGUUCCAAUGUG	2860
AD-1571264.1	A-1143160	gsuscau(Ghd)AfcAfUfUfucucaaaguaL96	2151	A-2901362	VPusAfscudTu(G2p)agaaauGfuCfaugacsusg	2506	CAGUCAUGACAUUUCUCAAAGUU	2861
AD-	A-	uscsgaa(Ghd)UfcU	2152	A-	VPusCfsugdCu(G2	2507	UCUCGAAGUCU	2862

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1571265.1	1143228	fUfCfcaucagcagaL96		2901363	p)auggaaGfaCfuucgasgsa		UCCAUCAGCAGU	
AD-1571266.1	A-1143256	csasgca(Ghd)UfgAfUfUfgaaguaucuaL96	2153	A-2901364	VPusAfsgadTa(C2p)uucaauCfaCfugcugsasu	2508	AUCAGCAGUGAUUGAAGUAUCUG	2863
AD-1571267.1	A-1143308	gscsuuc(Chd)CfuUfUfCfacugaagugaL96	2154	A-2901365	VPusCfsacdTu(C2p)agugaaAfgGfgaagcsasc	2509	GUGCUUCCCUUUCACUGAAGUGA	2864
AD-1571268.1	A-1143328	csascug(Ahd)AfgUfGfAfauacaugguaL96	2155	A-2901366	VPusAfsccdAu(G2p)uauucaCfuUfcagugsasa	2510	UUCACUGAAGUGAAUACAUGGUA	2865
AD-1571269.1	A-1143334	usgsaag(Uhd)GfaAfUfAfcaugguagcaL96	2156	A-2901367	VPusGfscudAc(C2p)auguauUfcAfcuucasgsu	2511	ACUGAAGUGAAUACAUGGUAGCA	2866
AD-1571270.1	A-1143480	csusaag(Uhd)GfaCfUfAfccacuuauuaL96	2157	A-2901368	VPusAfsaudAa(G2p)ugguagUfcAfcuuagsgsu	2512	ACCUAAGUGACUACCACUUAUUU	2867
AD-1571271.1	A-1143494	ascsuac(Chd)AfcUfUfAfuuucuaaauaL96	2158	A-2901369	VPusAfsuudTa(G2p)aaauaaGfuGfguaguscsa	2513	UGACUACCACUUAUUUCUAAAUC	2868
AD-1571272.1	A-1143704	asusgug(Ahd)GfcAfUfGfaaacuaugcaL96	2159	A-2901370	VPusGfscadTa(G2p)uuucauGfcUfcacausasu	2514	AUAUGUGAGCAUGAAACUAUGCA	2869
AD-1571273	A-114418	ascsacu(Ghd)CfcAfGfAfaguguguuua	2160	A-2901371	VPusAfsaadCa(C2p)acuucuGfgCfagug	2515	CAACACUGCCAGAAGUGUGUU	2870

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
.1	4	L96			ususg		UU	
AD-1571274.1	A-1145066	csasaau(Ahd)UfaUfGfAfauucuaggaaL96	2161	A-2901372	VPusUfsccdTa(G2p)aauucaUfaUfauuugsgsc	2516	GCCAAAUAUAUGAAUUCUAGGAU	2871
AD-1571275.1	A-1145282	gsuscac(Uhd)AfgUfAfGfaaaguauaaaL96	2162	A-2901373	VPusUfsuadTa(C2p)uuucuaCfuAfgugacsusu	2517	AAGUCACUAGUAGAAAGUAUAAU	2872
AD-1571276.1	A-1145324	csasaga(Chd)AfgAfAfUfauucuagacaL96	2163	A-2901374	VPusGfsucdTa(G2p)aauauuCfuGfucugsasa	2518	UUCAAGACAGAAUAUUCUAGACA	2873
AD-1571277.1	A-1145370	csusagc(Ahd)GfuUfUfAfuauguauucaL96	2164	A-2901375	VPusGfsaadTa(C2p)auauaaAfcUfgcuagscsa	2519	UGCUAGCAGUUUAUAUGUAUUCA	2874
AD-1571278.1	A-1145498	usgsacu(Ahd)UfaAfGfGfaugguuaccaL96	2165	A-2901376	VPusGfsgudAa(C2p)cauccuUfaUfagucascsu	2520	AGUGACUAUAAGGAUGGUUACCA	2875
AD-1571279.1	A-1145524	gsgsuua(Chd)CfaUfAfGfaaacuuccuaL96	2166	A-2901377	VPusAfsggdAa(G2p)uuucuaUfgGfuaaccsasu	2521	AUGGUUACCAUAGAAACUUCCUU	2876
AD-1571280.1	A-1145600	usasagc(Uhd)GfcAfUfGfugucaucuuaL96	2167	A-2901378	VPusAfsagdAu(G2p)acacauGfcAfgcuuasgsc	2522	GCUAAGCUGCAUGUGUCAUCUUA	2877
AD-1571281.1	A-1145606	gscsugc(Ahd)UfgUfGfUfcaucuuacaaL96	2168	A-2901379	VPusUfsgudAa(G2p)augacaCfaUfgcagcsusu	2523	AAGCUGCAUGUGUCAUCUUACAC	2878

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
AD-1571282.1	A-1145750	ascsagu(Ahd)UfaUfUfUfcaggaaggua L96	2169	A-2901380	VPusAfsccdTu(C2p)cugaaaUfaUfacugusc	2524	GAACAGUAUAUUUCAGGAAGGU	2879
AD-1571283.1	A-1145828	uscsuac(Chd)UfaAfAfGfcagcauauuaL96	2170	A-2901381	VPusAfsaudAu(G2p)cugcuuUfaGfguagasusu	2525	AAUCUACCUAAAGCAGCAUAUUU	2880
AD-1571284.1	A-1146032	usgsugg(Ahd)UfaCfAfAfauucuccuuaL96	2171	A-2901382	VPusAfsagdGa(G2p)aauuugUfaUfccacasusa	2526	UAUGUGGAUACAAAUUCUCCUUU	2881
AD-1571285.1	A-1146038	gsgsaua(Chd)AfaAfUfUfcuccuuuaaaL96	2172	A-2901383	VPusUfsuadAa(G2p)gagaauUfuGfuauccsasc	2527	GUGGAUACAAAUUCUCCUUUAAA	2882
AD-1571286.1	A-1146052	asasuuc(Uhd)CfcUfUfUfaaaguguuuaL96	2173	A-2901384	VPusAfsaadCa(C2p)uuuaaaGfgAfgaauususg	2528	CAAAUUCUCCUUUAAAGUGUUUC	2883
AD-1571287.1	A-1146056	ususcuc(Chd)UfuUfAfAfaguguuucuaL96	2174	A-2901385	VPusAfsgadAa(C2p)acuuuaAfaGfgagaasusu	2529	AAUUCUCCUUUAAAGUGUUUCU	2884
AD-1571289.1	A-1146074	asasagu(Ghd)UfuUfCfUfucccuuaauaL96	2175	A-2901387	VPusAfsuudAa(G2p)ggaagaAfaCfacuuusasa	2530	UUAAAGUGUUUCUUCCCUUAAUA	2885
AD-1571290.1	A-1146584	usgscac(Uhd)UfuGfGfCfacacaauugaL96	2176	A-2901388	VPusCfsaadTu(G2p)ugugccAfaAfgugcascsu	2531	AGUGCACUUUGGCACACAAUUGG	2886
AD-	A-	gsasaca(Ahd)UfcU	2177	A-	VPusAfsacdCa(C2p	2532	CAGAACAAUCU	2887

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	SEQ ID NO:	Целевая последовательность мРНК	SEQ ID NO:
1571291.1	1146636	fAfAfugugugguuaL96		2901389	)acauuaGfaUfuguucsusg		AAUGUGUGGUUU	
AD-1571292.1	A-1146650	csusaau(Ghd)UfgUfGfGfuuugguauuaL96	2178	A-2901390	VPusAfsaudAc(C2p)aaaccaCfaCfauuagsasu	2533	AUCUAAUGUGUGGUUUGGUAUUC	2888
AD-1571293.1	A-1146652	usasaug(Uhd)GfuGfGfUfuugguauucaL96	2179	A-2901391	VPusGfsaadTa(C2p)caaaccAfcAfcauuasgsa	2534	UCUAAUGUGUGGUUUGGUAUUCC	2889

Таблица 13. Дополнительные немодифицированные дуплексные последовательности, нацеливающиеся на SNCA.

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1548843.1	A-2860862	GACGACAGUGUGGUGUAAAGA	2890	193-213	A-2860863	UCUUTACACCACACUGUCGUCGA	3245	191-213
AD-1548844.1	A-2860864	ACGACAGUGUGGUGUAAAGGA	2891	194-214	A-2860865	UCCUTUACACCACACUGUCGU	3246	192-214

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						CG		
AD-1548845.1	A-2860866	CGACAGUGUGGUGUAAAGGAA	2892	195-215	A-2860867	UTCCTUTACACCACACUGUCGUC	3247	193-215
AD-1548851.1	A-2860878	UGUGGUGUAAAGGAAUUCAUA	2893	201-221	A-2860879	UAUGAATUCCUTUACACCACACU	3248	199-221
AD-1548854.1	A-2860884	GGUGUAAAGGAAUUCAUUAGA	2894	204-224	A-2860885	UCUAAUGAAUUCCUUUACACCAC	3249	202-224
AD-1548869.1	A-2860914	AUUAGCCAUGGAUGUAUUCAA	2895	219-239	A-2860915	UTGAAUACAUCCAUGGCUAAUGA	3250	217-239
AD-1548870.1	A-2860916	UUAGCCAUGGAUGUAUUCAUA	2896	220-240	A-2860917	UAUGAATACAUCCAUGGCUAAUG	3251	218-240
AD-1548876.1	A-2860928	AUGGAUGUAUUCAUGAAAGGA	2897	226-246	A-2860929	UCCUTUCAUGAAUACAUCCAUGG	3252	224-246
AD-1548884.1	A-2860944	AUUCAUGAAAGGACUUUCAAA	2898	234-254	A-2860945	UTUGAAAGUCCTUUCAUGAAUAC	3253	232-254
AD-1548886.1	A-2860948	UCAUGAAAGGACUUUCAAAGA	2899	236-256	A-2860949	UCUUTGAAAGUCCUUUCAUGAAU	3254	234-256

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1548887.1	A-2860950	CAUGAAAGGACUUUCAAAGGA	2900	237-257	A-2860951	UCCUTUGAAAGTCCUUUCAUGAA	3255	235-257
AD-1548888.1	A-2860952	AUGAAAGGACUUUCAAAGGCA	2901	238-258	A-2860953	UGCCTUTGAAAGUCCUUUCAUGA	3256	236-258
AD-1548975.1	A-2861126	AGAGGGUGUUCUCUAUGUAGA	2902	327-347	A-2861127	UCUACATAGAGAACACCCUCUUU	3257	325-347
AD-1548976.1	A-2861128	GAGGGUGUUCUCUAUGUAGGA	2903	328-348	A-2861129	UCCUACAUAGAGAACACCCUCUU	3258	326-348
AD-1548978.1	A-2861132	GGGUGUUCUCUAUGUAGGCUA	2904	330-350	A-2861133	UAGCCUACAUAGAGAACACCCUC	3259	328-350
AD-1549037.1	A-2861250	UGGCUGAGAAGACCAAAGAGA	2905	389-409	A-2861251	UCUCTUTGGUCTUCUCAGCCACU	3260	387-409
AD-1549038.1	A-2861252	GGCUGAGAAGACCAAAGAGCA	2906	390-410	A-2861253	UGCUCUTUGGUCUUCUCAGCCAC	3261	388-410
AD-1549044.1	A-2861264	GAAGACCAAAGAGCAAGUGAA	2907	396-416	A-2861265	UTCACUTGCUCTUUGGUCUUCUC	3262	394-416
AD-	A-	AAGAGCAAGUG	2908	404-424	A-	UAACAUTUGU	326	402-424

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмысловогого олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1549052.1	2861280	ACAAAUGUUA			2861281	CACUUGCUCUUUG	3	
AD-1549053.1	A-2861282	AGAGCAAGUGACAAAUGUUGA	2909	405-425	A-2861283	UCAACATUUGUCACUUGCUCUUU	3264	403-425
AD-1549054.1	A-2861284	GAGCAAGUGACAAAUGUUGGA	2910	406-426	A-2861285	UCCAACAUUUGTCACUUGCUCUU	3265	404-426
AD-1549055.1	A-2861286	AGCAAGUGACAAAUGUUGGAA	2911	407-427	A-2861287	UTCCAACAUUUGUCACUUGCUCU	3266	405-427
AD-1549210.1	A-2861596	UCCUGACAAUGAGGCUUAUGA	2912	582-602	A-2861597	UCAUAAGCCUCAUUGUCAGGAUC	3267	580-602
AD-1549211.1	A-2861598	CCUGACAAUGAGGCUUAUGAA	2913	583-603	A-2861599	UTCATAAGCCUCAUUGUCAGGAU	3268	581-603
AD-1549212.1	A-2861600	CUGACAAUGAGGCUUAUGAAA	2914	584-604	A-2861601	UTUCAUAAGCCTCAUUGUCAGGA	3269	582-604
AD-1549216.1	A-2861608	CAAUGAGGCUUAUGAAAUGCA	2915	588-608	A-2861609	UGCATUTCAUAAGCCUCAUUGUC	3270	586-608
AD-1549217.1	A-2861610	AAUGAGGCUUAUGAAAUGCCA	2916	589-609	A-2861611	UGGCAUTUCAUAAGCCUCAU	3271	587-609

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						UGU		
AD-1549222.1	A-2861620	GGCUUAUGAAAUGCCUUCUGA	2917	594-614	A-2861621	UCAGAAGGCAUTUCAUAAGCCUC	3272	592-614
AD-1549224.1	A-2861624	CUUAUGAAAUGCCUUCUGAGA	2918	596-616	A-2861625	UCUCAGAAGGCAUUUCAUAAGCC	3273	594-616
AD-1549225.1	A-2861626	UUAUGAAAUGCCUUCUGAGGA	2919	597-617	A-2861627	UCCUCAGAAGGCAUUUCAUAAGC	3274	595-617
AD-1549245.1	A-2861666	AAGGGUAUCAAGACUACGAAA	2920	617-637	A-2861667	UTUCGUAGUCUTGAUACCCUUCC	3275	615-637
AD-1549246.1	A-2861668	AGGGUAUCAAGACUACGAACA	2921	618-638	A-2861669	UGUUCGTAGUCTUGAUACCCUUC	3276	616-638
AD-1549249.1	A-2861674	GUAUCAAGACUACGAACCUGA	2922	621-641	A-2861675	UCAGGUTCGUAGUCUUGAUACCC	3277	619-641
AD-1549264.1	A-2861704	ACCUGAAGCCUAAGAAAUAUA	2923	636-656	A-2861705	UAUATUTCUUAGGCUUCAGGUUC	3278	634-656
AD-1549265.1	A-2861706	CCUGAAGCCUAAGAAAUAUCA	2924	637-657	A-2861707	UGAUAUTUCUUAGGCUUCAGGUU	3279	635-657

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1549266.1	A-2861708	CUGAAGCCUAAGAAAUAUCUA	2925	638-658	A-2861709	UAGATATUUCUTAGGCUUCAGGU	3280	636-658
AD-1549267.1	A-2861710	UGAAGCCUAAGAAAUAUCUUA	2926	639-659	A-2861711	UAAGAUAUUUCTUAGGCUUCAGG	3281	637-659
AD-1549268.1	A-2861712	GAAGCCUAAGAAAUAUCUUUA	2927	640-660	A-2861713	UAAAGATAUUUCUUAGGCUUCAG	3282	638-660
AD-1549269.1	A-2861714	AAGCCUAAGAAAUAUCUUUGA	2928	641-661	A-2861715	UCAAAGAUAUUTCUUAGGCUUCA	3283	639-661
AD-1549270.1	A-2861716	AGCCUAAGAAAUAUCUUUGCA	2929	642-662	A-2861717	UGCAAAGAUAUTUCUUAGGCUUC	3284	640-662
AD-1549271.1	A-2861718	GCCUAAGAAAUAUCUUUGCUA	2930	643-663	A-2861719	UAGCAAAGAUATUUCUUAGGCUU	3285	641-663
AD-1549272.1	A-2861720	CCUAAGAAAUAUCUUUGCUCA	2931	644-664	A-2861721	UGAGCAAAGAUAUUUCUUAGGCU	3286	642-664
AD-1549280.1	A-2861736	AUAUCUUUGCUCCCAGUUUCA	2932	652-672	A-2861737	UGAAACTGGGAGCAAAGAUAUUU	3287	650-672
AD-	A-	UAUCUUUGCUCC	2933	653-673	A-	UAGAAACUGG	328	651-673

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1549281.1	2861738	CAGUUUCUA			2861739	GAGCAAAGAUAUU	8	
AD-1549282.1	A-2861740	AUCUUUGCUCCCAGUUUCUUA	2934	654-674	A-2861741	UAAGAAACUGGGAGCAAAGAUAU	3289	652-674
AD-1549283.1	A-2861742	UCUUUGCUCCCAGUUUCUUGA	2935	655-675	A-2861743	UCAAGAAACUGGGAGCAAAGAUA	3290	653-675
AD-1549284.1	A-2861744	CUUUGCUCCCAGUUUCUUGAA	2936	656-676	A-2861745	UTCAAGAAACUGGGAGCAAAGAU	3291	654-676
AD-1549285.1	A-2861746	UUUGCUCCCAGUUUCUUGAGA	2937	657-677	A-2861747	UCUCAAGAAACTGGGAGCAAAGA	3292	655-677
AD-1549290.1	A-2861756	UCCCAGUUUCUUGAGAUCUGA	2938	662-682	A-2861757	UCAGAUCUCAAGAAACUGGGAGC	3293	660-682
AD-1549293.1	A-2861762	CAGUUUCUUGAGAUCUGCUGA	2939	665-685	A-2861763	UCAGCAGAUCUCAAGAAACUGGG	3294	663-685
AD-1549333.1	A-2861842	AAGUGCUCAGUUCCAAUGUGA	2940	705-725	A-2861843	UCACAUTGGAACUGAGCACUUGU	3295	703-725
AD-1549334.1	A-2861844	AGUGCUCAGUUCCAAUGUGCA	2941	706-726	A-2861845	UGCACATUGGAACUGAGCAC	3296	704-726

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						UUG		
AD-1549351.1	A-2861878	UGCCCAGUCAUGACAUUUCUA	2942	723-743	A-2861879	UAGAAATGUCATGACUGGGCACA	3297	721-743
AD-1549352.1	A-2861880	GCCCAGUCAUGACAUUUCUCA	2943	724-744	A-2861881	UGAGAAAUGUCAUGACUGGGCAC	3298	722-744
AD-1549353.1	A-2861882	CCCAGUCAUGACAUUUCUCAA	2944	725-745	A-2861883	UTGAGAAAUGUCAUGACUGGGCA	3299	723-745
AD-1549354.1	A-2861884	CCAGUCAUGACAUUUCUCAAA	2945	726-746	A-2861885	UTUGAGAAAUGTCAUGACUGGGC	3300	724-746
AD-1549357.1	A-2861890	GUCAUGACAUUUCUCAAAGUA	2946	729-749	A-2861891	UACUTUGAGAAAUGUCAUGACUG	3301	727-749
AD-1549359.1	A-2861894	CAUGACAUUUCUCAAAGUUUA	2947	731-751	A-2861895	UAAACUTUGAGAAAUGUCAUGAC	3302	729-751
AD-1549391.1	A-2861958	UCGAAGUCUUCCAUCAGCAGA	2948	763-783	A-2861959	UCUGCUGAUGGAAGACUUCGAGA	3303	761-783
AD-1549397.1	A-2861970	UCUUCCAUCAGCAGUGAUUGA	2949	769-789	A-2861971	UCAATCACUGCTGAUGGAAGACU	3304	767-789

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1549400.1	A-2861976	UCCAUCAGCAGUGAUUGAAGA	2950	772-792	A-2861977	UCUUCAAUCACTGCUGAUGGAAG	3305	770-792
AD-1549401.1	A-2861978	CCAUCAGCAGUGAUUGAAGUA	2951	773-793	A-2861979	UACUTCAAUCACUGCUGAUGGAA	3306	771-793
AD-1549403.1	A-2861982	AUCAGCAGUGAUUGAAGUAUA	2952	775-795	A-2861983	UAUACUTCAAUCACUGCUGAUGG	3307	773-795
AD-1549406.1	A-2861988	AGCAGUGAUUGAAGUAUCUGA	2953	778-798	A-2861989	UCAGAUACUUCAAUCACUGCUGA	3308	776-798
AD-1549407.1	A-2861990	GCAGUGAUUGAAGUAUCUGUA	2954	779-799	A-2861991	UACAGATACUUCAAUCACUGCUG	3309	777-799
AD-1549412.1	A-2862000	GAUUGAAGUAUCUGUACCUGA	2955	784-804	A-2862001	UCAGGUACAGATACUUCAAUCAC	3310	782-804
AD-1549425.1	A-2862026	UUCGGUGCUUCCCUUUCACUA	2956	818-838	A-2862027	UAGUGAAAGGGAAGCACCGAAAU	3311	816-838
AD-1549426.1	A-2862028	UCGGUGCUUCCCUUUCACUGA	2957	819-839	A-2862029	UCAGTGAAAGGGAAGCACCGAAA	3312	817-839
AD-	A-	CUUCCCUUUCAC	2958	825-845	A-	UTCACUTCAGU	331	823-845

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1549432.1	2862040	UGAAGUGAA			2862041	GAAAGGGAAGCA	3	
AD-1549438.1	A-2862052	UUUCACUGAAGUGAAUACAUA	2959	831-851	A-2862053	UAUGTATUCACTUCAGUGAAAGG	3314	829-851
AD-1549439.1	A-2862054	UUCACUGAAGUGAAUACAUGA	2960	832-852	A-2862055	UCAUGUAUUCACUUCAGUGAAAG	3315	830-852
AD-1549441.1	A-2862058	CACUGAAGUGAAUACAUGGUA	2961	834-854	A-2862059	UACCAUGUAUUCACUUCAGUGAA	3316	832-854
AD-1549442.1	A-2862060	ACUGAAGUGAAUACAUGGUAA	2962	835-855	A-2862061	UTACCATGUAUTCACUUCAGUGA	3317	833-855
AD-1549443.1	A-2862062	CUGAAGUGAAUACAUGGUAGA	2963	836-856	A-2862063	UCUACCAUGUATUCACUUCAGUG	3318	834-856
AD-1549517.1	A-2862210	CUAAGUGACUACCACUUAUUA	2964	921-941	A-2862211	UAAUAAGUGGUAGUCACUUAGGU	3319	919-941
AD-1549518.1	A-2862212	UAAGUGACUACCACUUAUUUA	2965	922-942	A-2862213	UAAATAAGUGGTAGUCACUUAGG	3320	920-942
AD-1549519.1	A-2862214	AAGUGACUACCACUUAUUUCA	2966	923-943	A-2862215	UGAAAUAAGUGGUAGUCACU	3321	921-943

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						UAG		
AD-1549520.1	A-2862216	AGUGACUACCACUUAUUUCUA	2967	924-944	A-2862217	UAGAAATAAGUGGUAGUCACUUA	3322	922-944
AD-1549521.1	A-2862218	GUGACUACCACUUAUUUCUAA	2968	925-945	A-2862219	UTAGAAAUAAGTGGUAGUCACUU	3323	923-945
AD-1549522.1	A-2862220	UGACUACCACUUAUUUCUAAA	2969	926-946	A-2862221	UTUAGAAAUAAGUGGUAGUCACU	3324	924-946
AD-1549524.1	A-2862224	ACUACCACUUAUUUCUAAAUA	2970	928-948	A-2862225	UAUUTAGAAAUAAGUGGUAGUCA	3325	926-948
AD-1549525.1	A-2862226	CUACCACUUAUUUCUAAAUCA	2971	929-949	A-2862227	UGAUTUAGAAATAAGUGGUAGUC	3326	927-949
AD-1549527.1	A-2862230	ACCACUUAUUUCUAAAUCCUA	2972	931-951	A-2862231	UAGGAUTUAGAAAUAAGUGGUAG	3327	929-951
AD-1549541.1	A-2862258	UUGCUGUUGUUCAGAAGUUGA	2973	964-984	A-2862259	UCAACUTCUGAACAACAGCAACA	3328	962-984
AD-1549542.1	A-2862260	UGCUGUUGUUCAGAAGUUGUA	2974	965-985	A-2862261	UACAACTUCUGAACAACAGCAAC	3329	963-985

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1549543.1	A-2862262	GCUGUUGUUCAGAAGUUGUUA	2975	966-986	A-2862263	UAACAACUUCUGAACAACAGCAA	3330	964-986
AD-1549544.1	A-2862264	CUGUUGUUCAGAAGUUGUUAA	2976	967-987	A-2862265	UTAACAACUUCTGAACAACAGCA	3331	965-987
AD-1549545.1	A-2862266	UGUUGUUCAGAAGUUGUUAGA	2977	968-988	A-2862267	UCUAACAACUUCUGAACAACAGC	3332	966-988
AD-1549546.1	A-2862268	GUUGUUCAGAAGUUGUUAGUA	2978	969-989	A-2862269	UACUAACAACUTCUGAACAACAG	3333	967-989
AD-1549547.1	A-2862270	UUGUUCAGAAGUUGUUAGUGA	2979	970-990	A-2862271	UCACTAACAACTCUCUGAACAACA	3334	968-990
AD-1549548.1	A-2862272	UGUUCAGAAGUUGUUAGUGAA	2980	971-991	A-2862273	UTCACUAACAACUUCUGAACAAC	3335	969-991
AD-1549552.1	A-2862280	CAGAAGUUGUUAGUGAUUUGA	2981	975-995	A-2862281	UCAAAUCACUAACAACUUCUGAA	3336	973-995
AD-1549554.1	A-2862284	GAAGUUGUUAGUGAUUUGCUA	2982	977-997	A-2862285	UAGCAAAUCACTAACAACUUCUG	3337	975-997
AD-	A-	AAGUUGUUAGU	2983	978-998	A-	UTAGCAAAUC	333	976-998

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1549555.1	2862286	GAUUUGCUAA			2862287	ACUAACAACUUCU	8	
AD-1549556.1	A-2862288	AGUUGUUAGUGAUUUGCUAUA	2984	979-999	A-2862289	UAUAGCAAAUCACUAACAACUUC	3339	977-999
AD-1549595.1	A-2862366	GAUACUGUCUAAGAAUAAUGA	2985	1032-1052	A-2862367	UCAUTATUCUUAGACAGUAUCAU	3340	1030-1052
AD-1549596.1	A-2862368	AUACUGUCUAAGAAUAAUGAA	2986	1033-1053	A-2862369	UTCATUAUUCUTAGACAGUAUCA	3341	1031-1053
AD-1549615.1	A-2862406	ACGUAUUGUGAAAUUUGUUAA	2987	1052-1072	A-2862407	UTAACAAAUUUCACAAUACGUCA	3342	1050-1072
AD-1549628.1	A-2862432	UAUGUGAGCAUGAAACUAUGA	2988	1092-1112	A-2862433	UCAUAGTUUCATGCUCACAUAUU	3343	1090-1112
AD-1549630.1	A-2862436	UGUGAGCAUGAAACUAUGCAA	2989	1094-1114	A-2862437	UTGCAUAGUUUCAUGCUCACAUA	3344	1092-1114
AD-1549639.1	A-2862454	GAAACUAUGCACCUAUAAAUA	2990	1103-1123	A-2862455	UAUUTATAGGUGCAUAGUUUCAU	3345	1101-1123
AD-1549640.1	A-2862456	AAACUAUGCACCUAUAAAUAA	2991	1104-1124	A-2862457	UTAUTUAUAGGTGCAUAGUU	3346	1102-1124

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						UCA		
AD-1549641.1	A-2862458	AACUAUGCACCUAUAAAUACA	2992	1105-1125	A-2862459	UGUATUTAUAGGUGCAUAGUUUC	3347	1103-1125
AD-1549642.1	A-2862460	ACUAUGCACCUAUAAAUACUA	2993	1106-1126	A-2862461	UAGUAUTUAUAGGUGCAUAGUUU	3348	1104-1126
AD-1549643.1	A-2862462	CUAUGCACCUAUAAAUACUAA	2994	1107-1127	A-2862463	UTAGTATUUAUAGGUGCAUAGUU	3349	1105-1127
AD-1549682.1	A-2862540	CUUGUGUUUGUAUAUAAAUGA	2995	1165-1185	A-2862541	UCAUTUAUAUACAAACACAAGUG	3350	1163-1185
AD-1549683.1	A-2862542	UUGUGUUUGUAUAUAAAUGGA	2996	1166-1186	A-2862543	UCCATUTAUAUACAAACACAAGU	3351	1164-1186
AD-1549684.1	A-2862544	UGUGUUUGUAUAUAAAUGGUA	2997	1167-1187	A-2862545	UACCAUTUAUATACAAACACAAG	3352	1165-1187
AD-1549685.1	A-2862546	GUGUUUGUAUAUAAAUGGUGA	2998	1168-1188	A-2862547	UCACCATUUAUAUACAAACACAA	3353	1166-1188
AD-1549686.1	A-2862548	UGUUUGUAUAUAAAUGGUGAA	2999	1169-1189	A-2862549	UTCACCAUUUATAUACAAACACA	3354	1167-1189

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1549726.1	A-2862628	UAUCCCAUCUCACUUUAAUAA	3000	1233-1253	A-2862629	UTAUTAAAGUGAGAUGGGAUAAA	3355	1231-1253
AD-1549727.1	A-2862630	AUCCCAUCUCACUUUAAUAAA	3001	1234-1254	A-2862631	UTUATUAAAGUGAGAUGGGAUAA	3356	1232-1254
AD-1549728.1	A-2862632	UCCCAUCUCACUUUAAUAAUA	3002	1235-1255	A-2862633	UAUUAUTAAAGTGAGAUGGGAUA	3357	1233-1255
AD-1549729.1	A-2862634	CCCAUCUCACUUUAAUAAUAA	3003	1236-1256	A-2862635	UTAUTATUAAAGUGAGAUGGGAU	3358	1234-1256
AD-1550292.1	A-2863760	GCACAUAUUAGCACAUUCAAA	3004	1816-1836	A-2863761	UTUGAATGUGCTAAUAUGUGCUA	3359	1814-1836
AD-1550346.1	A-2863868	AUAUUAGCACAUUCAAGGCUA	3005	1820-1840	A-2863869	UAGCCUTGAAUGUGCUAAUAUGU	3360	1818-1840
AD-1550458.1	A-2864092	UACAGGAAAUGCCUUUAAACA	3006	1957-1977	A-2864093	UGUUTAAAGGCAUUUCCUGUAAA	3361	1955-1977
AD-1550459.1	A-2864094	ACAGGAAAUGCCUUUAAACAA	3007	1958-1978	A-2864095	UTGUTUAAAGGCAUUUCCUGUAA	3362	1956-1978
AD-	A-	CUUUAAAUGUU	3008	2046-2066	A-	UAUATUTGGC	336	2044-2066

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1550647.1	2864470	GCCAAAUAUA			2864471	AACAUUUAAAGGA	3	
AD-1550648.1	A-2864472	UUUAAAUGUUGCCAAAUAUAA	3009	2047-2067	A-2864473	UTAUAUTUGGCAACAUUUAAAGG	3364	2045-2067
AD-1550656.1	A-2864488	UUGCCAAAUAUAUGAAUUCUA	3010	2055-2075	A-2864489	UAGAAUTCAUATAUUUGGCAACA	3365	2053-2075
AD-1550657.1	A-2864490	UGCCAAAUAUAUGAAUUCUAA	3011	2056-2076	A-2864491	UTAGAATUCAUAUAUUUGGCAAC	3366	2054-2076
AD-1550658.1	A-2864492	GCCAAAUAUAUGAAUUCUAGA	3012	2057-2077	A-2864493	UCUAGAAUUCATAUAUUUGGCAA	3367	2055-2077
AD-1550659.1	A-2864494	CCAAAUAUAUGAAUUCUAGGA	3013	2058-2078	A-2864495	UCCUAGAAUUCAUAUAUUUGGCA	3368	2056-2078
AD-1550660.1	A-2864496	CAAAUAUAUGAAUUCUAGGAA	3014	2059-2079	A-2864497	UTCCTAGAAUUCAUAUAUUUGGC	3369	2057-2079
AD-1550661.1	A-2864498	AAAUAUAUGAAUUCUAGGAUA	3015	2060-2080	A-2864499	UAUCCUAGAAUTCAUAUAUUUGG	3370	2058-2080
AD-1550755.1	A-2864686	UUUCAGGGAAGAUCUAUUAAA	3016	2104-2124	A-2864687	UTUAAUAGAUCTUCCCUGAA	3371	2102-2124

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						AGA		
AD-1550756.1	A-2864688	UUCAGGGAAGAUCUAUUAACA	3017	2105-2125	A-2864689	UGUUAATAGAUCUUCCCUGAAAG	3372	2103-2125
AD-1550757.1	A-2864690	UCAGGGAAGAUCUAUUAACUA	3018	2106-2126	A-2864691	UAGUTAAUAGATCUUCCCUGAAA	3373	2104-2126
AD-1550758.1	A-2864692	CAGGGAAGAUCUAUUAACUCA	3019	2107-2127	A-2864693	UGAGTUAAUAGAUCUUCCCUGAA	3374	2105-2127
AD-1550869.1	A-2864914	UCACUAGUAGAAAGUAUAAUA	3020	2236-2256	A-2864915	UAUUAUACUUUCUACUAGUGACU	3375	2234-2256
AD-1550871.1	A-2864918	CUAGUAGAAAGUAUAAUUUCA	3021	2239-2259	A-2864919	UGAAAUTAUACTUUCUACUAGUG	3376	2237-2259
AD-1550887.1	A-2864950	UUCAAGACAGAAUAUUCUAGA	3022	2256-2276	A-2864951	UCUAGAAUAUUCUGUCUUGAAAU	3377	2254-2276
AD-1550888.1	A-2864952	UCAAGACAGAAUAUUCUAGAA	3023	2257-2277	A-2864953	UTCUAGAAUAUTCUGUCUUGAAA	3378	2255-2277
AD-1550949.1	A-2865074	UAUUCUAGACAUGCUAGCAGA	3024	2268-2288	A-2865075	UCUGCUAGCAUGUCUAGAAUAUU	3379	2266-2288

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1550954.1	A-2865084	UAGACAUGCUAGCAGUUUAUA	3025	2273-2293	A-2865085	UAUAAACUGCUAGCAUGUCUAGA	3380	2271-2293
AD-1550955.1	A-2865086	AGACAUGCUAGCAGUUUAUAA	3026	2274-2294	A-2865087	UTAUAAACUGCTAGCAUGUCUAG	3381	2272-2294
AD-1550956.1	A-2865088	GACAUGCUAGCAGUUUAUAUA	3027	2275-2295	A-2865089	UAUATAAACUGCUAGCAUGUCUA	3382	2273-2295
AD-1550957.1	A-2865090	ACAUGCUAGCAGUUUAUAUGA	3028	2276-2296	A-2865091	UCAUAUAAACUGCUAGCAUGUCU	3383	2274-2296
AD-1550958.1	A-2865092	CAUGCUAGCAGUUUAUAUGUA	3029	2277-2297	A-2865093	UACATATAAACTGCUAGCAUGUC	3384	2275-2297
AD-1550959.1	A-2865094	AUGCUAGCAGUUUAUAUGUAA	3030	2278-2298	A-2865095	UTACAUAUAAACUGCUAGCAUGU	3385	2276-2298
AD-1550960.1	A-2865096	UGCUAGCAGUUUAUAUGUAUA	3031	2279-2299	A-2865097	UAUACATAUAAACUGCUAGCAUG	3386	2277-2299
AD-1550961.1	A-2865098	GCUAGCAGUUUAUAUGUAUUA	3032	2280-2300	A-2865099	UAAUACAUAUAAACUGCUAGCAU	3387	2278-2300
AD-	A-	UAGCAGUUUAU	3033	2282-2302	A-	UTGAAUACAU	338	2280-2302

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1550963.1	2865102	AUGUAUUCAA			2865103	ATAAACUGCUAGC	8	
AD-1550964.1	A-2865104	AGCAGUUUAUAUGUAUUCAUA	3034	2283-2303	A-2865105	UAUGAATACAUAUAAACUGCUAG	3389	2281-2303
AD-1550965.1	A-2865106	GCAGUUUAUAUGUAUUCAUGA	3035	2284-2304	A-2865107	UCAUGAAUACATAUAAACUGCUA	3390	2282-2304
AD-1550984.1	A-2865144	AGUAAUGUGAUAUAUAUUGGA	3036	2304-2324	A-2865145	UCCAAUAUAUATCACAUUACUCA	3391	2302-2324
AD-1551066.1	A-2865308	GAGGAAUGAGUGACUAUAAGA	3037	2343-2363	A-2865309	UCUUAUAGUCACUCAUUCCUCCU	3392	2341-2363
AD-1551067.1	A-2865310	AGGAAUGAGUGACUAUAAGGA	3038	2344-2364	A-2865311	UCCUTATAGUCACUCAUUCCUCC	3393	2342-2364
AD-1551068.1	A-2865312	GGAAUGAGUGACUAUAAGGAA	3039	2345-2365	A-2865313	UTCCTUAUAGUCACUCAUUCCUC	3394	2343-2365
AD-1551069.1	A-2865314	GAAUGAGUGACUAUAAGGAUA	3040	2346-2366	A-2865315	UAUCCUTAUAGTCACUCAUUCCU	3395	2344-2366
AD-1551070.1	A-2865316	AAUGAGUGACUAUAAGGAUGA	3041	2347-2367	A-2865317	UCAUCCTUAUAGUCACUCAU	3396	2345-2367

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						UCC		
AD-1551073.1	A-2865322	GAGUGACUAUAAGGAUGGUUA	3042	2350-2370	A-2865323	UAACCATCCUUAUAGUCACUCAU	3397	2348-2370
AD-1551076.1	A-2865328	UGACUAUAAGGAUGGUUACCA	3043	2353-2373	A-2865329	UGGUAACCAUCCUUAUAGUCACU	3398	2351-2373
AD-1551077.1	A-2865330	GACUAUAAGGAUGGUUACCAA	3044	2354-2374	A-2865331	UTGGTAACCAUCCUUAUAGUCAC	3399	2352-2374
AD-1551078.1	A-2865332	ACUAUAAGGAUGGUUACCAUA	3045	2355-2375	A-2865333	UAUGGUAACCATCCUUAUAGUCA	3400	2353-2375
AD-1551086.1	A-2865348	GAUGGUUACCAUAGAAACUUA	3046	2363-2383	A-2865349	UAAGTUTCUAUGGUAACCAUCCU	3401	2361-2383
AD-1551090.1	A-2865356	GUUACCAUAGAAACUUCCUUA	3047	2367-2387	A-2865357	UAAGGAAGUUUCUAUGGUAACCA	3402	2365-2387
AD-1551091.1	A-2865358	UUACCAUAGAAACUUCCUUUA	3048	2368-2388	A-2865359	UAAAGGAAGUUTCUAUGGUAACC	3403	2366-2388
AD-1551164.1	A-2865504	UACUACAGAGUGCUAAGCUGA	3049	2409-2429	A-2865505	UCAGCUTAGCACUCUGUAGUAGU	3404	2407-2429

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1551170.1	A-2865516	AGAGUGCUAAGCUGCAUGUGA	3050	2415-2435	A-2865517	UCACAUGCAGCTUAGCACUCUGU	3405	2413-2435
AD-1551171.1	A-2865518	GAGUGCUAAGCUGCAUGUGUA	3051	2416-2436	A-2865519	UACACATGCAGCUUAGCACUCUG	3406	2414-2436
AD-1551177.1	A-2865530	UAAGCUGCAUGUGUCAUCUUA	3052	2422-2442	A-2865531	UAAGAUGACACAUGCAGCUUAGC	3407	2420-2442
AD-1551180.1	A-2865536	GCUGCAUGUGUCAUCUUACAA	3053	2425-2445	A-2865537	UTGUAAGAUGACACAUGCAGCUU	3408	2423-2445
AD-1551181.1	A-2865538	CUGCAUGUGUCAUCUUACACA	3054	2426-2446	A-2865539	UGUGTAAGAUGACACAUGCAGCU	3409	2424-2446
AD-1551182.1	A-2865540	UGCAUGUGUCAUCUUACACUA	3055	2427-2447	A-2865541	UAGUGUAAGAUGACACAUGCAGC	3410	2425-2447
AD-1551251.1	A-2865678	UAGAGAGAAAUGGUAAGUUUA	3056	2446-2466	A-2865679	UAAACUTACCATUUCUCUCUAGU	3411	2444-2466
AD-1551253.1	A-2865682	GAGAGAAAUGGUAAGUUUCUA	3057	2448-2468	A-2865683	UAGAAACUUACCAUUUCUCUCUA	3412	2446-2468
AD-	A-	AGAGAAAUGGU	3058	2449-2469	A-	UAAGAAACUU	341	2447-2469

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1551254.1	2865684	AAGUUUCUUA			2865685	ACCAUUUCUCUCU	3	
AD-1551255.1	A-2865686	GAGAAAUGGUAAGUUUCUUGA	3059	2450-2470	A-2865687	UCAAGAAACUUACCAUUUCUCUC	3414	2448-2470
AD-1551256.1	A-2865688	AGAAAUGGUAAGUUUCUUGUA	3060	2451-2471	A-2865689	UACAAGAAACUTACCAUUUCUCU	3415	2449-2471
AD-1551257.1	A-2865690	GAAAUGGUAAGUUUCUUGUUA	3061	2452-2472	A-2865691	UAACAAGAAACTUACCAUUUCUC	3416	2450-2472
AD-1551258.1	A-2865692	AAAUGGUAAGUUUCUUGUUUA	3062	2453-2473	A-2865693	UAAACAAGAAACUUACCAUUUCU	3417	2451-2473
AD-1551346.1	A-2865868	UAUUGAACAGUAUAUUUCAGA	3063	2508-2528	A-2865869	UCUGAAAUAUACUGUUCAAUAAC	3418	2506-2528
AD-1551347.1	A-2865870	AUUGAACAGUAUAUUUCAGGA	3064	2509-2529	A-2865871	UCCUGAAAUAUACUGUUCAAUAA	3419	2507-2529
AD-1551353.1	A-2865882	CAGUAUAUUUCAGGAAGGUUA	3065	2515-2535	A-2865883	UAACCUTCCUGAAAUAUACUGUU	3420	2513-2535
AD-1551392.1	A-2865960	CUACCUAAAGCAGCAUAUUUA	3066	2565-2585	A-2865961	UAAATATGCUGCUUUAGGUA	3421	2563-2585

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						GAU		
AD-1551566.1	A-2866308	AAGUUGUGACCAUGAAUUUAA	3067	2673-2693	A-2866309	UTAAAUTCAUGGUCACAACUUUC	3422	2671-2693
AD-1551588.1	A-2866352	AUUUAUGUGGAUACAAAUUCA	3068	2696-2716	A-2866353	UGAATUTGUAUCCACAUAAAUCC	3423	2694-2716
AD-1551589.1	A-2866354	UUUAUGUGGAUACAAAUUCUA	3069	2697-2717	A-2866355	UAGAAUTUGUATCCACAUAAAUC	3424	2695-2717
AD-1551590.1	A-2866356	UUAUGUGGAUACAAAUUCUCA	3070	2698-2718	A-2866357	UGAGAATUUGUAUCCACAUAAAU	3425	2696-2718
AD-1551592.1	A-2866360	AUGUGGAUACAAAUUCUCCUA	3071	2700-2720	A-2866361	UAGGAGAAUUUGUAUCCACAUAA	3426	2698-2720
AD-1551646.1	A-2866468	GGAUACAAAUUCUCCUUUAAA	3072	2704-2724	A-2866469	UTUAAAGGAGAAUUUGUAUCCAC	3427	2702-2724
AD-1551648.1	A-2866472	AUACAAAUUCUCCUUUAAAGA	3073	2706-2726	A-2866473	UCUUTAAAGGAGAAUUUGUAUCC	3428	2704-2726
AD-1551649.1	A-2866474	UACAAAUUCUCCUUUAAAGUA	3074	2707-2727	A-2866475	UACUTUAAAGGAGAAUUUGUAUC	3429	2705-2727

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1551650.1	A-2866476	ACAAAUUCUCCUUUAAAGUGA	3075	2708-2728	A-2866477	UCACTUTAAAGGAGAAUUUGUAU	3430	2706-2728
AD-1551651.1	A-2866478	CAAAUUCUCCUUUAAAGUGUA	3076	2709-2729	A-2866479	UACACUTUAAAGGAGAAUUUGUA	3431	2707-2729
AD-1551653.1	A-2866482	AAUUCUCCUUUAAAGUGUUUA	3077	2711-2731	A-2866483	UAAACACUUUAAAGGAGAAUUUG	3432	2709-2731
AD-1551655.1	A-2866486	UUCUCCUUUAAAGUGUUUCUA	3078	2713-2733	A-2866487	UAGAAACACUUTAAAGGAGAAUU	3433	2711-2733
AD-1551656.1	A-2866488	UCUCCUUUAAAGUGUUUCUUA	3079	2714-2734	A-2866489	UAAGAAACACUTUAAAGGAGAAU	3434	2712-2734
AD-1551657.1	A-2866490	CUCCUUUAAAGUGUUUCUUCA	3080	2715-2735	A-2866491	UGAAGAAACACTUUAAAGGAGAA	3435	2713-2735
AD-1551658.1	A-2866492	UCCUUUAAAGUGUUUCUUCCA	3081	2716-2736	A-2866493	UGGAAGAAACACUUUAAAGGAGA	3436	2714-2736
AD-1551659.1	A-2866494	CCUUUAAAGUGUUUCUUCCCA	3082	2717-2737	A-2866495	UGGGAAGAAACACUUUAAAGGAG	3437	2715-2737

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1551661.1	A-2866498	UUUAAAGUGUUUCUUCCCUUA	3083	2719-2739	A-2866499	UAAGGGAAGAAACACUUUAAAGG	3438	2717-2739
AD-1551665.1	A-2866506	AAGUGUUUCUUCCCUUAAUAA	3084	2723-2743	A-2866507	UTAUTAAGGGAAGAAACACUUUA	3439	2721-2743
AD-1551666.1	A-2866508	AGUGUUUCUUCCCUUAAUAUA	3085	2724-2744	A-2866509	UAUATUAAGGGAAGAAACACUUU	3440	2722-2744
AD-1551667.1	A-2866510	GUGUUUCUUCCCUUAAUAUUA	3086	2725-2745	A-2866511	UAAUAUTAAGGGAAGAAACACUU	3441	2723-2745
AD-1551668.1	A-2866512	GUUUCUUCCCUUAAUAUUUAA	3087	2727-2747	A-2866513	UTAAAUAUUAAGGGAAGAAACAC	3442	2725-2747
AD-1551670.1	A-2866516	UUCUUCCCUUAAUAUUUAUCA	3088	2729-2749	A-2866517	UGAUAAAUAUUAAGGGAAGAAAC	3443	2727-2749
AD-1551672.1	A-2866520	CUUCCCUUAAAUAUUUAUCUGA	3089	2731-2751	A-2866521	UCAGAUAAAUATUAAGGGAAGAA	3444	2729-2751
AD-1552052.1	A-2867280	CUUACAUUCUCCCAAGUUAUA	3090	2935-2955	A-2867281	UAUAACTUGGGAGAAUGUAAGUC	3445	2933-2955
AD-	A-	UUACAUUCUCCC	3091	2936-2956	A-	UAAUAACUUG	344	2934-2956

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1552053.1	2867282	AAGUUAUUA			2867283	GGAGAAUGUAAGU	6	
AD-1552054.1	A-2867284	UACAUUCUCCCAAGUUAUUCA	3092	2937-2957	A-2867285	UGAATAACUUGGGAGAAUGUAAG	3447	2935-2957
AD-1552055.1	A-2867286	ACAUUCUCCCAAGUUAUUCAA	3093	2938-2958	A-2867287	UTGAAUAACUUGGGAGAAUGUAA	3448	2936-2958
AD-1552056.1	A-2867288	CAUUCUCCCAAGUUAUUCAGA	3094	2939-2959	A-2867289	UCUGAATAACUTGGGAGAAUGUA	3449	2937-2959
AD-1552057.1	A-2867290	AUUCUCCCAAGUUAUUCAGCA	3095	2940-2960	A-2867291	UGCUGAAUAACTUGGGAGAAUGU	3450	2938-2960
AD-1552065.1	A-2867306	AAGUUAUUCAGCCUCAUAUGA	3096	2948-2968	A-2867307	UCAUAUGAGGCTGAAUAACUUGG	3451	2946-2968
AD-1552066.1	A-2867308	AGUUAUUCAGCCUCAUAUGAA	3097	2949-2969	A-2867309	UTCATATGAGGCUGAAUAACUUG	3452	2947-2969
AD-1552067.1	A-2867310	GUUAUUCAGCCUCAUAUGACA	3098	2950-2970	A-2867311	UGUCAUAUGAGGCUGAAUAACUU	3453	2948-2970
AD-1552158.1	A-2867492	ACAGUUCAGAGUGCACUUUGA	3099	2991-3011	A-2867493	UCAAAGTGCACTCUGAACUG	3454	2989-3011

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						UUU		
AD-1552159.1	A-2867494	CAGUUCAGAGUGCACUUUGGA	3100	2992-3012	A-2867495	UCCAAAGUGCACUCUGAACUGUU	3455	2990-3012
AD-1552161.1	A-2867498	GUUCAGAGUGCACUUUGGCAA	3101	2994-3014	A-2867499	UTGCCAAAGUGCACUCUGAACUG	3456	2992-3014
AD-1552169.1	A-2867514	UGCACUUUGGCACACAAUUGA	3102	3002-3022	A-2867515	UCAATUGUGUGCCAAAGUGCACU	3457	3000-3022
AD-1552191.1	A-2867558	AACAGAACAAUCUAAUGUGUA	3103	3024-3044	A-2867559	UACACATUAGATUGUUCUGUUCC	3458	3022-3044
AD-1552192.1	A-2867560	ACAGAACAAUCUAAUGUGUGA	3104	3025-3045	A-2867561	UCACACAUUAGAUUGUUCUGUUC	3459	3023-3045
AD-1552193.1	A-2867562	CAGAACAAUCUAAUGUGUGGA	3105	3026-3046	A-2867563	UCCACACAUUAGAUUGUUCUGUU	3460	3024-3046
AD-1552244.1	A-2867664	AGAACAAUCUAAUGUGUGGUA	3106	3027-3047	A-2867665	UACCACACAUUAGAUUGUUCUGU	3461	3025-3047
AD-1552247.1	A-2867670	ACAAUCUAAUGUGUGGUUUGA	3107	3030-3050	A-2867671	UCAAACCACACAUUAGAUUGUUC	3462	3028-3050

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1552248.1	A-2867672	CAAUCUAAUGUGUGGUUUGGA	3108	3031-3051	A-2867673	UCCAAACCACACAUUAGAUUGUU	3463	3029-3051
AD-1552249.1	A-2867674	AAUCUAAUGUGUGGUUUGGUA	3109	3032-3052	A-2867675	UACCAAACCACACAUUAGAUUGU	3464	3030-3052
AD-1552250.1	A-2867676	AUCUAAUGUGUGGUUUGGUAA	3110	3033-3053	A-2867677	UTACCAAACCACACAUUAGAUUG	3465	3031-3053
AD-1552251.1	A-2867678	UCUAAUGUGUGGUUUGGUAUA	3111	3034-3054	A-2867679	UAUACCAAACCACACAUUAGAUU	3466	3032-3054
AD-1552253.1	A-2867682	UAAUGUGUGGUUUGGUAUUCA	3112	3036-3056	A-2867683	UGAATACCAAACCACACAUUAGA	3467	3034-3056
AD-1552254.1	A-2867684	AAUGUGUGGUUUGGUAUUCCA	3113	3037-3057	A-2867685	UGGAAUACCAAACCACACAUUAG	3468	3035-3057
AD-1552255.1	A-2867686	AUGUGUGGUUUGGUAUUCCAA	3114	3038-3058	A-2867687	UTGGAATACCAAACCACACAUUA	3469	3036-3058
AD-1552257.1	A-2867690	GUGUGGUUUGGUAUUCCAAGA	3115	3040-3060	A-2867691	UCUUGGAAUACCAAACCACACAU	3470	3038-3060
AD-	A-	GUGUGGUGUAA	3116	200-220	A-	UUGAAUTCCU	347	198-220

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмысловогого олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1571164.1	1142146	AGGAAUUCAA			2901262	UUACACCACACUG	1	
AD-1571165.1	A-1142150	GUGGUGUAAAGGAAUUCAUUA	3117	202-222	A-2901263	UAAUGAAUUCCUUUACACCACAC	3472	200-222
AD-1571166.1	A-1142190	AGCCAUGGAUGUAUUCAUGAA	3118	222-242	A-2901264	UUCATGAAUACAUCCAUGGCUAA	3473	220-242
AD-1571167.1	A-1142200	UGGAUGUAUUCAUGAAAGGAA	3119	227-247	A-2901265	UUCCTUTCAUGAAUACAUCCAUG	3474	225-247
AD-1571168.1	A-1142214	AUUCAUGAAAGGACUUUCAAA	3120	234-254	A-2901266	UUUGAAAGUCCUUUCAUGAAUAC	3475	232-254
AD-1571169.1	A-1142222	AUGAAAGGACUUUCAAAGGCA	3121	238-258	A-2901267	UGCCTUTGAAAGUCCUUUCAUGA	3476	236-258
AD-1571170.1	A-1142224	UGAAAGGACUUUCAAAGGCCA	3122	239-259	A-2901268	UGGCCUTUGAAAGUCCUUUCAUG	3477	237-259
AD-1571171.1	A-1142402	GGGUGUUCUCUAUGUAGGCUA	3123	330-350	A-2901269	UAGCCUACAUAGAGAACACCCUC	3478	328-350
AD-1571172.1	A-1142522	GGCUGAGAAGACCAAAGAGCA	3124	390-410	A-2901270	UGCUCUTUGGUCUUCUCAGC	3479	388-410

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						CAC		
AD-1571173.1	A-1142534	GAAGACCAAAGAGCAAGUGAA	3125	396-416	A-2901271	UUCACUTGCUCUUUGGUCUUCUC	3480	394-416
AD-1571174.1	A-1142868	CCUGACAAUGAGGCUUAUGAA	3126	583-603	A-2901272	UUCATAAGCCUCAUUGUCAGGAU	3481	581-603
AD-1571175.1	A-1142878	CAAUGAGGCUUAUGAAAUGCA	3127	588-608	A-2901273	UGCATUTCAUAAGCCUCAUUGUC	3482	586-608
AD-1571176.1	A-1142880	AAUGAGGCUUAUGAAAUGCCA	3128	589-609	A-2901274	UGGCAUTUCAUAAGCCUCAUUGU	3483	587-609
AD-1571177.1	A-1142902	UGAAAUGCCUUCUGAGGAAGA	3129	600-620	A-2901275	UCUUCCTCAGAAGGCAUUUCAUA	3484	598-620
AD-1571178.1	A-1142936	AAGGGUAUCAAGACUACGAAA	3130	617-637	A-2901276	UUUCGUAGUCUUGAUACCCUUCC	3485	615-637
AD-1571179.1	A-1142938	AGGGUAUCAAGACUACGAACA	3131	618-638	A-2901277	UGUUCGTAGUCUUGAUACCCUUC	3486	616-638
AD-1571180.1	A-1142974	ACCUGAAGCCUAAGAAAUAUA	3132	636-656	A-2901278	UAUATUTCUUAGGCUUCAGGUUC	3487	634-656

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1571181.1	A-1142978	CUGAAGCCUAAGAAAUAUCUA	3133	638-658	A-2901279	UAGATATUUCUUAGGCUUCAGGU	3488	636-658
AD-1571182.1	A-1142982	GAAGCCUAAGAAAUAUCUUUA	3134	640-660	A-2901280	UAAAGATAUUUCUUAGGCUUCAG	3489	638-660
AD-1571183.1	A-1142992	CUAAGAAAUAUCUUUGCUCCA	3135	645-665	A-2901281	UGGAGCAAAGAUAUUUCUUAGGC	3490	643-665
AD-1571184.1	A-1143006	AUAUCUUUGCUCCCAGUUUCA	3136	652-672	A-2901282	UGAAACTGGGAGCAAAGAUAUUU	3491	650-672
AD-1571185.1	A-1143018	UUGCUCCCAGUUUCUUGAGAA	3137	658-678	A-2901283	UUCUCAAGAAACUGGGAGCAAAG	3492	656-678
AD-1571186.1	A-1143020	UGCUCCCAGUUUCUUGAGAUA	3138	659-679	A-2901284	UAUCTCAAGAAACUGGGAGCAAA	3493	657-679
AD-1571187.1	A-1143100	CUGUACAAGUGCUCAGUUCCA	3139	699-719	A-2901285	UGGAACTGAGCACUUGUACAGGA	3494	697-719
AD-1571188.1	A-1143104	GUACAAGUGCUCAGUUCCAAA	3140	701-721	A-2901286	UUUGGAACUGAGCACUUGUACAG	3495	699-721
AD-	A-	CCAGUCAUGACA	3141	726-746	A-	UUUGAGAAAU	349	724-746

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмысловогого олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1571189.1	1143154	UUUCUCAAA			2901287	GUCAUGACUGGGC	6	
AD-1571190.1	A-1143240	UCUUCCAUCAGCAGUGAUUGA	3142	769-789	A-2901288	UCAATCACUGCUGAUGGAAGACU	3497	767-789
AD-1571191.1	A-1143244	UUCCAUCAGCAGUGAUUGAAA	3143	771-791	A-2901289	UUUCAATCACUGCUGAUGGAAGA	3498	769-791
AD-1571192.1	A-1143248	CCAUCAGCAGUGAUUGAAGUA	3144	773-793	A-2901290	UACUTCAAUCACUGCUGAUGGAA	3499	771-793
AD-1571193.1	A-1143252	AUCAGCAGUGAUUGAAGUAUA	3145	775-795	A-2901291	UAUACUTCAAUCACUGCUGAUGG	3500	773-795
AD-1571194.1	A-1143260	GCAGUGAUUGAAGUAUCUGUA	3146	779-799	A-2901292	UACAGATACUUCAAUCACUGCUG	3501	777-799
AD-1571195.1	A-1143310	CUUCCCUUUCACUGAAGUGAA	3147	825-845	A-2901293	UUCACUTCAGUGAAAGGGAAGCA	3502	823-845
AD-1571196.1	A-1143324	UUCACUGAAGUGAAUACAUGA	3148	832-852	A-2901294	UCAUGUAUUCACUUCAGUGAAAG	3503	830-852
AD-1571197.1	A-1143326	UCACUGAAGUGAAUACAUGGA	3149	833-853	A-2901295	UCCATGTAUUCACUUCAGUGA	3504	831-853

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						AA		
AD-1571198.1	A-1143330	ACUGAAGUGAAUACAUGGUAA	3150	835-855	A-2901296	UUACCATGUAUUCACUUCAGUGA	3505	833-855
AD-1571199.1	A-1143496	CUACCACUUAUUUCUAAAUCA	3151	929-949	A-2901297	UGAUTUAGAAAUAAGUGGUAGUC	3506	927-949
AD-1571200.1	A-1143498	UACCACUUAUUUCUAAAUCCA	3152	930-950	A-2901298	UGGATUTAGAAAUAAGUGGUAGU	3507	928-950
AD-1571201.1	A-1143502	CCACUUAUUUCUAAAUCCUCA	3153	932-952	A-2901299	UGAGGATUUAGAAAUAAGUGGUA	3508	930-952
AD-1571202.1	A-1143558	AGUUGUUAGUGAUUUGCUAUA	3154	979-999	A-2901300	UAUAGCAAAUCACUAACAACUUC	3509	977-999
AD-1571203.1	A-1143638	AUACUGUCUAAGAAUAAUGAA	3155	1033-1053	A-2901301	UUCATUAUUCUUAGACAGUAUCA	3510	1031-1053
AD-1571204.1	A-1143700	AUAUGUGAGCAUGAAACUAUA	3156	1091-1111	A-2901302	UAUAGUTUCAUGCUCACAUAUUU	3511	1089-1111
AD-1571205.1	A-1143702	UAUGUGAGCAUGAAACUAUGA	3157	1092-1112	A-2901303	UCAUAGTUUCAUGCUCACAUAUU	3512	1090-1112

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1571206.1	A-1143706	UGUGAGCAUGAAACUAUGCAA	3158	1094-1114	A-2901304	UUGCAUAGUUUCAUGCUCACAUA	3513	1092-1114
AD-1571207.1	A-1143728	AACUAUGCACCUAUAAAUACA	3159	1105-1125	A-2901305	UGUATUTAUAGGUGCAUAGUUUC	3514	1103-1125
AD-1571208.1	A-1143732	CUAUGCACCUAUAAAUACUAA	3160	1107-1127	A-2901306	UUAGTATUUAUAGGUGCAUAGUU	3515	1105-1127
AD-1571209.1	A-1143818	UGUUUGUAUAUAAAUGGUGAA	3161	1169-1189	A-2901307	UUCACCAUUUAUAUACAAACACA	3516	1167-1189
AD-1571210.1	A-1143904	CCCAUCUCACUUUAAUAAUAA	3162	1236-1256	A-2901308	UUAUTATUAAAGUGAGAUGGGAU	3517	1234-1256
AD-1571211.1	A-1144738	AUAUUAGCACAUUCAAGGCUA	3163	1820-1840	A-2901309	UAGCCUTGAAUGUGCUAAUAUGU	3518	1818-1840
AD-1571212.1	A-1145040	CUUUAAAUGUUGCCAAAUAUA	3164	2046-2066	A-2901310	UAUATUTGGCAACAUUUAAAGGA	3519	2044-2066
AD-1571213.1	A-1145068	AAAUAUAUGAAUUCUAGGAUA	3165	2060-2080	A-2901311	UAUCCUAGAAUUCAUAUAUUUGG	3520	2058-2080
AD-	A-	UCUUUCAGGGA	3166	2102-2122	A-	UAAUAGAUCU	352	2100-2122

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1571214.1	1145152	AGAUCUAUUA			2901312	UCCCUGAAAGAGA	1	
AD-1571215.1	A-1145338	GAAUAUUCUAGACAUGCUAGA	3167	2265-2285	A-2901313	UCUAGCAUGUCUAGAAUAUUCUG	3522	2263-2285
AD-1571216.1	A-1145344	UAUUCUAGACAUGCUAGCAGA	3168	2268-2288	A-2901314	UCUGCUAGCAUGUCUAGAAUAUU	3523	2266-2288
AD-1571217.1	A-1145352	CUAGACAUGCUAGCAGUUUAA	3169	2272-2292	A-2901315	UUAAACTGCUAGCAUGUCUAGAA	3524	2270-2292
AD-1571218.1	A-1145366	UGCUAGCAGUUUAUAUGUAUA	3170	2279-2299	A-2901316	UAUACATAUAAACUGCUAGCAUG	3525	2277-2299
AD-1571219.1	A-1145368	GCUAGCAGUUUAUAUGUAUUA	3171	2280-2300	A-2901317	UAAUACAUAUAAACUGCUAGCAU	3526	2278-2300
AD-1571220.1	A-1145378	CAGUUUAUAUGUAUUCAUGAA	3172	2285-2305	A-2901318	UUCATGAAUACAUAUAAACUGCU	3527	2283-2305
AD-1571221.1	A-1145398	GUAUUCAUGAGUAAUGUGAUA	3173	2295-2315	A-2901319	UAUCACAUUACUCAUGAAUACAU	3528	2293-2315
AD-1571222.1	A-1145484	GAAUGAGUGACUAUAAGGAUA	3174	2346-2366	A-2901320	UAUCCUTAUAGUCACUCAUU	3529	2344-2366

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						CCU		
AD-1571223.1	A-1145492	GAGUGACUAUAAGGAUGGUUA	3175	2350-2370	A-2901321	UAACCATCCUUAUAGUCACUCAU	3530	2348-2370
AD-1571224.1	A-1145500	GACUAUAAGGAUGGUUACCAA	3176	2354-2374	A-2901322	UUGGTAACCAUCCUUAUAGUCAC	3531	2352-2374
AD-1571225.1	A-1145510	UAAGGAUGGUUACCAUAGAAA	3177	2359-2379	A-2901323	UUUCTATGGUAACCAUCCUUAUA	3532	2357-2379
AD-1571226.1	A-1145518	GAUGGUUACCAUAGAAACUUA	3178	2363-2383	A-2901324	UAAGTUTCUAUGGUAACCAUCCU	3533	2361-2383
AD-1571227.1	A-1145520	AUGGUUACCAUAGAAACUUCA	3179	2364-2384	A-2901325	UGAAGUTUCUAUGGUAACCAUCC	3534	2362-2384
AD-1571228.1	A-1145526	GUUACCAUAGAAACUUCCUUA	3180	2367-2387	A-2901326	UAAGGAAGUUUCUAUGGUAACCA	3535	2365-2387
AD-1571229.1	A-1145528	UUACCAUAGAAACUUCCUUUA	3181	2368-2388	A-2901327	UAAAGGAAGUUUCUAUGGUAACC	3536	2366-2388
AD-1571230.1	A-1145572	CUACUACAGAGUGCUAAGCUA	3182	2408-2428	A-2901328	UAGCTUAGCACUCUGUAGUAGUC	3537	2406-2428

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1571231.1	A-1145594	UGCUAAGCUGCAUGUGUCAUA	3183	2419-2439	A-2901329	UAUGACACAUGCAGCUUAGCACU	3538	2417-2439
AD-1571232.1	A-1145610	UGCAUGUGUCAUCUUACACUA	3184	2427-2447	A-2901330	UAGUGUAAGAUGACACAUGCAGC	3539	2425-2447
AD-1571233.1	A-1145648	UAGAGAGAAAUGGUAAGUUUA	3185	2446-2466	A-2901331	UAAACUTACCAUUUCUCUCUAGU	3540	2444-2466
AD-1571234.1	A-1145650	AGAGAGAAAUGGUAAGUUUCA	3186	2447-2467	A-2901332	UGAAACTUACCAUUUCUCUCUAG	3541	2445-2467
AD-1571235.1	A-1145742	UUGAACAGUAUAUUUCAGGAA	3187	2510-2530	A-2901333	UUCCTGAAAUAUACUGUUCAAUA	3542	2508-2530
AD-1571236.1	A-1145752	CAGUAUAUUUCAGGAAGGUUA	3188	2515-2535	A-2901334	UAACCUTCCUGAAAUAUACUGUU	3543	2513-2535
AD-1571237.1	A-1145972	GGAAAGUUGUGACCAUGAAUA	3189	2670-2690	A-2901335	UAUUCATGGUCACAACUUUCCUA	3544	2668-2690
AD-1571238.1	A-1146022	AUUUAUGUGGAUACAAAUUCA	3190	2696-2716	A-2901336	UGAATUTGUAUCCACAUAAAUCC	3545	2694-2716
AD-	A-	UAUGUGGAUAC	3191	2699-2719	A-	UGGAGAAUUU	354	2697-2719

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1571239.1	1146028	AAAUUCUCCA			2901337	GUAUCCACAUAAA	6	
AD-1571240.1	A-1146050	AAAUUCUCCUUUAAAGUGUUA	3192	2710-2730	A-2901338	UAACACUUUAAAGGAGAAUUUGU	3547	2708-2730
AD-1571241.1	A-1146054	AUUCUCCUUUAAAGUGUUUCA	3193	2712-2732	A-2901339	UGAAACACUUUAAAGGAGAAAUUU	3548	2710-2732
AD-1571242.1	A-1146062	UCCUUUAAAGUGUUUCUUCCA	3194	2716-2736	A-2901340	UGGAAGAAACACUUUAAAGGAGA	3549	2714-2736
AD-1571243.1	A-1146066	CUUUAAAGUGUUUCUUCCCUA	3195	2718-2738	A-2901341	UAGGGAAGAAACACUUUAAAGGA	3550	2716-2738
AD-1571244.1	A-1146068	UUUAAAGUGUUUCUUCCCUUA	3196	2719-2739	A-2901342	UAAGGGAAGAAACACUUUAAAGG	3551	2717-2739
AD-1571245.1	A-1146450	CUUACAUUCUCCCAAGUUAUA	3197	2935-2955	A-2901343	UAUAACTUGGGAGAAUGUAAGUC	3552	2933-2955
AD-1571246.1	A-1146460	AUUCUCCCAAGUUAUUCAGCA	3198	2940-2960	A-2901344	UGCUGAAUAACUUGGGAGAAUGU	3553	2938-2960
AD-1571247.1	A-1146482	UUAUUCAGCCUCAUAUGACUA	3199	2951-2971	A-2901345	UAGUCATAUGAGGCUGAAUA	3554	2949-2971

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						ACU		
AD-1571248.1	A-1146634	AGAACAAUCUAAUGUGUGGUA	3200	3027-3047	A-2901346	UACCACACAUUAGAUUGUUCUGU	3555	3025-3047
AD-1571249.1	A-1146638	AACAAUCUAAUGUGUGGUUUA	3201	3029-3049	A-2901347	UAAACCACACAUUAGAUUGUUCU	3556	3027-3049
AD-1571250.1	A-1146654	AAUGUGUGGUUUGGUAUUCCA	3202	3037-3057	A-2901348	UGGAAUACCAAACCACACAUUAG	3557	3035-3057
AD-1571251.1	A-1146656	AUGUGUGGUUUGGUAUUCCAA	3203	3038-3058	A-2901349	UUGGAATACCAAACCACACAUUA	3558	3036-3058
AD-1571252.1	A-1146660	GUGUGGUUUGGUAUUCCAAGA	3204	3040-3060	A-2901350	UCUUGGAAUACCAAACCACACAU	3559	3038-3060
AD-1571253.1	A-1142114	UGGCCAUUCGACGACAGUGUA	3205	184-204	A-2901351	UACACUGUCGUCGAAUGGCCACU	3560	182-204
AD-1571254.1	A-1142132	GACGACAGUGUGGUGUAAAGA	3206	193-213	A-2901352	UCUUTACACCACACUGUCGUCGA	3561	191-213
AD-1571255.1	A-1142192	GCCAUGGAUGUAUUCAUGAAA	3207	223-243	A-2901353	UUUCAUGAAUACAUCCAUGGCUA	3562	221-243

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1571256.1	A-1142198	AUGGAUGUAUUCAUGAAAGGA	3208	226-246	A-2901354	UCCUTUCAUGAAUACAUCCAUGG	3563	224-246
AD-1571257.1	A-1142400	AGGGUGUUCUCUAUGUAGGCA	3209	329-349	A-2901355	UGCCTACAUAGAGAACACCCUCU	3564	327-349
AD-1571258.1	A-1142546	CAAAGAGCAAGUGACAAAUGA	3210	402-422	A-2901356	UCAUTUGUCACUUGCUCUUUGGU	3565	400-422
AD-1571259.1	A-1142556	AGCAAGUGACAAAUGUUGGAA	3211	407-427	A-2901357	UUCCAACAUUUGUCACUUGCUCU	3566	405-427
AD-1571260.1	A-1142876	ACAAUGAGGCUUAUGAAAUGA	3212	587-607	A-2901358	UCAUTUCAUAAGCCUCAUUGUCA	3567	585-607
AD-1571261.1	A-1143032	CAGUUUCUUGAGAUCUGCUGA	3213	665-685	A-2901359	UCAGCAGAUCUCAAGAAACUGGG	3568	663-685
AD-1571262.1	A-1143102	UGUACAAGUGCUCAGUUCCAA	3214	700-720	A-2901360	UUGGAACUGAGCACUUGUACAGG	3569	698-720
AD-1571263.1	A-1143110	CAAGUGCUCAGUUCCAAUGUA	3215	704-724	A-2901361	UACATUGGAACUGAGCACUUGUA	3570	702-724
AD-	A-	GUCAUGACAUU	3216	729-749	A-	UACUTUGAGA	357	727-749

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1571264.1	1143160	UCUCAAAGUA			2901362	AAUGUCAUGACUG	1	
AD-1571265.1	A-1143228	UCGAAGUCUUCCAUCAGCAGA	3217	763-783	A-2901363	UCUGCUGAUGGAAGACUUCGAGA	3572	761-783
AD-1571266.1	A-1143256	CAGCAGUGAUUGAAGUAUCUA	3218	777-797	A-2901364	UAGATACUUCAAUCACUGCUGAU	3573	775-797
AD-1571267.1	A-1143308	GCUUCCCUUUCACUGAAGUGA	3219	824-844	A-2901365	UCACTUCAGUGAAAGGGAAGCAC	3574	822-844
AD-1571268.1	A-1143328	CACUGAAGUGAAUACAUGGUA	3220	834-854	A-2901366	UACCAUGUAUUCACUUCAGUGAA	3575	832-854
AD-1571269.1	A-1143334	UGAAGUGAAUACAUGGUAGCA	3221	837-857	A-2901367	UGCUACCAUGUAUUCACUUCAGU	3576	835-857
AD-1571270.1	A-1143480	CUAAGUGACUACCACUUAUUA	3222	921-941	A-2901368	UAAUAAGUGGUAGUCACUUAGGU	3577	919-941
AD-1571271.1	A-1143494	ACUACCACUUAUUUCUAAAUA	3223	928-948	A-2901369	UAUUTAGAAAUAAGUGGUAGUCA	3578	926-948
AD-1571272.1	A-1143704	AUGUGAGCAUGAAACUAUGCA	3224	1093-1113	A-2901370	UGCATAGUUUCAUGCUCACA	3579	1091-1113

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
						UAU		
AD-1571273.1	A-1144184	ACACUGCCAGAAGUGUGUUUA	3225	1402-1422	A-2901371	UAAACACACUUCUGGCAGUGUUG	3580	1400-1422
AD-1571274.1	A-1145066	CAAAUAUAUGAAUUCUAGGAA	3226	2059-2079	A-2901372	UUCCTAGAAUUCAUAUAUUUGGC	3581	2057-2079
AD-1571275.1	A-1145282	GUCACUAGUAGAAAGUAUAAA	3227	2235-2255	A-2901373	UUUATACUUUCUACUAGUGACUU	3582	2233-2255
AD-1571276.1	A-1145324	CAAGACAGAAUAUUCUAGACA	3228	2258-2278	A-2901374	UGUCTAGAAUAUUCUGUCUUGAA	3583	2256-2278
AD-1571277.1	A-1145370	CUAGCAGUUUAUAUGUAUUCA	3229	2281-2301	A-2901375	UGAATACAUAUAAACUGCUAGCA	3584	2279-2301
AD-1571278.1	A-1145498	UGACUAUAAGGAUGGUUACCA	3230	2353-2373	A-2901376	UGGUAACCAUCCUUAUAGUCACU	3585	2351-2373
AD-1571279.1	A-1145524	GGUUACCAUAGAAACUUCCUA	3231	2366-2386	A-2901377	UAGGAAGUUUCUAUGGUAACCAU	3586	2364-2386
AD-1571280.1	A-1145600	UAAGCUGCAUGUGUCAUCUUA	3232	2422-2442	A-2901378	UAAGAUGACACAUGCAGCUUAGC	3587	2420-2442

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
AD-1571281.1	A-1145606	GCUGCAUGUGUCAUCUUACAA	3233	2425-2445	A-2901379	UUGUAAGAUGACACAUGCAGCUU	3588	2423-2445
AD-1571282.1	A-1145750	ACAGUAUAUUUCAGGAAGGUA	3234	2514-2534	A-2901380	UACCTUCCUGAAAUAUACUGUUC	3589	2512-2534
AD-1571283.1	A-1145828	UCUACCUAAAGCAGCAUAUUA	3235	2564-2584	A-2901381	UAAUAUGCUGCUUUAGGUAGAUU	3590	2562-2584
AD-1571284.1	A-1146032	UGUGGAUACAAAUUCUCCUUA	3236	2701-2721	A-2901382	UAAGGAGAAUUUGUAUCCACAUA	3591	2699-2721
AD-1571285.1	A-1146038	GGAUACAAAUUCUCCUUUAAA	3237	2704-2724	A-2901383	UUUAAAGGAGAAUUUGUAUCCAC	3592	2702-2724
AD-1571286.1	A-1146052	AAUUCUCCUUUAAAGUGUUUA	3238	2711-2731	A-2901384	UAAACACUUUAAAGGAGAAUUUG	3593	2709-2731
AD-1571287.1	A-1146056	UUCUCCUUUAAAGUGUUUCUA	3239	2713-2733	A-2901385	UAGAAACACUUUAAAGGAGAAUU	3594	2711-2733
AD-1571289.1	A-1146074	AAAGUGUUUCUUCCCUUAAUA	3240	2722-2742	A-2901387	UAUUAAGGGAAGAAACACUUUAA	3595	2720-2742
AD-	A-	UGCACUUUGGC	3241	3002-3022	A-	UCAATUGUGU	359	3000-3022

Название дуплекса	Название смыслового олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)	Название антисмысловогo олигонуклеотида	Последовательность транскрипта	SEQ ID NO:	Диапазон (NM_000345.4)
1571290.1	1146584	ACACAAUUGA			2901388	GCCAAAGUGCACU	6	
AD-1571291.1	A-1146636	GAACAAUCUAAUGUGUGGUUA	3242	3028-3048	A-2901389	UAACCACACAUUAGAUUGUUCUG	3597	3026-3048
AD-1571292.1	A-1146650	CUAAUGUGUGGUUUGGUAUUA	3243	3035-3055	A-2901390	UAAUACCAAACCACACAUUAGAU	3598	3033-3055
AD-1571293.1	A-1146652	UAAUGUGUGGUUUGGUAUUCA	3244	3036-3056	A-2901391	UGAATACCAAACCACACAUUAGA	3599	3034-3056

Таблица 14. Нокдаун SNCA в клетках Be(2)C, *in vitro*.

Название дуплекса	10 нМ	Станд. откл.	1 нМ	Станд. откл.	0,1 нМ	Станд. откл.	1 нМ_Подг.
AD-1549052.1	11,7	4,1	17,1	2,9	24,1	3,3	16,5
AD-1549359.1	13,6	2,8	13,4	3,5	27,4	3,6	16,8
AD-1549054.1	10,7	2,0	18,1	5,6	29,6	5,7	17,2
AD-1571262.1	14,9	2,0	15,6	2,0	21,9	1,1	17,3
AD-1549333.1	13,5	3,7	22,2	3,1	20,6	6,3	17,7
AD-1549407.1	14,8	1,5	21,3	1,4	18,5	1,4	18,0
AD-1548854.1	11,5	2,1	19,7	2,2	27,8	4,9	18,3

Название дуплекса	10 нМ	Станд. откл.	1 нМ	Станд. откл.	0,1 нМ	Станд. откл.	1 нМ_Подг.
AD-1549403.1	14,0	4,9	20,1	2,2	24,5	5,3	18,4
AD-1549283.1	17,0	4,9	18,2	4,5	22,8	0,7	18,6
AD-1549641.1	15,0	1,5	20,4	3,3	21,6	3,8	18,6
AD-1549267.1	12,3	2,5	18,7	3,4	30,8	6,6	18,8
AD-1548851.1	15,7	1,9	17,1	2,1	27,2	4,5	19,2
AD-1548869.1	11,4	2,1	22,3	3,4	30,2	6,4	19,4
AD-1549272.1	19,1	6,2	16,8	2,0	26,3	5,4	19,8
AD-1571164.1	11,8	1,3	25,8	2,1	29,4	7,6	20,0
AD-1549354.1	13,0	2,8	24,5	5,4	26,0	2,6	20,0
AD-1571188.1	16,4	1,9	21,1	2,2	23,8	4,7	20,1
AD-1549401.1	10,9	1,2	26,1	4,7	32,9	8,4	20,9
AD-1548886.1	11,3	1,5	24,9	5,7	33,2	2,6	20,9
AD-1571191.1	14,3	4,3	22,8	5,7	33,2	8,8	21,3
AD-1571193.1	18,5	3,3	20,8	3,9	27,5	1,9	21,8
AD-1548884.1	12,4	1,5	21,7	2,8	40,3	9,2	21,8
AD-1571187.1	16,8	2,3	22,7	3,5	29,1	3,7	22,0
AD-1549357.1	15,8	3,6	24,9	3,9	28,3	4,5	22,1
AD-1571194.1	16,2	4,3	23,9	3,0	32,0	7,3	22,5
AD-1549285.1	17,0	3,0	21,0	2,5	33,4	6,3	22,7
AD-1549266.1	14,7	2,3	24,9	2,4	32,2	2,7	22,7
AD-1549351.1	13,8	1,5	22,7	3,3	40,8	11,6	23,0
AD-1548870.1	17,3	2,7	20,4	2,9	36,0	4,3	23,2
AD-1549245.1	14,8	3,2	24,5	2,4	35,7	4,9	23,2
AD-1549334.1	16,8	2,3	22,1	3,3	35,1	3,7	23,4
AD-1549397.1	21,5	4,8	20,9	2,9	30,5	6,3	23,6
AD-1549290.1	17,9	2,7	22,0	2,9	35,3	1,9	23,6
AD-1549525.1	22,7	3,9	21,5	3,9	27,8	2,4	23,6
AD-1549406.1	17,4	1,1	23,6	3,7	33,1	5,7	23,8
AD-1549284.1	15,7	4,0	28,2	7,0	32,6	4,9	23,8

Название дуплекса	10 нМ	Станд. откл.	1 нМ	Станд. откл.	0,1 нМ	Станд. откл.	1 нМ_Подг.
AD-1549439.1	20,3	2,8	26,0	4,7	27,2	5,6	23,8
AD-1549269.1	16,5	3,4	21,9	1,8	39,2	3,9	24,0
AD-1549518.1	22,5	2,9	25,6	2,9	24,6	4,6	24,0
AD-1549628.1	20,5	1,1	24,5	2,8	27,5	3,3	24,1
AD-1571199.1	18,5	0,4	29,0	3,1	26,0	4,8	24,1
AD-1549442.1	17,2	2,5	26,1	2,1	32,5	4,6	24,3
AD-1549596.1	23,2	2,3	23,2	3,8	27,6	5,6	24,3
AD-1549400.1	16,1	2,8	24,4	3,1	40,8	9,8	24,8
AD-1549280.1	20,6	6,3	20,8	1,2	38,2	4,2	24,9
AD-1549441.1	18,7	1,2	25,6	3,2	33,5	3,3	25,0
AD-1549556.1	22,5	3,4	24,3	2,8	31,4	7,2	25,3
AD-1571202.1	18,8	2,3	27,1	2,8	33,0	7,0	25,3
AD-1549271.1	21,0	5,7	24,1	4,6	34,0	3,0	25,4
AD-1549517.1	21,8	2,1	24,0	2,8	32,7	3,5	25,5
AD-1549293.1	18,1	3,4	28,1	2,4	34,0	5,0	25,5
AD-1549639.1	22,6	3,7	24,1	3,0	31,6	3,8	25,7
AD-1549443.1	17,8	2,1	27,6	2,7	36,6	2,9	26,1
AD-1571195.1	17,7	3,1	28,4	5,8	37,2	6,2	26,2
AD-1549595.1	24,7	3,7	27,8	3,7	27,1	2,1	26,2
AD-1549546.1	23,9	6,8	30,9	5,5	26,3	2,0	26,4
AD-1549246.1	15,5	1,1	28,6	4,4	42,9	3,8	26,6
AD-1571192.1	21,9	5,1	28,5	6,0	33,4	5,3	27,0
AD-1571165.1	16,8	2,5	27,6	0,8	44,6	8,6	27,1
AD-1549270.1	19,2	3,9	28,3	5,0	39,9	7,2	27,4
AD-1549521.1	25,9	3,5	29,6	1,0	27,4	5,6	27,4
AD-1549541.1	26,7	6,1	30,6	5,6	27,2	2,9	27,6
AD-1549552.1	24,2	2,7	30,9	3,9	30,2	4,5	28,1
AD-1549522.1	30,4	5,6	27,4	3,6	28,2	4,9	28,3
AD-1549545.1	26,8	4,5	30,1	2,5	28,5	3,0	28,3

Название дуплекса	10 нМ	Станд. откл.	1 нМ	Станд. откл.	0,1 нМ	Станд. откл.	1 нМ_Подг.
AD-1549519.1	24,8	4,5	30,1	4,8	32,9	8,4	28,4
AD-1549630.1	24,6	2,9	29,7	3,3	32,2	2,2	28,4
AD-1549353.1	16,9	1,4	31,1	6,8	44,9	3,6	28,4
AD-1549544.1	26,7	1,5	26,1	3,8	33,7	4,7	28,5
AD-1549642.1	26,3	1,8	29,1	3,0	31,6	3,0	28,9
AD-1549438.1	24,2	4,9	28,1	3,3	36,9	3,5	29,0
AD-1549412.1	21,0	4,8	25,4	2,2	44,9	5,3	29,0
AD-1571198.1	19,2	2,4	34,3	6,6	37,9	4,0	29,0
AD-1571258.1	24,6	3,9	28,5	3,3	35,8	2,9	29,1
AD-1571201.1	28,4	6,5	29,5	2,9	30,6	4,6	29,2
AD-1549640.1	27,2	3,1	28,5	2,8	33,7	2,3	29,5
AD-1571266.1	26,3	5,7	28,9	4,4	35,4	1,1	29,7
AD-1571172.1	16,2	3,2	24,8	4,6	63,6	5,1	29,7
AD-1549527.1	26,5	4,6	28,0	4,7	36,5	7,4	29,7
AD-1549547.1	26,2	2,6	31,2	5,5	33,2	3,2	29,8
AD-1549037.1	17,5	1,5	32,2	7,1	49,1	5,0	29,8
AD-1571205.1	25,5	0,6	32,9	1,1	33,3	6,0	30,1
AD-1549053.1	19,2	6,2	32,4	5,2	47,8	7,8	30,3
AD-1571264.1	25,4	4,8	34,6	4,2	32,8	3,6	30,3
AD-1571186.1	22,3	1,1	27,6	4,5	46,7	6,7	30,4
AD-1571204.1	26,8	1,6	30,1	2,2	35,5	3,1	30,5
AD-1549555.1	26,8	1,3	33,8	5,0	31,4	5,0	30,5
AD-1548887.1	15,5	2,7	38,7	4,8	51,5	5,2	30,6
AD-1549426.1	24,5	6,2	27,6	3,0	44,5	7,1	30,7
AD-1548844.1	28,1	4,7	28,6	1,8	36,3	2,7	30,7
AD-1549520.1	27,5	3,1	35,7	2,4	29,7	2,3	30,7
AD-1549543.1	28,1	2,1	31,7	4,1	33,7	5,4	30,9
AD-1549548.1	27,7	4,3	33,8	6,1	34,4	5,1	31,4
AD-1571206.1	25,0	2,8	33,2	5,0	38,8	3,4	31,6

Название дуплекса	10 нМ	Станд. откл.	1 нМ	Станд. откл.	0,1 нМ	Станд. откл.	1 нМ_Подг.
AD-1549210.1	16,5	1,2	34,8	1,3	56,0	8,0	31,9
AD-1571200.1	27,0	2,1	34,1	4,5	35,9	5,6	31,9
AD-1571207.1	29,1	2,1	31,2	5,7	37,2	1,4	32,4
AD-1549542.1	30,1	7,5	37,8	6,2	31,9	4,2	32,4
AD-1549211.1	20,9	6,4	27,9	5,8	62,7	6,9	32,4
AD-1571263.1	32,3	3,8	33,4	3,8	32,3	4,3	32,5
AD-1549391.1	23,5	5,1	27,8	4,2	54,6	6,6	32,5
AD-1549212.1	19,6	3,3	34,9	5,6	54,5	9,7	32,9
AD-1549268.1	21,9	6,7	33,8	3,4	51,2	3,6	33,2
AD-1549352.1	25,9	4,0	31,7	8,0	48,4	6,4	33,5
AD-1571261.1	30,3	2,4	34,6	6,2	36,7	3,0	33,6
AD-1549044.1	20,5	3,2	32,5	1,9	60,8	7,3	34,1
AD-1549554.1	32,5	4,1	33,9	5,8	37,3	2,7	34,1
AD-1548975.1	23,6	6,7	33,2	3,6	54,0	7,9	34,3
AD-1549432.1	21,9	1,7	40,3	11,2	49,0	3,1	34,6
AD-1549524.1	35,6	6,1	33,3	2,9	38,0	9,4	34,9
AD-1549643.1	26,5	5,1	41,7	8,8	40,3	3,4	35,2
AD-1571196.1	30,3	3,8	33,1	4,8	45,1	4,3	35,4
AD-1571203.1	32,6	2,1	35,5	7,2	40,1	3,9	35,5
AD-1549425.1	28,1	4,2	30,4	0,4	49,8	8,2	35,6
AD-1549264.1	18,9	3,3	40,1	3,4	64,5	10,5	36,0
AD-1549249.1	23,5	6,7	36,2	6,9	61,5	14,4	36,3
AD-1571257.1	32,8	8,8	35,0	2,6	43,8	4,6	36,4
AD-1549265.1	22,3	7,2	42,7	4,1	53,2	3,8	36,4
AD-1548843.1	31,6	4,0	42,4	11,3	39,1	6,2	36,6
AD-1548845.1	24,7	1,8	43,4	9,3	47,9	8,7	36,6
AD-1571256.1	33,6	5,6	35,3	5,7	42,5	4,3	36,6
AD-1571255.1	28,1	3,4	45,5	4,5	39,8	6,3	36,8
AD-1571174.1	20,8	3,1	34,8	5,2	71,5	11,1	36,8

Название дуплекса	10 нМ	Станд. откл.	1 нМ	Станд. откл.	0,1 нМ	Станд. откл.	1 нМ_Подг.
AD-1571173.1	23,5	8,5	36,4	3,8	67,4	11,4	37,5
AD-1548876.1	21,9	6,4	44,6	5,3	57,2	6,9	37,8
AD-1549615.1	33,2	0,7	38,7	4,9	43,1	4,0	38,0
AD-1571166.1	24,2	1,6	42,1	6,0	54,5	1,7	38,3
AD-1571269.1	32,7	6,2	37,6	3,6	48,2	3,2	38,7
AD-1548976.1	18,9	1,8	37,0	4,1	86,5	20,6	38,9
AD-1549038.1	26,0	7,2	37,2	4,4	65,2	10,7	38,9
AD-1571167.1	23,8	4,4	40,9	4,4	63,8	3,6	39,2
AD-1571170.1	23,9	6,2	39,1	6,1	69,4	11,1	39,6
AD-1548888.1	27,0	4,9	43,5	7,4	55,1	3,5	39,7
AD-1571189.1	25,6	4,9	47,4	7,0	56,8	12,5	40,5
AD-1571259.1	42,2	3,1	46,6	1,5	33,7	5,7	40,5
AD-1549224.1	22,4	2,7	44,7	7,2	73,5	12,2	41,5
AD-1571208.1	37,7	7,7	42,4	7,2	48,0	2,7	42,2
AD-1549222.1	20,5	2,8	54,0	10,3	70,9	14,6	42,7
AD-1571268.1	35,4	1,5	40,6	4,0	57,9	3,9	43,4
AD-1571270.1	39,7	6,7	45,6	7,9	47,9	10,0	43,7
AD-1549217.1	27,7	3,7	53,3	5,3	58,3	3,5	43,9
AD-1571184.1	29,8	3,4	41,0	4,1	76,0	15,1	44,8
AD-1571271.1	41,1	10,3	45,0	7,3	51,5	5,2	45,0
AD-1571272.1	43,6	11,8	45,5	9,0	49,8	3,8	45,3
AD-1571190.1	37,4	7,1	47,0	9,4	62,4	4,8	47,2
AD-1549055.1	27,2	5,0	51,9	9,1	79,7	3,7	47,7
AD-1571169.1	42,5	7,6	41,0	4,8	75,0	15,2	49,5
AD-1571265.1	36,5	7,2	57,9	4,9	59,6	5,8	49,6
AD-1571267.1	48,2	2,5	44,3	6,1	65,2	8,4	51,4
AD-1549686.1	48,6	8,1	50,5	7,4	60,7	2,9	52,5
AD-1549225.1	30,6	7,6	56,2	12,2	97,3	17,3	53,6
AD-1549683.1	46,4	5,6	57,4	7,8	59,5	4,7	53,7

Название дуплекса	10 нМ	Станд. откл.	1 нМ	Станд. откл.	0,1 нМ	Станд. откл.	1 нМ_Подг.
AD-1571183.1	38,8	4,7	55,9	7,2	76,7	18,2	54,2
AD-1549682.1	43,4	3,8	55,3	10,4	68,4	9,7	54,2
AD-1571185.1	39,4	4,7	58,8	6,7	79,0	12,8	56,1
AD-1571232.1	61,0	8,4	54,1	8,5	56,0	4,7	56,6
AD-1571260.1	50,8	9,0	56,2	2,6	65,4	6,1	56,8
AD-1549684.1	54,7	6,9	61,2	11,4	58,0	7,5	57,4
AD-1571253.1	44,4	4,8	60,9	8,5	72,9	3,4	57,8
AD-1571181.1	36,9	4,3	75,2	9,9	72,8	5,1	58,2
AD-1571182.1	46,4	5,9	54,7	4,5	80,6	4,3	58,7
AD-1571197.1	54,0	5,2	61,1	8,3	63,1	11,3	58,7
AD-1551648.1	57,6	4,2	61,8	14,0	63,9	16,0	59,7
AD-1549216.1	39,0	5,1	78,3	6,7	73,4	6,7	60,4
AD-1550657.1	92,2	18,7	52,5	8,0	52,0	3,5	62,2
AD-1552192.1	67,3	1,9	74,8	9,7	54,9	4,9	65,2
AD-1549685.1	66,3	8,5	67,0	13,5	71,8	8,1	67,4
AD-1571254.1	63,1	6,1	71,7	7,1	70,3	10,8	67,8
AD-1550869.1	73,2	2,5	61,4	2,7	71,0	4,9	67,9
AD-1548978.1	43,1	7,1	76,6	13,7	98,1	11,2	68,2
AD-1571180.1	45,7	1,2	86,0	14,4	91,8	19,3	70,3
AD-1549281.1	49,2	11,2	74,7	13,2	102,9	10,6	71,3
AD-1550757.1	83,5	7,8	62,5	8,0	73,3	5,2	72,1
AD-1550958.1	69,4	5,3	66,0	4,7	82,5	5,3	72,6
AD-1551177.1	81,3	7,1	66,8	4,4	76,5	9,0	74,4
AD-1550755.1	77,4	1,8	77,8	18,1	75,8	9,7	75,9
AD-1550756.1	79,2	7,7	82,4	5,1	67,7	9,5	76,0
AD-1551665.1	94,1	11,4	66,5	13,7	79,0	19,0	76,8
AD-1551069.1	88,7	4,6	66,6	7,8	79,3	11,6	77,3
AD-1551656.1	72,6	11,0	64,4	4,9	99,5	24,7	77,6
AD-1571289.1	71,1	10,4	84,4	4,2	80,2	11,0	77,7

Название дуплекса	10 нМ	Станд. откл.	1 нМ	Станд. откл.	0,1 нМ	Станд. откл.	1 нМ_Подг.
AD-1550758.1	89,8	6,8	56,4	7,9	87,7	7,2	78,0
AD-1549728.1	66,2	11,4	85,9	8,5	86,2	12,1	78,0
AD-1551649.1	89,2	21,9	78,8	6,7	70,9	6,6	78,3
AD-1551067.1	81,7	8,0	77,7	10,8	78,9	4,7	79,0
AD-1551651.1	71,9	6,2	81,1	11,0	86,5	9,5	79,0
AD-1571287.1	64,1	19,0	80,1	7,3	105,6	16,5	79,7
AD-1551661.1	72,3	6,1	81,1	16,0	88,9	3,2	79,7
AD-1551181.1	78,6	5,8	80,4	6,9	82,4	7,0	80,2
AD-1551655.1	81,8	10,9	73,0	13,8	89,5	7,9	80,2
AD-1571178.1	65,6	7,6	93,8	11,1	86,7	17,6	80,2
AD-1552054.1	96,9	18,8	93,5	24,6	61,0	7,2	80,9
AD-1549726.1	65,7	5,6	96,6	21,3	84,5	10,1	80,9
AD-1571220.1	81,0	16,3	79,2	6,3	87,4	16,0	81,4
AD-1571179.1	57,1	1,6	97,0	8,8	96,7	17,9	81,5
AD-1551588.1	95,8	23,0	81,1	9,2	74,7	15,2	81,8
AD-1551657.1	80,8	15,9	74,9	15,6	96,0	5,6	82,1
AD-1552053.1	74,5	15,1	92,0	22,1	85,1	5,5	82,2
AD-1549727.1	79,2	16,0	96,5	15,5	76,4	12,8	82,2
AD-1552249.1	73,9	8,8	87,9	13,0	88,6	6,6	82,4
AD-1551070.1	88,6	8,4	81,8	8,1	82,1	6,8	83,8
AD-1550964.1	85,4	8,0	78,1	2,6	88,6	5,6	83,8
AD-1571293.1	67,0	10,4	87,8	6,0	103,0	16,2	83,8
AD-1550887.1	97,5	5,1	84,2	7,8	74,4	10,4	84,5
AD-1551666.1	86,6	17,9	86,0	22,6	88,5	15,3	84,7
AD-1571209.1	71,6	6,4	92,0	9,0	94,1	10,6	85,0
AD-1551086.1	87,1	18,1	88,8	15,6	83,6	4,2	85,4
AD-1571215.1	89,9	11,3	94,1	8,4	75,9	14,0	85,5
AD-1571290.1	73,8	19,8	90,2	10,2	98,5	5,2	85,7
AD-1571175.1	78,4	7,2	104,2	13,0	78,4	5,7	85,8

Название дуплекса	10 нМ	Станд. откл.	1 нМ	Станд. откл.	0,1 нМ	Станд. откл.	1 нМ_Подг.
AD-1550956.1	87,2	8,4	88,4	15,2	85,8	11,6	86,2
AD-1550659.1	82,8	11,7	83,0	13,4	96,8	6,9	86,6
AD-1550871.1	89,6	5,6	86,8	8,5	85,6	12,5	86,6
AD-1571280.1	84,4	17,1	86,0	5,9	95,3	21,1	86,7
AD-1550656.1	94,4	7,1	82,3	1,0	84,9	10,1	86,8
AD-1551347.1	88,3	14,3	99,6	17,1	77,8	11,5	87,0
AD-1550959.1	78,9	3,9	90,0	7,6	93,6	9,0	87,0
AD-1551658.1	80,8	4,0	94,4	15,2	88,8	7,4	87,2
AD-1550954.1	84,7	8,1	100,2	7,5	80,2	11,8	87,4
AD-1551171.1	82,8	7,6	90,4	13,2	93,4	13,0	88,0
AD-1552191.1	80,0	14,0	86,0	9,3	102,7	4,7	88,3
AD-1571283.1	47,4	4,2	119,8	18,1	117,5	8,4	88,3
AD-1550960.1	77,5	8,3	104,8	8,1	87,1	10,0	88,5
AD-1552253.1	86,8	5,2	83,9	7,9	96,7	13,1	88,5
AD-1571224.1	92,1	16,5	84,4	17,3	94,5	16,2	88,7
AD-1571222.1	103,3	9,8	86,9	8,1	79,4	9,2	89,0
AD-1549729.1	82,5	5,0	97,4	5,3	89,6	14,8	89,0
AD-1571282.1	55,4	16,6	113,8	19,6	116,8	14,6	89,0
AD-1551078.1	91,4	15,0	84,2	7,4	93,5	5,8	89,1
AD-1550660.1	91,5	14,5	94,9	6,2	83,7	6,0	89,3
AD-1571238.1	87,3	4,0	86,7	8,3	97,4	15,6	89,6
AD-1551650.1	90,2	25,0	100,8	4,1	85,0	10,8	90,0
AD-1571242.1	87,3	12,5	83,0	15,9	103,7	6,4	90,0
AD-1551253.1	94,8	17,0	94,9	6,5	82,4	1,3	90,1
AD-1549282.1	72,7	20,4	101,0	26,4	108,3	11,2	90,3
AD-1551180.1	95,5	9,7	88,1	4,1	89,0	7,4	90,6
AD-1571244.1	87,7	11,7	85,5	27,7	111,1	30,2	90,8
AD-1551667.1	87,5	12,6	92,2	13,3	97,0	18,8	91,0
AD-1552066.1	88,0	7,7	94,9	16,5	92,8	11,0	91,0

Название дуплекса	10 нМ	Станд. откл.	1 нМ	Станд. откл.	0,1 нМ	Станд. откл.	1 нМ_Подг.
AD-1552065.1	90,1	19,9	88,0	12,8	101,7	25,2	91,1
AD-1551255.1	97,6	4,7	82,3	5,7	95,0	8,6	91,1
AD-1571229.1	93,0	13,6	85,6	7,5	96,3	3,4	91,1
AD-1552251.1	90,4	8,3	94,3	12,1	90,9	11,0	91,3
AD-1571251.1	90,4	8,6	87,4	4,3	97,5	6,9	91,4
AD-1571221.1	84,3	12,9	101,7	7,6	91,8	10,0	91,7
AD-1552169.1	100,5	22,8	89,9	17,7	89,8	3,6	91,8
AD-1552244.1	94,4	16,6	90,4	5,8	92,4	4,0	91,9
AD-1551066.1	92,4	7,8	97,4	8,3	87,7	3,5	92,2
AD-1571211.1	82,1	9,4	104,2	15,4	94,4	16,3	92,2
AD-1550292.1	99,9	15,2	86,7	7,4	91,9	4,9	92,2
AD-1551090.1	85,1	12,5	91,7	12,4	103,0	8,6	92,5
AD-1552052.1	97,0	24,2	88,3	4,8	96,6	8,9	92,8
AD-1571233.1	105,1	16,4	90,0	17,8	88,7	16,5	92,8
AD-1571228.1	99,2	11,5	90,2	9,3	91,5	6,8	93,0
AD-1571243.1	96,7	17,0	93,1	16,7	93,1	10,3	93,2
AD-1551091.1	106,0	9,4	86,9	6,6	90,2	8,6	93,7
AD-1550888.1	103,7	6,9	103,2	8,5	77,8	17,2	93,7
AD-1571247.1	89,4	9,1	89,5	10,3	105,1	12,1	93,8
AD-1571176.1	67,4	12,9	102,8	8,0	120,8	11,5	94,0
AD-1551566.1	102,7	8,4	107,9	18,2	81,7	19,0	94,0
AD-1552161.1	94,4	17,1	105,4	5,6	85,8	8,9	94,1
AD-1571279.1	84,5	16,5	108,4	26,7	98,4	16,2	94,5
AD-1571210.1	90,0	14,7	97,6	17,3	100,7	12,3	94,9
AD-1551258.1	100,9	13,1	90,0	4,0	96,2	4,8	95,2
AD-1551659.1	81,2	8,6	108,1	16,3	101,0	10,1	95,3
AD-1550963.1	92,8	12,2	99,3	10,9	98,1	21,9	95,3
AD-1551670.1	112,3	16,3	82,5	20,5	102,2	30,3	95,4
AD-1571236.1	94,8	7,7	100,1	16,3	93,3	7,1	95,4

Название дуплекса	10 нМ	Станд. откл.	1 нМ	Станд. откл.	0,1 нМ	Станд. откл.	1 нМ_Подг.
AD-1571246.1	92,4	2,5	98,3	7,6	96,7	9,9	95,5
AD-1550661.1	91,1	11,0	105,7	11,3	93,1	12,2	95,8
AD-1571214.1	97,7	3,5	97,8	6,9	93,7	16,1	95,8
AD-1571218.1	83,6	9,3	116,2	18,2	92,3	8,9	95,9
AD-1571252.1	91,3	14,8	103,2	17,7	96,6	7,2	96,0
AD-1571168.1	84,4	14,1	91,7	14,4	119,1	22,0	96,1
AD-1571213.1	89,9	15,1	106,6	12,9	95,3	12,1	96,1
AD-1552193.1	88,9	10,5	98,7	13,7	104,6	14,1	96,3
AD-1571286.1	94,8	10,7	100,4	2,6	95,3	10,8	96,4
AD-1551073.1	103,1	11,4	99,8	9,2	88,8	10,2	96,6
AD-1571177.1	90,8	11,6	119,3	28,8	86,7	9,1	96,6
AD-1571240.1	91,8	10,8	102,6	14,9	101,1	21,1	97,0
AD-1571216.1	113,7	8,5	98,5	17,0	83,5	8,4	97,0
AD-1571241.1	102,3	12,0	89,9	7,7	102,5	9,1	97,2
AD-1571231.1	99,5	15,6	90,5	9,5	105,0	14,0	97,3
AD-1551346.1	115,2	7,9	88,0	5,5	91,7	9,5	97,4
AD-1552247.1	108,7	23,9	88,0	16,7	102,5	12,3	97,9
AD-1550957.1	91,3	9,7	109,6	4,4	95,1	10,2	97,9
AD-1552248.1	106,1	8,9	96,7	13,3	94,5	14,9	98,0
AD-1551590.1	94,6	14,0	100,5	6,8	101,9	18,5	98,1
AD-1571225.1	102,6	21,2	101,3	8,7	93,2	7,8	98,1
AD-1550984.1	92,5	7,9	96,5	10,2	108,3	10,6	98,4
AD-1551653.1	99,2	7,9	94,3	5,4	103,2	6,0	98,6
AD-1552257.1	94,9	4,9	97,3	9,8	104,9	5,5	98,7
AD-1571171.1	85,5	5,1	107,8	9,6	105,6	8,6	98,7
AD-1571237.1	102,6	7,0	111,8	2,5	85,3	11,5	98,8
AD-1551646.1	110,7	15,7	96,7	12,5	95,2	21,8	99,2
AD-1550647.1	94,4	9,1	110,7	12,5	96,0	9,8	99,6
AD-1550949.1	109,2	16,9	105,2	17,0	88,4	7,7	99,7

Название дуплекса	10 нМ	Станд. откл.	1 нМ	Станд. откл.	0,1 нМ	Станд. откл.	1 нМ_Подг.
AD-1552255.1	109,5	6,7	102,1	11,7	90,4	10,5	99,8
AD-1571273.1	99,5	8,8	97,0	10,3	105,4	11,7	100,1
AD-1551668.1	104,8	6,7	93,2	8,0	105,1	15,5	100,2
AD-1571235.1	112,5	20,7	94,1	14,9	99,7	18,8	100,3
AD-1552250.1	91,8	9,1	106,4	3,0	104,8	10,0	100,5
AD-1571281.1	90,6	7,1	103,9	7,5	109,5	8,6	100,9
AD-1550955.1	117,3	6,5	95,3	9,3	94,7	17,3	101,0
AD-1551256.1	118,3	18,2	96,8	11,2	92,7	13,9	101,2
AD-1571223.1	98,7	15,0	114,9	16,0	93,9	4,7	101,3
AD-1551170.1	100,9	6,1	97,3	12,2	108,5	6,9	101,3
AD-1571292.1	94,7	11,8	105,2	23,9	108,5	9,9	101,4
AD-1571248.1	96,1	16,7	97,1	8,9	114,9	12,4	101,5
AD-1551076.1	109,2	11,6	98,9	14,5	99,9	13,6	101,6
AD-1552055.1	109,2	5,0	110,5	3,8	87,4	8,5	101,6
AD-1550965.1	104,9	6,2	102,0	5,5	101,5	17,1	102,1
AD-1551589.1	97,8	14,7	95,3	11,3	116,8	12,5	102,2
AD-1571226.1	118,1	19,4	94,7	5,7	99,6	14,1	102,9
AD-1571217.1	107,1	12,2	108,1	11,8	97,2	15,6	103,1
AD-1571291.1	92,0	12,0	112,6	18,3	109,4	14,7	103,5
AD-1571219.1	106,4	6,8	100,0	12,3	111,7	27,6	104,1
AD-1551077.1	115,4	14,9	106,4	8,2	93,6	7,2	104,3
AD-1551182.1	121,0	15,5	95,7	5,9	100,1	7,5	104,6
AD-1571278.1	95,2	3,7	103,3	11,9	117,7	8,3	104,6
AD-1571230.1	118,6	9,9	98,6	9,6	99,1	5,4	104,9
AD-1551254.1	112,5	16,4	103,2	13,4	101,7	4,7	105,0
AD-1551353.1	107,7	4,9	100,8	11,1	108,5	9,6	105,3
AD-1551672.1	108,4	11,5	101,5	10,3	110,1	12,1	105,5
AD-1552056.1	113,2	5,9	102,3	10,2	102,9	5,0	105,7
AD-1571249.1	103,0	7,1	104,0	10,8	111,8	4,9	105,9

Название дуплекса	10 нМ	Станд. откл.	1 нМ	Станд. откл.	0,1 нМ	Станд. откл.	1 нМ_Подг.
AD-1571212.1	103,0	6,2	113,7	8,7	107,7	19,2	106,1
AD-1551068.1	113,9	13,5	110,2	7,8	98,7	15,7	106,6
AD-1550459.1	112,3	11,1	121,1	13,7	91,5	8,1	107,0
AD-1552158.1	95,9	9,4	111,2	8,6	117,7	10,4	107,5
AD-1550658.1	99,0	14,9	113,9	12,5	113,6	16,2	107,6
AD-1552057.1	123,3	25,2	104,7	10,8	100,5	8,8	107,9
AD-1571245.1	108,0	23,5	116,7	15,9	107,4	31,2	108,3
AD-1550648.1	111,7	16,3	109,7	15,1	110,9	28,9	108,6
AD-1571274.1	105,3	23,6	109,5	20,2	118,3	26,8	108,6
AD-1550961.1	108,2	17,7	110,4	11,1	112,3	20,5	108,9
AD-1550458.1	114,5	6,9	123,3	31,3	97,0	15,4	109,2
AD-1571227.1	106,7	12,6	111,0	6,2	119,3	16,8	111,5
AD-1552067.1	101,4	5,9	111,6	12,8	124,0	10,6	111,5
AD-1551592.1	108,7	19,8	112,9	8,5	119,8	14,4	112,7
AD-1571275.1	99,9	6,3	121,1	14,7	119,5	13,6	112,9
AD-1571285.1	111,1	12,4	126,9	17,3	107,9	9,0	114,3
AD-1571250.1	105,9	7,0	130,9	10,6	108,8	9,3	115,2
AD-1571276.1	111,0	2,7	117,9	10,9	119,0	13,7	115,6
AD-1571234.1	126,1	14,8	106,2	9,3	120,0	21,5	116,0
AD-1552254.1	120,5	5,0	118,9	9,4	112,8	12,7	117,0
AD-1551251.1	130,0	16,3	113,0	16,5	116,9	17,4	118,5
AD-1550346.1	108,1	12,9	132,9	27,7	119,6	17,0	119,4
AD-1571239.1	114,0	23,5	113,1	10,5	135,6	21,3	119,5
AD-1551164.1	124,4	6,8	126,1	9,6	118,8	12,7	122,7
AD-1552159.1	116,2	6,2	131,5	12,5	129,0	3,4	125,1
AD-1571277.1	124,2	3,9	125,1	21,4	131,6	19,1	125,5
AD-1551392.1	126,2	10,3	129,8	19,8	126,2	11,1	126,6
AD-1551257.1	130,9	11,8	131,2	19,7	123,3	6,2	127,6
AD-1571284.1	131,6	24,8	135,8	7,0	129,3	10,1	130,8

НЕОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO: 1

ЛОКУС NM_007308 3312 п. о. мРНК линейная PRI 31-AUG-2020 ОПРЕДЕЛЕНИЕ синукоеин альфа Homo sapiens (SNCA), вариант 4 транскрипта, мРНК. ВЕРСИЯ NM_007308.3

1 ggcgacgacc agaaggggcc caagagaggg ggcgagcgac cgagcgccgc gacgcggaag 61 tgaggtgcgt gcgggctgca gcgcagaccc cggcccggcc cctccgagag cgtcctgggc 121 gctccctcac gccttgcctt caagccttct gcctttccac cctcgtgagc ggagaactgg 181 gagtggccat tcgacgacag gttagcgggt ttgcctccca ctcccccagc ctcgcgtcgc 241 cggctcacag cggcctcctc tggggacagt ccccccgggg tgccgcctcc gcccttcctg 301 tgcgctcctt ttccttcttc tttcctatta aatattattt gggaattgtt taaatttttt 361 ttttaaaaaa agagagaggc ggggaggagt cggagttgtg gagaagcaga gggactcagt 421 gtggtgtaaa ggaattcatt agccatggat gtattcatga aaggactttc aaaggccaag 481 gagggagttg tggctgctgc tgagaaaacc aaacagggtg tggcagaagc agcaggaaag 541 acaaaagagg gtgttctcta tgtaggctcc aaaaccaagg agggagtggt gcatggtgtg 601 gcaacagtgg ctgagaagac caaagagcaa gtgacaaatg ttggaggagc agtggtgacg 661 ggtgtgacag cagtagccca gaagacagtg gagggagcag ggagcattgc agcagccact 721 ggctttgtca aaaaggacca gttgggcaag gaagggtatc aagactacga acctgaagcc 781 taagaaatat ctttgctccc agtttcttga gatctgctga cagatgttcc atcctgtaca 841 agtgctcagt tccaatgtgc ccagtcatga catttctcaa agtttttaca gtgtatctcg 901 aagtcttcca tcagcagtga ttgaagtatc tgtacctgcc cccactcagc atttcggtgc 961 ttccctttca ctgaagtgaa tacatggtag cagggtcttt gtgtgctgtg gattttgtgg 1021 cttcaatcta cgatgttaaa acaaattaaa aacacctaag tgactaccac ttatttctaa 1081 atcctcacta ttttttgtt gctgttgttc agaagttgtt agtgatttgc tatcatatat 1141 tataagattt ttaggtgtct tttaatgata ctgtctaaga ataatgacgt attgtgaaat 1201 ttgttaatat atataatact taaaaatatg tgagcatgaa actatgcacc tataaatact 1261 aaatatgaaa ttttaccatt ttgcgatgtg ttttattcac ttgtgtttgt atataaatgg 1321 tgagaattaa aataaaacgt tatctcattg caaaaatatt ttatttttat cccatctcac 1381 tttaataata aaaatcatgc ttataagcaa catgaattaa gaactgacac aaaggacaaa 1441 aatataaagt tattaatagc catttgaaga aggaggaatt ttagaagagg tagagaaaat 1501 ggaacattaa ccctacactc ggaattccct gaagcaacac tgccagaagt gtgttttggt 1561 atgcactggt tccttaagtg gctgtgatta attattgaaa gtggggtgtt gaagacccca 1621 actactattg tagagtggtc tatttctccc ttcaatcctg tcaatgtttg ctttacgtat 1681 tttggggaac tgttgtttga tgtgtatgtg tttataattg ttatacattt ttaattgagc 1741 cttttattaa catatattgt tatttttgtc tcgaaataat tttttagtta aaatctattt 1801 tgtctgatat tggtgtgaat gctgtacctt tctgacaata aataatattc gaccatgaat 1861 aaaaaaaaaa aaaaagtggg ttcccgggaa ctaagcagtg tagaagatga ttttgactac 1921 accctcctta gagagccata agacacatta gcacatatta gcacattcaa ggctctgaga 1981 gaatgtggtt aactttgttt aactcagcat tcctcacttt tttttttaa tcatcagaaa 2041 ttctctctct ctctctctct ttttctctcg ctctcttttt ttttttttt ttacaggaaa 2101 tgcctttaaa catcgttgga actaccagag tcaccttaaa ggagatcaat tctctagact 2161 gataaaaatt tcatggcctc ctttaaatgt tgccaaatat atgaattcta ggatttttcc 2221 ttaggaaagg tttttctctt tcagggaaga tctattaact ccccatgggt gctgaaaata 2281 aacttgatgg tgaaaaactc tgtataaatt aatttaaaaa ttatttggtt tctcttttta 2341 attattctgg ggcatagtca tttctaaaag tcactagtag aaagtataat ttcaagacag 2401 aatattctag acatgctagc agtttatatg tattcatgag taatgtgata tatattgggc 2461 gctggtgagg aaggaaggag gaatgagtga ctataaggat ggttaccata gaaacttcct 2521 tttttaccta attgaagaga gactactaca gagtgctaag ctgcatgtgt catcttacac 2581 tagagagaaa tggtaagttt cttgttttat ttaagttatg tttaagcaag gaaaggattt 2641 gttattgaac agtatatttc aggaaggtta gaaagtggcg gttaggatat attttaaatc 2701 tacctaaagc agcatatttt aaaaatttaa aagtattggt attaaattaa gaaatagagg 2761 acagaactag actgatagca gtgacctaga acaatttgag attaggaaag ttgtgaccat 2821 gaatttaagg atttatgtgg atacaaattc tcctttaaag tgtttcttcc cttaatattt 2881 atctgacggt aatttttgag cagtgaatta ctttatatat cttaatagtt tatttgggac 2941 caaacactta aacaaaaagt tctttaagtc atataagcct tttcaggaag cttgtctcat 3001 attcactccc gagacattca cctgccaagt ggcctgagga

tcaatccagt cctaggttta 3061 ttttgcagac ttacattctc ccaagttatt cagcctcata tgactccacg gtcggcttta 3121 ccaaaacagt tcagagtgca ctttggcaca caattgggaa cagaacaatc taatgtgtgg 3181 tttggtattc caagtggggt ctttttcaga atctctgcac tagtgtgaga tgcaaacatg 3241 tttcctcatc tttctggctt atccagtatg tagctatttg tgacataata aatatataca 3301 tatatgaaaa ta

SEQ ID NO: 2

Обратная комплементарная последовательность SEQ ID NO: 1

tattttcatatatgtatatatttattatgtcacaaatagctacatactggataagccagaaagatgaggaaacatgtttgcatctcacactagtgcag
agattctgaaaaagaccccacttggaataccaaaccacacattagattgttctgttcccaattgtgtgccaaagtgcactctgaactgttttggta
aagccgaccgtggagtcatatgaggctgaataacttgggagaatgtaagtctgcaaaataaacctaggactggattgatcctcaggccactt
ggcaggtgaatgtctcgggagtgaatatgagacaagcttcctgaaaaggcttatatgacttaaagaacttttgtttaagtgtttggtcccaaata
aactattaagatatataaagtaattcactgctcaaaaattaccgtcagataaatattaagggaagaaacactttaaaggagaatttgtatccacat
aaatccttaaattcatggtcacaactttcctaatctcaaattgttctaggtcactgctatcagtctagttctgtcctctatttcttaatttaataccaatac
ttttaaatttttaaaatatgctgctttaggtagatttaaaatatatcctaaccgccactttctaaccttcctgaaatatactgttcaataacaaatcctttc
cttgcttaaacataacttaaataaaacaagaaacttaccatttctctctagtgtaagatgacacatgcagcttagcactctgtagtagtctctcttca
attaggtaaaaaaggaagtttctatggtaaccatccttatagtcactcattcctccttccttcctcaccagcgcccaatatatatcacattactcatg
aatacatataaactgctagcatgtctagaatattctgtcttgaaattatactttctactagtgacttttagaaatgactatgccccagaataattaaaa
agagaaaccaaataatttttaaattaatttatacagagtttttcaccatcaagtttattttcagcacccatggggagttaatagatcttccctgaaag
agaaaaaccctttcctaaggaaaaatcctagaattcatatatttggcaacatttaaaggaggccatgaaatttttatcagtctagagaattgatctcc
tttaaggtgactctggtagttccaacgatgtttaaaggcatttcctgtaaaaaaaaaaaaaaaaaagagagcgagagaaaaagagagagagag
agagagaatttctgatgattaaaaaaaaaaagtgaggaatgctgagttaaacaaagttaaccacattctctcagagccttgaatgtgctaatatg
tgctaatgtgtcttatggctctctaaggagggtgtagtcaaaatcatcttctacactgcttagttcccgggaacccacttttttttttttttattcatgg
tcgaatattatttattgtcagaaaggtacagcattcacaccaatatcagacaaaatagattttaactaaaaaattatttcgagacaaaaataacaat
atatgttaataaaaggctcaattaaaaatgtataacaattataaacacatacacatcaaacaacagttccccaaaatacgtaaagcaaacattga
caggattgaagggagaaatagaccactctacaatagtagttggggtcttcaacaccccactttcaataattaatcacagccacttaaggaacc
agtgcataccaaaacacacttctggcagtgttgcttcagggaattccgagtgtagggttaatgttccattttctctacctcttctaaaattcctcctt
cttcaaatggctattaataactttatatttttgtcctttgtgtcagttcttaattcatgttgcttataagcatgatttttattattaaagtgagatgggataa
aaataaaatatttttgcaatgagataacgttttatttttaattctcaccatttatatacaaacacaagtgaataaaacacatcgcaaaatggtaaaattt
catatttagtatttataggtgcatagtttcatgctcacatatttttaagtattatatatattaacaaatttcacaatacgtcattattcttagacagtatcat
taaaagacacctaaaaatcttataatatatgatagcaaatcactaacaacttctgaacaacagcaacaaaaaaatagtgaggatttagaaataa
gtggtagtcacttaggtgtttttaatttgttttaacatcgtagattgaagccacaaaatccacagcacacaaagaccctgctaccatgtattcactt
cagtgaaagggaagcaccgaaatgctgagtgggggcaggtacagatacttcaatcactgctgatggaagacttcgagatacactgtaaaaa
ctttgagaaatgtcatgactgggcacattggaactgagcacttgtacaggatggaacatctgtcagcagatctcaagaaactgggagcaaag
atatttcttaggcttcaggttcgtagtcttgataccttccttgcccaactggtccttttgacaaagccagtggctgctgcaatgctccctgctccc
tccactgtcttctgggctactgctgtcacacccgtcaccactgctcctccaacatttgtcacttgctctttggtcttctcagccactgttgccacac
catgcaccactccctccttggttttggagcctacatagagaacaccctcttttgtctttcctgctgcttctgccacaccctgtttggttttctcagca
gcagccacaactccctccttggcctttgaaagtcctttcatgaatacatccatggctaatgaattcctttacaccacactgagtccctctgcttctc
cacaactccgactcctccccgcctctctctttttttaaaaaaaaaatttaaacaattcccaaataatatttaatagggaaagaagaaggaaaagga
gcgcacaggaagggcggaggcggcacccgggggggactgtccccagaggaggccgctgtgagccggcgacgcgaggctgggggga
gtgggaggcaaacccgctaacctgtcgtcgaatggccactcccagttctccgctcacgagggtggaaaggcagaaggcttgaaggcaag
gcgtgagggagcgcccaggacgctctcggaggggccgggccggggtctgcgctgcagcccgcacgcacctcacttccgcgtcgcggc
gctcggtcgctcgccccctctcttgggcccccttctggtcgtcgcc

SEQ ID NO: 3

ЛОКУС XM_005555421 2955 п. о. мРНК линейная PRI 25.01.2016

ПРОГНОЗИРОВАННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ: Синуклеин альфа (SNCA) Macaca fascicularis, вариант X7 транскрипта, мРНК.

ВЕРСИЯ XM_005555421.2

1 gccttgcgcg gccaggcagg cggctggaat tggtggttca ccctgcgccc cctgccccat 61 ccccatccga gatagggaac gaagagcacg ctgcagggaa agcagcgagc gctgggaggg 121 gagcgtggag aggcgctgac aaatcagcgg tgggggcgga gagccgagga gaaggagaag 181 gaggaggacg aggaggagga ggacggcgac gaccagaagg ggcccgagag agggggcgag 241 cgaccgagcg ccgcgacgcg ggagtgagtg tggtgtaaag gaattcatta gccatggatg 301 tattcatgaa aggactttca aaggccaagg agggagttgt ggctgctgct gagaaaacca 361 aacagggtgt ggcagaagca gcaggaaaga caaaagaggg tgttctctat gtaggctcca 421 aaaccaagga gggagtggtg cacggtgtgg caacagtggc tgagaagacc aaagagcaag 481 tgacaaatgt tggaggagcg gtggtgacgg gtgtgacagc agtagcccag aagacagtgg 541 agggagcagg gagcattgca gcagccactg gcttcatcaa aaaggaccag ttgggcaaga 601 atgaagaagg agccccacag gaaggaattc tacaagatat gcctgtggat cctgacaatg 661 aggcttatga aatgccttct gaggaagggt atcaagacta cgaacctgaa gcctaagaaa 721 tatctttgct cccagtttct tgagatctgc tgacagacgt tccatcttgt acaagtgctc 781 agttccaatg tgcccagtca tgacatttct caaagttttt acagtatatt ttgaagtctt 841 ccatcagcag tgattgaagt atctgtacct gcccccattc agcatttcgg tgcttccctt 901 tcactgaagt gaatacatgg tagcagggtc tttgtgtgct gtggattttg tggcttcaat 961 ctatgatgtt aaaacaattt aaaaacacct aagtgactac cacttatttc taaatcctca 1021 ctatttttt gttgctgttg ttcagaagtt gttagtgatt tgctatcgta tattataaga 1081 tttttaggtg tcttttaatg atactgtcta agaataatga tgtattgtga aatttgttaa 1141 tatatataat acttaaaagt atgtgagcat gaaactatgc acctataaat actaactatg 1201 aaatttttacc gttttgtgat gtgtttttatt aacttgtgtt tgtatataaa tggtgagaat 1261 taaaataaaa tgtcgtctca ttgcaaacaa aaatttattt ttatcccatc tcactttaat 1321 aataaaaatc ttgcttataa gcaacatgca ttgagaactg acacaatgga cataaagtta 1381 ttaataggca tttgaagaag gaggaatttt agaagaggta gagaaaatgg aacattaacc 1441 ctacactggg aattccctga agcagcactg ccagaagtgt gttttgtggt gccttaagtg 1501 gctgtgataa aaaaaaaaaa aagtgggctc cagggaacga agcagtgtaa aagatgattt 1561 tgactacatc ctccttagag atccatgaga cactttagca catattagca cattcaaggc 1621 tctgagacaa tgtggttaac ttagtttaac tcagcagtcc ccactaaaaa aaaaaaaatc 1681 atcaaaaatt ctctctctct attccttttt ctctcgctcc ccttttttcc aggaaatgcc 1741 tttaaacacc tttgggaact atcaggatca ccttaaagaa gatcagttct ccagactgat 1801 aaaaatttca tgatctcttt taaatgttgc caaatatatg aattctagga ttttttccttg 1861 ggaaaggttt ttctctttca gggaagatct attaactccc catgggtgct gaaaataaac 1921 ttgatggtga aaaattctat ataaattaat ttaaaatttt tttggtttct ctttttaatt 1981 attctggggc atagtcattt ttaaaagtca ctagtagaaa gtataatttc aagacagaat 2041 attctagaca tgctagcagt ttatatgtat tcatgagtaa tgtgatatat attgggcact 2101 ggtgaggcag gaaggaggaa tgagtgacta taaggatggt taccatagaa acttcctttt 2161 ttacctaatt gaaaagcgac tactacagag tgctaagctg catgtgtcat cttacactgg 2221 agagaaatgg taagtttctt gttttattta agttatgttt aagcaaggaa aggatttttt 2281 attgaacagt atatttcagg aaggttagaa aatagctgtt aggatatatt ttaaatctac 2341 ctaaagcagc atattttaaa aaattagaag tattggcatt aaatgaagaa atagaggaca 2401 aaactagact gacagcaatg acccagaaca ttttgagatt agtaaagttg tgaccatgaa 2461 tttagggatt tatgtggata caaattctcc tttaaagtgt ttcttccctt aatatttatc 2521 tggtagttat ttatgagcag tgaattattt tgtagtttat atatcttaat agtttatttg 2581 ggaccaagca cttaacaaaa agttctataa gtcatagaag ccttttcagg aagcttgtct 2641 cacattcatt cctgagactt tcacctgcca agtggcctga ggatcaatcc ggtcctaggt 2701 ttattttgca gacatacatt ctcccaagtt attcagcctc atatgactcc acagtgggct 2761 ttaccaaaac agttcagagt gcactttggc acacaattgg gagcagaaca atctaatgtg 2821 tggtttggta ttccaagtgg ggtctttttc agaatctctc cactagtgtg agatgcaaat 2881 atgtttcctc atttttctgg ctcatccagt atgtagcttt ttgtgacata ataaatatat 2941 acatatatga aaata

SEQ ID NO: 4

Обратная комплементарная последовательность SEQ ID NO: 3

tattttcatatatgtatatatttattatgtcacaaaaagctacatactggatgagccagaaaaatgaggaaacatatttgcatctcacactagtgga
gagattctgaaaaagaccccacttggaataccaaaccacacattagattgttctgctcccaattgtgtgccaaagtgcactctgaactgttttggt
aaagcccactgtggagtcatatgaggctgaataacttgggagaatgtatgtctgcaaaataaacctaggaccggattgatcctcaggccactt
ggcaggtgaaagtctcaggaatgaatgtgagacaagcttcctgaaaaggcttctatgacttatagaacttttgttaagtgcttggtcccaaata
aactattaagatatataaactacaaaataattcactgctcataaataactaccagataaatattaagggaagaaacactttaaaggagaatttgta
tccacataaatccctaaattcatggtcacaactttactaatctcaaaatgttctgggtcattgctgtcagtctagttttgtcctctatttcttcatttaatg
ccaatacttctaatttttaaaatatgctgctttaggtagatttaaaatatatcctaacagctattttctaaccttcctgaaatatactgttcaataaaaa
atcctttccttgcttaaacataacttaaataaaacaagaaacttaccatttctctccagtgtaagatgacacatgcagcttagcactctgtagtagt
cgcttttcaattaggtaaaaaaggaagtttctatggtaaccatccttatagtcactcattcctccttcctgcctcaccagtgcccaatatatatcaca
ttactcatgaatacatataaactgctagcatgtctagaatattctgtcttgaaattatactttctactagtgacttttaaaaatgactatgccccagaat
aattaaaaagagaaaccaaaaaaattttaaattaatttatatagaatttttcaccatcaagtttattttcagcacccatggggagttaatagatcttcc
ctgaaagagaaaaaccctttcccaaggaaaaatcctagaattcatatatttggcaacatttaaaagagatcatgaaatttttatcagtctggagaac
tgatcttctttaaggtgatcctgatagttcccaaaggtgtttaaaggcatttcctggaaaaaaggggagcgagagaaaaaggaatagagagag
agaatttttgatgatttttttttttttagtggggactgctgagttaaactaagttaaccacattgtctcagagccttgaatgtgctaatatgtgctaaag
tgtctcatggatctctaaggaggatgtagtcaaaatcatcttttacactgcttcgttccctggagcccactttttttttttttatcacagccacttaag
gcaccacaaaacacacttctggcagtgctgcttcagggaattcccagtgtagggttaatgttccattttctctacctcttctaaaattcctccttctt
caaatgcctattaataactttatgtccattgtgtcagttctcaatgcatgttgcttataagcaagatttttattattaaagtgagatgggataaaaataa
atttttgtttgcaatgagacgacattttatttttaattctcaccatttatatacaaacacaagttaataaaacacatcacaaaacggtaaaatttcatagt
tagtatttataggtgcatagtttcatgctcacatacttttaagtattatatatattaacaaatttcacaatacatcattattcttagacagtatcattaaaa
gacacctaaaaatcttataatatacgatagcaaatcactaacaacttctgaacaacagcaacaaaaaaatagtgaggatttagaaataagtggt
agtcacttaggtgtttttaaattgttttaacatcatagattgaagccacaaaatccacagcacacaaagaccctgctaccatgtattcacttcagtg
aaagggaagcaccgaaatgctgaatgggggcaggtacagatacttcaatcactgctgatggaagacttcaaaatatactgtaaaaactttga
gaaatgtcatgactgggcacattggaactgagcacttgtacaagatggaacgtctgtcagcagatctcaagaaactgggagcaaagatatttc
ttaggcttcaggttcgtagtcttgataccttcctcagaaggcatttcataagcctcattgtcaggatccacaggcatatcttgtagaattccttcct
gtggggctccttcttcattcttgcccaactggtccttttgatgaagccagtggctgctgcaatgctccctgctccctccactgtcttctgggctac
tgctgtcacacccgtcaccaccgctcctccaacatttgtcacttgctctttggtcttctcagccactgttgccacaccgtgcaccactccctcctt
ggttttggagcctacatagagaacaccctcttttgtctttcctgctgcttctgccacaccctgtttggttttctcagcagcagccacaactccctcct
tggcctttgaaagtcctttcatgaatacatccatggctaatgaattcctttacaccacactcactcccgcgtcgcggcgctcggtcgctcgcccc
ctctctcgggcccccttctggtcgtcgccgtcctcctcctcctcgtcctcctccttctccttctcctcggctctccgcccccaccgctgatttgtcag
cgcctctccacgctcccctcccagcgctcgctgctttccctgcagcgtgctcttcgttccctatctcggatggggatggggcaggggggcgca
gggtgaaccaccaattccagccgcctgcctggccgcgcaaggc

SEQ ID NO: 5

ЛОКУС NM_009221 1208 п. о. мРНК линейная ROD 06.09.2020

ОПРЕДЕЛЕНИЕ синуклеин альфа (Snca) Mus musculus, вариант 2 транскрипта, мРНК.
ВЕРСИЯ NM_009221.2

1 ggaggagctt ggcactcaaa tccactctgc tataaaacag tggtattctg ctcatctcag 61 agagaagtgg
gaacgtgtta agtaacacag aaattgtctc aaagcctgtg catctatctg 121 cgcgtgtgct tggattggaa gaagagtctg
ttcgctggag ctccacgcag ccagaagtcg 181 gaaagtgtgg agcaaaaata catctttagc catggatgtg ttcatgaaag
gactttcaaa 241 ggccaaggag ggagttgtgg ctgctgctga gaaaaccaag cagggtgtgg cagaggcagc 301

tggaaagaca aaagagggag tcctctatgt aggttccaaa actaaggaag gagtggttca 361 tggagtgaca acagtggctg agaagaccaa agagcaagtg acaaatgttg gaggagcagt 421 ggtgactggt gtgacagcag tcgctcagaa gacagtggag ggagctggga atatagctgc 481 tgccactggc tttgtcaaga aggaccagat gggcaagggt gaggaggggt acccacagga 541 aggaatcctg gaagacatgc ctgtggatcc tggcagtgag gcttatgaaa tgccttcaga 601 ggaaggctac caagactatg agcctgaagc ctaagaatgt cattgcaccc aatctcctaa 661 gatctgccgg ctgctcttcc atggcgtaca agtgctcagt tccaatgtgc ccagtcatga 721 ccttttctca aagctgtaca gtgtgtttca aagtcttcca tcagcagtga tcggcgtcct 781 gtacctgccc ctcagcatcc cggtgctccc ctctcactac agtgaaaacc tggtagcagg 841 gtcttgtgtg ctgtggatat tgttgtggct tcacacttaa attgttagaa gaaacttaaa 901 acacctaagt gactaccact tatttctaaa tcttcatcgt tttctttttg ttgctgttct 961 taagaagttg tgatttgctc caagagtttt aggtgtcctg aatgactctt tctgtctaag 1021 aatgatgtgt tgtgaaattt gttaatatat attttaaaat tatgtgagca tgagactatg 1081 cacctataaa tattaattta tgaattttac agttttgtga tgtgttttat taacttgtgt 1141 ttgtatataa atggtggaaa ataaaataaa atattatcca ttgcaaaatc aaaaaaaaaa 1201 aaaaaaaa

SEQ ID NO: 6

Обратная комплементарная последовательность SEQ ID NO: 5

ttttttttttttttttttgattttgcaatggataatattttatttttattttccaccatttatatacaaacacaagttaataaaacacatcacaaaactgtaaaatt cataaattaatatttataggtgcatagtctcatgctcacataattttaaaatatatattaacaaatttcacaacacatcattcttagacagaaagagtc attcaggacacctaaaactcttggagcaaatcacaacttcttaagaacagcaacaaaaagaaaacgatgaagatttagaaataagtggtagtc acttaggtgttttaagtttcttctaacaatttaagtgtgaagccacaacaatatccacagcacacaagaccctgctaccaggttttcactgtagtga gaggggagcaccgggatgctgaggggcaggtacaggacgccgatcactgctgatggaagactttgaaacacactgtacagctttgagaa aaggtcatgactgggcacattggaactgagcacttgtacgccatggaagagcagccggcagatcttaggagattgggtgcaatgacattctt aggcttcaggctcatagtcttggtagccttcctctgaaggcatttcataagcctcactgccaggatccacaggcatgtcttccaggattccttcct gtgggtacccctcctcacccttgcccatctggtccttcttgacaaagccagtggcagcagctatattcccagctccctccactgtcttctgagcg actgctgtcacaccagtcaccactgctcctccaacatttgtcacttgctctttggtcttctcagccactgttgtcactccatgaaccactccttcctt agttttggaacctacatagaggactccctcttttgtctttccagctgcctctgccacaccctgcttggttttctcagcagcagccacaactccctcc ttggcctttgaaagtcctttcatgaacacatccatggctaaagatgtatttttgctccacactttccgacttctggctgcgtggagctccagcgaa cagactcttcttccaatccaagcacacgcgcagatagatgcacaggctttgagacaatttctgtgttacttaacacgttcccacttctctctgaga tgagcagaataccactgttttatagcagagtggatttgagtgccaagctcctcc

SEQ ID NO: 7

ЛОКУС NM_019169 1176 п. о мРНК линейная ROD 23.08.2020

ОПРЕДЕЛЕНИЕ синуклеин альфа (Snca) Rattus norvegicus, мРНК.

ВЕРСИЯ NM_019169.2

1 ccggcagcag acggcaggag accagcaggt gctccccctg cccttgcccc tcagcccaga

61 gcctttcacc cctcttgcat tgaaattaga ttggggaaaa caggaggaat cagagttctg 121 cggaagccta gagagccgtg tggagcaaag atacatcttt agccatggat gtgttcatga 181 aaggactttc aaaggccaag gagggagttg tggctgctgc tgagaaaacc aagcagggtg 241 tggcagaggc agctgggaag acaaaagagg gcgtcctcta tgtaggttcc aaaactaagg 301 agggagtcgt tcatggagtg acaacagtgg ctgagaagac caaagaacaa gtgacaaatg 361 ttggaggggc agtggtgact ggtgtgacag cagtcgctca gaagacagtg gagggagctg 421 ggaacattgc tgctgccact ggttttgtca agaaggacca gatgggcaag ggtgaagaag 481 ggtacccaca agagggaatc ctggaagaca tgcctgtgga ccctagcagt gaggcttatg 541 aaatgccttc agaggaaggc

taccaagact atgagcctga agcctaagaa tgtcgttgta 601 cccactgtcc taagatctgc ccaggtgttc ttccatggcg tacaagtgct cagttccaac 661 gtgcccagtc atgacctttt ctcaaagctg tacagtgtat ttcaaagtct tccatcagca 721 gtgatcggag tcctgtacct gcccctcagc atcccggtgc tcccctctca ctacagtgaa 781 tacatggtag caggctcttg tgtgctgtgg atattgttgt ggcttcaaac ctaaaatgtt 841 agaagaaact taaaacacct aagtgactac cacttatttc taactcttca ccgtttttg 901 ttgctgttct caagaagttg tgatttgcta taagactttt agatgtcctt aatgattctt 961 tctgtctaag aagaatgatg tgctgtgaaa tttgttaata tatattttaa aatatgtgag 1021 catgagacta tgcacctata aatattaatt tatgaatttt acagttttgt gacgtgtttt 1081 attaacttgt gtttgtatat aaatggtgga aattaaaata aaataaaaca ttatctcatt 1141 gcaaaacctt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaagg

SEQ ID NO: 8

Обратная комплементарная последовательность SEQ ID NO: 7

ccttttttttttttttttttttttttaaggttttgcaatgagataatgttttatttttatttttaatttccaccatttatatacaaacacaagttaataaaacacgtca caaaactgtaaaattcataaattaatatttataggtgcatagtctcatgctcacatattttaaaatatatattaacaaatttcacagcacatcattcttct tagacagaaagaatcattaaggacatctaaaagtcttatagcaaatcacaacttcttgagaacagcaacaaaaaacggtgaagagttagaaat aagtggtagtcacttaggtgttttaagtttcttctaacattttaggtttgaagccacaacaatatccacagcacacaagagcctgctaccatgtatt cactgtagtgagaggggagcaccgggatgctgaggggcaggtacaggactccgatcactgctgatggaagactttgaaatacactgtaca gctttgagaaaaggtcatgactgggcacgttggaactgagcacttgtacgccatggaagaacacctgggcagatcttaggacagtgggtac aacgacattcttaggcttcaggctcatagtcttggtagccttcctctgaaggcatttcataagcctcactgctagggtccacaggcatgtcttcca ggattccctcttgtgggtacccttcttcacccttgcccatctggtccttcttgacaaaaccagtggcagcagcaatgttcccagctccctccactg tcttctgagcgactgctgtcacaccagtcaccactgcccctccaacatttgtcacttgttctttggtcttctcagccactgttgtcactccatgaac gactccctccttagttttggaacctacatagaggacgccctcttttgtcttcccagctgcctctgccacaccctgcttggttttctcagcagcagc cacaactccctccttggcctttgaaagtcctttcatgaacacatccatggctaaagatgtatctttgctccacacggctctctaggcttccgcaga actctgattcctcctgttttccccaatctaatttcaatgcaagaggggtgaaaggctctgggctgaggggcaagggcaggggggagcacctgc tggtctcctgccgtctgctgccgg

SEQ ID NO: 1806

ЛОКУС XM_535656 1493 п. о. мРНК линейная MAM 06.01.2021

ПРОГНОЗИРОВАННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ: Синуклеин альфа (SNCA) Canis lupus familiaris, вариант X12 транскрипта, мРНК.

ДОСТУП XM_535656

ВЕРСИЯ XM_535656.7

1 cggcagaggg gcggggagag gcgctgacaa atcagctgcg ggggcggtga gccgaggaga

61 aggaggagaa agaggaaggg gaggaagacc acgacgactt gcaggggacc cgagagaggg

121 ggtgagagac cgagcgcggc agcgtggggg tgagtgtggt gtgaacgaat tcattagcca

181 tggatgtatt catgaaagga ctttcaaagg ccaaggaggg agtcgtggct gctgctgaaa

241 aaaccaaaca gggtgtggca gaagcagcag gaaagacaaa agagggtgtc ctctatgtag

301 gctccaaaac caaggaagga gtggttcatg gtgtgacaac agtggctgag aagaccaaag

361 agcaagtgac aaatgttggt gaggccgtgg tgacaggggt gacagcagta gcacaaaaga

421 cagtggaggg agcagggagc atcgcagctg ctactggctt tggcaaaaag gatcagttgg

481 gcaagagtga agaaggaggc ccacaggaag gaattctgga agatatgcct gttgatcctg

541 acaatgaggc atatgaaatg ccttctgagg aagggtatca agactatgaa cccgaagcct

601 aagaaatact tttgctccca gtttcttgag acctactgac agatgttcca tcctgtacaa

661 gtactcagtt ccaaaatgcc cagtcataac attttctcaa aatttttaca gtgtatttta

721 aactcttcca tcagcagtga ttgaagttat ctgtaccagc ccctactcag catttcagtg

781 cttccctctc actgaagtga ttatatggta gcagggtcct cccttgtgtg ctgtgtggat

841 attgtggctt caaatctaaa atgttaaatt aaagcaccta agtgactacc acttatttct

901 aaatcttcac tatttttttg ttgctgttat tgagaagttg tgatttacta tcatatatta

961 taagatttct aggtgtcttt taatgattat ttctgtttaa aaaataatga tgtgttgtga

1021 aatttgttaa tatatacaat acttagaaac atgttagcat gaaactatgc acctataaat

1081 attaactatg aaatttttact gttttgtgat gtgttttatt aatttgtgtt tatatataaa

1141 tgctgaaaat taaaatgtta tctcattaca aaaatcttat ttttaatccc atctcacttt

1201 aataataaaa tcatgcttat aacaatatga actgagaact gacacaatta acttaaagct

1261 cttgacagcc atttgaagga gaaggaattt tagaagaatt aagcagacaa gatggaacat

1321 taatccttta ctctggaaat tcactgaagc aacactaccc aaagtatcct gacatgcagt

1381 ggtgtcttaa gaggttatat ggaaaaaaaa aaaaacgggt tccatggaat agtgagttta

1441 agaaattatt ttgactatgt ctgcttcaaa tattaataaa acatattagc aca

SEQ ID NO: 3600

Обратная комплементарная последовательность SEQ ID NO: 1806

tgtgctaatatgttttattaatatttgaagcagacatagtcaaaataatttcttaaactcactattccatggaacccgttttttttttttttccatataacctc
ttaagacaccactgcatgtcaggatactttgggtagtgttgcttcagtgaatttccagagtaaaggattaatgttccatcttgtctgcttaattcttct
aaaattccttctccttcaaatggctgtcaagagctttaagttaattgtgtcagttctcagttcatattgttataagcatgattttattattaaagtgagat
gggattaaaaataagatttttgtaatgagataacattttaattttcagcatttatatataaacacaaattaataaaacacatcacaaaacagtaaaatt
tcatagttaatatttataggtgcatagtttcatgctaacatgtttctaagtattgtatatattaacaaatttcacaacacatcattatttttaaacagaaa

taatcattaaaagacacctagaaatcttataatatatgatagtaaatcacaacttctcaataacagcaacaaaaaaatagtgaagatttagaaata
agtggtagtcacttaggtgctttaatttaacattttagatttgaagccacaatatccacacagcacacaagggaggaccctgctaccatataatc
acttcagtgagagggaagcactgaaatgctgagtaggggctggtacagataacttcaatcactgctgatggaagagtttaaaatacactgtaa
aaattttgagaaaatgttatgactgggcattttggaactgagtacttgtacaggatggaacatctgtcagtaggtctcaagaaactgggagcaa
aagtatttcttaggcttcgggttcatagtcttgataccttcctcagaaggcatttcatatgcctcattgtcaggatcaacaggcatatcttccaga
attccttcctgtgggcctccttcttcactcttgcccaactgatccttttgccaaagccagtagcagctgcgatgctccctgctccctccactgtctt
ttgtgctactgctgtcacccctgtcaccacggcctcaccaacatttgtcacttgctctttggtcttctcagccactgttgtcacaccatgaaccact
ccttccttggttttggagcctacatagaggacaccctcttttgtctttcctgctgcttctgccacaccctgtttggttttttcagcagcagccacgac
tccctccttggcctttgaaagtcctttcatgaatacatccatggctaatgaattcgttcacaccacactcacccccacgctgccgcgctcggtctc
tcacccctctctcgggtcccctgcaagtcgtcgtggtcttcctccccttcctctttctcctccttctcctcggctcaccgcccccgcagctgattt
gtcagcgcctctccccgcccctctgccg

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Специалисты в данной области распознают или будут способны определить, применяя лишь стандартный экспериментальный подход, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления и способов, описанных в данном документе. Предполагается, что такие эквиваленты охвачены объемом приведенной ниже формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство на основе двухнитевой рибонуклеиновой кислоты (dsRNA) для ингибирования экспрессии SNCA, где средство на основе dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, образующие двухнитевой участок, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, которая содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов с 0 или 1 ошибочным спариванием из части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 1, или нуклеотидную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности с частью нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 1, и антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, которая содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов с 0 или 1 ошибочным спариванием из соответствующей части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 2, или нуклеотидную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью нуклеотидной последовательности с частью нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 2.

2. Средство на основе двухнитевой рибонуклеиновой кислоты (RNAi) для ингибирования экспрессии гена SNCA, где средство для RNAi содержит смысловую нить и антисмысловую нить, и где антисмысловая нить содержит участок комплементарности, который содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от антисмысловой последовательности, выбранной из группы, состоящей из антисмысловых последовательностей из **таблиц 2, 3, 12 и 13**.

3. Средство на основе dsRNA по п. 1 или п. 2, где смысловая нить или антисмысловая нить конъюгированы с одним или более липофильными фрагментами.

4. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-3, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, которая содержит по меньшей мере 17 смежных нуклеотидов с 0 или 1 ошибочным спариванием из части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 1, и антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, которая содержит по меньшей мере 17 смежных нуклеотидов с 0 или 1 ошибочным спариванием из соответствующей части нуклеотидной последовательности

под SEQ ID NO: 2, так что смысловая нить комплементарна по меньшей мере 17 смежным нуклеотидам в антисмысловой нити.

5. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-4, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, которая содержит по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов с 0 или 1 ошибочным спариванием из части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 1, и антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, которая содержит по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов с 0 или 1 ошибочным спариванием из соответствующей части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 2, так что смысловая нить комплементарна по меньшей мере 19 смежным нуклеотидам в антисмысловой нити.

6. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-5, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, которая содержит по меньшей мере 21 смежный нуклеотид с 0 или 1 ошибочным спариванием из части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 1, и антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, которая содержит по меньшей мере 21 смежный нуклеотид с 0 или 1 ошибочным спариванием из соответствующей части нуклеотидной последовательности под SEQ ID NO: 2, так что смысловая нить комплементарна по меньшей мере 21 смежному нуклеотиду в антисмысловой нити.

7. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-6, где смысловая нить или антисмысловая нить представляет собой смысловую нить или антисмысловую нить, выбранную из группы, состоящей из любой из смысловых нитей и антисмысловых нитей в любой из **таблиц 2, 3, 12 и 13**.

8. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-7, где как смысловая нить, так и антисмысловая нить конъюгированы с одним или более липофильными фрагментами.

9. Средство на основе dsRNA по п. 2, где липофильный фрагмент конъюгирован с одним или более положениями в двухнитевом участке средства на основе dsRNA.

10. Средство на основе dsRNA по п. 8 или п. 9, где липофильный фрагмент конъюгирован посредством линкера или носителя.

11. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 8-10, где липофильность липофильного фрагмента, измеренная с помощью logKow, превышает 0.

12. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-11, где гидрофобность двухнитевого средства для RNAi, измеренная по несвязанной фракции в анализе связывания с белками плазмы крови для двухнитевого средства для RNAi, превышает 0,2.

13. Средство на основе dsRNA по п. 12, где анализ связывания с белками плазмы крови представляет собой анализ сдвига электрофоретической подвижности с применением белка, представляющего собой сывороточный альбумин человека.

14. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-13, где средство на основе dsRNA содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

15. Средство на основе dsRNA по п. 14, где не более пяти нуклеотидов смысловой нити и не более пяти нуклеотидов антисмысловой нити представляют собой немодифицированные нуклеотиды.

16. Средство на основе dsRNA по п. 14, где все нуклеотиды смысловой нити и все нуклеотиды антисмысловой нити предусматривают модификацию.

17. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 14-16, где по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы дезоксинуклеотида, 3'-концевого дезокситиминового (dT) нуклеотида, 2'-О-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, запертого нуклеотида, незапертого нуклеотида, конформационно ограниченного нуклеотида, конформационно затрудненного этилом нуклеотида, нуклеотида с удаленным азотистым основанием, 2'-амино-модифицированного нуклеотида, 2'-О-аллил-модифицированного нуклеотида, 2'-С-алкил-модифицированного нуклеотида, 2'-гидроксил-модифицированного нуклеотида, 2'-метоксиэтил-модифицированного нуклеотида, 2'-О-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинового нуклеотида, фосфорамидата, нуклеотида, содержащего не встречающееся в природе основание, тетрагидропиран-модифицированного нуклеотида, 1,5-ангидрогекситол-модифицированного нуклеотида, циклогексенил-модифицированного нуклеотида, нуклеотида, содержащего 5'-

фосфотиоатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-метилфосфонатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-фосфат или имитатор 5'-фосфата, нуклеотида, содержащего винилфосфонат, нуклеотида, содержащего аденозингликолевую нуклеиновую кислоту (GNA), нуклеотида, содержащего S-изомер тимидингликолевой нуклеиновой кислоты (GNA), нуклеотида, содержащего 2-гидроксиметилтетрагидрофуран-5-фосфат, нуклеотида, содержащего 2'-дезокситимидин-3'-фосфат, нуклеотида, содержащего 2'-дезоксигуанозин-3'-фосфат, и концевого нуклеотида, связанного с холестериловым производным и бисдециламидной группой додекановой кислоты, и их комбинаций.

18. Средство на основе dsRNA по п. 17, где модифицированный нуклеотид выбран из группы, состоящей из 2'-дезокси-2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, 3'-концевых дезокситиминовых нуклеотидов (dT), запертого нуклеотида, нуклеотида с удаленным азотистым основанием, 2'-амино-модифицированного нуклеотида, 2'-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинового нуклеотида, фосфорамидата и нуклеотида, содержащего не встречающееся в природе основание.

19. Средство на основе dsRNA по п. 17, где модифицированный нуклеотид содержит короткую последовательность из 3'-концевых дезокситиминовых нуклеотидов (dT).

20. Средство на основе dsRNA по п. 17, где модификации в нуклеотидах представляют собой 2'-O-метил-, GNA и 2'-фтор-модификации.

21. Средство на основе dsRNA по п. 17, дополнительно содержащее по меньшей мере одну фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

22. Средство на основе dsRNA по п. 21, где средство на основе dsRNA содержит 6-8 фосфотиоатных межнуклеотидных связей.

23. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-22, где длина каждой нити составляет не больше 30 нуклеотидов.

24. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-23, где по меньшей мере одна нить содержит 3'-выступающий конец из по меньшей мере 1 нуклеотида.

25. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-23, где по меньшей мере одна нить содержит 3'-выступающий конец из по меньшей мере 2 нуклеотидов.

26. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-25, где длина двухнитевого участка составляет 15-30 пар нуклеотидов.

27. Средство на основе dsRNA по п. 26, где длина двухнитевого участка составляет 17-23 пары нуклеотидов.

28. Средство на основе dsRNA по п. 26, где длина двухнитевого участка составляет 17-25 пар нуклеотидов.

29. Средство на основе dsRNA по п. 26, где длина двухнитевого участка составляет 23-27 пар нуклеотидов.

30. Средство на основе dsRNA по п. 26, где длина двухнитевого участка составляет 19-21 пару нуклеотидов.

31. Средство на основе dsRNA по п. 26, где длина двухнитевого участка составляет 21-23 пары нуклеотидов.

32. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-31, где каждая нить содержит 19-30 нуклеотидов.

33. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-31, где каждая нить содержит 19-23 нуклеотида.

34. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-31, где каждая нить содержит 21-23 нуклеотида.

35. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 8-34, где один или более липофильных фрагментов конъюгированы с одним или более внутренними положениями на по меньшей мере одной нити.

36. Средство на основе dsRNA по п. 35, где один или более липофильных фрагментов конъюгированы с одним или более внутренними положениями на по меньшей мере одной нити посредством линкера или носителя.

37. Средство на основе dsRNA по п. 36, где внутренние положения включают все положения, за исключением двух концевых положений на каждом конце по меньшей мере одной нити.

38. Средство на основе dsRNA по п. 36, где внутренние положения включают все положения, за исключением трех концевых положений на каждом конце по меньшей мере одной нити.

39. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 36-38, где внутренние положения исключают участок сайта расщепления смысловой нити.

40. Средство на основе dsRNA по п. 39, где внутренние положения включают все положения, за исключением положений 9-12, считая от 5'-конца смысловой нити.

41. Средство на основе dsRNA по п. 39, где внутренние положения включают все положения, за исключением положений 11-13, считая от 3'-конца смысловой нити.

42. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 36-38, где внутренние положения исключают участок сайта расщепления антисмысловой нити.

43. Средство на основе dsRNA по п. 42, где внутренние положения включают все положения, за исключением положений 12-14, считая от 5'-конца антисмысловой нити.

44. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 36-38, где внутренние положения включают все положения, за исключением положений 11-13 смысловой нити, считая от 3'-конца, и положений 12-14 антисмысловой нити, считая от 5'-конца.

45. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-44, где один или более липофильных фрагментов конъюгированы с одним или более из внутренних положений, выбранных из группы, состоящей из положений 4-8 и 13-18 смысловой нити и положений 6-10 и 15-18 антисмысловой нити, считая от 5'-конца каждой нити.

46. Средство на основе dsRNA по п. 45, где один или более липофильных фрагментов конъюгированы с одним или более из внутренних положений, выбранных из группы, состоящей из положений 5, 6, 7, 15 и 17 смысловой нити и положений 15 и 17 антисмысловой нити, считая от 5'-конца каждой нити.

47. Средство на основе dsRNA по п. 9, где положения в двухнитевом участке исключают участок сайта расщепления смысловой нити.

48. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-47, где длина смысловой нити составляет 21 нуклеотид, длина антисмысловой нити составляет 23 нуклеотида, и липофильный фрагмент конъюгирован с положением 21, положением 20, положением 15, положением 1, положением 7, положением 6 или положением 2 смысловой нити или положением 16 антисмысловой нити.

49. Средство на основе dsRNA по п. 48, где липофильный фрагмент конъюгирован с положением 21, положением 20, положением 15, положением 1 или положением 7 смысловой нити.

50. Средство на основе dsRNA по п. 48, где липофильный фрагмент конъюгирован с положением 21, положением 20 или положением 15 смысловой нити.

51. Средство на основе dsRNA по п. 48, где липофильный фрагмент конъюгирован с положением 20 или положением 15 смысловой нити.

52. Средство на основе dsRNA по п. 48, где липофильный фрагмент конъюгирован с положением 16 антисмысловой нити.

53. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-52, где липофильный фрагмент представляет собой алифатическое, алициклическое или полиалициклическое соединение.

54. Средство на основе dsRNA по п. 53, где липофильный фрагмент выбран из группы, состоящей из липида, холестерина, ретиноевой кислоты, холевой кислоты, адамантануксусной кислоты, 1-пиренмасляной кислоты, дигидротестостерона, 1,3-бис-O(гексадецил)глицерина, геранилоксигексианола, гексадецилглицерина, борнеола, ментола, 1,3-пропандиола, гептадецильной группы, пальмитиновой кислоты,

миристиновой кислоты, О3-(олеоил)литохолевой кислоты, О3-(олеоил)холеновой кислоты, диметокситритила или феноксазина.

55. Средство на основе dsRNA по п. 54, где липофильный фрагмент содержит насыщенную или ненасыщенную C_4-C_{30}углеводородную цепь и необязательную функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксила, амина, карбоновой кислоты, сульфоната, фосфата, тиола, азида и алкина.

56. Средство на основе dsRNA по п. 55, где липофильный фрагмент содержит насыщенную или ненасыщенную C_6-C_{18}углеводородную цепь.

57. Средство на основе dsRNA по п. 55, где липофильный фрагмент содержит насыщенную или ненасыщенную C_{16}углеводородную цепь.

58. Средство на основе dsRNA по п. 57, где насыщенная или ненасыщенная C_{16}углеводородная цепь конъюгирована с положением 6, считая от 5'-конца нити.

59. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-56, где липофильный фрагмент конъюгирован посредством носителя, который замещает один или более нуклеотидов во внутреннем(их) положении(ях) или двухнитевом участке.

60. Средство на основе dsRNA по п. 59, где носитель представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, состоящей из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксоланила, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофуранила и декалинила; или представляет собой ациклический фрагмент, основанный на сериноловом остове или диэтаноламиновом остове.

61. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-56, где липофильный фрагмент конъюгирован со средством на основе двухнитевой iRNA посредством линкера, предусматривающего простой эфир, тиоэфир, мочевину, карбонат, амин, амид, малеимид-тиоэфир, дисульфид, сложный фосфодиэфир, сульфонамидную связь, продукт клик-реакции или карбамат.

62. Средство на основе двухнитевой iRNA по любому из пп. 1-61, где липофильный фрагмент конъюгирован с нуклеиновым основанием, сахарным фрагментом или межнуклеозидной связью.

63. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-62, где липофильный фрагмент или нацеливающий лиганд конъюгированы посредством биорасщепляемого линкера, выбранного из группы, состоящей из ДНК, РНК, дисульфида, амида, функционализированных моносахаридов или олигосахаридов галактозамина, глюкозамина, глюкозы, галактозы, маннозы и их комбинаций.

64. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-63, где 3'-конец смысловой нити защищен концевой кэппирующей группой, которая представляет собой циклическую группу, содержащую амин, при этом 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.

65. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-64, дополнительно содержащее нацеливающий лиганд, который обеспечивает нацеливание на ткань печени.

66. Средство на основе dsRNA по п. 65, где нацеливающий лиганд представляет собой конъюгат GalNAc.

67. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-66, дополнительно содержащее

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 3'-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Sp-конфигурации,

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5'-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Rp-конфигурации, или

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой нити, имеющую связанный атом фосфора либо в Rp-конфигурации, либо в Sp-конфигурации.

68. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-66, дополнительно содержащее

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой и второй межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Sp-конфигурации,

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Rp-конфигурации, или

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой нити, имеющую связанный атом фосфора либо в Rp-конфигурации, либо в Sp-конфигурации.

69. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-66, дополнительно содержащее

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой, второй и третьей межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Sp-конфигурации,

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Rp-конфигурации, или

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой нити, имеющую связанный атом фосфора либо в Rp-конфигурации, либо в Sp-конфигурации.

70. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-66, дополнительно содержащее

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой и второй межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Sp-конфигурации,

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в третьей межнуклеотидной связи на 3’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Rp-конфигурации,

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Rp-конфигурации, или

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой нити, имеющую связанный атом фосфора либо в Rp-конфигурации, либо в Sp-конфигурации.

71. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-66, дополнительно содержащее

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой и второй межнуклеотидных связях на 3’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Sp-конфигурации,

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой и второй межнуклеотидных связях на 5’-конце антисмысловой нити, имеющую связанный атом фосфора в Rp-конфигурации, или

концевую хиральную модификацию, встречающуюся в первой межнуклеотидной связи на 5’-конце смысловой нити, имеющую связанный атом фосфора либо в Rp-конфигурации, либо в Sp-конфигурации.

72. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-71, дополнительно содержащее фосфат или имитатор фосфата на 5’-конце антисмысловой нити.

73. Средство на основе dsRNA по п. 72, где имитатор фосфата представляет собой 5’-винилфосфонат (VP).

74. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-71, где пара оснований в положении 1 от 5′-конца антисмысловой нити дуплекса представляет собой пару оснований A:U.

75. Средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-71, где смысловая нить имеет в общей сложности 21 нуклеотид, и антисмысловая нить имеет в общей сложности 23 нуклеотида.

76. Клетка, содержащая средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-75.

77. Фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии гена, кодирующего SNCA, содержащая средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-75.

78. Фармацевтическая композиция, содержащая средство на основе dsRNA по любому из пп. 1-75 и липидный состав.

79. Способ ингибирования экспрессии гена SNCA в клетке, при этом способ предусматривает

(a) приведение клетки в контакт со средством на основе dsRNA по любому из пп. 1-75 или фармацевтической композицией по п. 77 или п. 78; и

(b) поддержание клетки, полученной на стадии (a), в течение времени, достаточного для осуществления разрушения мРНК-транскрипта гена SNCA, за счет чего обеспечивается ингибирование экспрессии гена SNCA в клетке.

80. Способ по п. 79, где клетка находится в организме субъекта.

81. Способ по п. 80, где субъект представляет собой человека.

82. Способ по любому из пп. 79-81, где экспрессия SNCA ингибируется на по меньшей мере 50%.

83. Способ по п. 81, где субъект соответствует по меньшей мере одному диагностическому критерию ассоциированного с SNCA заболевания.

84. Способ по п. 81, где у субъекта было диагностировано ассоциированное с SNCA заболевание.

85. Способ по п. 84, где ассоциированное с SNCA заболевание представляет собой синуклеинопатию, необязательно заболевание, выбранное из группы, состоящей из PD, множественной системной атрофии, деменции с тельцами Леви (LBD), истинной вегетативной недостаточности (PAF), болезни Пика, прогрессирующего надъядерного паралича, деменции боксеров, паркинсонизма, сцепленного с хромосомой 17, болезни Литико-Бодига, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиомы, ганглиоцитомы, менингиоангиоматоза, подострого склерозирующего панэнцефалита, свинцовой энцефалопатии, туберозного склероза, болезни Галлервордена-Шпатца, липофусциноза, кортико-базальной дегенерации, лобно-височной деменции, лобно-височной лобарной дегенерации, болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, синдрома Дауна, психоза, шизофрении и болезни Крейтцфельдта-Якоба.

86. Способ лечения субъекта, у которого диагностировано ассоциированное с SNCA нейродегенеративное заболевание, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества средства на основе dsRNA по любому из пп. 1-75 или фармацевтической композиции по п. 77 или п. 78, за счет чего осуществляется лечение субъекта.

87. Способ по п. 86, где лечение предусматривает облегчение по меньшей мере одного признака или симптома заболевания.

88. Способ по п. 86, где лечение предусматривает предупреждение прогрессирования заболевания.

89. Способ по п. 86, где ассоциированное с SNCA заболевание характеризуется одним или более симптомами, выбранными из группы, состоящей из тремора, замедления движений (брадикинезия), ригидности мышц, нарушения осанки и равновесия, потери автоматических движений, изменений речи, изменений письма, зрительных, слуховых, обонятельных или тактильных галлюцинаций, плохой регуляции функций организма

(вегетативной нервной системы), как, например головокружения, падений и проблем с кишечником, когнитивных проблем, таких как спутанность сознания, плохое внимание, зрительно-пространственные проблемы и потеря памяти, проблем со сном, таких как расстройство поведения во сне с быстрым движением глаз (REM) (при котором сны физически разыгрываются во время сна), колебаний внимания, включая эпизоды сонливости, длительные периоды смотрения в пространство, продолжительный сон в течение дня или неорганизованная речь, депрессии и апатии, ортостатической гипотензии (внезапное падение артериального давления, которое происходит, когда человек встает, вызывая у него головокружение и слабость, а также необходимость сесть, сесть на корточки или лечь, чтобы предотвратить обморок), неуклюжести или нарушения координации, проблем с контролем мочевого пузыря, контрактур (хроническое укорочение мышц или сухожилий вокруг суставов, препятствующее свободному движению суставов) в руках или нижних конечностях, синдрома Пизы (ненормальная поза, при которой кажется, что тело наклонено в одну сторону), антеколлиса (при котором шея наклоняется вперед, а голова опускается вниз) и непроизвольных и неконтролируемых вздохов или одышки.

90. Способ по п. 86, где ассоциированное с SNCA нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из синуклеинопатии, такой как PD, множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви (LBD), истинная вегетативная недостаточность (PAF), болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция боксеров, паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17, болезнь Литико-Бодига, деменция с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиома, ганглиоцитома, менингиоангиоматоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, свинцовая энцефалопатия, туберозный склероз, болезнь Галлервордена-Шпатца, липофусциноз, кортико-базальная дегенерация, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, синдром Дауна, психоз, шизофрения и болезнь Крейтцфельдта-Якоба.

91. Способ предупреждения развития ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания у субъекта, отвечающего по меньшей мере одному диагностическому

критерию ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества средства на основе dsRNA по любому из пп. 1-75 или фармацевтической композиции по п. 77 или п. 78, за счет чего осуществляется предупреждение развития ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания у субъекта, отвечающего по меньшей мере одному диагностическому критерию ассоциированного с SNCA нейродегенеративного заболевания.

92. Способ по любому из пп. 86-91, где субъект представляет собой человека.

93. Способ по п. 91, где у субъекта было диагностировано ассоциированное с SNCA заболевание.

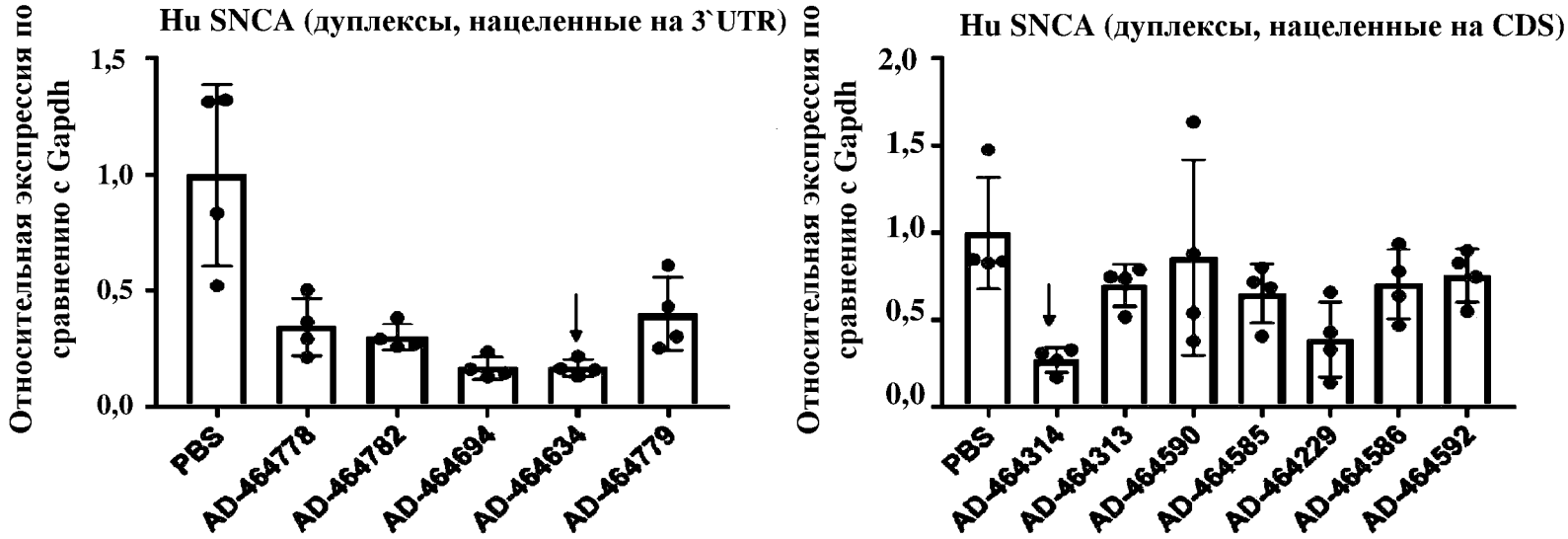
94. Способ по п. 93, где ассоциированное с SNCA заболевание выбрано из группы, состоящей из синуклеинопатии, такой как PD, множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви (LBD), истинная вегетативная недостаточность (PAF), болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция боксеров, паркинсонизм, сцепленный с хромосомой 17, болезнь Литико-Бодига, деменция с преобладанием нейрофибриллярных клубков, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, ганглиоглиома, ганглиоцитома, менингиоангиоматоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, свинцовая энцефалопатия, туберозный склероз, болезнь Галлервордена-Шпатца, липофусциноз, кортико-базальная дегенерация, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, синдром Дауна, психоз, шизофрения и болезнь Крейтцфельдта-Якоба.

95. Способ по любому из пп. 80-94, где средство на основе dsRNA вводят субъекту в дозе, составляющей от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг.

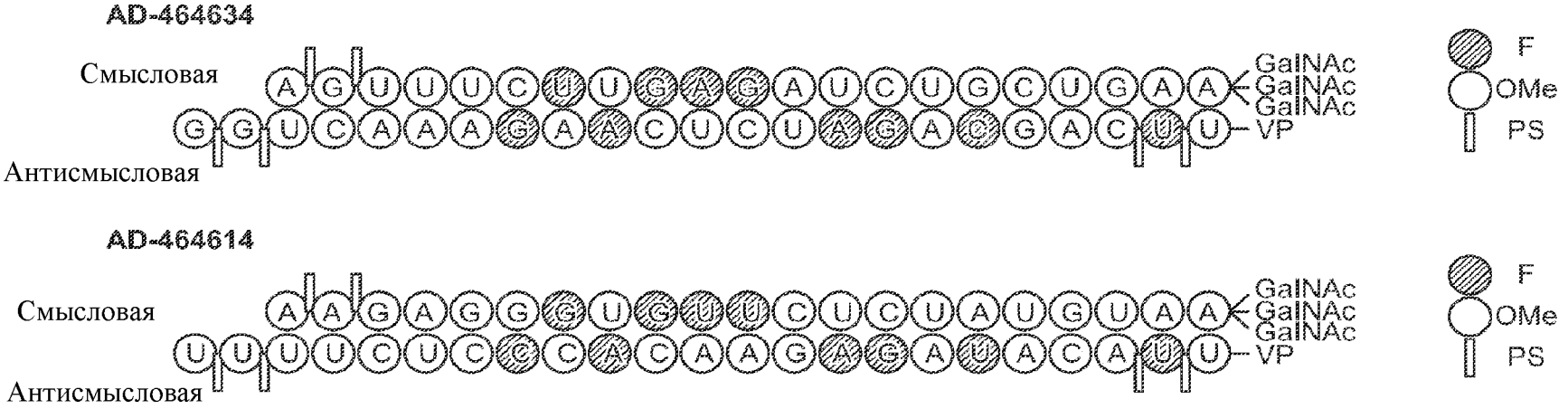
96. Способ по любому из пп. 80-95, где средство на основе dsRNA вводят субъекту интратекально.

97. Способ по любому из пп. 80-96, дополнительно предусматривающий введение субъекту дополнительного средства или вида терапии, подходящих для лечения или предупреждения ассоциированного с SNCA заболевания или нарушения.

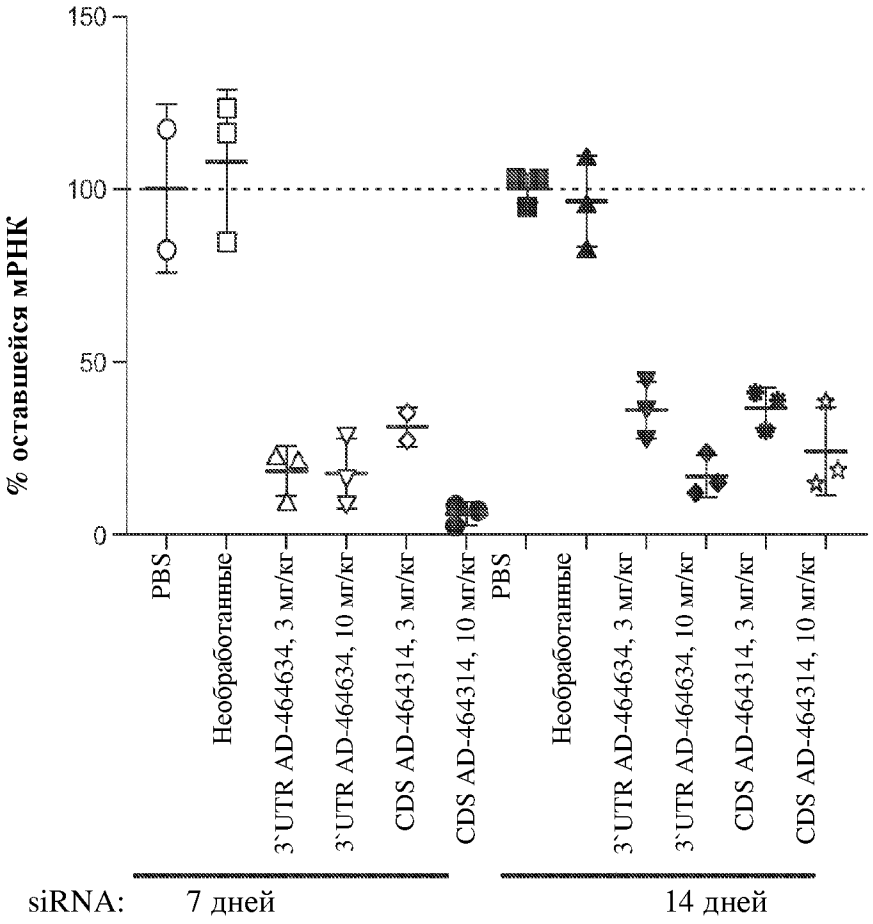
98. Средство на основе модифицированной двухнитевой рибонуклеиновой кислоты (RNAi) для ингибирования экспрессии гена SNCA, как перечислено в **таблицах 2, 9 или 12**, где 3'-конец каждой смысловой нити необязательно модифицирован одновременно путем (i) удаления 3'-концевого лиганда L96 и (ii) замены двух фосфодиэфирных межнуклеотидных связей между тремя 3'-концевыми нуклеотидами на фосфотиоатные межнуклеотидные связи.



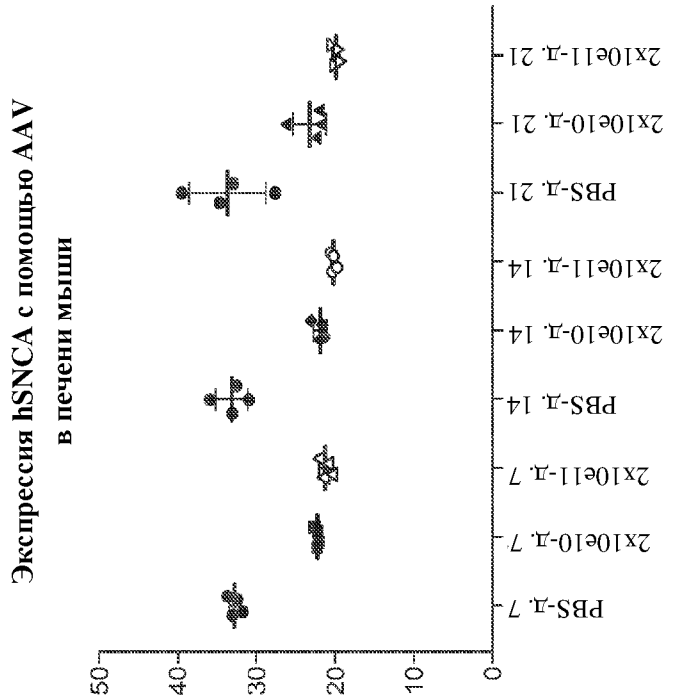
Фигура 1



Фигура 2

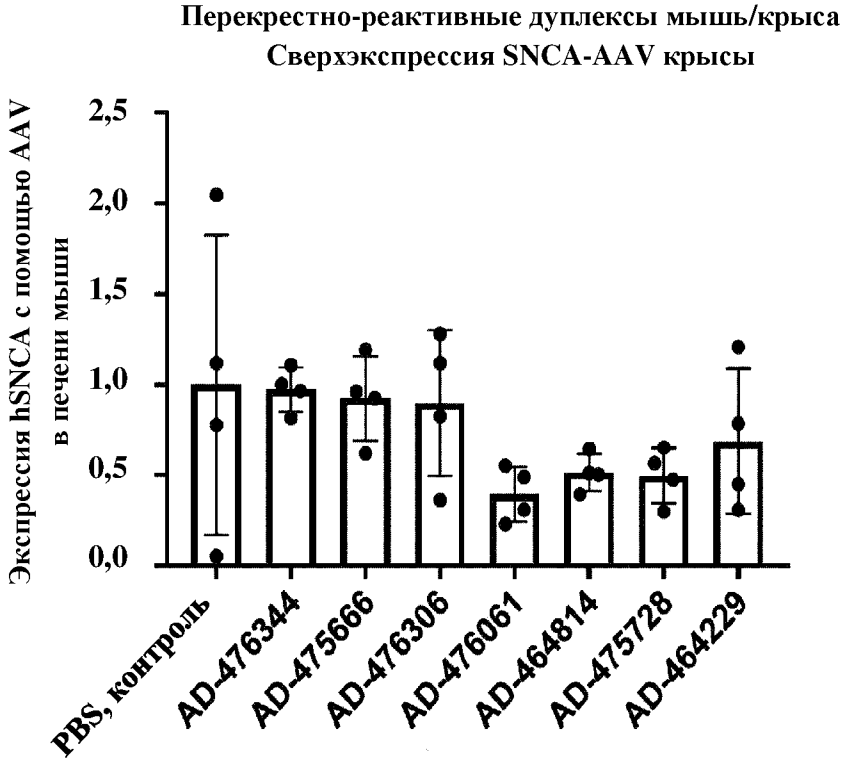

150
100
50
0
% оставшейся мРНК
PBS
Необработанные
3`UTR AD-464634, 3 мг/кг
3`UTR AD-464634, 10 мг/кг
CDS AD-464314, 3 мг/кг
CDS AD-464314, 10 мг/кг
PBS
Необработанные
3`UTR AD-464634, 3 мг/кг
3`UTR AD-464634, 10 мг/кг
CDS AD-464314, 3 мг/кг
CDS AD-464314, 10 мг/кг
siRNA:
7 дней
14 дней

Фигура 3

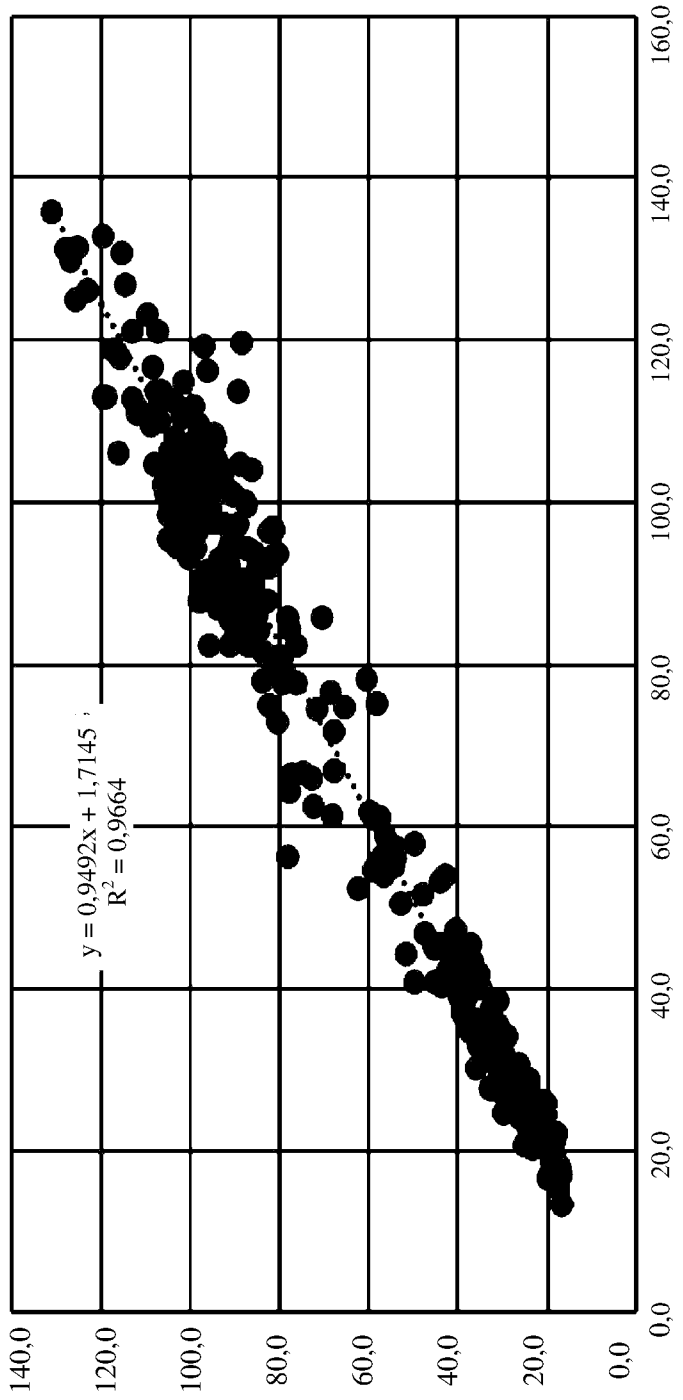


	PBS-д. 7	2x10e10-д. 7	2x10e11-д. 7	PBS-д. 14	2x10e10-д. 14	2x10e11-д. 14	PBS-д. 21	2x10e10-д. 21	2x10e11-д. 21
Среднее знач.	32,76	22,34	21,34	33,12	22,02	20,28	33,7	23,27	19,82
Станд. отклонение	0,8214	0,2026	0,7589	2,061	0,7294	0,3598	4,864	2,139	0,4586
Станд. ошиб. ср. знач.	0,4107	0,1013	0,3795	1,03	0,3647	0,1799	2,432	1,07	0,2293

Фигура 4


Перекрестно-реактивные дуплексы мышь/крыса
Сверхэкспрессия SNCA-AAV крысы
Экспрессия hSNCA с помощью AAV в печени мыши
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
PBS, контроль
AD-476344
AD-475666
AD-476306
AD-476061
AD-464814
AD-475728
AD-464229

Фигура 5


y = 0,9492x + 1,7145
R² = 0,9664
0,0
20,0
40,0
60,0
80,0
100,0
120,0
140,0
160,0
0,0
20,0
40,0
60,0
80,0
100,0
120,0
140,0

Фигура 6