

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21)

202393310

(13)

A1

(12)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43)

Дата публикации заявки
2024.02.09

(51)

Int. Cl. C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/713 (2006.01)

(22)

Дата подачи заявки
2022.05.27

(54)

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ
МИТОХОНДРИАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА 1, ВОССТАНАВЛИВАЮЩЕГО
АМИДОКСИМ (MARC1)

(31)

63/194,395; 21183860.2

(32)

2021.05.28; 2021.07.06

(33)

US; EP

(86)

PCT/EP2022/064408

(87)

WO 2022/248665 2022.12.01

(71)

Заявитель:
НОВО НОРДИСК А/С (DK);
ДИСЕРНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72)

Изобретатель:
Дудек Хенрик, Хань Вэнь, Пёрселл
Натали Уэйн, Лай Чэнцзюн (US),
Хейнс Уильям Джоффри (GB), Дин
Чжихао (CN)

(74)

Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57)

В данном документе предусмотрены олигонуклеотиды, которые ингибируют экспрессию MARC1. Также предусмотрены содержащие их композиции и пути их применения, в частности пути применения, относящиеся к лечению заболеваний, нарушений и/или состояний, ассоциированных с экспрессией MARC1.

A1

202393310

202393310

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА 1, ВОССТАНАВЛИВАЮЩЕГО АМИДОКСИМ (MARC1)

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Печень играет критически важную роль в метаболизме липидов. Аномалии нормального метаболизма липидов в печени ассоциированы с развитием различных заболеваний или нарушений со стороны печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), ее последующее прогрессирование до неалкогольного стеатогепатита (NASH) и потенциально другие аномалии печени на поздней стадии.

NAFLD является одним из наиболее распространенных заболеваний печени, распространенность которого увеличивается во всем мире (Loomba R., & Sanyal A.J. (2013) NAT REV GASTROENTEROL HEPATOL 10(11):686-90). NAFLD характеризуется спектром клинической и патологической тяжести в диапазоне от простого стеатоза до неалкогольной жировой печени (NAFL), неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) и печеночной недостаточности (Bessone F, et al., (2019) CELL MOL LIFE SCI 76(1):99-128). NAFLD характеризуется наличием жира в печени при отсутствии значительного употребления алкоголя и других причин накопления жира в печени, таких как лекарственные препараты, голодание и вирусное заболевание (Chalasani, N., et al., (2012) HEPATOLOGY (Baltimore, Md.), 55(6), 2005–23). Кроме того, по мере прогрессирования заболевания до NASH у пациентов также увеличивается риск развития внепеченочных осложнений, в частности сердечно-сосудистых заболеваний (CVD), которые находятся среди наиболее распространенных причин смерти в этой популяции пациентов. Аномалии метаболизма липидов в печени, которые приводят к NAFLD, также обуславливают прогрессирование атерогенной дислипидемии, при которой триглицериды (TG), холестерин и липопротеиновые частицы, содержащиеся в плазме крови на повышенном уровне, инфильтрируют стенку артерии и впоследствии образуют атеросклеротические бляшки (Loomba R & Sanyal AJ (2013) NAT REV GASTROENTEROL HEPATOL 10(11):686-90). Таким образом, остается неудовлетворенная потребность в разработке и применении терапевтических средств для лечения NAFLD.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение частично основано на обнаружении олигонуклеотидов (*например*, олигонуклеотидов для RNAi), которые снижают

экспрессию *MARC1* (митохондриального компонента 1, восстанавливающего амидоксим) в печени. В частности, были идентифицированы последовательности-мишени в мРНК *MARC1* и были получены олигонуклеотиды, которые связываются с этими последовательностями-мишенями и ингибируют экспрессию мРНК *MARC1*.

5 Как продемонстрировано в данном документе, олигонуклеотиды ингибировали экспрессию в печени *MARC1* человека и примата, отличного от человека.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.

15 В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi (i) смысловая нить имеет длину от 15 до 50 или от 18 до 36 нуклеотидов, необязательно длину 36 нуклеотидов; необязательно (ii) антисмысловая нить имеет длину от 15 до 30 нуклеотидов, необязательно длину 22 нуклеотида; и необязательно (iii) дуплексный участок имеет длину по меньшей мере 19 нуклеотидов или по меньшей мере 20 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, представленную в виде S1-L-S2, где (i) S1 комплементарен S2, где необязательно каждый из S1 и S2 имеет длину 1—10 нуклеотидов, и они имеют одинаковую длину, где необязательно каждый из S1 и S2 имеет длину 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, где дополнительно необязательно S1 и S2 имеют длину 6 нуклеотидов; и (ii) L образует петлю между S1 и S2 длиной 3—5 нуклеотидов, где необязательно L представляет собой трипетлю или тетрапетлю, где необязательно тетрапетля содержит последовательность 5'-GAAA-3', где необязательно структура стебель-петля содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1681).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi антисмысловая нить содержит последовательность выступа длиной один или более нуклеотидов на 3'-конце, где необязательно выступ содержит пуриновые нуклеотиды, где необязательно последовательность выступа имеет длину 2 нуклеотида, где необязательно выступ выбран из AA, GG, AG и GA, где необязательно выступ представляет собой GG.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi по меньшей мере один нуклеотид олигонуклеотида конъюгирован с одним или более нацеливающими лигандами, где необязательно:

- (a) каждый нацеливающий лиганд предусматривает углевод, 5
аминосахар, холестерин, полипептид или липид; (b) структура стебель-петля
содержит один или более нацеливающих лигандов, конъюгированных с одним или
более нуклеотидами структуры стебель-петля; (c) один или более нацеливающих
лигандов конъюгированы с одним или более нуклеотидами петли, где
необязательно петля содержит 4 нуклеотида, пронумерованных как 1—4 в
10 направлении 5'—3', где каждый нуклеотид в положениях 2, 3 и 4 содержит один или
более нацеливающих лигандов, где нацеливающие лиганды являются одинаковыми
или разными; (d) каждый нацеливающий лиганд содержит N-
ацетилгалактозаминный (GalNAc) фрагмент, где необязательно GalNAc-фрагмент
представляет собой моновалентный GalNAc-фрагмент, бивалентный GalNAc-
15 фрагмент, тривалентный GalNAc-фрагмент или тетравалентный GalNAc-фрагмент;
и/или (e) каждый из вплоть до 4 нуклеотидов L структуры стебель-петля
конъюгирован с моновалентным GalNAc-фрагментом. В некоторых вариантах
осуществления олигонуклеотида для RNAi нацеливающий лиганд содержит по
меньшей мере один GalNAc-фрагмент и нацеливается на клетки печени человека
20 (например, гепатоциты человека).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно;
- 25 (b) SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно;
- 30 (g) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно;
- 35 (l) SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно;

- (n) SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно;
- 5 (r) SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно;
- 10 (w) SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно;
- 15 (bb) SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- 20 (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотида для RNAi смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

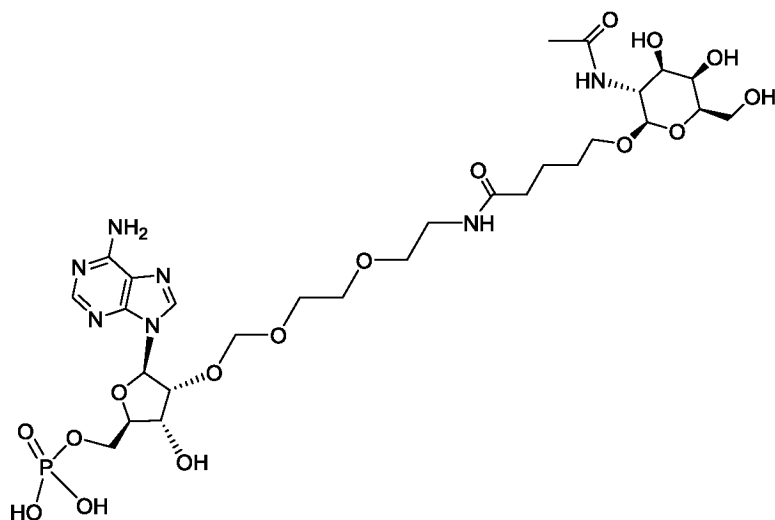
- 25 (a) SEQ ID NO: 1609 и 1645 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1610 и 1646 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1611 и 1647 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1612 и 1648 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 1613 и 1649 соответственно;
- 30 (f) SEQ ID NO: 1614 и 1650 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 1615 и 1651 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 1616 и 1652 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 1617 и 1653 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 1618 и 1654 соответственно;
- 35 (k) SEQ ID NO: 1619 и 1655 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 1620 и 1656 соответственно;

- (m) SEQ ID NO: 1621 и 1657 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 1622 и 1658 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 1623 и 1659 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 1624 и 1660 соответственно;
- 5 (q) SEQ ID NO: 1625 и 1661 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 1626 и 1662 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 1627 и 1663 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 1628 и 1664 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 1628 и 1665 соответственно;
- 10 (v) SEQ ID NO: 1630 и 1666 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 1631 и 1667 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 1632 и 1668 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 1633 и 1669 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 1634 и 1670 соответственно;
- 15 (aa) SEQ ID NO: 1635 и 1671 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 1636 и 1672 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 1637 и 1673 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 1638 и 1674 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1639 и 1675 соответственно;
- 20 (ff) SEQ ID NO: 1640 и 1676 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1641 и 1677 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1642 и 1678 соответственно.

В варианте осуществления предусмотрен двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для ингибирования экспрессии MARC1, где указанная dsRNA

25 содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к РНК-транскрипту MARC1, где смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mGs-mG-mC-mU-mA-mG-mA-fG-fA-fA-fG-mA-mA-mA-mG-mU-mU-mA-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-

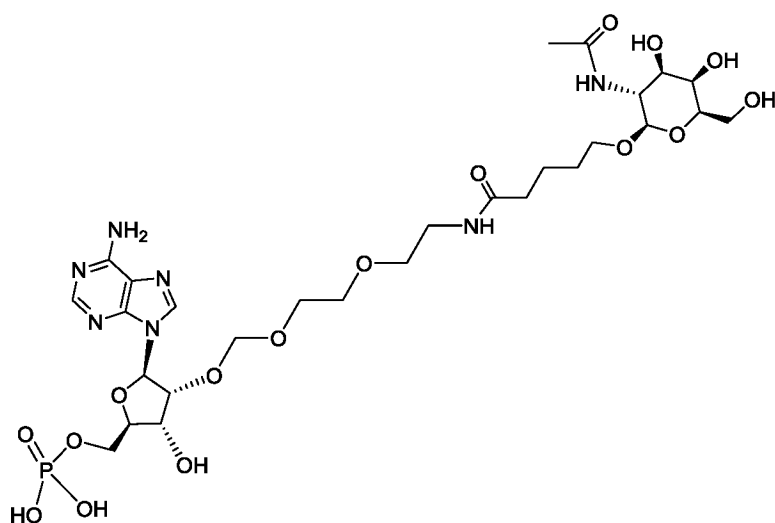
30 mC-3' (SEQ ID NO: 1615), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-Me-фосфонат-4O-mUs-fUs-fUs-fA-fA-mC-fU-mU-mU-fC-mU-mU-mC-fU-mC-mU-mA-mG-mC-mCs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1651), где mC, mA, mG и mU = 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU = 2'-F-рибонуклеозиды; s = фосфотиоат, и где ademA-GalNAc =



В варианте осуществления предусмотрен двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для ингибирования экспрессии MARC1, где указанная dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить

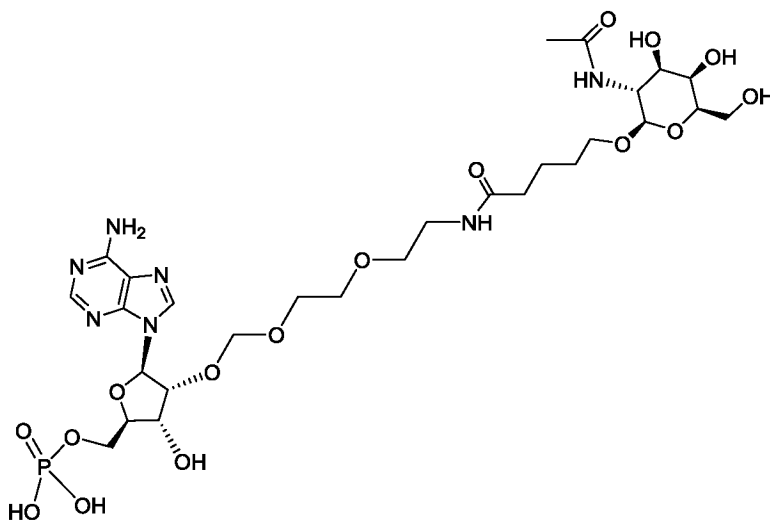
5 содержит участок комплементарности по отношению к РНК-транскрипту MARC1, где смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mAs-mG-mA-mA-mC-mG-mA-fA-fA-fG-fU-mU-mA-mU-mA-mU-mG-mG-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1632), и где антисмысловая нить содержит последовательность и

10 все модификации из 5'-Me-фосфонат-4O-mUs-fUs-fCs-fC-fA-mU-fA-mU-mA-fA-mC-mU-mU-fU-mC-mG-mU-mU-mC-mUs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1668), где mC, mA, mG и mU = 2'-OMe-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU = 2'-F-рибонуклеозиды; s = фосфотиоат, и где ademA-GalNAc =

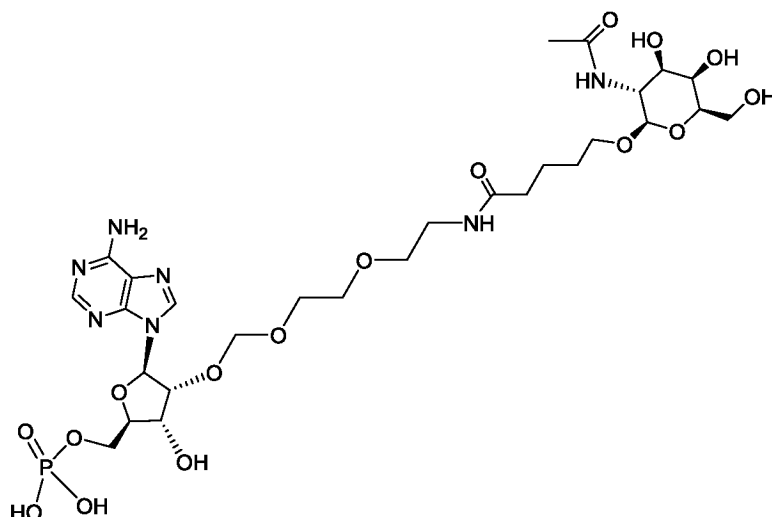


15 В варианте осуществления предусмотрен двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для ингибирования экспрессии MARC1, где указанная dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить

содержит участок комплементарности по отношению к РНК-транскрипту MARC1, где смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mAs-mA-mG-mU-mU-mG-mA-fC-fU-fA-fA-mA-mC-mU-mU-mG-mA-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1640), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-Ме-фосфонат-4O-mUs-fUs-fUs-fU-fC-mA-fA-mG-mU-fU-mU-mA-mG-fU-mC-mA-mA-mC-mU-mUs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1676), где mC, mA, mG и mU = 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU = 2'-F-рибонуклеозиды; s = фосфотиоат, и где ademA-GalNAc =



В варианте осуществления предусмотрен двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для ингибирования экспрессии MARC1, где указанная dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к РНК-транскрипту MARC1, где смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mUs-mG-mU-mG-mA-mA-mU-fA-fA-fA-fU-mG-mG-mA-mA-mG-mC-mU-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1625), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-Ме-фосфонат-4O-mUs-fUs-fAs-fG-fC-mU-fU-mC-mC-fA-mU-mU-mU-fA-mU-mU-mC-mA-mC-mAs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1661), где mC, mA, mG и mU = 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU = 2'-F-рибонуклеозиды; s = фосфотиоат, и где ademA-GalNAc =



Не ограничиваясь теорией, полагают, что олигонуклеотиды, описанные в данном документе, применимы для лечения заболевания, нарушения или состояния, где фермент *MARC1* играет причинную роль.

5 В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая олигонуклеотид для RNAi, описанный в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, средство доставки или наполнитель.

10 В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен набор, содержащий средство для RNAi, описанное в данном документе, необязательный фармацевтически приемлемый носитель и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по введению субъекту с заболеванием, нарушением или состоянием, ассоциированным с экспрессией *MARC1*, необязательно для лечения NAFLD, NASH или алкогольного стеатогепатита (ASH).

15 В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрено применение олигонуклеотида для RNAi, описанного в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *MARC1*, необязательно для лечения заболевания или состояния, ассоциированного с экспрессией *MARC1* в гепатоцитах, 20 необязательно для лечения NAFLD, NASH или ASH, необязательно для применения в комбинации со второй композицией или терапевтическим средством.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

25 На **фиг. 1** представлен график, демонстрирующий процентное количество (%) мРНК *MARC1* человека, оставшейся в клетках Huh7, эндогенно экспрессирующих *MARC1* человека, также называемый MTARC1, после 24-часовой обработки с

помощью 1 нМ DsiRNA, нацеливающейся на различные участки гена *MARC1*. Были разработаны и подвергнуты скринингу 384 DsiRNA. Использовали две пары праймеров для измерения *MARC1* (SEQ ID NO: 1684—1687), и экспрессию нормализовали между образцами с использованием гена «домашнего хозяйства» HPRT (SEQ ID NO: 1688 и 1689).

На **фиг. 2** представлен график, демонстрирующий процентное количество (%) мРНК *MARC1* человека, оставшейся в печени мышей, экзогенно экспрессирующих *MARC1* человека (модель гидродинамической инъекции), после обработки GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами для *MARC1*. Мышам подкожно вводили дозу 2 мг/кг указанных олигонуклеотидов GalNAc-*MARC1*, составленных в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS). Через три дня после введения дозы мышам гидродинамически инъецировали (HDI) ДНК-плазмиду, кодирующую *MARC1* человека. Уровень мРНК *MARC1* человека определяли из образцов печени, собранных через 18 часов. Стрелками указаны олигонуклеотиды, выбранные для валидации.

На **фиг. 3** представлен график, демонстрирующий процентное количество (%) мРНК *MARC1* человека, оставшейся в печени мышей, экзогенно экспрессирующих *MARC1* человека (модель гидродинамической инъекции), после обработки GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами для *MARC1* человека, выбранными для валидации на основании результатов, представленных на **фиг. 2**. Мышам подкожно вводили дозу 2 мг/кг указанных олигонуклеотидов GalNAc-*MARC1*, составленных в PBS. Через три дня после введения дозы мышам осуществляли HDI ДНК-плазмиды, кодирующей *MARC1*. Уровень мРНК *MARC1* человека определяли из образцов печени, собранных спустя 18 часов.

На **фиг. 4** представлен график, демонстрирующий дозозависимый эффект GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов для *MARC1*, выбранных для исследований у NHP. Измеряли процентное количество (%) мРНК *MARC1* человека, оставшейся в печени мышей, экзогенно экспрессирующих *MARC1* человека (модель гидродинамической инъекции), после обработки GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами для *MARC1* человека в трех дозах (0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг и 1 мг/кг). Через три дня после введения дозы мышам осуществляли HDI ДНК-плазмиды, кодирующей *MARC1*. Уровень мРНК *MARC1* человека определяли из образцов печени, собранных спустя 18 часов.

На **фиг. 5** и **фиг. 6** представлены графики, демонстрирующие уровень триглицеридов (TG) и общего холестерина (TC) в печени в образцах, взятых в день 56 от мышей, которых кормили рационом для DIO-NASH или рационом в виде

нежирного корма и обрабатывали с помощью 8 еженедельных доз указанных GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов для *MARC1* (3 мг/кг) или контрольного пептида GLP-1 (Jesper Lau et al. *J. Med. Chem.* (2015); **58**, 7370-80, соединение **22**) (GLP-1 «22») (10 нмоль/кг), по сравнению с мышами, обработанными с помощью PBS. Относительные (**фиг. 5**) и общие (**фиг. 6**) уровни TG и TC сравнивали с контрольной средой-носителем для DIO-NASH. *** = $p < 0,001$, * = $p < 0,05$.

На **фиг. 7** представлен график, демонстрирующий балл активности NAFLD в образцах от мышей, которых кормили рационом для DIO-NASH или рационом в виде нежирного корма и обрабатывали с помощью 8 еженедельных доз указанных GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов для *MARC1* (3 мг/кг) или GLP-1 «22» (10 нмоль/кг) в качестве контроля, по сравнению с мышами, обработанными с помощью PBS. Балл рассчитывали на основе балла NAFLD в конце исследования.

На **фиг. 8** представлен график, демонстрирующий балл стеатоза в образцах от мышей, которых кормили рационом для DIO-NASH или рационом в виде нежирного корма и обрабатывали с помощью 8 еженедельных доз указанных GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов для *MARC1* (3 мг/кг) или GLP-1 «22» (10 нмоль/кг), по сравнению с мышами, обработанными с помощью PBS. Балл рассчитывали на основе балла стеатоза в конце исследования.

На **фиг. 9А** и **9В** представлены графики количественного определения доли стеатоза (*т. е.* процентного показателя (%) стеатоза печени на данной площади) (**фиг. 9А**) и процентного количества (%) гепатоцитов с липидными каплями (**фиг. 9В**) от мышей, которых кормили рационом для DIO-NASH или рационом в виде нежирного корма и обрабатывали с помощью 8 еженедельных доз указанных GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов для *MARC1* (10 нмоль/кг) (3 мг/кг) или PBS. *** = $p < 0,001$ (по сравнению с обработкой с помощью среды-носителя для DIO-NASH).

На **фиг. 10** представлен график, демонстрирующий уровни α -SMA в образцах печени от мышей, которых кормили рационом для DIO-NASH и обрабатывали с помощью указанных GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов для *MARC1* (10 нмоль/кг), PBS или которых кормили рационом в виде нежирного корма. *** = $p < 0,001$, * = $p < 0,05$ (по сравнению с обработкой с помощью среды-носителя для DIO-NASH).

На **фиг. 11** представлено схематическое изображение, демонстрирующее графики введения доз и сбора образцов для исследований на приматах, отличных от человека (NHP), с использованием GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов для *MARC1*.

На **фиг. 12** представлено схематическое изображение иллюстративной тетрапетлевой структуры олигонуклеотида с односторонним разрывом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

5 *MARC1* (митохондриальный компонент 1, восстанавливающий амидоксим, белок 1, содержащий С-концевой домен сульфуразы молибденового кофактора, белок 1, содержащий С-концевой домен сульфуразы Мосо, MOSC1, белок 1, содержащий домен MOSC, MTARC1) представляет собой белок, который катализирует восстановление N-оксигенированных молекул в различных
10 метаболических процессах. Хотя биологическую функцию и механизмы *MARC1* еще предстоит выяснить, в *MARC1* был идентифицирован распространенный миссенс-вариант, который защищает субъектов от цирроза печени. Носители данного варианта также характеризуются более низкими уровнями холестерина в крови и сниженным количеством жира в печени, что указывает на то, что *MARC1* может
15 являться эффективной терапевтической мишенью при NAFLD, NASH и ASH. Следует понимать, что генетические полиморфизмы в *MARC1* влияют на экспрессию и/или функциональные свойства *MARC1* во всех тканях организма с момента рождения, при этом *MARC1* экспрессируется обильно и на различных уровнях в различных органах. Как описано в данном документе, олигонуклеотиды, нацеливающиеся на *MARC1*, в частности в гепатоцитах, не только ингибируют экспрессию *MARC1 in vitro* и *in vivo*, но также обеспечивают терапевтический эффект в мышинной модели NASH. В частности, снижение экспрессии *MARC1* приводило к снижению количества гепатоцитов с каплями в печени и доли стеатоза. Более того, ингибирование *MARC1* приводило к снижению активности некоторых
25 регуляторов фиброза печени в модели NASH. Эти различные улучшения исходов заболевания демонстрируют терапевтическую эффективность ингибирования *MARC1*, в частности в гепатоцитах.

В целом и не ограничиваясь теорией, полагают, что антагонизм/ингибирование *MARC1*, в частности в гепатоцитах (*например, посредством* олигонуклеотидов для RNAi, нацеленных на *MARC1*), может
30 приводить к уменьшению риска и тяжести NAFLD, NASH и алкогольного стеатогепатита (ASH). Данный подход может быть наилучшим образом реализован путем специфического и целенаправленного снижения экспрессии *MARC1* в печени, тогда как другие органы, ткани или клетки, экспрессирующие *MARC1*, остаются по
35 существу незатронутыми. В этом смысле настоящее изобретение может

обеспечивать улучшенный метод лечения с учетом его специфичного нацеливания на продуцирование мРНК в печени.

В соответствии с некоторыми аспектами в настоящем изобретении предусмотрены олигонуклеотиды (*например*, олигонуклеотиды для RNAi), которые снижают экспрессию *MARC1* в печени. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, разработаны для лечения заболеваний, ассоциированных с экспрессией *MARC1* в печени. В некоторых отношениях в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения заболевания, ассоциированного с общей экспрессией *MARC1*, путем снижения экспрессии *MARC1* в конкретных клетках (*например*, гепатоцитах) или органах (*например*, печени).

Олигонуклеотидные ингибиторы экспрессии *MARC1*

Последовательности-мишени MARC1

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), нацеливается на последовательность-мишень, содержащую мРНК *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, нацеливается на последовательность-мишень в последовательности мРНК *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, соответствует последовательности-мишени в последовательности мРНК *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид или его часть, фрагмент или нить (*например*, антисмысловая нить или направляющая нить двухнитевого (ds) олигонуклеотида для RNAi) связывается или отжигается с последовательностью-мишенью, содержащей мРНК *MARC1*, за счет чего обеспечивается ингибирование экспрессии *MARC1*.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид нацеливается на последовательность-мишень *MARC1* с целью ингибирования экспрессии *MARC1 in vivo*. В некоторых вариантах осуществления величина или степень ингибирования экспрессии *MARC1* олигонуклеотидом, нацеливающимся на последовательность-мишень *MARC1*, коррелирует с эффективностью олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления величина или степень ингибирования экспрессии *MARC1* олигонуклеотидом, нацеливающимся на последовательность-мишень *MARC1*, коррелирует с величиной или степенью терапевтически благоприятного эффекта у субъекта или пациента с заболеванием, нарушением или состоянием, ассоциированным с экспрессией *MARC1*, лечение которого осуществляют данным олигонуклеотидом.

Посредством изучения нуклеотидной последовательности мРНК, кодирующих *MARC1*, включая мРНК множества различных видов (*например*, человека, яванского макака и мыши; *см., например*, пример 2), а также в результате тестирования *in vitro* и *in vivo* (*см., например*, примеры 2—5) было обнаружено, что

5 определенные нуклеотидные последовательности мРНК *MARC1* в большей степени, чем другие, поддаются ингибированию с использованием олигонуклеотидов и, таким образом, применимы в качестве последовательностей-мишеней для олигонуклеотидов, предусмотренных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить олигонуклеотида (*например*,

10 олигонуклеотида для RNAi), описанного в данном документе, содержит последовательность-мишень *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления часть или участок смысловой нити олигонуклеотида, описанного в данном документе (*например*, олигонуклеотида для RNAi), содержит последовательность-мишень *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления последовательность-мишень

15 *MARC1* содержит последовательность под любым из SEQ ID NO: 1–384 или состоит из нее. В некоторых вариантах осуществления последовательность-мишень *MARC1* содержит последовательность, представленную под SEQ ID NO: 234, 298, 356 или 376, или состоит из нее.

Последовательности, нацеливающиеся на MARC1

20 В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе (*например*, олигонуклеотиды для RNAi), содержат участки комплементарности по отношению к мРНК *MARC1* (*например*, в последовательности-мишени мРНК *MARC1*) для целей нацеливания на мРНК *MARC1* в клетках и ингибирования и/или снижения экспрессии *MARC1*. В некоторых

25 вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, содержат последовательность, нацеливающуюся на *MARC1* (*например*, антисмысловую нить или направляющую нить олигонуклеотида dsRNAi), содержащую участок комплементарности, который связывается или отжигается с последовательностью-мишенью *MARC1* посредством комплементарного (уотсон-криковского) спаривания оснований. Нацеливающая последовательность или

30 участок комплементарности обычно имеет подходящие длину и содержание оснований, чтобы обеспечить связывание или отжиг олигонуклеотида (или его нити) с мРНК *MARC1* для целей ингибирования и/или снижения экспрессии *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая последовательность или

35 участок комплементарности имеет длину по меньшей мере приблизительно 12, по меньшей мере приблизительно 13, по меньшей мере приблизительно 14, по

меньшей мере приблизительно 15, по меньшей мере приблизительно 16, по
 меньшей мере приблизительно 17, по меньшей мере приблизительно 18, по
 меньшей мере приблизительно 19, по меньшей мере приблизительно 20, по
 меньшей мере приблизительно 21, по меньшей мере приблизительно 22, по
 5 меньшей мере приблизительно 23, по меньшей мере приблизительно 24, по
 меньшей мере приблизительно 25, по меньшей мере приблизительно 26, по
 меньшей мере приблизительно 27, по меньшей мере приблизительно 28, по
 меньшей мере приблизительно 29 или по меньшей мере приблизительно 30
 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая
 10 последовательность или участок комплементарности имеет длину от
 приблизительно 12 до приблизительно 30 (*например*, 12—30, 12—22, 15—25, 17—
 21, 18—27, 19—27 или 15—30) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления
 нацеливающая последовательность или участок комплементарности имеет длину
 приблизительно 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или
 15 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая
 последовательность или участок комплементарности имеет длину 18 нуклеотидов.
 В некоторых вариантах осуществления нацеливающая последовательность или
 участок комплементарности имеет длину 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах
 осуществления нацеливающая последовательность или участок
 20 комплементарности имеет длину 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах
 осуществления нацеливающая последовательность или участок
 комплементарности имеет длину 21 нуклеотид. В некоторых вариантах
 осуществления нацеливающая последовательность или участок
 комплементарности имеет длину 22 нуклеотида. В некоторых вариантах
 25 осуществления нацеливающая последовательность или участок
 комплементарности имеет длину 23 нуклеотида. В некоторых вариантах
 осуществления нацеливающая последовательность или участок
 комплементарности имеет длину 24 нуклеотида. В некоторых вариантах
 осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или
 30 участок комплементарности, комплементарные последовательности под любым из
 SEQ ID NO: 1—384, и нацеливающая последовательность или участок
 комплементарности имеет длину 18 нуклеотидов. В некоторых вариантах
 осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или
 участок комплементарности, комплементарные последовательности под любым из
 35 SEQ ID NO: 1—384, и нацеливающая последовательность или участок
 комплементарности имеет длину 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах

осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или
 участок комплементарности, комплементарные последовательности под любым из
 SEQ ID NO: 769—1152, и нацеливающая последовательность или участок
 комплементарности имеет длину 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах
 5 осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или
 участок комплементарности, комплементарные последовательности под любым из
 SEQ ID NO: 769—1152, и нацеливающая последовательность или участок
 комплементарности имеет длину 21 нуклеотид. В некоторых вариантах
 осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или
 10 участок комплементарности, комплементарные последовательности под любым из
 SEQ ID NO: 769—1152, и нацеливающая последовательность или участок
 комплементарности имеет длину 22 нуклеотида. В некоторых вариантах
 осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или
 участок комплементарности, комплементарные последовательности под любым из
 15 SEQ ID NO: 769—1152, и нацеливающая последовательность или участок
 комплементарности имеет длину 23 нуклеотида. В некоторых вариантах
 осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или
 участок комплементарности, комплементарные последовательности под любым из
 SEQ ID NO: 769—1152, и нацеливающая последовательность или участок
 20 комплементарности имеет длину 24 нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в
 данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит нацеливающую
 последовательность или участок комплементарности (*например*, антисмысловую
 нить или направляющую нить двухнитевого олигонуклеотида), которые полностью
 25 комплементарны последовательности-мишени *MARC1*. В некоторых вариантах
 осуществления нацеливающая последовательность или участок
 комплементарности частично комплементарны последовательности-мишени
MARC1. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит
 нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые
 30 полностью комплементарны последовательности-мишени *MARC1*. В некоторых
 вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую
 последовательность или участок комплементарности, которые частично
 комплементарны последовательности-мишени *MARC1*.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит
 35 нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые
 полностью комплементарны последовательности под любым из SEQ ID NO: 1—384.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые полностью комплементарны последовательности, представленной под SEQ ID NO: 234, 298, 356 или 376. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые частично комплементарны последовательности под любым из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые частично комплементарны последовательности, представленной под SEQ ID NO: 234, 298, 356 или 376.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов в мРНК *MARC1*, где непрерывная последовательность нуклеотидов имеет длину от приблизительно 12 до приблизительно 30 нуклеотидов (*например*, длину 12—30, 12—28, 12—26, 12—24, 12—20, 12—18, 12—16, 14—22, 16—20, 18—20 или 18—19 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов в мРНК *MARC1*, где непрерывная последовательность нуклеотидов имеет длину 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов в мРНК *MARC1*, где непрерывная последовательность нуклеотидов имеет длину 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов в мРНК *MARC1*, где непрерывная последовательность нуклеотидов имеет длину 20 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384, где необязательно непрерывная последовательность нуклеотидов имеет длину 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые

комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 234, 298, 356 или 376, где непрерывная последовательность нуклеотидов имеет длину 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 769—1152, где непрерывная последовательность нуклеотидов имеет длину 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1002, 1066, 1124 и 1144, где непрерывная последовательность нуклеотидов имеет длину 20 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающая последовательность или участок комплементарности олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе (*например*, олигонуклеотида для RNAi), комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384 и охватывают полную длину антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая последовательность или участок комплементарности олигонуклеотида комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под SEQ ID NO: 1—384 и охватывают часть полной длины антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит участок комплементарности (*например*, в антисмысловой нити dsRNA), который по меньшей мере частично (*например*, полностью) комплементарен непрерывному отрезку из нуклеотидов, охватывающему нуклеотиды 1—19 или 1—20, в последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 769—1152.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с одной или более ошибками спаривания оснований (п. о.) с соответствующей последовательностью-мишенью *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления нацеливающая последовательность или участок комплементарности могут содержать вплоть до приблизительно 1, вплоть до приблизительно 2, вплоть до приблизительно 3, вплоть до приблизительно 4, вплоть до приблизительно 5 и т. д. ошибок спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью *MARC1*, при условии, что сохраняется способность нацеливающей последовательности или участка

комплементарности связываться или отжигаться с мРНК *MARC1* в соответствующих условиях гибридизации и/или способность олигонуклеотида ингибировать экспрессию *MARC1*. В качестве альтернативы нацеливающая последовательность или участок комплементарности может содержать не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 или не более 5 ошибок спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью *MARC1*, при условии, что сохраняется способность нацеливающей последовательности или участка комплементарности связываться или отжигаться с мРНК *MARC1* в соответствующих условиях гибридизации и/или способность олигонуклеотида ингибировать экспрессию *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с 1 ошибкой спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с 2 ошибками спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с 3 ошибками спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с 4 ошибками спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с 5 ошибками спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с более чем одной ошибкой спаривания (*например*, 2, 3, 4, 5 или больше ошибками спаривания) с соответствующей последовательностью-мишенью, где по меньшей мере 2 (*например*, все) ошибки спаривания расположены последовательно (*например*, 2, 3, 4, 5 или больше ошибок спаривания подряд), или где ошибки спаривания распределены по всей нацеливающей последовательности или участку комплементарности. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности с более чем одной ошибкой спаривания (*например*, 2, 3, 4, 5 или больше ошибками спаривания) с соответствующей последовательностью-мишенью, где по меньшей мере 2 (*например*, все) ошибки спаривания расположены последовательно (*например*, 2, 3, 4, 5 или больше ошибок спаривания подряд), или

где по меньшей мере одна или более пар оснований с правильным спариванием расположены между ошибками спаривания, или имеет место комбинация вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384, где нацеливающая последовательность или участок комплементарности может содержать вплоть до приблизительно 1, вплоть до приблизительно 2, вплоть до приблизительно 3, вплоть до приблизительно 4, вплоть до приблизительно 5 и т. д. ошибок спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384, где нацеливающая последовательность или участок комплементарности может содержать не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 или не более 5 ошибок спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 234, 298, 356 или 376, где нацеливающая последовательность или участок комплементарности может содержать вплоть до приблизительно 1, вплоть до приблизительно 2, вплоть до приблизительно 3, вплоть до приблизительно 4, вплоть до приблизительно 5 и т. д. ошибок спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 234, 298, 356 или 376, где нацеливающая последовательность или участок комплементарности может содержать не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 или не более 5 ошибок спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью *MARC1*.

Типы олигонуклеотидов

Для нацеливания на *MARC1* в способах, предусмотренных в данном документе, применимыми являются разнообразные типы и/или структуры олигонуклеотидов, включая без ограничения олигонуклеотиды для RNAi, антисмысловые олигонуклеотиды (ASO), miRNA и т. д. Любой из типов олигонуклеотидов, описанных в данном документе или где-либо еще,

рассматривается для применения в качестве каркаса для включения последовательности, нацеливающейся на *MARC1*, предусмотренной в данном документе, для целей ингибирования экспрессии *MARC1*.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, ингибируют экспрессию *MARC1* посредством вовлечения путей РНК-интерференции (RNAi) выше или ниже точки задействия Dicer. Например, были разработаны олигонуклеотиды для RNAi, каждая нить которых имеет размеры приблизительно 19—25 нуклеотидов, с по меньшей мере одним 3'-выступом из 1—5 нуклеотидов (см., например, патент США № 8372968). Также были разработаны более длинные олигонуклеотиды, которые процессируются под действием Dicer с получением активных продуктов для RNAi (см., например, патент США № 8883996). Дальнейшая работа позволила получить удлинённые dsRNA, где по меньшей мере один конец по меньшей мере одной нити выступает за пределы дуплексного нацеливающего участка, в том числе структуры, в которых одна из нитей содержит термодинамически стабилизирующую тетрапетлевую структуру (см., например, патенты США №№ 8513207 и 8927705, а также публикацию международной заявки на патент № WO 2010/033225). Такие структуры могут содержать однонитевые (ss) удлинения (с одной или обеих сторон молекулы), а также двухнитевые (ds) удлинения.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, вовлекаются в путь RNAi ниже точки задействия Dicer (например, расщепления под действием Dicer). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, описанные в данном документе, представляют собой субстраты для Dicer. В некоторых вариантах осуществления при эндогенном процессинге под действием Dicer образуются двухнитевые нуклеиновые кислоты длиной 19—23 нуклеотида, способные снижать экспрессию *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит выступ (например, длиной 1, 2 или 3 нуклеотида) на 3'-конце антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид (например, siRNA) содержит направляющую нить длиной 21 нуклеотид, которая является антисмысловой по отношению к РНК-мишени, и комплементарную сопровождающую нить, при этом обе нити отжигаются с образованием дуплекса длиной 19 п. о. и 2-нуклеотидных выступов на одном или обоих из 3'-концов. Также доступны более длинные конструкции олигонуклеотидов, включая олигонуклеотиды, содержащие направляющую нить из 23 нуклеотидов и сопровождающую нить из 21 нуклеотида, где имеется тупой конец на правой стороне молекулы (3'-конец сопровождающей нити/5'-конец направляющей нити) и

двухнуклеотидный 3'-выступ направляющей нити на левой стороне молекулы (5'-конец сопровождающей нити/3'-конец направляющей нити). В таких молекулах имеется дуплексный участок длиной 21 п. о. *См., например*, патенты США №№ 9012138; 9012621 и 9193753.

5 В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, содержат смысловую и антисмысловую нити, длина обеих из которых находится в диапазоне от приблизительно 17 до 36 (*например*, 17—36, 20—25 или 21—23) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, описанные в данном документе, содержат антисмысловую нить
10 длиной 19—30 нуклеотидов и смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, имеющий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит
15 смысловую и антисмысловую нити, длина обеих из которых находится в диапазоне приблизительно 19—22 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити имеют одинаковую длину. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит смысловую и антисмысловую нити таким образом, что либо на смысловой нити, либо на антисмысловой нити, либо на обеих
20 из смысловой и антисмысловой нитей имеется 3'-выступ. В некоторых вариантах осуществления в случае олигонуклеотидов, которые содержат смысловую и антисмысловую нити, длина обеих из которых находится в диапазоне приблизительно 21—23 нуклеотида, 3'-выступ смысловой, антисмысловой или обеих из смысловой и антисмысловой нитей имеет длину 1 или 2 нуклеотида. В
25 некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит направляющую нить из 22 нуклеотидов и сопровождающую нить из 20 нуклеотидов, где имеется тупой конец на правой стороне молекулы (3'-конец сопровождающей нити/5'-конец направляющей нити) и 2-нуклеотидный 3'-выступ направляющей нити на левой стороне молекулы (5'-конец сопровождающей нити/3'-конец направляющей нити). В
30 таких молекулах имеется дуплексный участок длиной 20 п. о.

Другие конструкции олигонуклеотидов для применения с композициями и способами, предусмотренными в данном документе, включают 16-мерные siRNA (*см., например*, NUCLEIC ACIDS IN CHEMISTRY AND BIOLOGY, Blackburn (ed.), ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, 2006), shRNA (*например*, содержащие стебли из
35 19 п. о. или короче; *см., например*, Moore *et al.* (2010) METHODS MOL. BIOL. 629:141-158), siRNA с тупыми концами (*например*, длиной 19 п. о.; *см., например*, Kraynack &

Baker (2006) RNA 12:163-176), асимметричные siRNA (aiRNA; см., например, Sun *et al.* (2008) NAT. BIOTECHNOL. 26:1379-82), асимметричные siRNA с более короткими дуплексами (см., например, Chang *et al.* (2009) MOL. THER. 17:725-32), siRNA с вилкообразными структурами (см., например, Hohjoh (2004) FEBS LETT. 557:193-98), ss-siRNA (Elsner (2012) NAT. BIOTECHNOL. 30:1063), гантелеобразные кольцевые siRNA (см., например, Abe *et al.* (2007) J. AM. CHEM. SOC. 129:15108-09) и малые внутренне сегментированные интерферирующие РНК (siRNA; см., например, Bramsen *et al.* (2007) NUCLEIC ACIDS RES. 35:5886-97). Дополнительными неограничивающими примерами олигонуклеотидных структур, которые можно использовать в некоторых вариантах осуществления для снижения или ингибирования экспрессии *MARC1*, являются микроРНК (miRNA), короткая шпилечная РНК (shRNA) и короткая siRNA (см., например, Hamilton *et al.* (2002) EMBO J. 21:4671-79; см. также публикацию заявки на патент США № 2009/0099115).

Тем не менее, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид для снижения или ингибирования экспрессии *MARC1*, предусмотренный в данном документе, является одонитевым (ss). Такие структуры могут включать без ограничения одонитевые молекулы для RNAi. Недавние исследования продемонстрировали активность ss-молекул для RNAi (см., например, Matsui *et al.* (2016) MOL. THER. 24:946-55). Однако в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, представляют собой антисмысловые нуклеотиды (ASO). Антисмысловой олигонуклеотид представляет собой одонитевой олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, которая при записи в направлении 5'—3' содержит последовательность, обратную комплементарную сегменту-мишени конкретной нуклеиновой кислоты, и являющийся соответствующим образом модифицированным (например, в виде гэлмера) для индуцирования опосредованного РНКазой Н расщепления его РНК-мишени в клетках или (например, в виде миксмера) для того, чтобы ингибировать трансляцию мРНК-мишени в клетках. ASO для применения в данном документе могут быть модифицированы любым подходящим способом, известным из уровня техники, в том числе, например, как показано в патенте США № 9567587 (включая, например, длину, сахарные фрагменты нуклеинового основания (пиримидина, пурина) и изменения гетероциклической части нуклеинового основания). Кроме того, ASO в течение десятилетий использовались для снижения экспрессии конкретных генов-мишеней (см., например, Bennett *et al.* (2017) ANNU. REV. PHARMACOL. 57:81-105).

В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид содержит участок комплементарности с мРНК *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид нацеливается на различные области гена *MARC1* человека, идентифицированного как NM_001251935.1. В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид имеет длину 15—50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид имеет длину 15—25 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид имеет длину 22 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид комплементарен любой из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид имеет длину по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид имеет длину по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид имеет длину по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления антисмысловой олигонуклеотид отличается от последовательности-мишени на 1, 2 или 3 нуклеотида.

Двухнитевые олигонуклеотиды

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены двухнитевые (ds) олигонуклеотиды для RNAi для нацеливания на мРНК *MARC1* и ингибирования экспрессии *MARC1* (например, посредством пути RNAi), содержащие смысловую нить (также называемую в данном документе сопровождающей нитью) и антисмысловую нить (также называемую в данном документе направляющей нитью). В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить представляют собой отдельные нити и не связаны ковалентно. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить связаны ковалентно. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где смысловая нить и антисмысловая нить или их часть связываются друг с другом комплементарным образом (например, посредством уотсон-криковского спаривания оснований).

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит первый участок (R1) и второй участок (R2), где R2 содержит первый подучасток (S1), тетрапетлю или трипетлю (L) и второй подучасток (S2), где L располагается между S1 и S2, и где S1 и S2 образуют второй дуплекс (D2). D2 может иметь различную длину. В некоторых вариантах осуществления D2 имеет длину приблизительно 1—6

п. о. В некоторых вариантах осуществления D2 имеет длину 2—6, 3—6, 4—6, 5—6, 1—5, 2—5, 3—5 или 4—5 п. о. В некоторых вариантах осуществления D2 имеет длину 1, 2, 3, 4, 5 или 6 п. о. В некоторых вариантах осуществления D2 имеет длину 6 п. о.

5 В некоторых вариантах осуществления R1 смысловой нити и антисмысловой нити образуют первый дуплекс (D1). В некоторых вариантах осуществления D1 имеет длину по меньшей мере приблизительно 15 (*например*, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 21) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина D1 находится в диапазоне от приблизительно 12 до 30 нуклеотидов (*например*, он имеет длину 12—30, 12—27, 15—22, 18—22, 18—25, 18—27, 18—30 или 21—30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления D1 имеет длину по меньшей мере 12 нуклеотидов (*например*, длину по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25 или по меньшей мере 30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления D1 имеет длину 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления D1 имеет длину 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления D1, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, не охватывает всю длину смысловой нити и/или антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления D1, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, охватывает всю длину смысловой нити или антисмысловой нити или их обеих. В определенных вариантах осуществления D1, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, охватывает всю длину обеих из смысловой нити и антисмысловой нити.

25 В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, содержащую последовательность под любым из SEQ ID NO: 769—1152, и антисмысловую нить, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1153—1536. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, содержащую последовательность под любым из SEQ ID NO: 1—384, и антисмысловую нить, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 385—768.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить, содержащую последовательность под любым из SEQ ID NO: 1537—1570, и

антисмысловую нить, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1573—1606, как показано в **таблицах 4 и 6**.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и антисмысловую нить, содержащие нуклеотидные последовательности, выбранные из:

- | | | |
|----|------|--|
| | (a) | SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно; |
| | (b) | SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно; |
| | (c) | SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно; |
| 10 | (d) | SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно; |
| | (e) | SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно; |
| | (f) | SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно; |
| | (g) | SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно; |
| | (h) | SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно; |
| 15 | (i) | SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно; |
| | (j) | SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно; |
| | (k) | SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно; |
| | (l) | SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно; |
| | (m) | SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно; |
| 20 | (n) | SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно; |
| | (o) | SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно; |
| | (p) | SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно; |
| | (q) | SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно; |
| | (r) | SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно; |
| 25 | (s) | SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно; |
| | (t) | SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно; |
| | (u) | SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно; |
| | (v) | SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно; |
| | (w) | SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно; |
| 30 | (x) | SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно; |
| | (y) | SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно; |
| | (z) | SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно; |
| | (aa) | SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно; |
| | (bb) | SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно; |
| 35 | (cc) | SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно; |
| | (dd) | SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно; |

- (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно.

5 В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и антисмысловую нить, содержащие нуклеотидные последовательности, выбранные из:

- (a) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- 10 (b) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 1543, и антисмысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 1579.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 1560, и антисмысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 1596.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 1568, и антисмысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 1604.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 1553, и антисмысловая нить содержит последовательность под SEQ ID NO: 1589.

25 Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления на последовательности, представленные в перечне последовательностей, можно ссылаться при описании структуры олигонуклеотида (например, олигонуклеотида dsRNAi) или другой нуклеиновой кислоты. В таких вариантах осуществления фактический олигонуклеотид или другая нуклеиновая кислота может содержать

30 один или более альтернативных нуклеотидов (*например*, РНК-аналог нуклеотида ДНК или ДНК-аналог нуклеотида РНК), и/или один или более модифицированных нуклеотидов, и/или одну или более модифицированных межнуклеотидных связей, и/или одну или более других модификаций по сравнению с указанной последовательностью при сохранении по существу тех же свойств

35 комплементарности, что и в указанной последовательности, или сходных с ними.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить из 25 нуклеотидов и антисмысловую нить из 27 нуклеотидов, воздействие на которые фермента Dicer приводит к включению антисмысловой нити в состав зрелого RISC. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить из 25 нуклеотидов содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 769—1152. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить из 27 нуклеотидов содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1153—1536. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить олигонуклеотида имеет длину более 27 нуклеотидов (*например*, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления смысловая нить олигонуклеотида имеет длину более 25 нуклеотидов (*например*, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления смысловая нить олигонуклеотида содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1537—1570, где нуклеотидная последовательность имеет длину более 27 нуклеотидов (*например*, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления смысловая нить олигонуклеотида содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1537—1570, где нуклеотидная последовательность имеет длину более 25 нуклеотидов (*например*, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе (*например*, олигонуклеотиды для RNAi), имеют один 5'-конец, который термодинамически менее стабилен по сравнению с другим 5'-концом. В некоторых вариантах осуществления предусмотрен асимметричный олигонуклеотид, который содержит тупой конец на 3'-конце смысловой нити и 3'-выступ на 3'-конце антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ в антисмысловой нити имеет длину приблизительно 1—8 нуклеотидов (*например*, длину 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид имеет выступ, содержащий два (2) нуклеотида, на 3'-конце антисмысловой (направляющей) нити. Однако возможны и другие выступы. В некоторых вариантах осуществления выступ представляет собой 3'-выступ, имеющий длину от 1 до 6 нуклеотидов, необязательно 1—5, 1—4, 1—3, 1—2, 2—6, 2—5, 2—4, 2—3, 3—6, 3—5, 3—4, 4—6, 4—5, 5—6 нуклеотидов или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов. Однако в некоторых вариантах осуществления выступ представляет собой 5'-выступ, имеющий длину от 1 до 6 нуклеотидов, необязательно 1—5, 1—4, 1—3, 1—2, 2—6, 2—5, 2—4, 2—3, 3—6, 3—5, 3—4, 4—6, 4—5, 5—6 нуклеотидов или

1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384, и 5'-выступ имеет длину от 1 до 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1537—1570, где олигонуклеотид содержит 5'-выступ, имеющий длину от 1 до 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1573—1606, где олигонуклеотид содержит 5'-выступ, имеющий длину от 1 до 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1537—1570, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1573—1606, где олигонуклеотид содержит 5'-выступ, имеющий длину от 1 до 6 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити комплементарны мРНК-мишени (например, мРНК *MARC1*). В некоторых вариантах осуществления два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити не комплементарны мРНК-мишени. В некоторых вариантах осуществления два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, являются неспаренными. В некоторых вариантах осуществления два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, предусматривают неспаренные GG. В некоторых вариантах осуществления два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, не комплементарны мРНК-мишени. В некоторых вариантах осуществления два (2) концевых нуклеотида на каждом 3'-конце олигонуклеотида представляют собой GG. В некоторых вариантах осуществления один или оба из двух (2) концевых нуклеотидов GG на каждом 3'-конце олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, не комплементарны мРНК-мишени. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384,

где два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, предусматривают неспаренные GG. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 385—768, где два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида предусматривают неспаренные GG. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1537—1570, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1573—1606, где два (2) концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити олигонуклеотида предусматривают неспаренные GG.

В некоторых вариантах осуществления имеются одна или более (*например*, 1, 2, 3, 4 или 5) ошибок спаривания между смысловой и антисмысловой нитями, содержащимися в олигонуклеотиде, предусмотренном в данном документе (*например*, олигонуклеотиде для RNAi). Если между смысловой и антисмысловой нитями имеется более одной ошибки спаривания, они могут быть расположены последовательно (*например*, 2, 3 или более подряд) или распределены по всему участку комплементарности. В некоторых вариантах осуществления 3'-конец смысловой нити содержит одну или более ошибок спаривания. В некоторых вариантах осуществления две (2) ошибки спаривания включены на 3'-конце смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления ошибки спаривания оснований или дестабилизация сегментов на 3'-конце смысловой нити олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, улучшают или увеличивают эффективность олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно;

- (j) SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно;
- 5 (n) SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно;
- 10 (s) SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно;
- 15 (x) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно;
- 20 (cc) SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- 25 (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно,

где имеются одна или более (*например*, 1, 2, 3, 4 или 5) ошибок спаривания между смысловой и антисмысловой нитями.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и антисмысловую нить, содержащие нуклеотидные последовательности, выбранные из:

- (a) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно и
- 35 (d) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно,

где имеются одна или более (*например*, 1, 2, 3, 4 или 5) ошибок спаривания между смысловой и антисмысловой нитями.

Антисмысловые нити

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе (*например*, олигонуклеотида для RNAi), называется «направляющей нитью». *Например*, антисмысловая нить взаимодействует с РНК-индуцируемым комплексом сайленсинга (RISC) и связывается с белком *Argonaute*, таким как Ago2, или взаимодействует с одним или более аналогичными факторами или связывается с ними и направляет сайленсинг гена-мишени, поскольку антисмысловая нить называется направляющей нитью. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить, содержащая участок комплементарности по отношению к направляющей нити, называется в данном документе «сопровождающей нитью».

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит антисмысловую нить длиной вплоть до приблизительно 50 нуклеотидов (*например*, длиной вплоть до 50, вплоть до 40, вплоть до 35, вплоть до 30, вплоть до 27, вплоть до 25, вплоть до 21, вплоть до 19, вплоть до 17 или вплоть до 12 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит антисмысловую нить длиной по меньшей мере приблизительно 12 нуклеотидов (*например*, длиной по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 19, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 25, по меньшей мере 27, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35 или по меньшей мере 38 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит антисмысловую нить длиной в диапазоне от приблизительно 12 до приблизительно 40 (*например*, 12—40, 12—36, 12—32, 12—28, 15—40, 15—36, 15—32, 15—28, 17—22, 17—25, 19—27, 19—30, 20—40, 22—40, 25—40 или 32—40) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит антисмысловую нить длиной 15—30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить любого из олигонуклеотидов, раскрытых в данном документе, имеет длину 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит антисмысловую нить длиной 22 нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), для нацеливания на *MARC1* содержит антисмысловую нить, содержащую последовательность или состоящую из

последовательности, которая представлена под любым из SEQ ID NO: 1153—1536. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, содержащую по меньшей мере приблизительно 12 (*например*, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 1153—1536. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе, для нацеливания на *MARC1* содержит антисмысловую нить, содержащую последовательность или состоящую из последовательности, которая представлена под любым из SEQ ID NO: 1573—1606. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, содержащую по меньшей мере приблизительно 12 (*например*, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 1573—1606. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе, для нацеливания на *MARC1* содержит антисмысловую нить, содержащую последовательность или состоящую из последовательности, которая представлена под любым из SEQ ID NO: 1579, 1596, 1604 и 1589. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, содержащую по меньшей мере приблизительно 12 (*например*, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 1579, 1596, 1604 и 1589.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 385—768. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 618, 682, 740 и 760.

Смысловые нити

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), для нацеливания на мРНК *MARC1* и ингибирования экспрессии *MARC1* содержит последовательность смысловой нити, представленную под любым из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), для нацеливания на мРНК *MARC1* и ингибирования экспрессии *MARC1* содержит последовательность смысловой нити, представленную под любым из SEQ ID NO: 769—1152. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, состоящую из по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 769—1152. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, состоящую из по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18 или по меньшей мере 19) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 1—384. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе, для нацеливания на мРНК *MARC1* и ингибирования экспрессии *MARC1* содержит последовательность смысловой нити, представленную под любым из SEQ ID NO: 1537—1570. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, состоящую из по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 1537—1570. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе, для нацеливания на мРНК *MARC1* и ингибирования экспрессии *MARC1* содержит последовательность смысловой нити, представленную под любым из SEQ ID NO: 1543, 1560, 1568 и 1553. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, которая содержит по меньшей мере

приблизительно 12 (*например*, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 1543, 1560, 1568 или 1553. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе, для нацеливания на мРНК *MARC1* и ингибирования экспрессии *MARC1* содержит последовательность смысловой нити, представленную под любым из SEQ ID NO: 234, 298, 356 и 376. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, которая содержит по меньшей мере приблизительно 12 (*например*, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18 или по меньшей мере 19) смежных нуклеотидов из последовательности, представленной под любым из SEQ ID NO: 234, 298, 356 и 376.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить (или сопровождающую нить) длиной вплоть до приблизительно 50 нуклеотидов (*например*, длиной вплоть до 50, вплоть до 40, вплоть до 36, вплоть до 30, вплоть до 27, вплоть до 25, вплоть до 21, вплоть до 19, вплоть до 17 или вплоть до 12 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить длиной по меньшей мере приблизительно 12 нуклеотидов (*например*, длиной по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 19, по меньшей мере 21, по меньшей мере 25, по меньшей мере 27, по меньшей мере 30, по меньшей мере 36 или по меньшей мере 38 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить длиной в диапазоне от приблизительно 12 до приблизительно 50 (*например*, 12—50, 12—40, 12—36, 12—32, 12—28, 15—40, 15—36, 15—32, 15—28, 17—21, 17—25, 19—27, 19—30, 20—40, 22—40, 25—40 или 32—40) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить длиной 15—50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить длиной 18—36 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить длиной 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50

нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить длиной 36 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в
5 данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить, содержащую структуру стебель-петля на 3'-конце смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления структура стебель-петля образуется за счет внутринитевого спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит структуру стебель-петля на своем 5'-конце. В некоторых
10 вариантах осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 2 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 3 нуклеотида. В некоторых вариантах
15 осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 4 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 5 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 7 нуклеотидов. В некоторых вариантах
20 осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 8 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 9 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 10 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 11 нуклеотидов. В некоторых вариантах
25 осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 12 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 13 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления стебель в структуре стебель-петля содержит дуплекс длиной 14
30 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления структура стебель-петля обеспечивает защиту олигонуклеотида от разрушения (*например*, ферментативного разрушения), способствует нацеливанию и/или доставке в клетку-, ткань- или орган-
35 мишень (*например*, печень) или улучшает их или и то, и другое. Например, в некоторых вариантах осуществления петля в структуре стебель-петля состоит из

нуклеотидов, содержащих одну или более модификаций, которые способствуют нацеливанию на мРНК-мишень (*например*, мРНК *MARC1*), ингибированию экспрессии гена-мишени (*например*, экспрессии *MARC1*) и/или доставке, поглощению и/или проникновению в клетку-, ткань- или орган-мишень (*например*, печень) или их комбинации, улучшают их или увеличивают их. В некоторых вариантах осуществления структура стебель-петля сама по себе или модификация(модификации) структуры стебель-петля не влияют или по существу не влияют на присущую олигонуклеотиду активность ингибирования экспрессии гена, но способствуют стабильности (*например*, обеспечивают защиту от разрушения) и/или доставке, поглощению и/или проникновению олигонуклеотида в клетку-, ткань- или орган-мишень (*например*, печень), улучшают их или увеличивают их. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, содержащую (*например*, на своем 3'-конце) структуру стебель-петля, представленную как S1-L-S2, в которой S1 комплементарен S2, и в которой L образует одностороннюю петлю из связанных нуклеотидов между S1 и S2 длиной вплоть до приблизительно 10 нуклеотидов (*например*, длиной 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления петля (L) имеет длину 3 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления петля (L) имеет длину 4 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления петля (L) имеет длину 5 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления петля (L) имеет длину 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления петля (L) имеет длину 7 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления петля (L) имеет длину 8 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления петля (L) имеет длину 9 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления петля (L) имеет длину 10 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления тетрапетля содержит последовательность 5'-GAAA-3'. В некоторых вариантах осуществления структура стебель-петля содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1681).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384, и олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую (*например*, на своем 3'-конце) структуру стебель-петля, представленную как S1-L-S2, в которой S1 комплементарен S2, и в которой L образует одностороннюю петлю между S1 и S2

длиной вплоть до приблизительно 10 нуклеотидов (*например*, длиной 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под
 5 любым из SEQ ID NO: 1—384, и олигонуклеотид содержит смысловую нить, содержащую (*например*, на своем 3'-конце) структуру стебель-петля, представленную как S1-L-S2, в которой S1 комплементарен S2, и в которой L образует однонитевую петлю между S1 и S2 длиной 4 нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления петля (L) в структуре стебель-петля, имеющей структуру S1-L-S2, описанную в данном документе, представляет собой
 10 трипетлю. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384, и трипетлю. В некоторых вариантах осуществления трипетля
 15 содержит рибонуклеотиды, дезоксирибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды, лиганды (*например*, лиганды для доставки) и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления петля (L) в структуре стебель-петля, имеющей структуру S1-L-S2, описанную выше, представляет собой тетрапетлю, как описано в патенте США № 10131912, включенном в данный документ посредством
 20 ссылки. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит нацеливающую последовательность или участок комплементарности, которые комплементарны непрерывной последовательности нуклеотидов под любым из SEQ ID NO: 1—384, и тетрапетлю. В некоторых вариантах осуществления тетрапетля содержит рибонуклеотиды,
 25 дезоксирибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды, лиганды (*например*, лиганды для доставки) и их комбинации.

Длина дуплекса

В некоторых вариантах осуществления дуплекс, образованный между смысловой и антисмысловой нитями, имеет длину по меньшей мере 12 (*например*,
 30 по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 21) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, находится в диапазоне 12—30 нуклеотидов (*например*, он имеет длину 12—30, 12—27, 12—22, 15—25, 18—
 35 30, 18—22, 18—25, 18—27, 18—30, 19—30 или 21—30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления дуплекс, образованный между смысловой и

не охватывает всю длину смысловой нити и/или антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления дуплекс между смысловой и антисмысловой нитями охватывает всю длину смысловой или антисмысловой нитей. В некоторых вариантах осуществления дуплекс между смысловой и антисмысловой нитями охватывает всю длину как смысловой нити, так и антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- | | | |
|----|------|--|
| | (a) | SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно; |
| | (b) | SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно; |
| 10 | (c) | SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно; |
| | (d) | SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно; |
| | (e) | SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно; |
| | (f) | SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно; |
| | (g) | SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно; |
| 15 | (h) | SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно; |
| | (i) | SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно; |
| | (j) | SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно; |
| | (k) | SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно; |
| | (l) | SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно; |
| 20 | (m) | SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно; |
| | (n) | SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно; |
| | (o) | SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно; |
| | (p) | SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно; |
| | (q) | SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно; |
| 25 | (r) | SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно; |
| | (s) | SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно; |
| | (t) | SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно; |
| | (u) | SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно; |
| | (v) | SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно; |
| 30 | (w) | SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно; |
| | (x) | SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно; |
| | (y) | SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно; |
| | (z) | SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно; |
| | (aa) | SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно; |
| 35 | (bb) | SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно; |
| | (cc) | SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно; |

- (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно,

где длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, находится в диапазоне 12—30 нуклеотидов (*например*, он имеет длину 12—30, 12—27, 12—22, 15—25, 18—30, 18—22, 18—25, 18—27, 18—30, 19—30 или 21—30 нуклеотидов).

В некоторых вариантах осуществления дуплекс между смысловой и антисмысловой нитями охватывает всю длину как смысловой нити, так и антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно,

где длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой нитями, находится в диапазоне 12—30 нуклеотидов (*например*, он имеет длину 12—30, 12—27, 12—22, 15—25, 18—30, 18—22, 18—25, 18—27, 18—30, 19—30 или 21—30 нуклеотидов).

Концы олигонуклеотида

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где концы одной или обеих нитей содержат тупой конец. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую и антисмысловую нити, представляющие собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, имеющий выступ на 3'-конце антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где концы одной или обеих нитей содержат выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления один или более нуклеотидов, составляющих выступ, являются неспаренными нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую

нить, где 3'-концы смысловой нити и 5'-концы антисмысловой нити содержат тупой конец. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где 5'-концы смысловой нити и 3'-концы антисмысловой нити содержат тупой конец.

5 В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где 3'-конец одной или обеих нитей содержит 3'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую
10 нить, где смысловая нить содержит 3'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 3'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид,
15 предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где как смысловая нить, так и антисмысловая нить содержат 3'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину от приблизительно одного (1) до двадцати (20) нуклеотидов (*например*, длину
20 приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или приблизительно 20 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину от приблизительно одного (1) до девятнадцати (19), от одного (1) до восемнадцати (18), от одного (1) до семнадцати (17), от одного (1) до шестнадцати (16), от одного (1) до пятнадцати (15), от одного (1) до четырнадцати (14), от одного
25 (1) до тринадцати (13), от одного (1) до двенадцати (12), от одного (1) до одиннадцати (11), от одного (1) до десяти (10), от одного (1) до девяти (9), от одного (1) до восьми (8), от одного (1) до семи (7), от одного (1) до шести (6), от одного (1) до пяти (5), от одного (1) до четырех (4), от одного (1) до трех (3) или от приблизительно одного (1) до двух (2) нуклеотидов. В некоторых вариантах
30 осуществления 3'-выступ имеет длину (1) нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину два (2) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину три (3) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину четыре (4) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину пять (5) нуклеотидов. В некоторых
35 вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину шесть (6) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину семь (7) нуклеотидов. В

некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину восемь (8) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину девять (9) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину десять (10) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину
 5 одиннадцать (11) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину двенадцать (12) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину тринадцать (13) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину четырнадцать (14) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину пятнадцать (15) нуклеотидов. В
 10 некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину шестнадцать (16) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину семнадцать (17) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину восемнадцать (18) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину девятнадцать (19) нуклеотидов. В некоторых
 15 вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину двадцать (20) нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 3'-выступ, где смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности,
 20 выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно;
- 25 (e) SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно;
- 30 (j) SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно;
- 35 (o) SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно;

- (q) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно;
- 5 (u) SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно;
- 10 (z) SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
- 15 (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно,

и где антисмысловая нить содержит 3'-выступ длиной от приблизительно
 20 одного (1) до двадцати (20) нуклеотидов (например, длиной приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или приблизительно 20 нуклеотидов), где необязательно 3'-выступ имеет длину два (2) нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и
 25 антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 3'-выступ, где смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- 30 (c) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно,

и где антисмысловая нить содержит 3'-выступ длиной от приблизительно
 одного (1) до двадцати (20) нуклеотидов (*например*, длиной приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или приблизительно 20
 35 нуклеотидов), где необязательно 3'-выступ имеет длину два (2) нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где 5'-конец одной или обеих нитей содержит 5'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить содержит 5'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 5'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где как смысловая нить, так и антисмысловая нить содержат 5'-выступ, содержащий один или более нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину от приблизительно одного (1) до двадцати (20) нуклеотидов (*например*, длину приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или приблизительно 20 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину от приблизительно одного (1) до девятнадцати (19), от одного (1) до восемнадцати (18), от одного (1) до семнадцати (17), от одного (1) до шестнадцати (16), от одного (1) до пятнадцати (15), от одного (1) до четырнадцати (14), от одного (1) до тринадцати (13), от одного (1) до двенадцати (12), от одного (1) до одиннадцати (11), от одного (1) до десяти (10), от одного (1) до девяти (9), от одного (1) до восьми (8), от одного (1) до семи (7), от одного (1) до шести (6), от одного (1) до пяти (5), от одного (1) до четырех (4), от одного (1) до трех (3) или от приблизительно одного (1) до двух (2) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину (1) нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину два (2) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину три (3) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину четыре (4) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину пять (5) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину шесть (6) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину семь (7) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину восемь (8) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину девять (9) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину десять (10) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину

одиннадцать (11) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину двенадцать (12) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину тринадцать (13) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину четырнадцать (14) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину пятнадцать (15) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину шестнадцать (16) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину семнадцать (17) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину восемнадцать (18) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину девятнадцать (19) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-выступ имеет длину двадцать (20) нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 5'-выступ, где смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно;

- (u) SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- 5 (y) SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно;
- 10 (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно,

15 и где антисмысловая нить содержит 5'-выступ длиной от приблизительно одного (1) до двадцати (20) нуклеотидов (например, длиной приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или приблизительно 20 нуклеотидов), где необязательно 5'-выступ имеет длину два (2) нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 5'-выступ, где смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- 25 (b) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно,

и где антисмысловая нить содержит 5'-выступ длиной от приблизительно одного (1) до двадцати (20) нуклеотидов (например, длиной приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или приблизительно 20 нуклеотидов), где необязательно 5'-выступ имеет длину два (2) нуклеотида.

В некоторых вариантах осуществления один или более (например, 2, 3, 4, 5 или больше) нуклеотидов, составляющих 3'-конец или 5'-конец смысловой и/или антисмысловой нити, являются модифицированными. Например, в некоторых вариантах осуществления один или два концевых нуклеотида 3'-конца антисмысловой нити являются модифицированными. В некоторых вариантах

осуществления последний нуклеотид на 3'-конце антисмысловой нити является модифицированным таким образом, что он содержит 2'-модификацию или он содержит 2'-О-метоксиэтил. В некоторых вариантах осуществления последние один или два концевых нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити комплементарны мишени. В некоторых вариантах осуществления последние один или два нуклеотида на 3'-конце антисмысловой нити не комплементарны мишени.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где 3'-конец смысловой нити содержит конструкцию стебель-петля, описанную в данном документе, и 3'-конец антисмысловой нити содержит 3'-выступ, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и антисмысловую нить, которые образуют тетрапетлевую структуру с одонитевым разрывом, описанную в данном документе, где 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, где петля представляет собой тетрапетлю, описанную в данном документе, и где 3'-конец антисмысловой нити содержит 3'-выступ, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 3'-выступ имеет длину два (2) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления оба из двух (2) нуклеотидов, составляющих 3'-выступ, содержат гуаниновые (G) нуклеиновые основания. Обычно один или оба из нуклеотидов, составляющих 3'-выступ антисмысловой нити, не комплементарны мРНК-мишени. Иллюстративная тетрапетлевая структура с одонитевым разрывом представлена на **фиг. 12**. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, содержит тетрапетлевую структуру с одонитевым разрывом, показанную на **фиг. 12**.

Модификации олигонуклеотида

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит модификацию. Олигонуклеотиды (*например*, олигонуклеотиды для RNAi) могут быть модифицированы различными способами для улучшения или контроля специфичности, стабильности, доставки, биодоступности, устойчивости к разрушению под действием нуклеаз, иммуногенности, свойств спаривания оснований, распределения РНК и поглощения клетками, а также других характеристик, важных для терапевтического или исследовательского применения.

В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления модификация

представляет собой 5'-концевую фосфатную группу. В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой модифицированное основание. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, может содержать любую из модификаций, описанных в данном документе, или любую их комбинацию. Например, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, содержит по меньшей мере один модифицированный сахар, 5'-концевую фосфатную группу, по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь и по меньшей мере одно модифицированное основание. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно;

- (x) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно,

где олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный сахар, 5'-концевую фосфатную группу, по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь и по меньшей мере одно модифицированное основание.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, содержит по меньшей мере один модифицированный сахар, 5'-концевую фосфатную группу, по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь и по меньшей мере одно модифицированное основание. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно,

где олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный сахар, 5'-концевую фосфатную группу, по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь и по меньшей мере одно модифицированное основание.

Количество модификаций олигонуклеотида (*например*, олигонуклеотида для RNAi) и положение этих модификаций нуклеотидов могут влиять на свойства олигонуклеотида. Например, олигонуклеотиды можно доставлять *in vivo* путем их конъюгирования с липидной наночастицей (LNP) или аналогичным носителем или включения в них. Однако в случае, если олигонуклеотид не защищен LNP или аналогичным носителем, может быть преимущественно модифицировать по меньшей мере некоторые из нуклеотидов. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления все или по существу все нуклеотиды олигонуклеотида являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления более половины

нуклеотидов являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления менее половины нуклеотидов являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления сахарные фрагменты всех нуклеотидов, составляющих олигонуклеотид, модифицированы в 2'-положении. Модификации могут быть обратимыми или необратимыми. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе, характеризуется такими количеством и типом модифицированных нуклеотидов, которые достаточны для обеспечения требуемых характеристик (*например*, защиты от ферментативного разрушения, способности нацеливаться на требуемую клетку после введения *in vivo* и/или термодинамической стабильности).

Модификации сахара

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит модификацию сахара. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар (также называемый в данном документе аналогом сахара) содержит модифицированный дезоксирибозный или рибозный фрагмент, в котором, *например*, имеют место одна или более модификаций в 2'-, 3'-, 4'- и/или 5'-положении атома углерода сахара. В некоторых вариантах осуществления модифицированный сахар может также содержать неприродные альтернативные углеродные структуры, такие как структуры, присутствующие в запертых нуклеиновых кислотах («LNA»; *см.*, *например*, Koshkin *et al.* (1998) TETRAHEDRON 54:3607-30), незапертых нуклеиновых кислотах («UNA»; *см.*, *например*, Snead *et al.* (2013) MOL. THER-NUCL. ACIDS 2:e103) и мостиковых нуклеиновых кислотах («BNA»; *см.*, *например*, Imanishi & Obika (2002) CHEM COMMUN. (CAMB) 21:1653-59).

В некоторых вариантах осуществления модификация нуклеотида по сахару предусматривает 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления 2'-модификация может представлять собой 2'-О-пропаргил, 2'-О-пропиламин, 2'-амино, 2'-этил, 2'-фтор (2'-F), 2'-аминоэтил (EA), 2'-О-метил (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтил (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-О-NMA) или 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновую кислоту (2'-FANA). В некоторых вариантах осуществления модификация представляет собой 2'-F, 2'-OMe или 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления модификация по сахару предусматривает модификацию сахарного кольца, которая может включать модификацию одного или более атомов углерода сахарного кольца. *Например*, модификация сахара в нуклеотиде может предусматривать 2'-атом кислорода сахара, связанный с 1'-атомом углерода или 4'-атомом углерода сахара, или 2'-атом кислорода, связанный

с 1'-атомом углерода или 4'-атомом углерода *посредством* этиленового или метиленового мостика. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит ациклический сахар, в котором отсутствует связь между 2'-атомом углерода и 3'-атомом углерода. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит тиольную группу, *например*, в 4'-положении сахара.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид (*например*, олигонуклеотид для RNAi), описанный в данном документе, содержит по меньшей мере приблизительно 1 модифицированный нуклеотид (*например*, по меньшей мере 1, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45, по меньшей мере 50, по меньшей мере 55, по меньшей мере 60 или больше). В некоторых вариантах осуществления смысловая нить олигонуклеотида содержит по меньшей мере приблизительно 1 модифицированный нуклеотид (*например*, по меньшей мере 1, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35 или больше). В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить олигонуклеотида содержит по меньшей мере приблизительно 1 модифицированный нуклеотид (*например*, по меньшей мере 1, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или больше).

В некоторых вариантах осуществления все нуклеотиды смысловой нити олигонуклеотида являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления все нуклеотиды антисмысловой нити олигонуклеотида являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления все нуклеотиды олигонуклеотида (*т. е.* как смысловой нити, так и антисмысловой нити) являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию (*например*, 2'-F или 2'-OMe, 2'-MOE и 2'-дезоксид-2'-фтор- β -d-арабинонуклеиновую кислоту).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены олигонуклеотиды с различными паттернами модификаций. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить с паттерном модификаций, представленным в примерах и перечне последовательностей, и антисмысловую нить с паттерном модификаций, представленным в примерах и перечне последовательностей.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi) содержит антисмысловую нить с нуклеотидами, которые модифицированы с помощью 2'-F. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, содержащую нуклеотиды, которые модифицированы с помощью 2'-F и 2'-ОМе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе, содержит смысловую нить с нуклеотидами, которые модифицированы с помощью 2'-F. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, раскрытый в данном документе, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотиды, которые модифицированы с помощью 2'-F и 2'-ОМе.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, содержит смысловую нить, при этом приблизительно 10—15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% нуклеотидов смысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 11% нуклеотидов смысловой нити содержат 2-фтор-модификацию. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, содержит антисмысловую нить, при этом приблизительно 25—35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов антисмысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 32% нуклеотидов антисмысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит приблизительно 15—25%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% или 25% его нуклеотидов, содержащих 2'-фтор-модификацию. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 19% нуклеотидов в олигонуклеотиде dsRNAi содержат 2'-фтор-модификацию.

В некоторых вариантах осуществления одно или более из положений 8, 9, 10 или 11 в смысловой нити модифицированы с помощью группы 2'-F. В некоторых вариантах осуществления одно или более из положений 3, 8, 9, 10, 12, 13 и 17 в смысловой нити модифицированы с помощью группы 2'-F. В некоторых вариантах осуществления одно или более из положений 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 в антисмысловой нити модифицированы с помощью группы 2'-F. В некоторых вариантах осуществления одно или более из положений 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 и 19 модифицированы с помощью группы 2'-F. В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 1—7 и 12—20 в смысловой нити модифицирован с помощью 2'-ОМе. В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 1—7,

12—27 и 31—36 в смысловой нити модифицирован с помощью 2'-ОМе. В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 6, 9, 11—13, 15, 17, 18 и 20—22 в смысловой нити модифицирован с помощью 2'-ОМе.

5 В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- | | | |
|----|------|--|
| | (a) | SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно; |
| | (b) | SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно; |
| 10 | (c) | SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно; |
| | (d) | SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно; |
| | (e) | SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно; |
| | (f) | SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно; |
| | (g) | SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно; |
| 15 | (h) | SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно; |
| | (i) | SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно; |
| | (j) | SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно; |
| | (k) | SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно; |
| | (l) | SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно; |
| 20 | (m) | SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно; |
| | (n) | SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно; |
| | (o) | SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно; |
| | (p) | SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно; |
| | (q) | SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно; |
| 25 | (r) | SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно; |
| | (s) | SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно; |
| | (t) | SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно; |
| | (u) | SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно; |
| | (v) | SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно; |
| 30 | (w) | SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно; |
| | (x) | SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно; |
| | (y) | SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно; |
| | (z) | SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно; |
| | (aa) | SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно; |
| 35 | (bb) | SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно; |
| | (cc) | SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно; |

- (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно,

где одно или более из положений 8, 9, 10 или 11 в смысловой нити модифицированы с помощью группы 2'-F.

В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно,

где одно или более из положений 8, 9, 10 или 11 в смысловой нити модифицированы с помощью группы 2'-F.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, в которой сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 2, 5 и 14 антисмысловой нити модифицирован с помощью 2'-F, и сахарный фрагмент каждого из остальных нуклеотидов антисмысловой нити модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, в которой сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 1, 2, 5 и 14 антисмысловой нити модифицирован с помощью 2'-F, и сахарный фрагмент каждого из остальных нуклеотидов антисмысловой нити модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, в которой сахарный фрагмент

каждого из нуклеотидов в положениях 2, 4, 5 и 14 антисмысловой нити модифицирован с помощью 2'-F, и сахарный фрагмент каждого из остальных нуклеотидов антисмысловой нити модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, в которой сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 1, 2, 3, 5, 7 и 14 антисмысловой нити модифицирован с помощью 2'-F, и сахарный фрагмент каждого из остальных нуклеотидов антисмысловой нити модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, в которой сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 4, 5, 7 и 14 антисмысловой нити модифицирован с помощью 2'-F, и сахарный фрагмент каждого из остальных нуклеотидов антисмысловой нити модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, в которой сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 1, 2, 3, 5, 10 и 14 антисмысловой нити модифицирован с помощью 2'-F, и сахарный фрагмент каждого из остальных нуклеотидов антисмысловой нити модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, в которой сахарный фрагмент

каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 4, 5, 10 и 14 антисмысловой нити модифицирован с помощью 2'-F, и сахарный фрагмент каждого из остальных нуклеотидов антисмысловой нити модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, в которой сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой нити модифицирован с помощью 2'-F, и сахарный фрагмент каждого из остальных нуклеотидов антисмысловой нити модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, в которой сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой нити модифицирован с помощью 2'-F, и сахарный фрагмент каждого из остальных нуклеотидов антисмысловой нити модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, в которой сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 и 19 антисмысловой нити модифицирован с помощью 2'-F, и сахарный фрагмент каждого из остальных нуклеотидов антисмысловой нити модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, в которой сахарный фрагмент в

положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21 или положении 22 модифицирован с помощью 2'-F.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, в которой сахарный фрагмент в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21 или положении 22 модифицирован с помощью 2'-OMe.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, в которой сахарный фрагмент в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21 или положении 22 модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-O-пропаргила, 2'-O-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-O-метила (2'-OMe), 2'-O-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-O-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, в которой сахарный фрагмент в положениях 8—11 модифицирован с помощью 2'-F. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, в которой сахарный фрагмент в положениях 3, 8, 9, 10, 12, 13 и 17 модифицирован с помощью 2'-F. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, в которой сахарный фрагмент в положениях 1—7 и 12—17 или 12—20 модифицирован с помощью 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, в которой сахарный фрагмент в положениях 1—7, 12—27 и 31—36 модифицирован с помощью 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, в которой сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 1—7 и 12—17 или 12—20

смысловой нити модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, в которой сахарный фрагмент в положениях 1—2, 4—7, 11, 14—16 и 18—20 модифицирован с помощью 2'-ОМе. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, в которой сахарный фрагмент каждого из нуклеотидов в положениях 1—2, 4—7, 11, 14—16 и 18—20 смысловой нити модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, в которой сахарный фрагмент в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21, положении 22, положении 23, положении 24, положении 25, положении 26, положении 27, положении 28, положении 29, положении 30, положении 31, положении 32, положении 33, положении 34, положении 35 или положении 36 модифицирован с помощью 2'-F.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, в которой сахарный фрагмент в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21, положении 22, положении 23, положении 24, положении 25, положении 26, положении 27, положении 28, положении 29, положении 30, положении 31, положении 32, положении 33, положении 34, положении 35 или положении 36 модифицирован с помощью 2'-ОМе.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит смысловую нить, в которой сахарный фрагмент в

положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21, положении 22, 5 положении 23, положении 24, положении 25, положении 26, положении 27, положении 28, положении 29, положении 30, положении 31, положении 32, положении 33, положении 34, положении 35 или положении 36 модифицирован с помощью модификации, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор- β -D-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

5'-концевой фосфат

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить и 15 антисмысловую нить, где антисмысловая нить содержит 5'-концевой фосфат. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевые фосфатные группы олигонуклеотида для RNAi усиливают взаимодействие с Ago2. Однако олигонуклеотиды, содержащие 5'-фосфатную группу, могут быть восприимчивы к разрушению *под действием* фосфатаз или других ферментов, что может 20 ограничивать их эффективность и/или биодоступность *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит аналоги 5'-фосфатов, которые устойчивы к такому разрушению. В некоторых вариантах осуществления аналог фосфата представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат или их комбинацию. В 25 определенных вариантах осуществления 5'-конец нити олигонуклеотида присоединен к химическому фрагменту, который имитирует электростатические и стерические свойства природной 5'-фосфатной группы («имитатор фосфата»). В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из 30 группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно;
- 35 (e) SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно;

- (g) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
 (h) SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно;
 (i) SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно;
 (j) SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно;
 5 (k) SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно;
 (l) SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно;
 (m) SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно;
 (n) SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно;
 (o) SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно;
 10 (p) SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно;
 (q) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно;
 (r) SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно;
 (s) SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно;
 (t) SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно;
 15 (u) SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно;
 (v) SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно;
 (w) SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно;
 (x) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
 (y) SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно;
 20 (z) SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно;
 (aa) SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно;
 (bb) SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно;
 (cc) SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно;
 (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
 25 (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
 (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
 (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
 (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно,
 где олигонуклеотид содержит 5'-концевой фосфат, необязательно 5'-
 30 концевой аналог фосфата.

В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

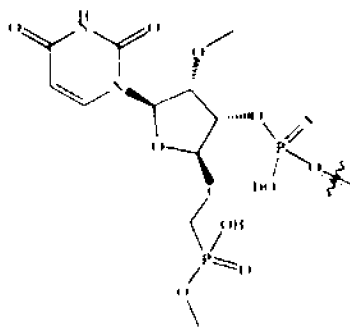
- (a) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
 35 (b) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
 (c) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно и

(d) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно,

где олигонуклеотид содержит 5'-концевой фосфат, необязательно 5'-концевой аналог фосфата.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), содержит аналог фосфата в 4'-положении атома углерода сахара (называется «4'-аналогом фосфата»). См., например, публикацию международной заявки на патент № WO 2018/045317. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит 4'-аналог фосфата в 5'-концевом нуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления аналог фосфата представляет собой оксиметилфосфонат, в котором атом кислорода оксиметильной группы связан с сахарным фрагментом (например, по его 4'-атому углерода) или его аналогом. В других вариантах осуществления 4'-аналог фосфата представляет собой тиометилфосфонат или аминотетилфосфонат, в которых атом серы тиометильной группы или атом азота аминотетильной группы связан с 4'-атомом углерода сахарного фрагмента или его аналога. В определенных вариантах осуществления 4'-аналог фосфата представляет собой оксиметилфосфонат. В некоторых вариантах осуществления оксиметилфосфонат представлен формулой $-O-CH_2-PO(OH)_2$, $-O-CH_2-PO(OR)_2$ или $-O-CH_2-PO(OH)(R)$, в которой R независимо выбран из -H, $-CH_3$, алкильной группы, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2OCOC(CH_3)_3$, $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ или защитной группы. В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой CH_2CH_3 . В более типичном случае R независимо выбран из -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления 4'-аналог фосфата представляет собой 5'-метоксифосфонат-4'-окси.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит антисмысловую нить, содержащую 4'-аналог фосфата в 5'-концевом нуклеотиде, где 5'-концевой нуклеотид характеризуется следующей структурой:



5'-метоксифосфонат-4'-окси-2'-О-метилуридинфосфотиоат [Ме-фосфонат-4О-mUs]

Модифицированная межнуклеотидная связь

5 В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления модификации или замены фосфата приводят к образованию олигонуклеотида, который содержит по меньшей мере приблизительно 1 (*например*,
10 по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 5) модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления любой из олигонуклеотидов, раскрытых в данном документе, содержит от приблизительно 1 до приблизительно 10 (*например*, 1—10, 2—8, 4—6, 3—10, 5—10, 1—5, 1—3 или 1—2) модифицированных межнуклеотидных связей. В
15 некоторых вариантах осуществления любой из олигонуклеотидов, раскрытых в данном документе, содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 модифицированных межнуклеотидных связей.

Модифицированная межнуклеотидная связь может представлять собой фосфодитионатную связь, фосфотиоатную связь, фосфотриэфирную связь, тиоалкилфосфонатную связь, тиоалкилфосфотриэфирную связь, фосфорамидитную связь, фосфонатную связь или боранофосфатную связь. В
20 некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна модифицированная межнуклеотидная связь любого из олигонуклеотидов, раскрытых в данном документе, представляет собой фосфотиоатную связь.

25 В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит фосфотиоатную связь между одним или более из положений 1 и 2 смысловой нити, положений 1 и 2 антисмысловой нити, положений 2 и 3 антисмысловой нити, положений 3 и 4 антисмысловой нити, положений 20 и 21 антисмысловой нити и положений 21 и 22

антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, содержит фосфотиоатную связь между каждым из положений 1 и 2 смысловой нити, положений 1 и 2 антисмысловой нити, положений 2 и 3 антисмысловой нити, положений 20 и 21 антисмысловой нити и положений 21 и 22 антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- | | | |
|----|------|--|
| | (a) | SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно; |
| | (b) | SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно; |
| 10 | (c) | SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно; |
| | (d) | SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно; |
| | (e) | SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно; |
| | (f) | SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно; |
| | (g) | SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно; |
| 15 | (h) | SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно; |
| | (i) | SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно; |
| | (j) | SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно; |
| | (k) | SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно; |
| | (l) | SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно; |
| 20 | (m) | SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно; |
| | (n) | SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно; |
| | (o) | SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно; |
| | (p) | SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно; |
| | (q) | SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно; |
| 25 | (r) | SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно; |
| | (s) | SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно; |
| | (t) | SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно; |
| | (u) | SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно; |
| | (v) | SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно; |
| 30 | (w) | SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно; |
| | (x) | SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно; |
| | (y) | SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно; |
| | (z) | SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно; |
| | (aa) | SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно; |
| 35 | (bb) | SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно; |
| | (cc) | SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно; |

- (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно,

где олигонуклеотид содержит модифицированную межнуклеотидную связь.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе, содержит фосфотиоатную связь между каждым из положений 1 и 2 смысловой нити, положений 1 и 2 антисмысловой нити, положений 2 и 3 антисмысловой нити, положений 20 и 21 антисмысловой нити и положений 21 и 22 антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно,

где олигонуклеотид содержит модифицированную межнуклеотидную связь.

Модификации основания

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотиды для RNAi), содержит одно или более модифицированных нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания (также называемые в данном документе аналогами оснований) связаны в 1'-положении сахарного фрагмента нуклеотида. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание представляет собой азотистое основание. В некоторых вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание не содержит атом азота. *См., например*, публикацию заявки на патент США № 2008/0274462. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит универсальное основание. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид не содержит нуклеиновое основание (с удаленным основанием). В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно;

- (c) SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно;
- 5 (g) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно;
- 10 (l) SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно;
- 15 (q) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно;
- 20 (v) SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно;
- 25 (aa) SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- 30 (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно,

где олигонуклеотид содержит одно или более модифицированных нуклеиновых оснований.

- 35 В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит универсальное основание. В некоторых вариантах осуществления

модифицированный нуклеотид не содержит нуклеиновое основание (с удаленным основанием). В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- 5 (a) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно,

10 где олигонуклеотид содержит одно или более модифицированных нуклеиновых оснований.

В некоторых вариантах осуществления универсальное основание представляет собой гетероциклический фрагмент, расположенный в 1'-положении сахарного фрагмента нуклеотида в модифицированном нуклеотиде или в эквивалентном положении в заместителе сахарного фрагмента нуклеотида, который

15 в случае присутствия в дуплексе может быть расположен напротив более чем одного типа основания без существенного изменения структуры дуплекса. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с эталонной одонитевой нуклеиновой кислотой (*например*, олигонуклеотидом), которая полностью комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени (*например*, мРНК *MARC1*),

20 одонитевая нуклеиновая кислота, содержащая универсальное основание, образует дуплекс с нуклеиновой кислотой-мишенью, который характеризуется более низкой T_m , чем дуплекс, образованный с комплементарной нуклеиновой кислотой. В некоторых вариантах осуществления по сравнению с эталонной одонитевой нуклеиновой кислотой, в которой универсальное основание было замещено

25 основанием с образованием одной ошибки спаривания, одонитевая нуклеиновая кислота, содержащая универсальное основание, образует дуплекс с нуклеиновой кислотой-мишенью, который характеризуется более высокой T_m , чем дуплекс, образованный с нуклеиновой кислотой, содержащей ошибочно спаренное основание.

30 Неограничивающие примеры универсальных связывающих нуклеотидов включают без ограничения инозин, 1- β -D-рибофуранозил-5-нитроиндол и/или 1- β -D-рибофуранозил-3-нитропиррол (*см.* публикацию заявки на патент США № 2007/0254362; Van Aerschot *et al.* (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:4363-4370; Loakes *et al.* (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:2361-66 и Loakes & Brown (1994) NUCLEIC ACIDS RES.

35 22:4039-43).

Нацеливающие лиганды

В некоторых вариантах осуществления требуется нацелить олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), на одну или более клеток или типов клеток, тканей, органов или анатомических участков или компартментов. Такая стратегия может помочь избежать нежелательных эффектов в отношении обрабатываемого организма и/или избежать ненужной потери олигонуклеотида в клетках, тканях, органах, или анатомических участках, или компартментах, которые не получают пользы от олигонуклеотида или его эффектов (*например*, ингибирования или снижения экспрессии *MARC1*). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, раскрытые в данном документе (*например*, олигонуклеотиды для RNAi), модифицированы для способствования нацеливанию и/или доставке в определенные клетки или типы клеток, ткани, органы или анатомические участки или компартменты (*например*, для способствования доставке олигонуклеотида в печень). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один нуклеотид (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или больше нуклеотидов), конъюгированный с одним или более нацеливающими лигандами. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно;

- (s) SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно;
- 5 (w) SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно;
- 10 (bb) SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- 15 (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно,

где олигонуклеотид содержит нацеливающий лиганд, конъюгированный с по меньшей мере одним нуклеотидом.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит по меньшей мере один нуклеотид (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или больше нуклеотидов), конъюгированный с одним или более нацеливающими лигандами. В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- 25 (b) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно,

где олигонуклеотид содержит нацеливающий лиганд, конъюгированный с по меньшей мере одним нуклеотидом.

В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд предусматривает углевод, аминоксахар, холестерин, пептид, полипептид, белок или часть белка (*например*, антитело или фрагмент антитела) или липид. В определенных вариантах осуществления нацеливающий лиганд представляет собой углевод, содержащий по меньшей мере один GalNAc-фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления каждый из 1 или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) нуклеотидов олигонуклеотида, предусмотренного в данном

документе (*например*, олигонуклеотида для RNAi), конъюгирован с отдельным нацеливающим лигандом (*например*, GalNAc-фрагментом). В некоторых вариантах осуществления каждый из 2—4 нуклеотидов олигонуклеотида конъюгирован с отдельным нацеливающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления нацеливающие лиганды конъюгированы с 2—4 нуклеотидами на обоих концах смысловой или антисмысловой нити (*например*, нацеливающие лиганды конъюгированы с 2—4-нуклеотидным выступом или удлинением на 5'- или 3'-конце смысловой или антисмысловой нити) таким образом, что нацеливающие лиганды напоминают щетинки зубной щетки, а олигонуклеотид напоминает зубную щетку.

Например, олигонуклеотид может содержать структуру стебель-петля на 5'- или 3'-конце смысловой нити, и 1, 2, 3 или 4 нуклеотида петли стебля могут быть по отдельности конъюгированы с нацеливающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в настоящем изобретении (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит структуру стебель-петля на 3'-конце смысловой нити, где петля в структуре стебель-петля предусматривает трипетлю или тетрапетлю, и где 3 или 4 нуклеотида, составляющих трипетлю или тетрапетлю соответственно, по отдельности конъюгированы с нацеливающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в настоящем изобретении (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит структуру стебель-петля на 3'-конце смысловой нити, где петля в структуре стебель-петля предусматривает тетрапетлю, и где 3 нуклеотида тетрапетли по отдельности конъюгированы с нацеливающим лигандом.

GalNAc представляет собой высокоаффинный углеводный лиганд асиалогликопротеинового рецептора (ASGPR), который преимущественно экспрессируется на поверхности клеток-гепатоцитов и играет основную роль в связывании, интернализации и последующем выведении циркулирующих гликопротеинов, которые содержат концевые остатки галактозы или GalNAc (асиалогликопротеинов). Конъюгирование (опосредованное или непосредственное) GalNAc-фрагментов с олигонуклеотидами по настоящему изобретению можно применять для нацеливания этих олигонуклеотидов на ASGPR, экспрессируемый на клетках. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид по настоящему изобретению (*например*, олигонуклеотид для RNAi) конъюгирован с по меньшей мере одним или более GalNAc-фрагментами, где GalNAc-фрагменты нацеливают олигонуклеотид на ASGPR, экспрессируемый на клетках печени человека (*например*, гепатоцитах человека). В некоторых вариантах осуществления GalNAc-фрагмент нацеливает олигонуклеотид на печень.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид по настоящему изобретению (например, олигонуклеотид для RNAi) конъюгирован непосредственно или опосредованно с моновалентным GalNAc-фрагментом. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид конъюгирован непосредственно или опосредованно с более чем одним моновалентным GalNAc (*т. е.* конъюгирован с 2, 3 или 4 моновалентными GalNAc-фрагментами и обычно конъюгирован с 3 или 4 моновалентными GalNAc-фрагментами). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид конъюгирован с одним или более бивалентными GalNAc-фрагментами, тривалентными GalNAc или тетравалентными GalNAc-фрагментами.

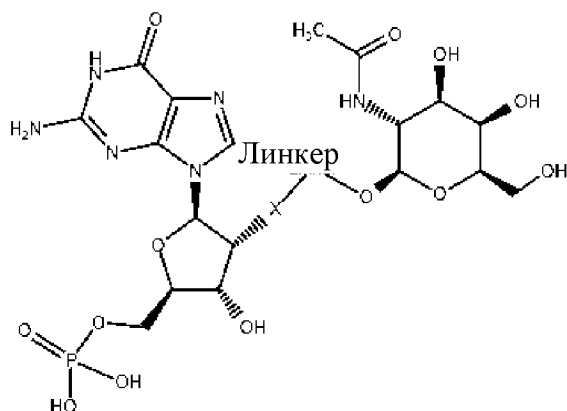
В некоторых вариантах осуществления бивалентный, тривалентный или тетравалентный GalNAc-фрагмент конъюгирован с олигонуклеотидом *посредством* разветвленного линкера. В некоторых вариантах осуществления моновалентный GalNAc-фрагмент конъюгирован с первым нуклеотидом, а бивалентный, тривалентный или тетравалентный GalNAc-фрагмент конъюгирован со вторым олигонуклеотидом *посредством* разветвленного линкера.

В некоторых вариантах осуществления каждый из одного (1) или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) нуклеотидов олигонуклеотида, описанного в данном документе (*например*, олигонуклеотида для RNAi), конъюгирован с GalNAc-фрагментом. В некоторых вариантах осуществления каждый из от двух (2) до четырех (4) нуклеотидов тетрапетли конъюгирован с отдельным GalNAc-фрагментом. В некоторых вариантах осуществления каждый из от одного (1) до трех (3) нуклеотидов трипетли конъюгирован с отдельным GalNAc-фрагментом. В некоторых вариантах осуществления нацеливающие лиганды конъюгированы с двумя-четырьмя (2—4) нуклеотидами на обоих концах смысловой или антисмысловой нити (*например*, лиганды конъюгированы с двух-четырёх- (2—4)-нуклеотидным выступом или удлинением на 5'- или 3'-конце смысловой или антисмысловой нити) таким образом, что GalNAc-фрагменты напоминают щетинки зубной щетки, а олигонуклеотид напоминает зубную щетку. В некоторых вариантах осуществления GalNAc-фрагменты конъюгированы с нуклеотидом смысловой нити.

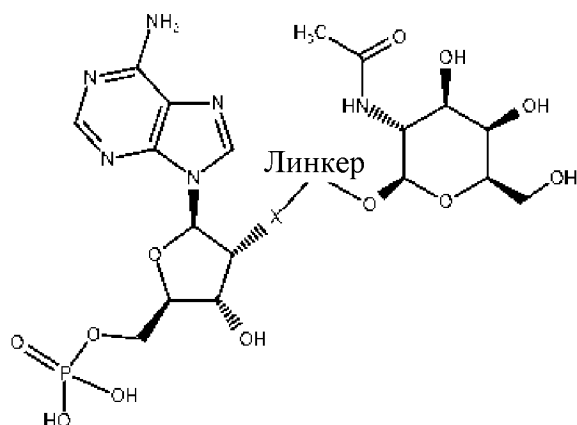
Например, три (3) или четыре (4) GalNAc-фрагмента могут быть конъюгированы с нуклеотидами в тетрапетле смысловой нити, где каждый GalNAc-фрагмент конъюгирован с одним (1) нуклеотидом.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, описанный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит тетрапетлю, где тетрапетля (L) представляет собой любую комбинацию адениновых (A) и гуаниновых (G) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления тетрапетля (L)

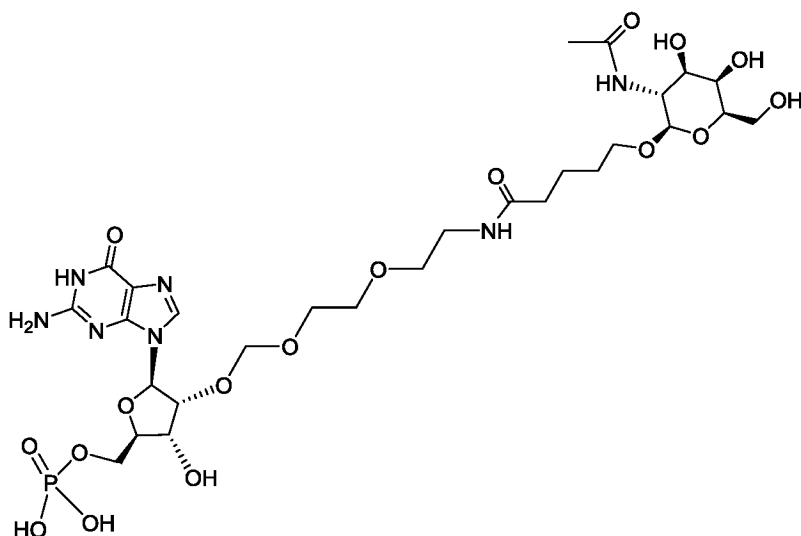
содержит моновалентный GalNAc-фрагмент, присоединенный к любому одному или более гуаниновым (G) нуклеотидам тетрапетли *посредством* любого линкера, описанного в данном документе, как изображено ниже (X = гетероатом):



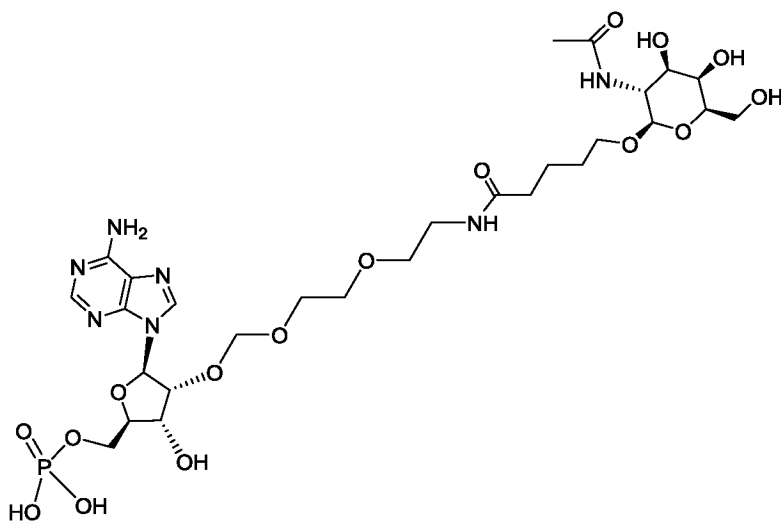
- 5 В некоторых вариантах осуществления тетрапетля (L) содержит моновалентный GalNAc, присоединенный к любому одному или более адениновым нуклеотидам тетрапетли *посредством* любого линкера, описанного в данном документе, как изображено ниже (X = гетероатом):



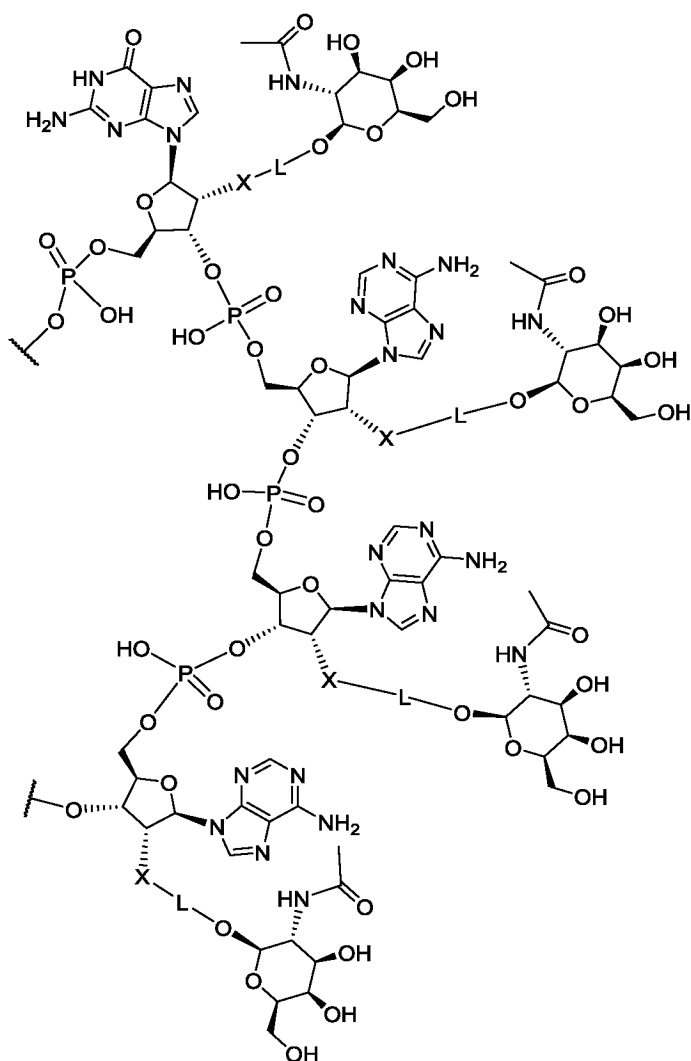
- 10 В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит моновалентный GalNAc-фрагмент, присоединенный к гуаниновому (G) нуклеотиду, называемый [ademG-GalNAc] или 2'-аминодиэтоксиметанол-гуанин-GalNAc, как изображено ниже:



В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит моновалентный GalNAc-фрагмент, присоединенный к адениновому нуклеотиду, называемый [ademA-GalNAc] или 2'-аминодиэтоксиметанол-аденин-GalNAc, как изображено ниже:

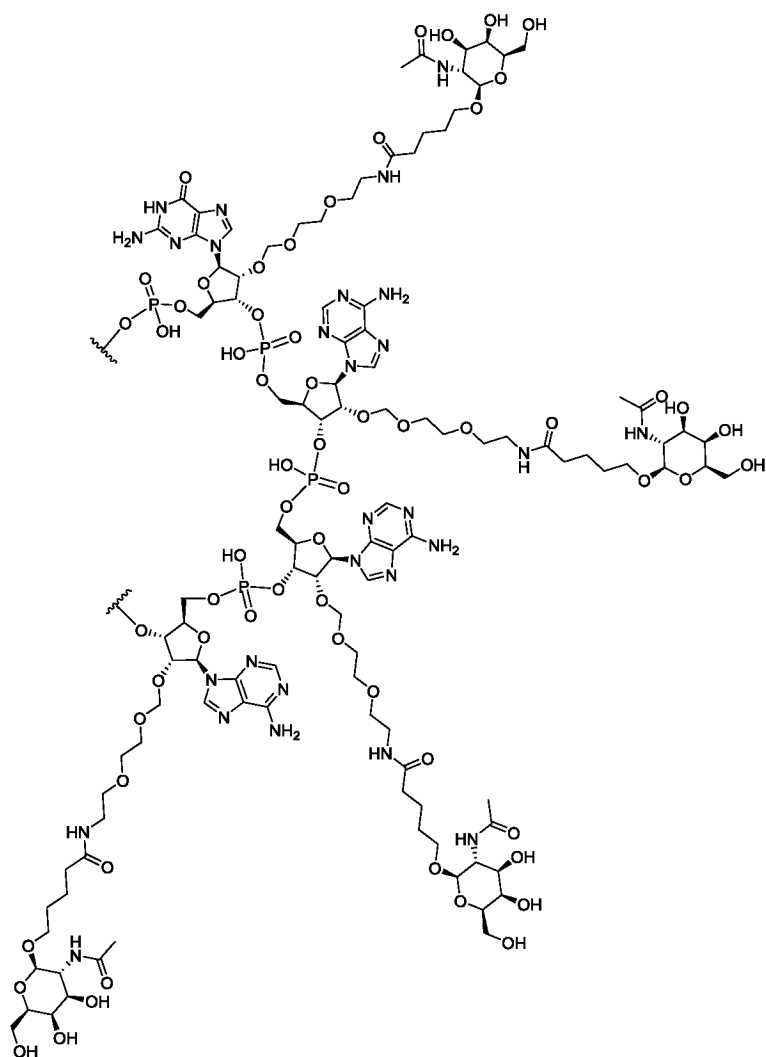


Пример такого конъюгирования показан ниже для петли, содержащей в направлении 5'—3' нуклеотидную последовательность GAAA (L = линкер, X = гетероатом). Такая петля может присутствовать, например, в положениях 27—30 смысловой нити, предусмотренной в данном документе. В химической формуле ~~з~~ используется для описания точки присоединения к нити олигонуклеотида.

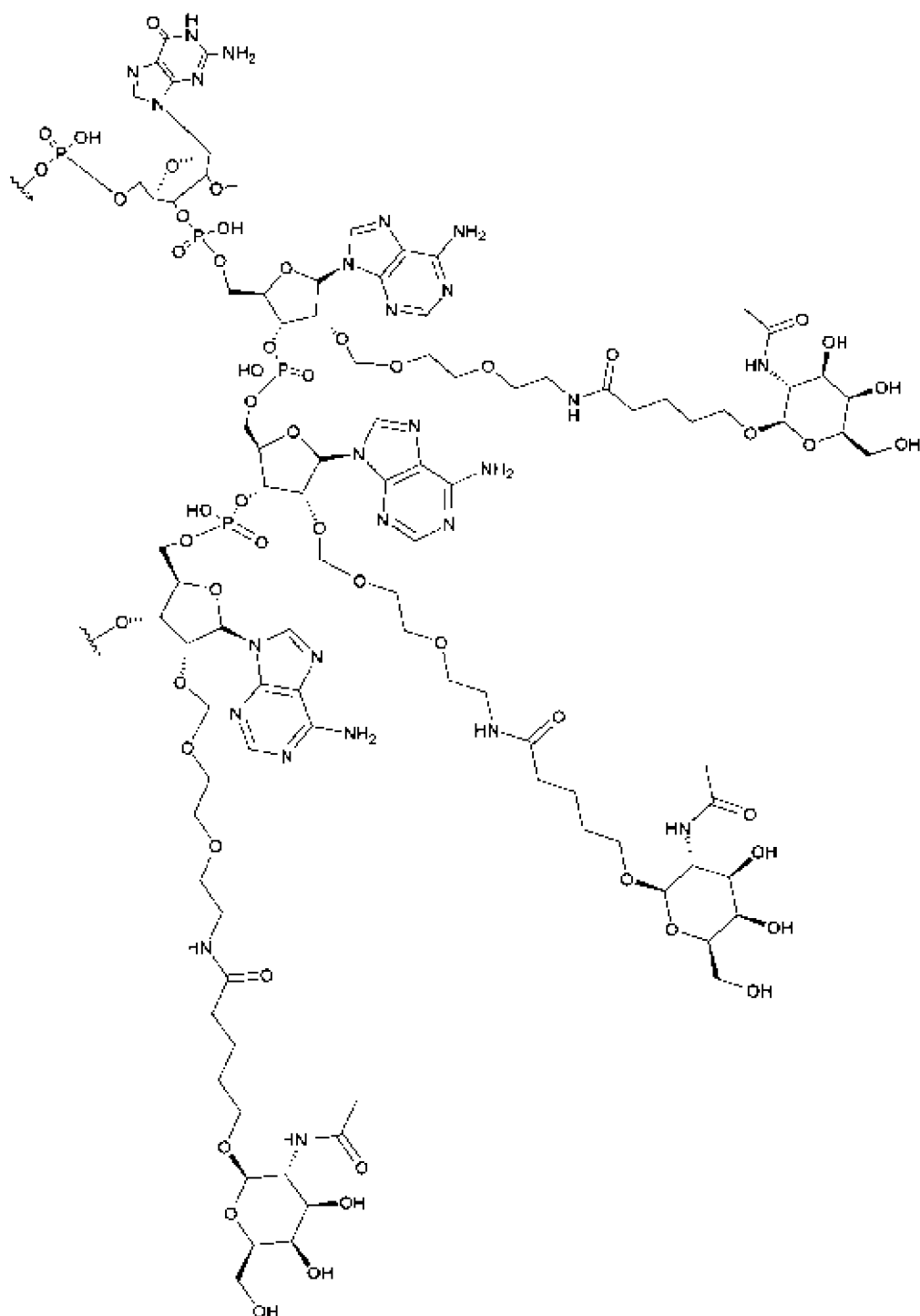


Для связывания нацеливающего лиганда с нуклеотидом можно применять подходящие способы или химические реакции (*например*, клик-химию). В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд конъюгирован с нуклеотидом, входящим в состав олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе (*например*, олигонуклеотида для RNAi), с помощью линкера для клик-химии. В некоторых вариантах осуществления ацетальный линкер используют для конъюгирования нацеливающего лиганда с нуклеотидом любого из олигонуклеотидов, описанных в данном документе. Ацетальные линкеры раскрыты, *например*, в публикации международной заявки на патент № WO2016/100401. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой лабильный линкер. Однако в других вариантах осуществления линкер является стабильным. Ниже показан пример петли, содержащей в направлении 5'—3' нуклеотиды GAAA, в которой GalNAc-фрагменты присоединены к нуклеотидам петли с помощью ацетального линкера. Такая петля может присутствовать, *например*, в положениях

27—30 любой из смысловых нитей. В химической формуле  означает точку присоединения к нити олигонуклеотида.



ИЛИ



- Как упоминалось, для связывания нацеливающего лиганда с нуклеотидом можно применять различные подходящие способы или методики химического синтеза (*например*, клик-химию). В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд конъюгирован с нуклеотидом с помощью линкера для клик-химии. В некоторых вариантах осуществления ацетальный линкер используют для конъюгирования нацеливающего лиганда с нуклеотидом любого из олигонуклеотидов, описанных в данном документе. Ацетальные линкеры раскрыты,

например, в публикации международной заявки на патент № WO 2016/100401. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой лабильный линкер. Однако в других вариантах осуществления линкер представляет собой стабильный линкер.

5 В некоторых вариантах осуществления предусмотрено удлинение дуплекса (например, длиной вплоть до 3, 4, 5 или 6 п. о.) между нацеливающим лигандом (например, GalNAc-фрагментом) и олигонуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе (например, олигонуклеотиды для RNAi), не содержат GalNAc, конъюгированный с ними.

10 В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно;
- 15 (c) SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- 20 (h) SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно;
- 25 (m) SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно;
- 30 (r) SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно;
- 35 (w) SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;

- (y) SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно,

где олигонуклеотид содержит по меньшей мере один GalNAc-фрагмент, конъюгированный с нуклеотидом.

В некоторых вариантах осуществления смысловая и антисмысловая нити олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно и
- (d) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно,

где олигонуклеотид содержит по меньшей мере один GalNAc-фрагмент, конъюгированный с нуклеотидом.

Иллюстративные олигонуклеотиды для снижения экспрессии *MARC1*

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где все нуклеотиды, составляющие смысловую нить и антисмысловую нить, являются модифицированными, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевой нуклеотид антисмысловой нити содержит 5'-метоксифосфонат-4'-окси-2'-О-метилуридин [Me-фосфонат-4O-mU], описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 5'-концевой нуклеотид антисмысловой нити содержит фосфотиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить и смысловая нить содержат один или более 2'-фтор- (2'-F) и 2'-О-метил- (2'-OMe) модифицированных нуклеотидов и по меньшей мере одну

фосфотиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит четыре (4) фосфотиоатные связи, а смысловая нить содержит одну (1) фосфотиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит пять (5) фосфотиоатных связей, а смысловая нить содержит одну (1) фосфотиоатную связь.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить, содержащую последовательность под любым из SEQ ID NO: 769—1152, и антисмысловую нить, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1153—1536.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить, содержащую последовательность под любым из SEQ ID NO: 1537—1570, и антисмысловую нить, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1573—1606.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), содержит смысловую нить, содержащую последовательность под любым из SEQ ID NO: 1609—1642, и антисмысловую нить, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1645—1678.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), для снижения экспрессии *MARC1* содержит:

смысловую нить, содержащую 2'-F-модифицированный нуклеотид в положениях 8—11, 2'-ОМе-модифицированный нуклеотид в положениях 1—7, 12—27 и 31—36, GalNAc-конъюгированный нуклеотид в положениях 28, 29 и 30 и фосфотиоатную связь между положениями 1 и 2;

антисмысловую нить, содержащую 2'-F-модифицированный нуклеотид в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14, 2'-ОМе в положениях 1, 6, 8, 9, 11—13 и 15—22, фосфотиоатную связь между положениями 1 и 2, положениями 2 и 3, положениями 3 и 4, положениями 20 и 21 и положениями 21 и 22, а также 5'-концевой нуклеотид в положении 1, содержащий 4'-аналог фосфата, где необязательно 5'-концевой нуклеотид содержит 5'-метоксифосфонат-4'-окси-2'-О-метилуридин [Ме-фосфонат-4О-mU]; где положения 1—20 антисмысловой нити образуют дуплексный участок с положениями 1—20 смысловой нити, где положения 21—36 смысловой нити образуют структуру стебель-петля, где положения 27—30 образуют петлю

структуры стебель-петля, где необязательно положения 27—30 составляют тетрапетлю, где положения 21 и 22 антисмысловой нити составляют выступ, и где смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- | | | |
|----|------|--|
| 5 | (a) | SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно; |
| | (b) | SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно; |
| | (c) | SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно; |
| | (d) | SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно; |
| | (e) | SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно; |
| 10 | (f) | SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно; |
| | (g) | SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно; |
| | (h) | SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно; |
| | (i) | SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно; |
| | (j) | SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно; |
| 15 | (k) | SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно; |
| | (l) | SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно; |
| | (m) | SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно; |
| | (n) | SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно; |
| | (o) | SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно; |
| 20 | (p) | SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно; |
| | (q) | SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно; |
| | (r) | SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно; |
| | (s) | SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно; |
| | (t) | SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно; |
| 25 | (u) | SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно; |
| | (v) | SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно; |
| | (w) | SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно; |
| | (x) | SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно; |
| | (y) | SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно; |
| 30 | (z) | SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно; |
| | (aa) | SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно; |
| | (bb) | SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно; |
| | (cc) | SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно; |
| | (dd) | SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно; |
| 35 | (ee) | SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно; |
| | (ff) | SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно; |

(gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и

(hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды dsRNAi, нацеливающиеся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержат:

5 смысловую нить, содержащую 2'-F-модифицированный нуклеотид в положениях 8—11, 2'-ОМе-модифицированный нуклеотид в положениях 1—7, 12—27 и 31—36, GalNAc-конъюгированный нуклеотид в положениях 28, 29 и 30 и фосфотиоатную связь между положениями 1 и 2;

10 антисмысловую нить, содержащую 2'-F-модифицированный нуклеотид в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14, 2'-ОМе в положениях 1, 6, 8, 9, 11—13 и 15—22, фосфотиоатную связь между положениями 1 и 2, положениями 2 и 3, положениями 3 и 4, положениями 20 и 21 и положениями 21 и 22, а также 5'-концевой нуклеотид в положении 1, содержащий 4'-аналог фосфата, где необязательно 5'-концевой нуклеотид содержит 5'-метоксифосфонат-4'-окси-2'-О-метилуридин [Ме-фосфонат-
15 4О-mU]; где положения 1—20 антисмысловой нити образуют дуплексный участок с положениями 1—20 смысловой нити, где положения 21—36 смысловой нити образуют структуру стебель-петля, где положения 27—30 образуют петлю структуры стебель-петля, где необязательно положения 27—30 составляют тетрапетлю, где положения 21 и 22 антисмысловой нити составляют выступ, и где
20 смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

(a) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;

(b) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;

(c) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно и

25 (d) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1543, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO:
30 1579. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1560, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO:
35 1596. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, нацеливающийся на

MARC1, для снижения экспрессии *MARC1*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1568, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1604. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1553, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1589.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 618; и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 682; и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 740; и (ii) смысловую нить длиной

19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

5 В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок
10 комплементарности представлен под SEQ ID NO: 760; и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

15 В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок
20 комплементарности представлен под SEQ ID NO: 618; и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и
25 смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i)
30 антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 682; и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к
35 антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует

петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

5 В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на MARC1, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок
10 комплементарности представлен под SEQ ID NO: 740; и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и
15 смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на MARC1, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i)
20 антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 760; и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к
25 антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-
30 конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на MARC1, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i)
антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по
35 отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 618; и (ii) смысловую нить длиной

19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити, где участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 234, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 682; и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити, где участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 298, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 740; и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити, где участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 356, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 760; и (ii) смысловую нить длиной

19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити, где участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 376, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 618, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 234, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 682, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 298, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i)

антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 740; и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 356, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид dsRNAi, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1* содержит (i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности представлен под SEQ ID NO: 760, и (ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити и структуру стебель-петля на 3'-конце, где участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити представлен под SEQ ID NO: 376, где структура стебель-петля представлена в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной от 3 до 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, содержащий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) для снижения экспрессии *MARC1*, где олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить в соответствии со следующим.

Смысловая нить: 5'-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3';

гибридизированная с

антисмысловой нитью: 5'-[Me-фосфонат-4O-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3';

где mX = 2'-О-метил-модифицированный нуклеотид, fX = 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, -S- = фосфотиоатная связь, - = фосфодизфирная связь, [Me-фосфонат-4O-mX] = 5'-метоксифосфонат-4-окси-модифицированный нуклеотид, и ademA-GalNAc = GalNAc, присоединенный к адениновому нуклеотиду.

5 В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен олигонуклеотид (например, олигонуклеотид для RNAi) для снижения экспрессии *MARC1*, где олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, содержащие нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- | | | |
|----|------|--|
| 10 | (a) | SEQ ID NO: 1609 и 1645 соответственно; |
| | (b) | SEQ ID NO: 1610 и 1646 соответственно; |
| | (c) | SEQ ID NO: 1611 и 1647 соответственно; |
| | (d) | SEQ ID NO: 1612 и 1648 соответственно; |
| | (e) | SEQ ID NO: 1613 и 1649 соответственно; |
| 15 | (f) | SEQ ID NO: 1614 и 1650 соответственно; |
| | (g) | SEQ ID NO: 1615 и 1651 соответственно; |
| | (h) | SEQ ID NO: 1616 и 1652 соответственно; |
| | (i) | SEQ ID NO: 1617 и 1653 соответственно; |
| | (j) | SEQ ID NO: 1618 и 1654 соответственно; |
| 20 | (k) | SEQ ID NO: 1619 и 1655 соответственно; |
| | (l) | SEQ ID NO: 1620 и 1656 соответственно; |
| | (m) | SEQ ID NO: 1621 и 1657 соответственно; |
| | (n) | SEQ ID NO: 1622 и 1658 соответственно; |
| | (o) | SEQ ID NO: 1623 и 1659 соответственно; |
| 25 | (p) | SEQ ID NO: 1624 и 1660 соответственно; |
| | (q) | SEQ ID NO: 1625 и 1661 соответственно; |
| | (r) | SEQ ID NO: 1626 и 1662 соответственно; |
| | (s) | SEQ ID NO: 1627 и 1663 соответственно; |
| | (t) | SEQ ID NO: 1628 и 1664 соответственно; |
| 30 | (u) | SEQ ID NO: 1628 и 1665 соответственно; |
| | (v) | SEQ ID NO: 1630 и 1666 соответственно; |
| | (w) | SEQ ID NO: 1631 и 1667 соответственно; |
| | (x) | SEQ ID NO: 1632 и 1668 соответственно; |
| | (y) | SEQ ID NO: 1633 и 1669 соответственно; |
| 35 | (z) | SEQ ID NO: 1634 и 1670 соответственно; |
| | (aa) | SEQ ID NO: 1635 и 1671 соответственно; |

- (bb) SEQ ID NO: 1636 и 1672 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 1637 и 1673 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 1638 и 1674 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1639 и 1675 соответственно;
- 5 (ff) SEQ ID NO: 1640 и 1676 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1641 и 1677 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1642 и 1678 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1615, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1651. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1632, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1668. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1640, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1676. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, нацеливающийся на *MARC1*, для снижения экспрессии *MARC1*, предусмотренный в настоящем изобретении, содержит смысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1625, и антисмысловую нить, содержащую нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1661.

Составы

Для применения олигонуклеотидов были разработаны различные составы (например, фармацевтические составы). Например, олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды для RNAi) можно доставлять субъекту или в клеточное окружение с использованием состава, который сводит к минимуму разрушение, способствует доставке и/или поглощению или придает другое полезное свойство олигонуклеотидам в составе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрены композиции, содержащие олигонуклеотиды (например,

олигонуклеотиды для RNAi), снижающие экспрессию *MARC1*. Такие композиции могут быть соответствующим образом составлены так, чтобы при введении субъекту либо в непосредственное окружение клетки-мишени, либо системно достаточная часть олигонуклеотидов попадала в клетку для снижения экспрессии *MARC1*. Для доставки олигонуклеотидов для снижения уровня *MARC1*, как раскрыто в данном документе, можно использовать любое разнообразие подходящих составов на основе олигонуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид составляют в буферных растворах, таких как растворы PBS, липосомы, мицеллярные структуры и капсиды. Любой из олигонуклеотидов, описанных в данном документе, может быть представлен не только в виде нуклеиновых кислот, но также в форме фармацевтически приемлемой соли.

Составы на основе олигонуклеотидов с катионными липидами можно использовать для способствования трансфекции клеток олигонуклеотидами. Например, можно использовать катионные липиды, такие как липофектин, катионные производные глицерина и поликатионные молекулы (*например*, полилизин). Подходящие липиды включают Oligofectamine, Lipofectamine (Life Technologies), NC388 (Ribozyme Pharmaceuticals, Inc., Боулдер, Колорадо) или FuGene 6 (Roche), все из которых можно использовать в соответствии с инструкциями производителя.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления состав содержит липидную наночастицу. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество включает в себя липосому, липид, липидный комплекс, микросферу, микрочастицу, наносферу или наночастицу или может быть составлено иным образом для введения в клетки, ткани, органы или организм субъекта, нуждающегося в этом (*см., например*, Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22nd edition, Pharmaceutical Press, 2013).

В некоторых вариантах осуществления составы, предусмотренные в данном документе, содержат вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество придает композиции улучшенную стабильность, улучшенную абсорбцию, улучшенную растворимость и/или усиление терапевтического действия активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество представляет собой буферное средство (*например*, цитрат натрия, фосфат натрия, трис-основание или гидроксид натрия) или среду-носитель (*например*, буферный раствор, вазелин, диметилсульфоксид или минеральное масло). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид лиофилизируют для продления срока его хранения, а затем превращают в раствор

перед применением (*например*, введением субъекту). Соответственно, вспомогательное вещество в композиции, содержащей любой из олигонуклеотидов, описанных в данном документе, может представлять собой лиопротектор (*например*, маннит, лактозу, полиэтиленгликоль или поливинилпирролидон) или модификатор температуры разрушения (*например*, декстран, Ficoll™ или желатин).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию составляют так, чтобы она была совместима с ее предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают парентеральное (*например*, внутривенное, внутримышечное, внутривенное, внутривенное, внутривенное, подкожное), пероральное (*например*, ингаляционное), трансдермальное (*например*, местное), чресслизистое и ректальное введение.

Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (если они водорастворимы) или дисперсии и стерильные порошки для экстенпорального приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Парсиппани, Нью-Джерси, США) или PBS. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (*например*, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси. Во многих случаях предпочтительно включать в композицию изотонические средства, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Стерильные инъекционные растворы можно получать путем включения олигонуклеотидов в необходимом количестве в выбранный растворитель с одним или комбинацией из ингредиентов, перечисленных выше, в случае необходимости с последующей стерилизующей фильтрацией.

В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать по меньшей мере приблизительно 0,1% терапевтического средства (*например*, олигонуклеотида для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*) или больше, хотя процентное содержание активного(активных) ингредиента(ингредиентов) может составлять от приблизительно 1% до приблизительно 80% или больше по весу или объему общей композиции. Такие факторы, как растворимость, биодоступность, биологический период полувыведения, путь введения, срок хранения продукта, а также другие фармакологические соображения будут рассмотрены специалистом в области получения таких фармацевтических составов, и в силу этого могут быть желательными разнообразные дозировки и режимы лечения.

Способы применения

Снижение экспрессии *MARC1*

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы приведения в контакт с клеткой или популяцией клеток или доставки в них эффективного количества олигонуклеотидов, предусмотренных в данном документе (например, олигонуклеотидов для RNAi), для снижения экспрессии *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии *MARC1* определяют путем измерения снижения количества или уровня мРНК *MARC1*, белка *MARC1* или активности *MARC1* в клетке. Способы включают те, которые описаны в данном документе и известны среднему специалисту в данной области.

Способы, предусмотренные в данном документе, применимы в любом подходящем типе клеток. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой любую клетку, которая экспрессирует мРНК *MARC1* (например, гепатоциты). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой первичную клетку, полученную от субъекта. В некоторых вариантах осуществления первичная клетка подверглась ограниченному количеству пассажей, так что клетка по существу сохраняет свои природные фенотипические свойства. В некоторых вариантах осуществления клетка, в которую доставляется олигонуклеотид, находится в условиях *ex vivo* или *in vitro* (т. е. доставка может происходить в клетку в культуре или в организм, в котором находится клетка).

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе (например, олигонуклеотиды для RNAi), доставляют в клетку или популяцию клеток с применением способа доставки нуклеиновой кислоты, известного из уровня техники, включающего без ограничения инъекцию раствора, содержащего олигонуклеотиды, бомбардировку частицами, покрытыми олигонуклеотидами, воздействие на клетку или популяцию клеток раствора, содержащего олигонуклеотиды, или электропорацию клеточных мембран в присутствии олигонуклеотидов. Можно применять другие способы, известные из уровня техники, для доставки олигонуклеотидов в клетки, такие как транспорт носителей, опосредованный липидами, химически опосредованный транспорт и трансфекция с использованием катионных липосом, как, например, с использованием фосфата кальция, и другие.

В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии *MARC1* определяют посредством анализа или методики, которые позволяют оценить одну или более молекул, свойств или характеристик клетки или популяции клеток,

ассоциированных с экспрессией *MARC1*, или посредством анализа или методики, которые позволяют оценить молекулы, которые непосредственно указывают на экспрессию *MARC1* в клетке или популяции клеток (*например*, мРНК *MARC1* или белок *MARC1*). В некоторых вариантах осуществления степень, в которой олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, снижает экспрессию *MARC1*, оценивают путем сравнения экспрессии *MARC1* в клетке или популяции клеток, приведенной в контакт с олигонуклеотидом, с соответствующим контролем (*например*, соответствующей клеткой или популяцией клеток, не приведенной в контакт с олигонуклеотидом или приведенной в контакт с контрольным олигонуклеотидом). В некоторых вариантах осуществления контрольные количество или уровень экспрессии *MARC1* в контрольной клетке или популяции клеток заранее определены, так что контрольные количество или уровень не нужно измерять в каждом случае выполнения анализа или методики. Заранее определенный уровень или значение могут принимать разнообразные формы. В некоторых вариантах осуществления заранее определенный уровень или значение могут представлять собой одно пороговое значение, такое как медианное или среднее значение.

В некоторых вариантах осуществления приведение олигонуклеотида, описанного в данном документе (*например*, олигонуклеотида для RNAi), в контакт с клеткой или популяцией клеток или доставка его в них приводит к снижению экспрессии *MARC1* в клетке или популяции клеток, не приведенной в контакт с олигонуклеотидом или приведенной в контакт с контрольным олигонуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления снижение экспрессии *MARC1* составляет приблизительно 1% или меньше, приблизительно 5% или меньше, приблизительно 10% или меньше, приблизительно 15% или меньше, приблизительно 20% или меньше, приблизительно 25% или меньше, приблизительно 30% или меньше, приблизительно 35% или меньше, приблизительно 40% или меньше, приблизительно 45% или меньше, приблизительно 50% или меньше, приблизительно 55% или меньше, приблизительно 60% или меньше, приблизительно 70% или меньше, приблизительно 80% или меньше или приблизительно 90% или меньше относительно контрольных количества или уровня экспрессии *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления контрольные количество или уровень экспрессии *MARC1* представляют собой количество или уровень мРНК *MARC1* и/или белка *MARC1* в клетке или популяции клеток, которая не была приведена в контакт с олигонуклеотидом, предусмотренным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эффект доставки олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе, в клетку или популяцию клеток согласно

способу, предусмотренному в данном документе, оценивают по истечении любого конечного периода или количества времени (например, нескольких минут, часов, дней, недель, месяцев). Например, в некоторых вариантах осуществления экспрессию *MARC1* определяют в клетке или популяции клеток через по меньшей мере приблизительно 4 часа, приблизительно 8 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 18 часов, приблизительно 24 часа или по меньшей мере приблизительно 1 день, приблизительно 2 дня, приблизительно 3 дня, приблизительно 4 дня, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней, приблизительно 7 дней, приблизительно 8 дней, приблизительно 9 дней, приблизительно 10 дней, приблизительно 11 дней, приблизительно 12 дней, приблизительно 13 дней, приблизительно 14 дней, приблизительно 21 день, приблизительно 28 дней, приблизительно 35 дней, приблизительно 42 дня, приблизительно 49 дней, приблизительно 56 дней, приблизительно 63 дня, приблизительно 70 дней, приблизительно 77 дней или приблизительно 84 дня или больше после приведения олигонуклеотида в контакт с клеткой или популяцией клеток или доставки его в них. В некоторых вариантах осуществления экспрессию *MARC1* определяют в клетке или популяции клеток через по меньшей мере приблизительно 1 месяц, приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяцев или приблизительно 6 месяцев или больше после приведения олигонуклеотида в контакт с клеткой или популяцией клеток или доставки его в них.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), доставляют в форме трансгена, который сконструирован для экспрессии в клетке олигонуклеотида или нитей, составляющих олигонуклеотид (*например*, его смысловой и антисмысловой нитей). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, доставляют с использованием трансгена, сконструированного для экспрессии любого олигонуклеотида, раскрытого в данном документе. Трансгены можно доставлять с использованием вирусных векторов (*например*, аденовируса, ретровируса, вируса осповакцины, поксвируса, аденоассоциированного вируса или вируса простого герпеса) или невирусных векторов (*например*, плазмид или синтетических мРНК). В некоторых вариантах осуществления трансгены можно инъецировать субъекту напрямую.

Способы лечения

В настоящем изобретении предусмотрены олигонуклеотиды (*например*, олигонуклеотиды для RNAi) для применения в качестве лекарственного препарата,

в частности для применения в способе лечения заболеваний, нарушений и состояний, ассоциированных с экспрессией *MARC1*. В настоящем изобретении также предусмотрены олигонуклеотиды, предназначенные для применения или адаптируемые для применения в лечении субъекта (*например*, человека, у которого

5 имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*), которому принесет пользу снижение экспрессии *MARC1*. В некоторых отношениях в настоящем изобретении предусмотрены олигонуклеотиды, предназначенные для применения или адаптированные для применения в лечении субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние,

10 ассоциированное с экспрессией *MARC1*. В настоящем изобретении также предусмотрены олигонуклеотиды, предназначенные для применения или адаптируемые для применения в изготовлении лекарственного препарата или фармацевтической композиции для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *MARC1*. В некоторых вариантах

15 осуществления олигонуклеотиды, предназначенные для применения или адаптируемые для применения, нацеливаются на мРНК *MARC1* и снижают экспрессию *MARC1* (*например*, посредством пути RNAi). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предназначенные для применения или адаптируемые для применения, нацеливаются на мРНК *MARC1* и снижают

20 количество или уровень мРНК *MARC1*, белка *MARC1* и/или активности *MARC1*.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, или который предрасположен к нему, отбирают для лечения с помощью олигонуклеотида,

25 предусмотренного в данном документе (*например*, олигонуклеотида для RNAi). В некоторых вариантах осуществления способ включает отбор индивидуума, у которого имеется маркер (*например*, биомаркер) заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *MARC1*, или предрасположенности к нему, такой как, без ограничения, мРНК *MARC1*, белок *MARC1* или их комбинация.

30 Аналогичным образом, и как подробно описано ниже, некоторые варианты осуществления способов, предусмотренных в настоящем изобретении, включают такие стадии, как измерение или получение исходного значения для маркера экспрессии *MARC1* (*например*, мРНК *MARC1*), а затем сравнение такого полученного значения с одним или более другими исходными значениями или

35 значениями, полученными после введения субъекту олигонуклеотида, для оценки эффективности лечения.

В настоящем изобретении также предусмотрены способы лечения субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, подозрение на его наличие или риск его развития, с помощью олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения или ослабления начала проявления или прогрессирования заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *MARC1*, с помощью олигонуклеотидов, предусмотренных в данном документе. В других аспектах в настоящем изобретении предусмотрены способы достижения одного или более терапевтически благоприятных эффектов у субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, с помощью олигонуклеотидов, предусмотренных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, субъект получает лечение путем введения терапевтически эффективного количества любого одного или более олигонуклеотидов, предусмотренных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение включает снижение экспрессии *MARC1*. В некоторых вариантах осуществления субъект получает терапевтическое лечение. В некоторых вариантах осуществления субъект получает профилактическое лечение.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, один или более олигонуклеотидов, предусмотренных в данном документе (например, олигонуклеотидов для RNAi), или фармацевтическую композицию, содержащую один или более олигонуклеотидов, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, так что экспрессия *MARC1* у субъекта снижается, за счет чего осуществляется лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень мРНК *MARC1* у субъекта снижается. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень белка *MARC1* у субъекта снижается. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень активности *MARC1* у субъекта снижается.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с *MARC1*, таким образом, что экспрессия *MARC1* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%,

приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с экспрессией *MARC1* до введения одного или более олигонуклеотидов или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления экспрессия *MARC1* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с экспрессией *MARC1* у субъекта (*например*, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид, или олигонуклеотиды, или фармацевтическую композицию или получающего контрольные олигонуклеотид или олигонуклеотиды, фармацевтическую композицию или лечение.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид или олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе (*например*, олигонуклеотиды для RNAi), или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид или олигонуклеотиды, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, таким образом, что количество или уровень мРНК *MARC1* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем мРНК *MARC1* до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень мРНК *MARC1* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем мРНК *MARC1* у субъекта (*например*, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид, или олигонуклеотиды, или

фармацевтическую композицию или получающего контрольные олигонуклеотид или олигонуклеотиды, фармацевтическую композицию или лечение.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид или олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид или олигонуклеотиды, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, таким образом, что количество или уровень белка *MARC1* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем белка *MARC1* до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень белка *MARC1* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем белка *MARC1* у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид, или олигонуклеотиды, или фармацевтическую композицию или получающего контрольные олигонуклеотид, олигонуклеотиды, или фармацевтическую композицию, или лечение.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид или олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды для RNAi), предусмотренные в данном документе, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид или олигонуклеотиды, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с *MARC1*, таким образом, что количество или уровень активности/экспрессии гена *MARC1* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с

количеством или уровнем активности *MARC1* до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень активности *MARC1* у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем активности *MARC1* у субъекта (*например*, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получающего контрольные олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

Подходящие способы определения экспрессии *MARC1*, количества или уровня мРНК *MARC1*, белка *MARC1*, активности *MARC1* или биомаркера, который связан с экспрессией *MARC1* или на который влияет ее модулирование (*например*, биомаркера плазмы крови), у субъекта или в образце, полученном от субъекта, известны из уровня техники. Кроме того, приведенные в данном документе примеры иллюстрируют способы определения экспрессии *MARC1*.

В некоторых вариантах осуществления экспрессия *MARC1*, количество или уровень мРНК *MARC1*, белка *MARC1*, активности *MARC1* или биомаркера, который связан с экспрессией *MARC1* или на который влияет ее модулирование, или любая их комбинация снижаются в клетке (*например*, гепатоците), популяции или группе клеток (*например*, органоиде), органе (*например*, печени), крови или ее фракции (*например*, плазме крови), ткани (*например*, ткани печени), образце (*например*, биопсийном образце печени) или в любом другом подходящем биологическом материале, полученном или выделенном из субъекта. В некоторых вариантах осуществления экспрессия *MARC1*, количество или уровень мРНК *MARC1*, белка *MARC1*, активности *MARC1* или биомаркера, который связан с экспрессией *MARC1* или на который влияет ее модулирование, или любая их комбинация снижаются в более чем одном типе клеток (*например*, гепатоците и одном или более других типах клеток), более чем одной группе клеток, более чем одном органе (*например*, печени и одном или более других органах), более чем одной фракции крови (*например*, плазме крови и одной или более других фракциях крови), более чем одном типе ткани (*например*, ткани печени и одном или более других типах ткани) или более чем одном типе образца (*например*, биопсийном образце печени и одном или более других типах биопсийного образца).

Вследствие своей высокой специфичности олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе (*например*, олигонуклеотиды dsRNAi), специфично нацеливаются на мРНК генов-мишеней (*например*, мРНК *MARC1*) из клеток и ткани(тканей) или органа(органов) (*например*, в печени). При предупреждении заболевания ген-мишень может представлять собой ген, который необходим для инициирования или поддержания заболевания или который был идентифицирован как ассоциированный с более высоким риском приобретения заболевания. При лечении заболевания олигонуклеотид можно приводить в контакт с клетками, тканью(тканями) или органом(органами) (*например*, печенью), в которых проявляется заболевание или которые ответственны за его опосредование. *Например*, олигонуклеотид (*например*, олигонуклеотид для RNAi), по существу идентичный всему гену дикого типа (*т.е.* нативному) или мутантному гену, ассоциированному с нарушением или состоянием, ассоциированным с экспрессией *MARC1*, или его части, может быть приведен в контакт с клеткой или тканью представляющего интерес типа, такой как гепатоцит или другая клетка печени, или введен в них.

Примеры заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *MARC1*, включают без ограничения неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольный стеатогепатит (ASH) или метаболический синдром. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой NAFLD. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой NASH. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой ASH.

В некоторых вариантах осуществления величина или уровень стеатоза печени у субъекта снижается. В некоторых вариантах осуществления величина или уровень фиброза печени у субъекта снижается. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень холестерина у субъекта снижается. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень триглицеридов у субъекта снижается. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень аланинаминотрансферазы у субъекта снижается. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень аспартатаминотрансферазы у субъекта снижается. В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижается или изменяется любая комбинация из следующего: экспрессии *MARC1*, количества или уровня мРНК *MARC1*, количества или уровня белка *MARC1*, количества или уровня активности *MARC1*, количества или уровня TG, количества или уровня холестерина и/или соотношения общего холестерина и холестерина HDL, величины или уровня

стеатоза печени, величины или уровня фиброза печени, величины уровня аланинаминотрансферазы и величины уровня аспартатаминотрансферазы.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, таким образом, что величина или уровень фиброза печени у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с величиной или уровнем фиброза печени до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления величина или уровень фиброза печени у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с величиной или уровнем фиброза печени у субъекта (*например*, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получающего контрольные олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, таким образом, что величина или уровень стеатоза печени у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с величиной или уровнем стеатоза печени до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах

осуществления величина или уровень стеатоза печени у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с величиной или уровнем стеатоза печени у субъекта (*например*, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получающего контрольные олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, таким образом, что количество или уровень аланинаминотрансферазы у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем аланинаминотрансферазы до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень аланинаминотрансферазы у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем аланинаминотрансферазы у субъекта (*например*, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получающего контрольные олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, у

которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, таким образом, что количество или уровень аспаратаминотрансферазы у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем аспаратаминотрансферазы до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень аспаратаминотрансферазы у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем аспаратаминотрансферазы у субъекта (*например*, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получающего контрольные олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, таким образом, что количество или уровень триглицеридов у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем триглицеридов до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень триглицеридов у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%,

приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем триглицеридов у субъекта (*например*, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получающего контрольные олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, таким образом, что количество или уровень холестерина (*например*, общего холестерина, холестерина LDL и/или холестерина HDL) у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем холестерина до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество или уровень холестерина у субъекта снижается на по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем холестерина у субъекта (*например*, эталонного или контрольного субъекта), не получающего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию или получающего контрольные олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

В некоторых вариантах осуществления ген-мишень может представлять собой ген-мишень любого млекопитающего, как, например, ген-мишень человека. Любой ген-мишень можно подвергнуть сайленсингу согласно способу, описанному в данном документе.

Способы, описанные в данном документе, обычно включают введение субъекту эффективного количества олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе (*например*, олигонуклеотида для RNAi), т. е. количества, которое

приводит к достижению или получению требуемого эффекта. Терапевтически приемлемое количество может представлять собой количество, которое обеспечивает терапевтическое лечение заболевания или нарушения. Подходящая дозировка для любого субъекта будет зависеть от определенных факторов, включая габариты, площадь поверхности тела, возраст субъекта, композицию, подлежащую введению, активный(активные) ингредиент(ингредиенты) в композиции, время и путь введения, общее состояние здоровья и другие лекарственные средства, вводимые одновременно.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят любую из композиций, предусмотренных в данном документе (*например*, композицию, содержащую олигонуклеотид для RNAi, описанный в данном документе), энтерально (*например*, перорально, через желудочный питательный зонд, через дуоденальный питательный зонд, *посредством* гастростомии или ректально), парентерально (*например*, путем подкожной инъекции, внутривенной инъекции или инфузии, внутриартериальной инъекции или инфузии, внутрикостной инфузии, внутримышечной инъекции, интрацеребральной инъекции, интрацеребровентрикулярной инъекции, интратекально), местно (*например*, на кожу, путем ингаляции, *с помощью* глазных капель или через слизистую оболочку) либо путем прямой инъекции в орган-мишень (*например*, печень субъекта). Обычно олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, вводят внутривенно или подкожно.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (*например*, олигонуклеотид для RNAi), или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вводят в отдельности или в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды, предусмотренные в данном документе, вводят в комбинации одновременно, последовательно (в любом порядке) или с промежутками. Например, два олигонуклеотида можно вводить совместно одновременно. В качестве альтернативы можно ввести один олигонуклеотид, а после этого спустя какое-либо количество времени (*например*, один час, один день, одну неделю или один месяц) ввести второй олигонуклеотид.

В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению, является человеком или приматом, отличным от человека, или другим субъектом-млекопитающим. Другие иллюстративные субъекты включают домашних животных, таких как собаки и кошки; домашний скот, такой как лошади, крупный рогатый скот, свиньи, овцы, козы и куры; и животных, таких как мыши, крысы, морские свинки и хомяки.

Наборы

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен набор, содержащий олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), и инструкции по применению. В

5 некоторых вариантах осуществления набор содержит олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по применению набора и/или любого его компонента. В некоторых вариантах осуществления набор содержит в подходящем контейнере олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, один или более контролей

10 и различные буферы, реагенты, ферменты и другие стандартные ингредиенты, хорошо известные из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления контейнер включает по меньшей мере один флакон, лунку, пробирку, колбу, бутылку, шприц или другое контейнерное приспособление, в котором размещен, а в некоторых случаях подходящим образом разделен на аликвоты олигонуклеотид. В

15 некоторых вариантах осуществления в случае, если предусмотрен дополнительный компонент, набор содержит дополнительные контейнеры, в которых размещен этот компонент. Наборы также могут содержать приспособления для содержания олигонуклеотида и любого другого реагента плотно закрытыми для коммерческой продажи. Такие контейнеры могут включать пластмассовые контейнеры,

20 полученные литьем под давлением или выдувным формованием, в которых хранятся требуемые флаконы. Контейнеры и/или наборы могут содержать этикетку с инструкциями по применению и/или предостережениями.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе (например, олигонуклеотид для RNAi), и

25 фармацевтически приемлемый носитель или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, и инструкции по лечению или замедлению прогрессирования заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *MARC1*, у субъекта, нуждающегося в этом.

Определения

30 Используемый в данном документе термин «антисмысловой олигонуклеотид» охватывает молекулу на основе нуклеиновой кислоты, которая содержит последовательность, комплементарную всей мРНК-мишени или ее части, в частности затравочную последовательность, за счет чего она способна образовывать дуплекс с мРНК. Таким образом, используемый в данном документе

35 термин «антисмысловой олигонуклеотид» может упоминаться как «ингибитор на основе комплементарной нуклеиновой кислоты».

Используемый в данном документе термин «примерно» или «приблизительно», применяемый в отношении одного или более значений, представляющих интерес, относится к значению, которое является сходным с указанным эталонным значением. В определенных вариантах осуществления «приблизительно» относится к диапазону значений, находящихся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любую сторону (большую или меньшую) от указанного эталонного значения, если иное не указано или иное не очевидно из контекста (за исключением случаев, в которых такое число будет превышать 100% от возможного значения).

Используемые в данном документе термины «вводить», «осуществление введения», «введение» и т. п. относятся к предоставлению субъекту вещества (*например*, олигонуклеотида) таким образом, который является фармакологически применимым (*например*, для лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта).

Используемые в данном документе термины «ослаблять», «осуществление ослабления», «ослабление» и т. п. относятся к уменьшению или эффективной остановке. В качестве неограничивающего примера один или более вариантов лечения, предусмотренных в данном документе, могут уменьшать или эффективно останавливать начало проявления или прогрессирование NAFLD или NASH у субъекта. Иллюстративным примером такого ослабления может являться, *например*, уменьшение проявлений одного или более аспектов (*например*, симптомов, тканевых характеристик и клеточной, воспалительной или иммунологической активности и т. п.) NAFLD, NASH или ASH, отсутствие поддающегося выявлению прогрессирования (ухудшения) одного или более аспектов жировой болезни печени или отсутствие поддающихся выявлению аспектов NAFLD, NASH или ASH у субъекта, если в ином случае их можно было бы ожидать.

Используемый в данном документе термин «комплементарный» относится к структурной взаимосвязи между двумя нуклеотидами (*например*, в двух противоположных нуклеиновых кислотах или в противоположных участках одной нити нуклеиновой кислоты), которая позволяет этим двум нуклеотидам образовывать пару оснований друг с другом. *Например*, пуриновый нуклеотид одной нуклеиновой кислоты, который комплементарен пиримидиновому нуклеотиду противоположной нуклеиновой кислоты, может образовывать с ним пару оснований посредством образования водородных связей друг с другом. В некоторых вариантах

осуществления комплементарные нуклеотиды могут образовывать пары оснований согласно уотсон-криковскому способу или любому другому способу, который позволяет образовывать стабильные дуплексы. В некоторых вариантах осуществления две нуклеиновые кислоты могут содержать участки из нескольких нуклеотидов, которые комплементарны друг другу и образуют участки комплементарности, как описано в данном документе.

Используемый в данном документе термин «дезоксирибонуклеотид» относится к нуклеотиду, содержащему водород вместо гидроксила в 2'-положении его пентозного сахара по сравнению с рибонуклеотидом. Модифицированный дезоксирибонуклеотид представляет собой дезоксирибонуклеотид с одной или более модификациями или заменами атомов, отличными от присутствующих в 2'-положении, включая модификации или замены внутри или вместо сахара, фосфатной группы или основания.

Используемый в данном документе термин «двухнитевой олигонуклеотид» или «ds-олигонуклеотид» относится к олигонуклеотиду, представленному в по существу дуплексной форме. В некоторых вариантах осуществления комплементарное спаривание оснований дуплексного(дуплексных) участка(участков) двухнитевого олигонуклеотида образуется между антипараллельными последовательностями нуклеотидов нитей нуклеиновой кислоты, не связанных ковалентно. В некоторых вариантах осуществления комплементарное спаривание оснований дуплексного(дуплексных) участка(участков) двухнитевого олигонуклеотида образуется между антипараллельными последовательностями нуклеотидов нитей нуклеиновой кислоты, которые связаны ковалентно. В некоторых вариантах осуществления комплементарное спаривание оснований дуплексного(дуплексных) участка(участков) двухнитевого олигонуклеотида образуется на одной нити нуклеиновой кислоты, которая свернута (*например, путем* образования шпильки) с получением комплементарных антипараллельных последовательностей нуклеотидов, которые образуют пары оснований друг с другом. В некоторых вариантах осуществления двухнитевой олигонуклеотид содержит две нити нуклеиновой кислоты, не связанные ковалентно, которые образуют полный дуплекс друг с другом. Однако в некоторых вариантах осуществления двухнитевой олигонуклеотид содержит две нити нуклеиновой кислоты, не связанные ковалентно, которые образуют частичный дуплекс (*например, содержат* выступы на одном или обоих концах). В некоторых вариантах осуществления двухнитевой олигонуклеотид содержит антипараллельную последовательность нуклеотидов, которые являются

частично комплементарными и, таким образом, могут иметь одну или более ошибок спаривания, которые могут включать внутренние ошибки спаривания или концевые ошибки спаривания.

Используемый в данном документе термин «дуплекс» в отношении нуклеиновых кислот (*например*, олигонуклеотидов) относится к структуре, образованной посредством комплементарного спаривания оснований двух антипараллельных последовательностей нуклеотидов.

Используемый в данном документе термин «вспомогательное вещество» относится к нетерапевтическому средству, которое может быть включено в композицию, например, для обеспечения или содействия достижению требуемой консистенции или стабилизирующего эффекта.

Используемый в данном документе термин «гепатоцит» или «гепатоциты» относится к клеткам паренхиматозных тканей печени. Эти клетки составляют приблизительно 70—85% массы печени и продуцируют сывороточный альбумин, FBN и протромбиновую группу факторов свертывания крови (за исключением факторов 3 и 4). Маркеры клеток гепатоцитарной линии дифференцировки включают без ограничения транстиретин (Ttr), глутаминсинтетазу (Glul), ядерный фактор гепатоцитов 1a (Hnf1a) и ядерный фактор гепатоцитов 4a (Hnf4a). Маркеры зрелых гепатоцитов могут включать без ограничения цитохром P450 (Cyp3a11), фумарилацетоацетатгидролазу (Fah), глюкозо-6-фосфат (G6p), альбумин (Alb) и OC2-2F8. См., *например*, Huch *et al.* (2013) NATURE 494:247-50.

Используемый в данном документе термин «гепатотоксическое средство» относится к химическому соединению, вирусу или другому веществу, которое само по себе токсично для печени или может подвергаться процессингу с образованием метаболита, который является токсичным для печени. Гепатотоксические средства могут включать без ограничения четыреххлористый углерод (CCl₄), ацетаминофен (парацетамол), винилхлорид, мышьяк, хлороформ, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (такие как аспирин и фенилбутазон).

Используемый в данном документе термин «MARC1» относится к митохондриальному компоненту 1, восстанавливающему амидоксим. MARC1 представляет собой белок, который катализирует восстановление молекул. «MARC1» может также относиться к гену, который кодирует белок.

Используемый в данном документе термин «лабильный линкер» относится к линкеру, который может расщепляться (*например*, при кислом pH). Термин «стабильный линкер» относится к линкеру, который не может расщепляться.

Используемый в данном документе термин «воспаление печени» или «гепатит» относится к физическому состоянию, при котором печень становится опухшей, дисфункциональной и/или болезненной, особенно в результате повреждения или инфекции, что может быть вызвано воздействием гепатотоксического средства. Симптомы могут включать желтуху (пожелтение кожи или глаз), усталость, слабость, тошноту, рвоту, снижение аппетита и потерю веса. Воспаление печени, если его оставлять без лечения, может прогрессировать до фиброза, цирроза, печеночной недостаточности или рака печени.

Используемый в данном документе термин «фиброз печени», «фиброз в печени» или «печеночный фиброз» относится к избыточному накоплению в печени белков внеклеточного матрикса, которые могут включать коллагены (I, III и IV типа), FBN, ундулин, эластин, ламинин, гиалуронан и протеоглики, происходящему в результате воспаления и гибели клеток печени. Фиброз печени, если его оставлять без лечения, может прогрессировать до цирроза, печеночной недостаточности или рака печени.

Используемый в данном документе термин «петля» относится к неспаренному участку нуклеиновой кислоты (*например*, олигонуклеотида), фланкированному двумя антипараллельными участками нуклеиновой кислоты, которые в достаточной степени комплементарны друг другу, так что в соответствующих условиях гибридизации (*например*, в фосфатном буфере, в клетке) эти два антипараллельных участка, которые фланкируют неспаренный участок, гибридизируются с образованием дуплекса (называемого «стеблем»).

Используемый в данном документе термин «модифицированная межнуклеотидная связь» относится к межнуклеотидной связи, имеющей одну или более химических модификаций по сравнению с эталонной межнуклеотидной связью, предусматривающей фосфодиэфирную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит связь, не встречающуюся в природе. Обычно модифицированная межнуклеотидная связь придает одно или более требуемых свойств нуклеиновой кислоте, в которой присутствует модифицированная межнуклеотидная связь. Например, модифицированная межнуклеотидная связь может улучшать термическую стабильность, устойчивость к разрушению, устойчивость к нуклеазам, растворимость, биодоступность, биологическую активность, сниженную иммуногенность и т. п.

Используемый в данном документе термин «модифицированный нуклеотид» относится к нуклеотиду, имеющему одну или более химических модификаций по сравнению с соответствующим эталонным нуклеотидом, выбранным из аденинового

рибонуклеотида, гуанинового рибонуклеотида, цитозинового рибонуклеотида, урацилового рибонуклеотида, аденинового дезоксирибонуклеотида, гуанинового дезоксирибонуклеотида, цитозинового дезоксирибонуклеотида и тимидинового дезоксирибонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления

5 модифицированный нуклеотид представляет собой нуклеотид, не встречающийся в природе. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид имеет одну или более химических модификаций в своем сахаре, нуклеиновом основании и/или фосфатной группе. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит один или более химических фрагментов, конъюгированных с соответствующим эталонным нуклеотидом. Обычно модифицированный нуклеотид придает одно или более требуемых свойств нуклеиновой кислоте, в которой присутствует модифицированный нуклеотид. Например, модифицированный нуклеотид может улучшать термическую стабильность, устойчивость к разрушению, устойчивость к нуклеазам, растворимость, биодоступность, биологическую активность, сниженную иммуногенность и т. п.

Используемый в данном документе термин «тетрапетлевая структура с односторонним разрывом» относится к структуре олигонуклеотида для RNAi, которая характеризуется наличием отдельных смысловой (сопровождающей) и антисмысловой (направляющей) нитей, в которой смысловая нить содержит участок комплементарности с антисмысловой нитью, и в которой по меньшей мере одна из нитей, обычно смысловая нить, содержит тетрапетлю в конфигурации, которая позволяет стабилизировать соседний стеблевой участок, образованный в пределах по меньшей мере одной нити.

25 Используемый в данном документе термин «олигонуклеотид» относится к короткой нуклеиновой кислоте (например, длиной менее чем приблизительно 100 нуклеотидов). Олигонуклеотид может быть односторонним (ss) или ds. Олигонуклеотид может содержать дуплексные участки или может не содержать их. В качестве группы неограничивающих примеров олигонуклеотид может представлять собой без ограничения малую интерферирующую РНК (siRNA), микроРНК (miRNA), короткую шпилечную РНК (shRNA), интерферирующую РНК, представляющую собой субстрат для Dicer (DsiRNA), антисмысловой олигонуклеотид, короткую siRNA или ss-siRNA. В некоторых вариантах осуществления двухнитевая (dsRNA) представляет собой олигонуклеотид для RNAi.

35 Используемый в данном документе термин «выступ» относится к концевому(концевым) нуклеотиду(нуклеотидам), не образующему(образующим)

пару оснований, наличие которых обусловлено тем, что одна нить или участок выступает за пределы конца комплементарной нити, с которой эта одна нить или участок образует дуплекс. В некоторых вариантах осуществления выступ содержит один или более неспаренных нуклеотидов, выступающих из дуплексного участка на 5'-конце или 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления выступ представляет собой 3'- или 5'-выступ в антисмысловой нити или смысловой нити олигонуклеотида.

Используемый в данном документе термин «аналог фосфата» относится к химическому фрагменту, который имитирует электростатические и/или стерические свойства фосфатной группы. В некоторых вариантах осуществления аналог фосфата имитирует электростатические и/или стерические свойства фосфатной группы в биологических системах. В некоторых вариантах осуществления аналог фосфата расположен на 5'-концевом нуклеотиде олигонуклеотида вместо 5'-фосфата, который часто является восприимчивым к ферментативному удалению. В некоторых вариантах осуществления 5'-аналог фосфата содержит связь, устойчивую к фосфатазам. Примеры аналогов фосфата включают без ограничения 5'-фосфонаты, такие как 5'-метиленфосфонат (5'-MP) и 5'-(Е)-винилфосфонат (5'-VP). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид содержит аналог фосфата в 4'-положении атома углерода сахара (называется «4'-аналогом фосфата») в 5'-концевом нуклеотиде. Примером 4'-аналога фосфата является оксиметилфосфонат, в котором атом кислорода оксиметильной группы связан с сахарным фрагментом (*например*, по его 4'-атому углерода) или его аналогом. См., *например*, публикацию заявки на патент США № 2019-0177729. Другие модификации были разработаны для 5'-конца олигонуклеотидов (см., *например*, международную заявку на патент № WO 2011/133871; патент США № 8927513 и Prakash *et al.* (2015) NUCLEIC ACIDS RES. 43:2993-3011).

Используемый в данном документе термин «сниженная экспрессия» гена (*например*, *MARC1*) относится к уменьшению количества или уровня РНК-транскрипта (*например*, мРНК *MARC1*) или белка, кодируемого геном, и/или к уменьшению количества или уровня активности гена в клетке, популяции клеток, образце или у субъекта по сравнению с соответствующим эталоном (*например*, эталонной клеткой, популяцией клеток, образцом или субъектом). Например, действие по приведению клетки в контакт с олигонуклеотидом, предусмотренным в данном документе (*например*, олигонуклеотидом, содержащим антисмысловую нить, имеющую нуклеотидную последовательность, которая комплементарна нуклеотидной последовательности, содержащей мРНК *MARC1*), может приводить к

уменьшению количества или уровня мРНК, белка и/или активности *MARC1* (например, посредством разрушения мРНК *MARC1* по пути RNAi) по сравнению с клеткой, которая не обработана олигонуклеотидом. Аналогичным образом, и как используется в данном документе, термин «снижение экспрессии» относится к действию, которое приводит к снижению экспрессии гена (например, *MARC1*).

Используемый в данном документе термин «снижение экспрессии *MARC1*» относится к уменьшению количества или уровня мРНК *MARC1*, белка *MARC1* и/или активности *MARC1* в клетке, популяции клеток, образце или у субъекта по сравнению с соответствующим эталоном (например, эталонной клеткой, популяцией клеток, образцом или субъектом).

Используемый в данном документе термин «участок комплементарности» относится к последовательности нуклеотидов нуклеиновой кислоты (например, олигонуклеотида), которая в достаточной степени комплементарна антипараллельной последовательности нуклеотидов, что позволяет проходить гибридизации между двумя последовательностями нуклеотидов в соответствующих условиях гибридизации (например, в фосфатном буфере, в клетке и т. п.). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид, предусмотренный в данном документе, содержит нацеливающую последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК.

Используемый в данном документе термин «рибонуклеотид» относится к нуклеотиду, содержащему в качестве пентозного сахара рибозу, которая содержит гидроксильную группу в своем 2'-положении. Модифицированный рибонуклеотид представляет собой рибонуклеотид с одной или более модификациями или заменами атомов, отличными от присутствующих в 2'-положении, включая модификации или замены внутри или вместо рибозы, фосфатной группы или основания.

Используемый в данном документе термин «олигонуклеотид для RNAi» относится либо к (а) двухнитевому олигонуклеотиду, содержащему смысловую нить (сопровождающую) и антисмысловую нить (направляющую), в котором антисмысловая нить или часть антисмысловой нити используется эндонуклеазой *Argonaute 2* (Ago2) при расщеплении мРНК-мишени (например, мРНК *MARC1*), либо к (б) однонитевому олигонуклеотиду, содержащему одну антисмысловую нить, где эта антисмысловая нить (или часть этой антисмысловой нити) используется эндонуклеазой Ago2 при расщеплении мРНК-мишени (например, мРНК *MARC1*).

Используемый в данном документе термин «нить» относится к одной непрерывной последовательности нуклеотидов, связанных между собой

межнуклеотидными связями (*например*, фосфодиэфирными связями или фосфотиоатными связями). В некоторых вариантах осуществления нить имеет два свободных конца (*например*, 5'-конец и 3'-конец).

Используемый в данном документе термин «субъект» означает любое млекопитающее, включая мышей, кроликов и людей. В одном варианте осуществления субъект является человеком или NHP. Более того, термины «индивидуум» или «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо с термином «субъект».

Используемый в данном документе термин «синтетический» относится к нуклеиновой кислоте или другой молекуле, которая синтезирована искусственно (*например*, с использованием оборудования (*например*, твердотельного синтезатора нуклеиновых кислот)) или которая не получена иным образом из природного источника (*например*, клетки или организма), который обычно продуцирует эту молекулу.

Используемый в данном документе термин «нацеливающий лиганд» относится к молекуле (*например*, углеводу, аминсахару, холестерину, полипептиду или липиду), которая селективно связывается с когнатной молекулой (*например*, рецептором) в представляющей интерес ткани или клетке и которую можно конъюгировать с другим веществом для целей нацеливания этого другого вещества на представляющую интерес ткань или клетку. Например, в некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд может быть конъюгирован с олигонуклеотидом для целей нацеливания олигонуклеотида на конкретную представляющую интерес ткань или клетку. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд селективно связывается с рецептором клеточной поверхности. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд, будучи конъюгированным с олигонуклеотидом, способствует доставке олигонуклеотида в конкретную клетку посредством селективного связывания с рецептором, экспрессируемым на поверхности клетки, и эндосомальной интернализации клеткой комплекса, содержащего олигонуклеотид, нацеливающий лиганд и рецептор. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд конъюгирован с олигонуклеотидом *посредством* линкера, который расщепляется после клеточной интернализации или в ходе нее, так что олигонуклеотид высвобождается от нацеливающего лиганда в клетке. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд содержит по меньшей мере один GalNAc-фрагмент и нацеливается на печень и клетки печени человека (*например*, гепатоциты человека).

Используемый в данном документе термин «тетрапетля» относится к петле, которая увеличивает стабильность соседнего дуплекса, образованного путем гибридизации фланкирующих последовательностей нуклеотидов. Увеличение стабильности можно выявить по увеличению температуры плавления (T_m) соседнего дуплекса в форме стебля, которая выше, чем T_m соседнего дуплекса в форме стебля, ожидаемая в среднем для набора петель сопоставимой длины, состоящих из случайно выбранных последовательностей нуклеотидов. Например, тетрапетля может придавать T_m , составляющую по меньшей мере приблизительно 50°C, по меньшей мере приблизительно 55°C, по меньшей мере приблизительно 56°C, по меньшей мере приблизительно 58°C, по меньшей мере приблизительно 60°C, по меньшей мере приблизительно 65°C или по меньшей мере приблизительно 75°C в 10 mM Na_2HPO_4 , шпильке, содержащей дуплекс длиной по меньшей мере 2 пары оснований (п. о.). В некоторых вариантах осуществления тетрапетля может придавать T_m , составляющую по меньшей мере приблизительно 50°C, по меньшей мере приблизительно 55°C, по меньшей мере приблизительно 56°C, по меньшей мере приблизительно 58°C, по меньшей мере приблизительно 60°C, по меньшей мере приблизительно 65°C или по меньшей мере приблизительно 75°C в 10 mM NaH_2PO_4 , шпильке, содержащей дуплекс длиной по меньшей мере 2 пары оснований (п. о.). В некоторых вариантах осуществления тетрапетля может стабилизировать п. о. в соседнем дуплексе в форме стебля за счет стэкинг-взаимодействий. Кроме того, взаимодействия между нуклеотидами в тетрапетле включают без ограничения неутсон-криковское спаривание оснований, стэкинг-взаимодействия, образование водородных связей и контактные взаимодействия (Cheong *et al.* (1990) NATURE 346:680-82; Heus & Pardi (1991) SCIENCE 253:191-94). В некоторых вариантах осуществления тетрапетля содержит 3—6 нуклеотидов или состоит из них и обычно составляет от 4 до 5 нуклеотидов. В определенных вариантах осуществления тетрапетля содержит 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов, которые могут быть модифицированными или могут не быть модифицированными (например, которые могут быть конъюгированы или могут не быть конъюгированы с нацеливающим фрагментом), или состоит из них. В одном варианте осуществления тетрапетля состоит из 4 нуклеотидов. В тетрапетле можно использовать любой нуклеотид, и для таких нуклеотидов можно использовать стандартные символы согласно IUPAC-IUB, как описано в Cornish-Bowden (1985) NUCLEIC ACIDS RES. 13:3021-30. Например, букву «N» можно использовать для обозначения того, что любое основание может находиться в данном положении, букву «R» можно использовать для указания того, что A (аденин) или G (гуанин) могут находиться в

данном положении, и «В» можно использовать для указания того, что С (цитозин), G (гуанин) или Т (тимин) могут находиться в данном положении. Примеры тетрапетель включают семейство тетрапетель UNCG (*например*, UUCG), семейство тетрапетель GNRA (*например*, GAAA) и тетрапетлю CUUG (Woese *et al.* (1990) PROC. NATL. ACAD. Sci. USA 87:8467-71; Antao *et al.* (1991) NUCLEIC ACIDS RES. 19:5901-05). Примеры тетрапетель ДНК включают семейство тетрапетель d(GNNA) (*например*, d(GTTA)), семейство тетрапетель d(GNRA), семейство тетрапетель d(GNAB), семейство тетрапетель d(CNNG) и семейство тетрапетель d(TNCG) (*например*, d(TTCG)). См., *например*, Nakano *et al.* (2002) BIOCHEM. 41:14281-92; Shinji *et al.* (2000) NIPPON KAGAKKAI KOEN YOKOSHU 78:731. В некоторых вариантах осуществления тетрапетля содержится в тетрапетлевой структуре с одонитевым разрывом.

Используемый в данном документе термин «лечить» или «лечение» относится к действию по оказанию помощи субъекту, нуждающемуся в этом, *например*, путем введения субъекту терапевтического средства (*например*, олигонуклеотида, предусмотренного в данном документе), в целях улучшения здоровья и/или самочувствия субъекта по сравнению с существующим состоянием (*например*, заболеванием, нарушением) или для предупреждения или уменьшения вероятности возникновения состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение включает снижение частоты или тяжести по меньшей мере одного признака, симптома или фактора, способствующего состоянию (*например*, заболеванию, нарушению), испытываемому субъектом.

ПРИМЕРЫ

Хотя настоящее изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, представленные в нижеследующих примерах, специалистам в данной области должно быть понятно, что могут быть внесены различные изменения, а эквиваленты могут быть заменены без отступления от истинной сущности и объема настоящего изобретения. Кроме того, нижеследующие примеры предложены в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения каким-либо образом. В дополнение, могут быть внесены модификации для адаптации к ситуации, материалу, композиции, способу, стадии или стадиям способа, цели, сущности и объему настоящего изобретения. Предполагается, что все такие модификации находятся в пределах объема настоящего изобретения. Были использованы стандартные методики, хорошо известные из уровня техники, или методики, конкретно описанные ниже.

Пример 1. Получение двухнитевых олигонуклеотидов для RNAi

Синтез и очистка олигонуклеотидов

Двухнитевые олигонуклеотиды для RNAi (dsRNA), описанные в предыдущих примерах, были синтезированы химическим путем с применением способов, описанных в данном документе. Обычно олигонуклеотиды dsRNAi синтезируют с применением способов твердофазного синтеза олигонуклеотидов, как описано для 19-23-мерных siRNA (см., например, Scaringe *et al.* (1990) *Nucleic Acids Res.* 18:5433-5441 и Usman *et al.* (1987) *J. Am. Chem. Soc.* 109:7845-7845; см. также патенты США №№ 5804683; 5831071; 5998203; 6008400; 6111086; 6117657; 6353098; 6362323; 6437117 и 6469158), в дополнение к применению известного фосфорамидитного синтеза (см., например, Hughes and Ellington (2017) *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 9(1):a023812; Beaucage S.L., Caruthers M.H. *Studies on Nucleotide Chemistry V: Deoxynucleoside Phosphoramidites—A New Class of Key Intermediates for Deoxypolynucleotide Synthesis.* *Tetrahedron Lett.* (1981); 22:1859–1862. doi: 10.1016/S0040-4039(01)90461-7). Олигонуклеотиды dsRNAi, содержащие 19-мерную коровую последовательность, форматировали с получением конструкций, содержащих 25-мерную смысловую нить и 27-мерную антисмысловую нить, для обеспечения процессинга посредством механизма RNAi. 19-мерная коровая последовательность является комплементарной по отношению к участку мРНК *MARC1*.

Отдельные нити РНК синтезировали и очищали посредством HPLC в соответствии со стандартными способами (Integrated DNA Technologies; Коралвилл, Айова). Например, РНК-олигонуклеотиды синтезировали с использованием твердофазной фосфорамидитной химии, удаляли защитные группы и обессоливали на колонках NAP-5 (Amersham Pharmacia Biotech; Пискатауэй, Нью-Джерси, США) с использованием стандартных методик (Damha & Olgivie (1993) *Methods Mol. Biol.* 20:81-114; Wincott *et al.* (1995) *Nucleic Acids Res.* 23:2677-2684). Олигомеры очищали с применением ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (IE-HPLC) на колонке Amersham Source 15Q (1,0 см × 25 см; Amersham Pharmacia Biotech) с использованием 15-мин. ступенчато-линейного градиента. Градиент варьировался от 90:10 для буферов А:В до 52:48 для буферов А:В, где буфер А представляет собой 100 мМ Tris, pH 8,5, а буфер В представляет собой 100 мМ Tris, pH 8,5, 1 М NaCl. Образцы отслеживали при 260 нм, и пики, соответствующие полноразмерным молекулам олигонуклеотидов, собирали, объединяли, обессоливали на колонках NAP-5 и лиофилизировали. Однонитевые олигомеры РНК хранили в лиофилизированном виде или в воде, не содержащей нуклеаз, при

–80°C.

Чистоту каждого олигомера определяли посредством капиллярного электрофореза (CE) на Beckman PACE 5000 (Beckman Coulter, Inc.; Фуллертон, Калифорния). Капилляры для CE имеют внутренний диаметр 100 мкм и содержат
 5 гель 100R для ssDNA (Beckman-Coulter). Обычно приблизительно 0,6 нмоль олигонуклеотида вводили в капилляр, прогоняли в электрическом поле при 444 В/см и выявляли по УФ-поглощению при 260 нм. Денатурирующий подвижный буфер на основе Tris-бората и 7 М мочевины приобретали в Beckman-Coulter. Получали олигорибонуклеотиды, которые характеризовались чистотой, составляющей по
 10 меньшей мере 90%, согласно оценке посредством CE для использования в экспериментах, описанных ниже. Идентичность соединений проверяли посредством времяпролетной масс-спектропии с матричной лазерной десорбцией и ионизацией (MALDI-TOF) на биоспектрометрической рабочей станции Voyager DE™ (Applied Biosystems; Фостер-Сити, Калифорния, США) в соответствии с протоколом,
 15 рекомендованным производителем. Получали относительные молекулярные массы всех олигомеров, часто в пределах 0,2% от ожидаемой молекулярной массы.

Получение дуплексов

Однонитевые олигомеры РНК ресуспендировали (например, в концентрации 100 мкМ) в буфере для дуплексов, состоящем из 100 мМ ацетата калия, 30 мМ
 20 HEPES, pH 7,5. Комплементарные смысловую и антисмысловую нити смешивали в равных молярных количествах с получением конечного раствора, например, 50 мкМ дуплекса. Образцы нагревали до 100°C в течение 5 мин. в буфере для РНК (Integrated DNA Technologies (IDT)) и перед использованием оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Олигонуклеотиды dsRNA хранили при –20°C.

Пример 2. Получение двухнитевых олигонуклеотидов для RNAi, нацеливающихся на *MARC1*

Идентификация последовательностей-мишеней мРНК MARC1

MARC1 представляет собой фермент, участвующий в катализе N-оксигенированных молекул. Для получения олигонуклеотидных ингибиторов
 30 экспрессии *MARC1* для RNAi использовали компьютерный алгоритм для идентификации путем вычислений последовательностей-мишеней мРНК *MARC1*, подходящих для анализа ингибирования экспрессии *MARC1* посредством пути RNAi. С помощью алгоритма получали последовательности направляющих (антисмысловых) нитей олигонуклеотидов для RNAi, каждая из которых содержит
 35 участок комплементарности по отношению к подходящей последовательности-мишени *MARC1* из мРНК *MARC1* человека (например, SEQ ID NO: 1692; **таблица 1**).

Некоторые из последовательностей направляющих нитей, идентифицированные с помощью данного алгоритма, также были комплементарны соответствующей последовательности-мишени *MARC1* из мРНК *MARC1* обезьяны (SEQ ID NO: 1693, **таблица 1**). Прогнозируется, что олигонуклеотиды для RNAi *MARC1*, содержащие

5 участок комплементарности по отношению к гомологичным последовательностям-мишеням мРНК *MARC1* со сходством нуклеотидных последовательностей, обладают способностью нацеливаться на гомологичные мРНК *MARC1*.

Таблица 1. Последовательности мРНК *MARC1* человека и обезьяны

Вид	Идентификационный № последовательности	SEQ ID NO
Человек (Hs)	NM_022746.4	1692
Яванский макак (Mf)	XM_005540898.2	1693

10 Олигонуклеотиды для RNAi (в формате олигонуклеотидов DsiRNA) получали, как описано в **примере 1**, для оценивания *in vitro*. Каждую DsiRNA получали с одинаковым паттерном модификаций, и каждая из них содержит уникальную направляющую нить, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени *MARC1*, идентифицированной с помощью SEQ ID NO:

15 1—384. Модификации смысловой и антисмысловой нитей DsiRNA включали следующие (X = любой нуклеотид; m = 2'-О-метил-модифицированный нуклеотид; r = рибозил-модифицированный нуклеотид):

Смысловая нить:

20 rXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrXrXrXXX

Антисмысловая нить:

mXmXmXmXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXmXrXmXmXmX

Клеточные анализы in vitro

25 Способность каждой из модифицированных DsiRNA в **таблице 2** снижать уровень мРНК *MARC1* измеряли с применением клеточных анализов *in vitro*. Вкратце, клетки гепатоцитов человека (Huh7), экспрессирующие эндогенный ген *MARC1* человека, трансфицировали с помощью каждой из DsiRNA, перечисленных в **таблице 2**, при 1 нМ в отдельных лунках многолуночного планшета для

30 культивирования клеток. Клетки поддерживали в течение 24 часов после трансфекции модифицированной DsiRNA, а затем определяли количество оставшейся мРНК *MARC1* из трансфицированных клеток с применением анализов

методом qPCR на основе TAQMAN®. Два анализа методом qPCR, 3'-анализ (прямой- (SEQ ID NO: 1684), обратный- (SEQ ID NO: 1685), зонд- /56-FAM/AAAGGTGCT/ZEN/CAGGAGGATGGTTGT/3IABkFQ (SEQ ID NO: 1694)) и 5'-анализ (прямой- (SEQ ID NO: 1686), обратный- (SEQ ID NO: 1687), зонд- /56-FAM/TCAAAACGC/ZEN/CCACCACAAATGCA/3IABkFQ (SEQ ID NO: 1695)), применяли для определения уровней мРНК *MARC1*, измеренных с использованием ПЦР-зондов, конъюгированных с 6-карбоксифлуоресцеином (FAM), и нормализованных по гену «домашнего хозяйства» HPRT (прямой- (SEQ ID NO: 1688), обратный- (SEQ ID NO: 1689); зонд- 5HEX/ATGGTCAAG/ZEN/GTCGCAAGCTTGCTGGT/3IABkFQ/-3' (SEQ ID NO: 1696)). Каждую пару праймеров анализировали в отношении % оставшейся РНК, как показано в **таблице 2** и на **фиг. 1**. DsiRNA, приводящие к тому, что в клетках, трансфицированных с помощью DsiRNA, остается количество мРНК *MARC1*, которое меньше или равняется 10% по сравнению с ложнотрансфицированными клетками, считались «хитами» DsiRNA. С помощью анализа в клетках Huh7, в котором оценивали способность DsiRNA, перечисленных в **таблице 2**, ингибировать экспрессию *MARC1*, идентифицировали несколько кандидатных DsiRNA.

В совокупности эти результаты демонстрируют, что DsiRNA, разработанные для нацеливания на мРНК *MARC1* человека, ингибируют экспрессию *MARC1* в клетках, как определено по снижению количества мРНК *MARC1* в клетках, трансфицированных с помощью DsiRNA, по сравнению с контрольными клетками. Эти результаты демонстрируют, что нуклеотидные последовательности, содержащие DsiRNA, применимы для получения олигонуклеотидов для RNAi для ингибирования экспрессии *MARC1*. Кроме того, эти результаты демонстрируют, что несколько последовательностей-мишеней мРНК *MARC1* являются подходящими для RNAi-опосредованного ингибирования экспрессии *MARC1*.

Таблица 2. Анализ мРНК *MARC1* в клетках Huh7

SED ID NO (смысловая нить)	SED ID NO (антисмысловая нить)	Название DsiRNA	5'-Анализ <i>MARC1</i>		3'-Анализ <i>MARC1</i>	
			% оставшейся	SEM	% оставшейся	SEM
769	1153	MARC1-231	25,8	2,4	35,7	2,8
770	1154	MARC1-233	40,3	3,3	39,9	4,9
771	1155	MARC1-234	17,7	2,8	19,6	2,5
772	1156	MARC1-235	25,0	3,7	25,4	3,0

773	1157	MARC1-236	23,8	6,4	34,8	6,9
774	1158	MARC1-237	35,1	5,8	40,1	6,0
775	1159	MARC1-238	30,6	4,2	39,1	4,7
776	1160	MARC1-239	21,6	3,4	33,0	5,5
777	1161	MARC1-240	9,2	1,1	16,5	1,6
778	1162	MARC1-241	29,0	3,3	36,5	2,6
779	1163	MARC1-242	60,8	2,4	68,1	3,7
780	1164	MARC1-243	27,9	3,6	37,4	4,6
781	1165	MARC1-244	35,4	3,4	43,5	3,8
782	1166	MARC1-245	72,0	5,2	89,6	6,7
783	1167	MARC1-247	21,0	2,3	29,5	2,5
784	1168	MARC1-248	22,0	2,9	32,3	5,4
785	1169	MARC1-249	16,6	1,5	22,3	1,6
786	1170	MARC1-253	29,3	3,5	30,1	3,0
787	1171	MARC1-255	28,6	1,4	32,8	1,6
788	1172	MARC1-318	64,7	3,6	71,7	5,6
789	1173	MARC1-319	84,5	5,0	91,8	5,8
790	1174	MARC1-320	42,4	3,0	59,7	5,5
791	1175	MARC1-321	29,6	2,2	42,0	3,2
792	1176	MARC1-323	16,2	1,2	26,0	2,3
793	1177	MARC1-324	3,7	0,5	6,3	0,9
794	1178	MARC1-325	24,6	7,4	29,9	8,8
795	1179	MARC1-326	10,7	2,1	14,1	2,9
796	1180	MARC1-327	10,8	0,6	16,0	2,0
797	1181	MARC1-328	11,9	0,9	13,3	0,9
798	1182	MARC1-329	13,4	0,9	16,2	1,8
799	1183	MARC1-330	10,3	1,1	13,6	1,3
800	1184	MARC1-331	11,5	1,1	12,3	1,2
801	1185	MARC1-332	29,2	1,9	34,4	4,7
802	1186	MARC1-334	52,6	4,1	64,5	5,8
803	1187	MARC1-335	21,5	1,5	26,2	2,4
804	1188	MARC1-337	31,2	3,6	32,9	4,4
805	1189	MARC1-338	35,4	2,5	36,8	2,5
806	1190	MARC1-339	35,1	5,1	41,7	5,6
807	1191	MARC1-340	33,2	2,7	36,1	3,4

808	1192	MARC1-341	17,8	1,2	20,4	1,9
809	1193	MARC1-342	11,4	4,4	22,1	7,6
810	1194	MARC1-343	30,6	2,1	34,5	3,2
811	1195	MARC1-345	43,3	2,9	38,8	2,8
812	1196	MARC1-346	19,1	2,5	22,9	3,4
813	1197	MARC1-347	91,0	7,7	83,7	8,8
814	1198	MARC1-348	35,8	3,2	37,9	3,7
815	1199	MARC1-349	29,9	1,7	29,9	2,9
816	1200	MARC1-350	40,5	6,7	30,4	6,3
817	1201	MARC1-351	20,2	2,2	29,7	3,3
818	1202	MARC1-352	35,5	3,8	44,5	4,1
819	1203	MARC1-353	43,8	6,8	42,7	7,4
820	1204	MARC1-354	54,9	6,1	58,6	6,2
821	1205	MARC1-356	76,2	9,1	59,2	5,3
822	1206	MARC1-357	26,0	4,0	28,5	3,6
823	1207	MARC1-358	50,5	7,7	40,2	6,0
824	1208	MARC1-359	68,7	7,5	53,4	6,2
825	1209	MARC1-360	22,5	1,4	34,6	2,5
826	1210	MARC1-361	63,0	7,1	72,8	6,5
827	1211	MARC1-362	61,4	5,9	63,8	5,8
828	1212	MARC1-365	70,5	4,1	66,5	4,2
829	1213	MARC1-376	90,8	6,8	70,2	7,2
830	1214	MARC1-379	95,1	7,6	82,4	7,8
831	1215	MARC1-384	44,8	5,2	36,5	3,6
832	1216	MARC1-385	62,4	5,2	46,9	5,1
833	1217	MARC1-388	29,0	3,1	32,2	3,2
834	1218	MARC1-390	43,1	1,7	48,7	2,6
835	1219	MARC1-391	29,9	3,7	33,2	3,7
836	1220	MARC1-393	36,6	1,4	35,8	1,8
837	1221	MARC1-395	68,6	4,1	68,0	4,3
838	1222	MARC1-405	19,2	2,1	24,1	2,8
839	1223	MARC1-409	29,7	3,0	33,9	3,6
840	1224	MARC1-411	50,4	3,7	46,1	3,8
841	1225	MARC1-412	31,4	2,2	35,9	2,6
842	1226	MARC1-413	16,1	1,8	21,8	3,1

843	1227	MARC1-414	28,1	3,5	25,8	2,9
844	1228	MARC1-415	19,8	4,5	30,4	6,5
845	1229	MARC1-416	16,9	2,2	20,4	1,8
846	1230	MARC1-417	34,4	3,6	36,6	3,3
847	1231	MARC1-418	46,9	5,0	45,2	4,8
848	1232	MARC1-419	24,8	3,3	27,0	3,1
849	1233	MARC1-420	68,4	6,5	77,6	9,1
850	1234	MARC1-421	14,6	1,0	25,2	2,2
851	1235	MARC1-422	25,9	1,5	27,7	1,4
852	1236	MARC1-423	15,5	1,0	18,3	1,6
853	1237	MARC1-424	32,2	3,1	31,1	5,0
854	1238	MARC1-425	42,7	3,7	41,5	4,4
855	1239	MARC1-426	33,6	2,5	38,2	3,7
856	1240	MARC1-427	20,1	1,3	28,6	2,4
857	1241	MARC1-428	46,5	8,1	69,6	11,3
858	1242	MARC1-429	17,4	1,8	33,6	3,5
859	1243	MARC1-430	29,1	3,2	42,1	5,0
860	1244	MARC1-431	23,1	2,7	40,8	3,5
861	1245	MARC1-433	12,5	0,7	20,2	1,7
862	1246	MARC1-434	16,0	1,3	24,7	1,8
863	1247	MARC1-435	18,7	2,0	26,8	2,5
864	1248	MARC1-436	42,1	3,7	62,6	5,9
865	1249	MARC1-437	20,1	2,2	42,8	9,0
866	1250	MARC1-438	35,8	3,4	36,0	3,6
867	1251	MARC1-439	21,0	2,6	26,4	3,0
868	1252	MARC1-440	38,0	11,5	104,7	29,2
869	1253	MARC1-441	18,7	1,7	23,7	2,0
870	1254	MARC1-445	30,1	3,4	36,6	3,4
871	1255	MARC1-446	14,2	2,8	25,0	3,9
872	1256	MARC1-447	25,4	6,7	35,9	8,2
873	1257	MARC1-448	26,9	5,3	27,5	4,5
874	1258	MARC1-449	22,4	3,3	26,9	4,4
875	1259	MARC1-450	21,1	1,3	22,8	1,7
876	1260	MARC1-451	30,6	1,5	33,4	1,9
877	1261	MARC1-452	78,5	9,6	85,6	16,8

878	1262	MARC1-453	44,4	2,3	49,4	3,2
879	1263	MARC1-454	29,1	2,7	43,3	3,5
880	1264	MARC1-456	19,7	2,3	24,6	2,7
881	1265	MARC1-457	14,6	1,5	25,1	2,3
882	1266	MARC1-458	18,1	1,2	25,1	3,3
883	1267	MARC1-459	29,4	1,7	35,1	3,3
884	1268	MARC1-460	30,5	1,5	34,0	3,2
885	1269	MARC1-462	33,2	3,3	38,2	3,9
886	1270	MARC1-468	49,0	4,2	61,9	7,9
887	1271	MARC1-469	24,5	1,6	28,9	2,9
888	1272	MARC1-470	32,1	3,3	35,5	4,3
889	1273	MARC1-471	39,8	1,7	48,7	2,4
890	1274	MARC1-473	27,1	1,9	32,1	2,6
891	1275	MARC1-475	78,8	2,8	70,6	2,3
892	1276	MARC1-476	108,2	7,7	107,7	8,6
893	1277	MARC1-482	36,1	2,3	39,0	3,2
894	1278	MARC1-483	28,8	1,7	43,0	2,5
895	1279	MARC1-484	33,9	3,0	44,0	5,3
896	1280	MARC1-552	44,8	3,3	70,4	7,3
897	1281	MARC1-553	17,9	1,0	32,0	1,8
898	1282	MARC1-554	21,9	2,2	31,8	2,0
899	1283	MARC1-555	28,6	2,1	40,5	3,6
900	1284	MARC1-556	18,5	0,8	27,8	1,6
901	1285	MARC1-557	25,3	2,0	31,6	2,7
902	1286	MARC1-558	43,5	2,7	66,1	5,3
903	1287	MARC1-559	41,0	2,6	47,0	3,2
904	1288	MARC1-560	21,3	1,5	37,7	3,1
905	1289	MARC1-561	19,8	1,5	26,1	2,1
906	1290	MARC1-562	78,6	4,6	85,6	8,3
907	1291	MARC1-563	61,7	3,3	73,4	4,2
908	1292	MARC1-564	31,4	2,3	37,6	3,3
909	1293	MARC1-565	56,3	3,7	60,5	4,8
910	1294	MARC1-566	41,7	5,4	53,1	5,8
911	1295	MARC1-567	68,1	5,1	76,5	6,7
912	1296	MARC1-568	46,7	3,5	67,5	5,8

913	1297	MARC1-589	23,4	2,2	35,4	2,6
914	1298	MARC1-591	14,9	1,1	21,5	2,9
915	1299	MARC1-592	21,8	3,2	24,8	4,2
916	1300	MARC1-593	71,2	7,2	96,1	12,4
917	1301	MARC1-597	43,2	2,6	53,7	5,2
918	1302	MARC1-600	24,1	5,7	29,1	5,7
919	1303	MARC1-612	22,6	2,0	26,3	2,4
920	1304	MARC1-614	34,2	4,1	48,3	7,2
921	1305	MARC1-617	59,0	6,1	75,3	8,1
922	1306	MARC1-618	22,8	1,4	37,6	3,0
923	1307	MARC1-620	28,9	1,8	39,9	3,2
924	1308	MARC1-621	32,0	4,6	34,8	4,0
925	1309	MARC1-622	14,6	1,0	23,4	1,6
926	1310	MARC1-623	28,6	2,1	36,3	2,8
927	1311	MARC1-624	30,6	2,6	36,4	3,1
928	1312	MARC1-625	38,3	4,8	39,0	5,4
929	1313	MARC1-626	21,1	2,6	25,5	2,9
930	1314	MARC1-627	14,5	1,3	17,9	1,7
931	1315	MARC1-628	39,6	3,9	43,3	3,8
932	1316	MARC1-629	54,1	3,6	52,5	2,9
933	1317	MARC1-630	25,9	3,4	35,6	4,1
934	1318	MARC1-631	19,8	1,2	29,5	2,4
935	1319	MARC1-632	17,7	2,1	22,3	2,1
936	1320	MARC1-633	16,9	1,0	20,2	1,9
937	1321	MARC1-634	21,4	1,2	39,9	4,1
938	1322	MARC1-635	23,2	1,9	26,1	2,9
939	1323	MARC1-636	45,3	1,6	38,1	1,9
940	1324	MARC1-637	53,9	6,0	54,5	9,8
941	1325	MARC1-638	15,2	0,9	21,9	1,6
942	1326	MARC1-639	17,7	1,3	23,9	2,9
943	1327	MARC1-640	29,5	3,6	36,9	4,2
944	1328	MARC1-641	22,8	2,4	45,1	7,5
945	1329	MARC1-642	19,2	1,9	47,2	5,3
946	1330	MARC1-643	19,4	1,1	27,6	2,8
947	1331	MARC1-644	24,2	1,7	30,0	4,5

948	1332	MARC1-645	37,6	2,3	44,5	3,2
949	1333	MARC1-646	41,5	2,5	43,1	4,1
950	1334	MARC1-647	46,5	4,2	49,6	5,2
951	1335	MARC1-648	19,0	1,6	27,0	3,6
952	1336	MARC1-649	35,7	5,0	39,8	5,7
953	1337	MARC1-650	72,2	6,8	84,2	5,8
954	1338	MARC1-651	71,7	4,7	70,7	6,9
955	1339	MARC1-652	57,0	2,1	62,3	8,8
956	1340	MARC1-653	18,2	1,4	20,7	2,4
957	1341	MARC1-654	17,9	1,0	19,5	1,5
958	1342	MARC1-655	71,5	7,0	71,2	9,3
959	1343	MARC1-656	41,9	3,6	44,1	4,4
960	1344	MARC1-657	18,2	2,8	21,7	3,1
961	1345	MARC1-658	30,2	2,1	45,9	2,7
962	1346	MARC1-659	47,1	14,7	51,8	11,1
963	1347	MARC1-660	17,7	1,7	23,6	2,0
964	1348	MARC1-661	13,0	1,4	20,4	2,5
965	1349	MARC1-662	25,5	2,4	30,9	2,6
966	1350	MARC1-663	34,3	3,5	36,3	3,4
967	1351	MARC1-664	37,1	4,4	41,9	4,1
968	1352	MARC1-665	22,5	2,2	37,8	3,6
969	1353	MARC1-666	17,8	1,9	32,6	4,5
970	1354	MARC1-667	27,4	5,0	32,6	7,3
971	1355	MARC1-668	45,6	3,0	58,0	2,8
972	1356	MARC1-669	33,1	2,4	42,1	2,8
973	1357	MARC1-670	26,3	2,7	29,7	2,6
974	1358	MARC1-671	62,9	3,4	66,9	6,9
975	1359	MARC1-672	60,3	3,5	70,9	5,1
976	1360	MARC1-673	38,8	4,0	56,7	8,1
977	1361	MARC1-674	21,4	1,5	37,8	2,9
978	1362	MARC1-675	47,6	3,7	51,1	4,0
979	1363	MARC1-676	53,9	4,1	54,2	4,9
980	1364	MARC1-677	44,5	8,6	69,6	17,2
981	1365	MARC1-678	38,1	3,8	37,7	4,3
982	1366	MARC1-679	50,7	3,6	49,1	6,0

983	1367	MARC1-680	27,5	1,8	29,5	2,0
984	1368	MARC1-681	24,9	2,1	32,7	2,0
985	1369	MARC1-682	51,4	2,4	55,4	2,2
986	1370	MARC1-683	28,0	1,7	26,9	2,5
987	1371	MARC1-684	23,8	2,1	23,8	3,0
988	1372	MARC1-685	72,2	13,5	81,3	15,1
989	1373	MARC1-686	18,8	1,2	20,5	3,4
990	1374	MARC1-687	18,0	1,8	22,3	3,1
991	1375	MARC1-691	21,8	2,3	23,6	2,6
992	1376	MARC1-692	25,7	2,9	25,4	2,7
993	1377	MARC1-724	49,0	2,8	74,6	10,5
994	1378	MARC1-726	36,6	3,5	37,6	4,1
995	1379	MARC1-728	38,9	3,1	40,0	4,2
996	1380	MARC1-729	31,8	3,4	36,0	4,8
997	1381	MARC1-730	62,3	3,1	60,0	7,8
998	1382	MARC1-731	66,0	6,6	66,1	6,8
999	1383	MARC1-733	33,8	4,4	28,0	3,7
1000	1384	MARC1-734	17,7	2,0	25,8	3,4
1001	1385	MARC1-735	9,5	1,4	16,7	2,2
1002	1386	MARC1-736	12,0	2,1	13,5	1,7
1003	1387	MARC1-737	17,0	1,0	18,8	1,2
1004	1388	MARC1-738	25,6	4,5	24,0	4,0
1005	1389	MARC1-739	19,1	2,2	16,2	1,3
1006	1390	MARC1-740	31,5	3,5	30,1	3,5
1007	1391	MARC1-741	36,4	2,7	29,1	2,6
1008	1392	MARC1-742	32,9	5,4	29,7	4,7
1009	1393	MARC1-743	45,3	5,5	59,2	5,0
1010	1394	MARC1-744	25,4	2,6	34,7	2,7
1011	1395	MARC1-745	23,2	2,7	27,8	4,6
1012	1396	MARC1-746	121,1	19,5	153,6	26,6
1013	1397	MARC1-747	29,4	3,2	33,1	3,4
1014	1398	MARC1-748	26,9	4,1	30,0	4,9
1015	1399	MARC1-750	33,3	6,4	36,3	6,3
1016	1400	MARC1-751	35,1	5,3	42,0	8,0
1017	1401	MARC1-752	22,9	2,6	27,1	5,4

1018	1402	MARC1-753	41,3	2,5	42,9	2,8
1019	1403	MARC1-754	84,7	7,7	57,0	5,7
1020	1404	MARC1-755	22,1	1,5	31,3	6,5
1021	1405	MARC1-756	46,6	2,1	46,2	2,5
1022	1406	MARC1-758	36,5	5,4	43,8	5,8
1023	1407	MARC1-759	57,6	10,7	73,2	15,8
1024	1408	MARC1-760	33,0	6,1	41,1	10,1
1025	1409	MARC1-761	16,1	1,8	19,6	2,7
1026	1410	MARC1-762	16,3	1,0	20,3	1,8
1027	1411	MARC1-763	22,9	1,5	25,1	2,3
1028	1412	MARC1-764	43,1	1,7	49,5	3,2
1029	1413	MARC1-765	57,2	5,0	50,2	4,5
1030	1414	MARC1-766	30,2	2,1	35,3	3,8
1031	1415	MARC1-767	84,0	12,8	83,7	19,5
1032	1416	MARC1-768	20,9	3,5	22,9	4,2
1033	1417	MARC1-769	21,0	3,8	29,6	3,4
1034	1418	MARC1-770	24,1	1,3	29,9	1,6
1035	1419	MARC1-771	40,2	2,9	35,8	2,7
1036	1420	MARC1-772	80,6	29,6	123,8	45,0
1037	1421	MARC1-773	37,5	2,6	39,5	4,7
1038	1422	MARC1-774	19,5	1,4	24,3	2,2
1039	1423	MARC1-775	18,6	1,5	22,5	2,7
1040	1424	MARC1-776	32,4	4,4	39,9	5,9
1041	1425	MARC1-777	28,7	1,9	33,7	2,4
1042	1426	MARC1-778	18,7	1,5	25,3	2,3
1043	1427	MARC1-779	24,6	3,0	41,9	7,7
1044	1428	MARC1-780	22,5	4,3	32,3	7,0
1045	1429	MARC1-781	25,8	2,3	25,7	2,2
1046	1430	MARC1-782	19,4	3,9	30,7	7,7
1047	1431	MARC1-783	23,2	3,9	27,1	4,5
1048	1432	MARC1-784	19,6	2,9	27,1	4,3
1049	1433	MARC1-785	15,2	0,9	19,1	1,8
1050	1434	MARC1-786	41,3	3,9	44,4	6,4
1051	1435	MARC1-787	25,2	3,3	27,4	3,8
1052	1436	MARC1-788	12,7	1,2	18,7	1,4

1053	1437	MARC1-789	15,2	1,6	21,0	2,2
1054	1438	MARC1-790	20,3	2,3	25,1	3,1
1055	1439	MARC1-791	29,7	2,4	32,2	2,5
1056	1440	MARC1-792	36,7	4,8	43,2	5,9
1057	1441	MARC1-863	11,8	1,8	18,6	1,8
1058	1442	MARC1-929	37,4	6,8	42,9	8,0
1059	1443	MARC1-930	54,5	6,6	60,7	10,4
1060	1444	MARC1-934	55,3	8,2	78,8	12,0
1061	1445	MARC1-955	37,2	4,9	41,5	5,7
1062	1446	MARC1-959	17,8	1,8	22,1	1,7
1063	1447	MARC1-960	25,2	2,5	29,9	5,9
1064	1448	MARC1-963	32,1	4,3	34,8	6,4
1065	1449	MARC1-964	20,0	2,3	23,0	2,9
1066	1450	MARC1-965	15,2	1,2	21,0	1,0
1067	1451	MARC1-966	19,9	0,9	22,2	1,7
1068	1452	MARC1-967	18,4	2,7	25,0	7,0
1069	1453	MARC1-969	19,9	1,4	23,5	1,6
1070	1454	MARC1-970	28,1	1,6	30,7	3,8
1071	1455	MARC1-971	24,2	1,6	26,3	2,4
1072	1456	MARC1-1107	24,2	3,9	24,7	4,7
1073	1457	MARC1-1113	49,9	4,3	56,3	6,4
1074	1458	MARC1-1118	18,2	1,6	21,9	2,1
1075	1459	MARC1-1123	25,7	2,5	28,3	1,2
1076	1460	MARC1-1126	21,1	7,6	27,2	10,2
1077	1461	MARC1-1127	29,6	2,4	29,6	2,6
1078	1462	MARC1-1128	23,9	1,0	27,8	2,0
1079	1463	MARC1-1129	27,1	4,1	33,3	5,0
1080	1464	MARC1-1130	34,3	5,3	32,6	4,9
1081	1465	MARC1-1132	24,3	2,6	19,2	4,1
1082	1466	MARC1-1133	26,2	3,1	31,0	3,6
1083	1467	MARC1-1134	21,3	1,6	21,9	1,5
1084	1468	MARC1-1135	36,3	7,5	36,5	10,8
1085	1469	MARC1-1139	25,3	2,3	25,3	1,6
1086	1470	MARC1-1144	49,8	7,4	48,3	9,1
1087	1471	MARC1-1165	38,9	6,7	35,7	6,2

1088	1472	MARC1-1167	90,1	7,0	61,4	9,1
1089	1473	MARC1-1173	32,7	2,4	35,8	6,1
1090	1474	MARC1-1177	14,9	1,2	20,4	2,1
1091	1475	MARC1-1179	11,6	0,7	13,4	1,5
1092	1476	MARC1-1329	24,9	1,8	26,6	2,3
1093	1477	MARC1-1330	23,4	1,7	23,5	1,8
1094	1478	MARC1-1332	33,9	5,1	32,9	5,5
1095	1479	MARC1-1333	48,9	6,1	50,8	6,9
1096	1480	MARC1-1334	34,7	7,0	31,1	6,8
1097	1481	MARC1-1335	16,8	1,5	19,2	2,4
1098	1482	MARC1-1620	18,9	2,7	18,1	3,0
1099	1483	MARC1-1622	22,1	1,5	21,2	1,5
1100	1484	MARC1-1660	29,6	6,1	23,2	4,1
1101	1485	MARC1-1663	39,1	3,9	33,8	5,5
1102	1486	MARC1-1664	26,5	3,4	23,2	3,3
1103	1487	MARC1-1812	30,7	2,6	26,3	2,9
1104	1488	MARC1-1816	41,2	10,1	27,3	7,3
1105	1489	MARC1-1868	21,0	4,7	27,9	5,8
1106	1490	MARC1-1869	25,7	3,6	28,5	5,6
1107	1491	MARC1-1876	20,4	1,9	15,6	1,9
1108	1492	MARC1-1877	33,1	1,6	20,1	3,9
1109	1493	MARC1-1878	24,1	1,3	17,3	2,1
1110	1494	MARC1-1879	27,4	4,3	18,8	3,3
1111	1495	MARC1-1882	29,8	3,3	17,4	3,2
1112	1496	MARC1-1883	34,8	6,8	13,0	3,3
1113	1497	MARC1-1884	22,6	2,0	20,6	4,7
1114	1498	MARC1-1885	20,2	1,9	13,8	2,0
1115	1499	MARC1-1886	28,6	3,2	25,6	4,0
1116	1500	MARC1-1935	25,6	1,8	23,2	1,4
1117	1501	MARC1-1936	38,8	3,3	17,0	2,8
1118	1502	MARC1-1937	25,4	3,0	15,9	4,2
1119	1503	MARC1-1939	60,6	6,1	25,1	4,1
1120	1504	MARC1-1941	36,9	7,7	27,4	9,8
1121	1505	MARC1-1953	22,0	2,9	35,2	10,0
1122	1506	MARC1-1955	20,3	1,6	24,9	2,4

1123	1507	MARC1-1981	24,8	1,4	24,5	2,3
1124	1508	MARC1-1983	26,7	2,2	19,2	6,6
1125	1509	MARC1-1985	41,5	2,2	16,4	2,5
1126	1510	MARC1-1986	22,6	1,8	15,0	2,8
1127	1511	MARC1-1988	35,6	4,6	63,9	24,7
1128	1512	MARC1-1989	39,6	4,4	26,2	4,3
1129	1513	MARC1-1990	25,8	1,9	18,8	2,2
1130	1514	MARC1-1995	27,8	1,2	22,9	2,5
1131	1515	MARC1-1996	36,0	2,3	19,7	2,0
1132	1516	MARC1-1998	108,0	16,4	51,0	8,5
1133	1517	MARC1-1999	57,4	4,9	74,3	12,0
1134	1518	MARC1-2000	34,4	2,3	17,8	3,5
1135	1519	MARC1-2001	53,6	7,9	17,9	3,0
1136	1520	MARC1-2002	68,0	17,7	11,3	3,4
1137	1521	MARC1-2005	27,4	5,7	34,1	12,2
1138	1522	MARC1-2006	25,2	1,8	23,8	2,6
1139	1523	MARC1-2010	63,5	7,7	33,0	4,5
1140	1524	MARC1-2011	21,8	2,0	22,0	4,9
1141	1525	MARC1-2012	19,1	1,2	9,9	1,0
1142	1526	MARC1-2013	34,8	5,6	10,7	2,1
1143	1527	MARC1-2015	93,3	24,0	23,5	6,8
1144	1528	MARC1-2016	57,0	11,1	12,6	2,9
1145	1529	MARC1-2017	24,8	1,2	25,3	2,0
1146	1530	MARC1-2018	34,4	4,1	29,9	5,6
1147	1531	MARC1-2019	25,5	2,6	22,4	2,5
1148	1532	MARC1-2020	25,7	2,6	27,9	7,9
1149	1533	MARC1-2022	18,5	1,5	18,4	2,6
1150	1534	MARC1-2023	34,1	2,4	14,6	1,2
1151	1535	MARC1-2025	137,2	22,1	24,1	4,8
1152	1536	MARC1-2027	158,4	33,6	39,5	9,7

Пример 3. Ингибирование олигонуклеотидами для RNAi MARC1 *in vivo*

Скрининговый анализ *in vitro* в примере 2 валидировал способность олигонуклеотидов, нацеливающихся на MARC1, осуществлять нокдаун мРНК-мишени. Для подтверждения способности олигонуклеотидов для RNAi осуществлять

нокадаун *MARC1 in vivo* использовали мышиную модель с HDI. Подгруппу DsiRNA, идентифицированных в **примере 2**, использовали для получения соответствующих двухнитевых олигонуклеотидов для RNAi, содержащих GalNAc-конъюгированную тетрапетлевую структуру с одонитевым разрывом (называемую в данном документе «GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами для *MARC1*» или «олигонуклеотидами GalNAc-*MARC1*»), содержащую 36-мерную сопровождающую нить и 22-мерную направляющую нить (**таблица 4**). Кроме того, нуклеотидные последовательности, содержащие сопровождающую нить и направляющую нить, характеризуются отличающимся паттерном модифицированных нуклеотидов и фосфотиоатных связей (смысловые нити под SEQ ID NO: 1609—1642; антисмысловые под SEQ ID NO: 1645—1678). Каждый из трех нуклеотидов, составляющих тетрапетлю, конъюгировали с GalNAc-фрагментом (№ CAS 14131-60-3). Паттерн модификаций каждой нити проиллюстрирован ниже.

Смысловая нить: 5'-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX[-mX]₁₆-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3',
гибридизированная с

антисмысловой нитью: 5'-[Me-фосфонат-4O-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3'.

Или представлен в следующем виде:

Смысловая нить: [mXs][mX][mX][mX][mX][mX][mX][fX][fX][fX][fX]
[mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX] [ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mX][mX][mX][mX][mX][mX],
гибридизированная с

антисмысловой нитью: [Me-фосфонат-4O-mXs][fXs][fXs][fX][fX][mX]
[fX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][mX] [mX][mXs][mXs][mX]

(Код модификаций: **таблица 3**).

Символ	Модификация/связь
Код 1	
mX	2'-О-метил-модифицированный нуклеотид
fX	2'-Фтор-модифицированный нуклеотид
-S-	Фосфотиоатная связь
-	Фосфодиэфирная связь
[Me-фосфонат-4O-mX]	5'-Метоксифосфонат-4'-окси-модифицированный нуклеотид

ademA-GalNAc	GalNAc, присоединенный к адениновому нуклеотиду
Код 2	
[mXs]	2'-О-метил-модифицированный нуклеотид с фосфотиоатной связью с соседним нуклеотидом
[fXs]	2'-Фтор-модифицированный нуклеотид с фосфотиоатной связью с соседним нуклеотидом
[mX]	2'-О-метил-модифицированный нуклеотид с фосфодиэфирными связями с соседними нуклеотидами
[fX]	2'-Фтор-модифицированный нуклеотид с фосфодиэфирными связями с соседними нуклеотидами

Олигонуклеотиды в **таблице 4** оценивали у мышей, сконструированных для транзientной экспрессии мРНК *MARC1* человека в гепатоцитах печени мыши. Вкратце, самкам мышей CD-1 в возрасте 6—8 недель ($n = 4—5$) подкожно вводили указанные GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды для *MARC1* в дозе 2 мг/кг, составленные в PBS. Контрольной группе мышей ($n = 5$) вводили только PBS. Через три дня (72 часа) мышам осуществляли HDI ДНК-плазмиды, кодирующей полноразмерный ген *MARC1* человека (SEQ ID NO: 1682) (25 мкг) под контролем убиквитарной промоторной последовательности цитомегаловируса (CMV). Через один день после введения ДНК-плазмиды собирали образцы печени мышей после HDI. Общую РНК, полученную из этих мышей после HDI, подвергали анализу методом qRT-PCR для определения уровней мРНК *MARC1*, как описано в **примере 2**. Уровни мРНК измеряли для мРНК человека. Значения нормализовали относительно эффективности трансфекции с использованием гена NeoR, включенного в ДНК-плазмиду.

Таблица 4. GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды для RNAi *MARC1* для скрининга HDI

	Немодифицированная смысловая нить (SEQ ID NO)	Немодифицированная антисмысловая нить (SEQ ID NO)	Модифицированная смысловая нить (SEQ ID NO)	Модифицированная антисмысловая нить (SEQ ID NO)
MARC1-0324	1537	1573	1609	1645
MARC1-0326	1538	1574	1610	1646
MARC1-0327	1539	1575	1611	1647

MARC1-0330	1540	1576	1612	1648
MARC1-0331	1541	1577	1613	1649
MARC1-0735	1542	1578	1614	1650
MARC1-0736	1543	1579	1615	1651
MARC1-0788	1544	1580	1616	1652
MARC1-0863	1545	1581	1617	1653
MARC1-1179	1546	1582	1618	1654
MARC1-2012	1547	1583	1619	1655
MARC1-2013	1548	1584	1620	1656
MARC1-0661	1549	1585	1621	1657
MARC1-1869	1550	1586	1622	1658
MARC1-1876	1551	1587	1623	1659
MARC1-1886	1552	1588	1624	1660
MARC1-2016	1553	1589	1625	1661
MARC1-0413	1554	1590	1626	1662
MARC1-0416	1555	1591	1627	1663
MARC1-0622	1556	1592	1628	1664
MARC1-0638	1557	1593	1629	1665
MARC1-0657	1558	1594	1630	1666
MARC1-0660	1559	1595	1631	1667
MARC1-0965	1560	1596	1632	1668
MARC1-0966	1561	1597	1633	1669
MARC1-0967	1562	1598	1634	1670
MARC1-0969	1563	1599	1635	1671
MARC1-1177	1564	1600	1636	1672
MARC1-1884	1565	1601	1637	1673
MARC1-1885	1566	1602	1638	1674
MARC1-1955	1567	1603	1639	1675
MARC1-1983	1568	1604	1640	1676
MARC1-1986	1569	1605	1641	1677
MARC1-2011	1570	1606	1642	1678

Результаты на **фиг. 2** демонстрируют, что GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды для *MARC1*, разработанные для нацеливания на мРНК *MARC1* человека, ингибировали экспрессию мРНК *MARC1* человека у мышей после HDI, как

определено по снижению количества экспрессии мРНК *MARC1* человека в образцах печени мышей после HDI, обработанных GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами для *MARC1*, по сравнению с контрольными мышами после HDI, обработанными с помощью только PBS.

Подгруппу GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов *MARC1*, тестируемых на **фиг. 2**, дополнительно валидировали в повторных анализах, как показано на **фиг. 3**, с использованием олигонуклеотидов, выбранных из **таблицы 4**. Анализы подтверждали эффективность нокдауна у каждого GalNAc-конъюгированного олигонуклеотида для *MARC1*, и четыре олигонуклеотида отбирали для дополнительного анализа.

В частности, исследования введения доз осуществлялись с использованием четырех GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов для *MARC1* (MARC1-0736, MARC1-965, MARC1-1983 и MARC1-2016). Мышам осуществляли HDI, как описано выше, и их обрабатывали с помощью 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг или 1 мг/кг олигонуклеотида. Через один день собирали образцы печени и измеряли экспрессию *MARC1* для определения эффективной дозы (**фиг. 4**). Все GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды для *MARC1* были способны снижать экспрессию *MARC1* в дозе 1 мг/кг. В целом, исследования HDI позволили идентифицировать несколько потенциальных GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов *MARC1* для ингибирования экспрессии *MARC1* в печени.

Пример 4. Ингибирование олигонуклеотидами для RNAi *MARC1* в модели заболевания DIO-NASH

Для исследования терапевтического эффекта GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов для *MARC1* в отношении заболеваний печени, таких как NAFLD и NASH, использовали модель алиментарного ожирения (DIO)-NASH (Kristiansen, M., *et al.* 2016. *WJH.* 8(16): 673-684). Модель демонстрирует гистопатологические характеристики и клинические конечные точки, сходные с NASH, и инициируется посредством рациона с высоким содержанием жиров, фруктозы и холестерина. В этой мышинной модели NASH тестировали два специфичных для мышей суррогатных GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов для *MARC1* с различными уровнями нокдауна (**таблица 5B**). Мышей кормили рационом в виде нежирного корма (11% жиров, 24% белков и 65% углеводов; Altromin 1324, Brogaarden, Дания) или рационом для NASH, состоящим из 40% жиров, 22% фруктозы и 2% холестерина (D09100310, Research Diets), в течение 36 недель (DIO-NASH). Перед обработкой олигонуклеотидами и агонистом рецептора GLP-1 мышей

рандомизировали в группы обработки с контрольным кормом, контрольным PBS, GLP-1 «22», MARC1-1113 (SEQ ID NO: 1643 и 1679) и MARC1-1575 (SEQ ID NO: 1644 и 1680) на основании их статуса фиброза, определяемого по уровням Col1a1, *т. е.* коллагена (данные не показаны). В неделю 36 начинали еженедельное

5 одновременное подкожное введение доз, и мышей обрабатывали с помощью 3 мг/кг MARC1-1113, 3 мг/кг MARC1-1575, 10 нмоль/кг GLP-1 «22» или контрольного PBS («среды-носителя для DIO-NASH») в течение 8 недель. Агонист рецептора GLP-1 (GLP-1 «22») представляет собой агонист рецептора GLP-1 длительного действия и используется в этих исследованиях в качестве эталона. Инъекции делали в дни 0, 7,

10 14, 21, 28, 35, 42 и 49 после начала исследования (*т. е.* в неделю 36 на рациионе для DIO-NASH или рациионе в виде нежирного корма). У мышей, обработанных контрольной средой-носителем для DIO-NASH, MARC1-1113 и MARC1-1575, их относительный вес тела увеличивался с аналогичной скоростью на протяжении всего исследования (таблица 5А). Как и ожидалось, в случае нежирного корма

15 демонстрировалась более медленная скорость набора веса тела, тогда как в случае контролей GLP-1 «22» демонстрировалось снижение веса тела, определенного относительно начала исследования.

В таблице 5А представлен вес тела мышей на протяжении всего периода обработки GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами для *MARC1*, нацеливающимися на *MARC1* мыши, или агонистом рецептора GLP-1 длительного действия (GLP-1 «22»), используемым в качестве положительного контроля регрессии заболевания в модели алиментарного ожирения (DIO)–NASH. Значения веса указаны относительно начального веса. Мышей кормили рациионом для DIO-NASH (рациионом AMLN) или рациионом в виде нежирного корма.

20

Вес тела (%)										
День исследования	Нежирный корм		Среда-носитель для DIO-NASH		MARC1-1113		MARC1-1575		GLP-1 «22»	
	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM
-4	101,02	0,48	99,86	0,56	99,13	0,33	100,18	0,39	99,91	0,50
-3	100,79	0,53	99,95	0,50	98,73	0,28	100,20	0,37	99,39	0,49
-2	100,75	0,38	99,74	0,41	98,96	0,37	99,75	0,32	99,16	0,45
-1	100,52	0,31	99,74	0,25	99,10	0,25	99,74	0,31	99,33	0,33
0	100,00	0,00	100,00	0,00	100,00	0,00	100,00	0,00	100,00	0,00
1	99,46	0,50	100,13	0,30	99,28	0,24	99,72	0,33	98,23	0,35

2	99,66	0,34	100,10	0,30	99,42	0,25	99,72	0,47	96,88	0,39
3	99,77	0,44	100,81	0,37	99,61	0,28	100,59	0,37	95,46	0,47
4	100,11	0,41	101,09	0,42	100,34	0,25	101,18	0,47	92,30	0,64
5	100,38	0,61	100,99	0,40	100,04	0,39	100,80	0,52	89,71	0,69
6	100,87	0,58	101,24	0,48	99,92	0,49	101,04	0,56	86,62	0,84
7	101,37	0,55	101,86	0,56	100,52	0,54	101,65	0,56	86,13	1,09
8	101,31	0,55	101,82	0,55	101,14	0,40	102,28	0,56	84,75	1,50
9	101,10	0,70	102,34	0,71	101,90	0,51	102,28	0,63	83,78	1,76
10	101,60	0,73	102,75	0,61	102,57	0,56	103,09	0,63	84,31	1,65
11	101,63	0,88	102,88	0,68	102,74	0,57	103,45	0,76	84,25	1,54
12	101,50	0,82	102,71	0,67	102,47	0,51	103,01	0,81	83,92	1,51
13	101,30	0,79	102,66	0,61	102,45	0,66	101,92	0,60	83,88	1,27
14	101,38	0,69	103,13	0,68	102,37	0,54	104,19	0,85	83,46	1,35
15	100,75	0,79	102,89	0,64	102,52	0,72	103,85	0,83	83,39	1,37
16	101,63	1,18	102,47	0,67	102,34	0,70	103,58	0,86	83,39	1,26
17	102,92	0,88	103,49	0,65	102,98	0,66	104,44	0,85	82,71	1,31
18	103,67	1,08	103,61	0,66	102,97	0,76	104,75	0,85	82,51	1,41
19	103,62	0,94	103,69	0,64	103,10	0,68	104,75	0,88	82,12	1,45
20	102,89	0,73	103,65	0,63	103,29	0,82	105,00	0,89	81,96	1,20
21	102,36	0,95	103,73	0,73	103,76	0,86	105,52	0,89	82,52	1,02
22	101,94	0,96	104,69	0,56	103,86	0,82	105,45	0,79	82,74	1,03
23	102,50	0,93	104,39	0,58	103,61	0,80	105,32	0,71	83,14	1,02
24	103,73	1,07	104,71	0,85	104,19	0,73	106,05	0,82	82,30	1,05
25	102,48	0,75	103,46	0,72	103,92	0,73	106,28	0,69	82,66	1,02
26	101,93	0,95	103,08	0,79	103,56	0,76	105,30	0,74	82,37	0,98
27	102,19	0,80	102,52	0,79	102,83	0,62	104,33	0,87	81,69	0,94
28	101,51	0,74	103,28	0,77	102,98	0,66	104,89	0,90	82,04	0,86
29	101,95	0,76	103,24	0,75	103,38	0,82	104,34	0,96	82,26	0,94
30	102,50	0,75	103,89	0,78	104,13	0,81	105,52	0,96	82,09	0,93
31	102,80	0,65	103,38	0,73	103,80	0,90	105,25	0,84	81,99	0,96
32	102,83	0,59	104,30	0,84	104,40	0,77	105,67	0,88	82,49	0,89
33	102,03	0,80	104,44	0,94	104,52	0,71	105,65	0,97	82,35	0,85
34	102,69	0,89	104,26	0,91	104,13	0,76	105,25	1,02	81,87	0,83
35	102,08	0,93	104,79	0,92	104,93	0,75	105,20	0,82	82,25	0,87
36	102,37	0,75	105,56	0,96	106,31	0,73	107,05	0,78	83,11	0,85

37	102,12	1,02	105,43	0,91	106,24	0,84	106,24	0,91	81,99	0,86
38	101,59	0,67	105,11	0,96	106,36	0,80	106,94	0,78	82,54	0,92
39	102,70	0,68	105,38	0,94	106,37	0,81	107,12	0,90	82,73	1,06
40	101,56	0,87	105,64	1,09	106,83	0,88	107,44	0,79	82,70	1,05
41	101,72	0,78	105,93	1,17	106,36	0,96	107,19	0,75	82,86	0,89
42	101,61	1,01	106,56	1,14	106,20	0,95	106,85	0,84	82,14	0,97
43	101,40	1,05	107,48	1,12	107,12	0,90	108,24	0,87	82,88	0,93
44	102,44	0,89	107,39	1,11	106,59	0,81	107,73	0,88	82,56	1,01
45	102,32	0,90	106,94	1,07	106,76	0,86	107,73	1,04	82,44	1,16
46	101,98	1,22	106,96	1,26	107,00	0,91	107,79	0,99	82,91	1,14
47	102,43	1,09	107,36	1,33	107,18	0,98	108,15	0,98	82,76	1,12
48	102,28	0,77	107,51	1,32	107,36	0,88	108,50	1,07	83,12	1,18
49	103,32	1,02	107,94	1,14	107,82	0,94	108,40	1,09	82,35	1,05
50	102,74	0,95	108,53	1,14	108,70	0,74	107,63	1,09	82,91	1,09
51	103,84	1,11	108,51	1,39	108,46	0,92	108,05	0,96	83,41	1,01
52	103,49	1,27	108,86	1,28	109,03	0,79	108,28	0,88	83,14	1,03
53	102,83	0,89	109,09	1,30	109,06	0,72	108,15	1,06	83,33	1,10
54	101,77	1,30	108,67	1,32	108,76	0,77	108,41	1,11	82,31	1,24
55	102,81	0,95	109,63	1,23	109,77	0,70	109,05	1,19	83,46	1,26
56	103,33	0,95	109,84	1,31	110,04	0,83	109,29	1,04	83,57	1,23

После недели 8 введения доз собирали плазму крови и анализировали в отношении аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), триглицеридов (TG) и общего холестерина (TC). Модель работала, как и ожидалось, согласно измерениям с помощью контроля GLP-1 «22», снижающего уровни ALT, AST и TC. Обработка мышей с DIO-NASH GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами для *MARC1* не приводила к изменению уровня ALT, AST, TG или TC в плазме крови по сравнению с мышами с DIO-NASH, обработанными с помощью PBS (данные не показаны). Ткань печени собирали в неделю 8, взвешивали и обрабатывали для анализа. Как и ожидалось, вес печени был ниже как у мышей, получавших нежирный корм, так и у мышей с DIO-NASH, обработанных с помощью GLP-1 «22», по окончании исследования по сравнению с группой среды-носителя для NASH. Однако не наблюдалось каких-либо различий в весе печени у мышей с DIO-NASH, обработанных контрольной средой-носителем или GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами для *MARC1* (данные не

показаны). В печени уровни TG были снижены у мышей, обработанных с помощью как MARC1-1113, так и MARC1-1575, по сравнению с контрольной средой-носителем для DIO-NASH (фиг. 5 и 6). Кроме того, измеряли активность NAFLD. Балл активности NAFLD использовали для измерения изменений характеристик заболевания одновременно с обработкой при NAFLD и измеряли путем окрашивания образцов печени и использования клинических критериев, изложенных в Kleiner et al. (Kleiner et al. 2005. *Hepatology*. 41: 1313-1321), для определения балла. Олигонуклеотид MARC1-1113 продемонстрировал улучшенный балл NAFLD в модели DIO-NASH (фиг. 7). Аналогичным образом, обработка с помощью олигонуклеотида MARC1-1113 приводила к ослаблению стеатоза (рассчитанного в виде процентной доли гепатоцитов с липидными каплями) у животных (фиг. 8), однако при этом не наблюдалось снижения баллонной дистрофии клеток печени или лобулярного воспаления (данные не показаны), как определено посредством гистопатологического анализа, описанного у Kleiner et al. Сниженная доля стеатоза (т. е. измеренная доля площади, пораженная стеатозом, в гистологическом образце) и гепатоциты с каплями в печени наблюдаются у мышей, обработанных с помощью MARC1-1113, как определено посредством количественной оценки гистопатологического анализа с применением способов, описанных у Kleiner et al. (фиг. 9А и 9В). Воспаление и фиброз, по-видимому, не изменяются при обработке, поскольку не наблюдалось различий в количестве воспалительных клеток, очагов воспаления, CD45, CD11b, степени фиброза, перипортального фиброза, синусоидального фиброза или уровне Col1a среди групп обработки (данные не показаны). Однако уровень маркера активации звездчатых клеток α -SMA, являющегося ранним индикатором фиброза печени, снижался при обработке с помощью MARC1-1113, что демонстрирует то, что хотя снижение степени общего фиброза не наблюдалось, обработка с помощью MARC1-1113 приводила к ослаблению развития фиброза (фиг. 10). Наконец, qPCR осуществляли в отношении панели генов, связанных с экспрессией MARC1, стеатозом, метаболизмом холестерина, фиброзом, фосфатидилхолином и потенциальными биомаркерами (таблица 5В). Сниженная экспрессия наблюдалась для нескольких генов, имеющих отношение к стеатозу: *Fasn*, *AcacA*, *AcacB* и *ApoB*, после обработки с помощью MARC1-1113. Более того, после обработки с помощью MARC1-1113 также наблюдалось снижение экспрессии нескольких ранних регуляторов фиброза и потенциальных генов-биомаркеров, включая *Col1a1*, *Tgfb*, *Timp1*, *Mmp9*, *Mmp2* и *Fabp1*. Эти результаты демонстрируют, что ингибирование MARC1 приводит к снижению экспрессии генов, которые регулируют развитие стеатоза и фиброза.

В заключение, исследование DIO-NASH демонстрирует терапевтический эффект ингибирования MARC1 в печени с использованием GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов для *MARC1*.

Таблица 5В. Сводная информация об экспрессии генов у мышей с DIO-NASH, обработанных с помощью MARC1

		Средний % оставшейся мРНК (относительно среды-носителя для DIO-NASH)				
	Ген	Нежирный корм	Среда-носитель для DIO-NASH	MARC1-1113	MARC1-1575	GLP-1 «22»
Гены, связанные с мишенями	<i>Marc1</i>	140,38	100,00	10,61	30,60	114,18
	<i>Marc2</i>	131,34	100,00	86,09	114,58	117,14
	<i>Nr1h3</i>	108,41	100,00	92,01	118,46	111,44
	<i>Nr1h2</i>	108,56	100,00	94,98	124,83	114,30
	<i>Fmo3</i>	311,16	100,00	119,93	172,15	251,50
	<i>Dgat2</i>	145,27	100,00	92,25	127,87	120,47
Гены, связанные со стеатозом	<i>Fasn</i>	172,84	100,00	67,93	132,57	173,23
	<i>Cidec</i>	3,45	100,00	92,15	138,33	65,26
	<i>Acc1</i> (<i>AcacA</i>)	107,88	100,00	92,85	138,20	117,28
	<i>Acc2</i> (<i>AcacB</i>)	158,79	100,00	59,13	102,16	144,66
	<i>Sdc1</i>	115,80	100,00	99,88	119,66	118,81
	<i>ApoB</i>	88,84	100,00	78,57	97,86	97,60
Гены, связанные с метаболизмом холестерина	<i>Abca1</i>	83,94	100,00	99,39	130,12	110,81
	<i>Abcg5</i>	28,58	100,00	90,89	96,52	95,70
	<i>Hmgcr</i>	562,47	100,00	84,95	146,22	157,49
Гипотетически связанный с фосфатидилхолином	<i>Pemt</i>	160,40	100,00	86,47	115,15	115,73
Гены, являющиеся ранними регуляторами фиброза	<i>Col1a1</i>	9,02	100,00	57,83	142,74	58,97
	<i>Tgfb1</i>	59,54	100,00	84,72	120,06	85,16
	<i>Timp1</i>	3,02	100,00	49,32	136,88	48,32
	<i>Mmp9</i>	104,95	100,00	68,95	99,70	99,41

	<i>Mmp2</i>	20,57	100,00	81,04	174,74	124,65
Гены-биомаркеры	<i>p1a2g12b</i>	120,28	100,00	92,93	124,68	102,55
	<i>Cpm</i>	136,88	100,00	122,37	140,68	125,86
	<i>Fabp1</i>	128,78	100,00	82,50	176,75	216,97
	<i>Smpd1</i>	107,65	100,00	95,05	121,59	115,48
	<i>Cyp7a1</i>	75,08	100,00	126,34	120,64	121,09

Пример 5. Ингибирование олигонуклеотидами для RNAi экспрессии MARC1 и исследования у NHP

Эффективные GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды для *MARC1*, идентифицированные в исследованиях на мышах после HDI, анализировали в отношении эффективности нацеливания у NHP. В частности, GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды для *MARC1*, перечисленные в **таблице 6**, оценивали у яванских макаков, ранее участвовавших в исследованиях (*Macaca fascicularis*). В этом исследовании обезьян разделяли на группы таким образом, чтобы их средние значения веса тела (приблизительно 2,5 кг) были сопоставимы между контрольной и экспериментальной группами. В каждой когорте все содержащиеся в ней субъекты были мужского пола. GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды для *MARC1* вводили подкожно в дозе 1 мг/кг либо 4 мг/кг в дни исследования 0, 28, 54 и 86. Как изображено на схеме исследования на **фиг. 11**, образцы крови собирали за две недели до введения дозы (день -14), в дату введения дозы (день 1) и в дни 15, 29, 57 и 113 после введения дозы. Образцы печени, полученные методом пункционной толстоигольной биопсии под ультразвуковым контролем, собирали в дни исследования -13, 27, 55 и 111. В каждый момент времени общую РНК, полученную из биопсийных образцов печени, подвергали анализу методом qRT-PCR для измерения уровня мРНК *MARC1* у обезьян, обработанных олигонуклеотидами, по сравнению с обезьянами, обработанными сопоставимым объемом PBS. Для нормализации данных измерения проводили относительно эталонного гена *PPIB*. Следующие анализы с SYBR, приобретенные у IDT, применяли для оценивания экспрессии гена *MARC1*: прямой – SEQ ID NO: 1690, обратный – SEQ ID NO: 1691. Следующий зонд TaqMan для qPCR, приобретенный у ThermoFisher Scientific, использовали для оценивания экспрессии гена *PPIB*: Rh02802984_m1. Обработка NHP GalNAc-конъюгированными олигонуклеотидами для *MARC1*, перечисленными в **таблице 6**, приводила к ингибированию экспрессии *MARC1* в печени, как определено по снижению количества мРНК *MARC1* в образцах печени от NHP, обработанных

олигонуклеотидами, по сравнению с NHP, обработанными с помощью PBS (таблица 7).

Таблица 6. GalNAs-конъюгированные олигонуклеотиды для MARC1 в однократной дозе для исследования у NHP

Название	Смысловая нить (SEQ ID NO)	Антисмысловая нить (SEQ ID NO)
MARC1-0736	1615	1651
MARC1-0965	1632	1668
MARC1-1983	1640	1676
MARC1-2016	1625	1661

5

В таблице 7 представлено процентное количество (%) мРНК MARC1 NHP, оставшейся после обработки GalNAs-конъюгированными олигонуклеотидами для MARC1. NHP обрабатывали четырьмя дозами указанных олигонуклеотидов при 1 мг/кг или 4 мг/кг в соответствии со схемой введения доз, показанной на фиг. 11.

10 Процентное количество (%) мРНК, оставшейся в печени, определяли в образцах печени, собранных в указанные дни (0, 28, 56 и 112). Не наблюдалось какое-либо различие в весе между группами обработки.

Таблица 7. мРНК MARC1 в образцах печени от NHP, обработанных олигонуклеотидами

15

Процентное количество (%) мРНК MARC1 (нормализованное по уровню до введения дозы и PBS в соответствующее время)					
		День исследования			
		0	28	56	112
PBS	Среднее значение	100	100,0	100,0	100,0
	SEM	0	17,7	17,2	16,2
1 мг/кг MARC1-0736	Среднее значение	100	74,6	34,8	48,6
	SEM	0	17,0	6,4	5,9
4 мг/кг MARC1-0736	Среднее значение	100	38,1	18,3	35,3
	SEM	0	6,9	6,2	8,6
1 мг/кг	Среднее	100	80,5	32,2	41,1

MARC1-0965	значение				
	SEM	0	15,0	12,1	14,2
4 мг/кг MARC1-0965	Среднее значение	100	57,7	23,3	39,5
	SEM	0	9,4	4,6	6,7
1 мг/кг MARC1-1983	Среднее значение	100	81,0	70,6	93,6
	SEM	0	12,6	11,0	8,4
4 мг/кг MARC1-1983	Среднее значение	100	49,8	34,5	68,8
	SEM	0	6,2	6,3	8,7
1 мг/кг MARC1-2016	Среднее значение	100	83,9	71,9	120,3
	SEM	0	9,4	17,4	23,5
4 мг/кг MARC1-2016	Среднее значение	100	62,0	56,1	71,1
	SEM	0	14,7	15,4	16,8

Экспрессию генов, связанных с метаболизмом фосфатидилхолина (*DGAT1*, *DGAT2*, *MTTP*, *APOB*, *CHKA*, *CHKB*, *PCYT1A*, *CEPT1*, *PEMT*, *PCYT2*, *ETNK*, *FMO3*, *ACC2*, *FASN* и *FABP*), измеряли в дни 27, 55 и 111, и при этом не выявили каких-либо изменений между NHP, обработанными с помощью PBS и с помощью GalNAc-конъюгированного олигонуклеотида для *MARC1* (данные не показаны). Циркулирующие липиды измеряли в дни 14, 29, 57 и 113, и при этом не наблюдалось какое-либо различие в уровнях TG, холестерина, LDLc, HDLc или ApoB100 между NHP, обработанными с помощью PBS и с помощью GalNAc-конъюгированного олигонуклеотида для *MARC1* (данные не показаны). Аналогично, не наблюдалось какое-либо различие в уровнях ферментов печени, в том числе аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), щелочной фосфатазы (ALP) или гамма-глутамилтрансферазы (GGT) (данные не показаны).

В совокупности эти результаты демонстрируют, что GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды для *MARC1*, разработанные для нацеливания на мРНК *MARC1* человека, ингибируют экспрессию *MARC1 in vivo* в печени (как определено по снижению количества мРНК *MARC1* в печени).

Пример 6. Эффект снижения уровня мРНК *MARC1* в отношении накопления липидов *in vitro*

Эффект в отношении накопления липидов посредством снижения уровня мРНК *MARC1* оценивали *in vitro* с использованием первичных гепатоцитов человека (PHH).

Вкратце, PHH, экспрессирующие эндогенный ген *MARC1* человека, культивировали в течение 27 дней с использованием поддерживающих сред для длительного хранения (Xiang et al, Science 364, 399-402, 2019). В 25 отдельных экспериментах использовались в общей сложности 7 доноров PHH.

В день 7 PHH трансфицировали с помощью 30 нМ siRNA для *MARC1* человека Dharmacon ON-TARGETplus (L-019358-02-0010) или ненацеливающейся siRNA (D-001810-10-20). В день 24 клетки обрабатывали с помощью 0 или 800 мкМ смеси свободных жирных кислот (FFA), конъюгированных с BSA, состоящей из олеиновой кислоты, линолевой кислоты, альфа-линолевой кислоты и пальмитиновой кислоты. В день 27 клетки собирали для получения мРНК или фиксировали 4% формальдегидом.

Уровни экспрессии *MARC1* (анализы экспрессии генов TaqMan™ № 4331182, Hs00224227_m1) и гена «домашнего хозяйства» *TBP* (Hs00427620_m1) определяли посредством qRT-PCR. siRNA для *MARC1* снижала количество мРНК *MARC1*, и среднее количество оставшейся мРНК *MARC1* составляло 18% и 14% после обработки с помощью 0 и 800 мкМ FFA соответственно по сравнению с ненацеливающейся siRNA (таблица 8).

Фиксированные клетки окрашивали с использованием красителя нильского красного для количественной оценки накопления липидов (Diaz et al, Micron 39, 819-824, 2008). Коэффициент интенсивности нильского красного рассчитывали в виде флуоресценции нейтральных липидов (540-15 нм/600-20 нм), деленной на флуоресценцию фосфолипидов (540-15 нм/640-20 нм). Для нормализации данных в разных экспериментах значения для ненацеливающейся siRNA устанавливали равными 0% для обработки с помощью 0 мкМ FFA и 100% для обработки с помощью 800 мкМ FFA с использованием следующего уравнения: % накопления липидов = $\left(\frac{\text{коэффициент интенсивности нильского красного}_{\text{ненацеливающаяся, 0 мкМ FFA}}}{\text{коэффициент интенсивности нильского красного}_{\text{ненацеливающаяся, 800 мкМ FFA}}} - \text{коэффициент интенсивности нильского красного}_{\text{ненацеливающаяся, 0 мкМ FFA}} \right) \times 100$.

В таблице 8 показаны накопление липидов и % оставшейся РНК *MARC1* у 7 доноров PHH в 25 независимых экспериментах после трансфекции с помощью siRNA для *MARC1* и обработки с помощью 0 либо 800 мкМ FFA. Значения для ненацеливающегося контроля при 0 мкМ устанавливали равными 0%, а при 800 мкМ

устанавливали равными 100%. Двухфакторный анализ ANOVA продемонстрировал значимые главные эффекты жиров и siRNA. $**p < 0,01$ по сравнению с ненацеливающейся siRNA при обработке жирами согласно критерию множественных сравнений Шидака. N/a = невозможно получить значения вследствие неудачного выделения РНК.

siRNA для *MARC1* значимо ($p < 0,01$) снижала накопление липидов на 27% и 35% при 0 и 800 мкМ FFA соответственно по сравнению с ненацеливающейся siRNA (таблица 8). Было сделано заключение, что нокдаун *MARC1* приводит к значительному снижению как базального, так и индуцированного FFA накопления липидов в культивируемых РНН.

Таблица 8. Эффекты siRNA для *MARC1* в отношении накопления липидов и мРНК в РНН

Донор	Эксперимент	<i>MARC1</i>			
		0 мкМ FFA		800 мкМ FFA	
		% накопления липидов	% оставшейся (РНК)	% накопления липидов	% оставшейся (РНК)
Донор А	1	-19	8	29	4
Донор А	2	-3	5	53	5
Донор В	1	-21	n/a	68	n/a
Донор С	1	19	17	125	17
Донор С	2	-140	7	-39	6
Донор С	3	-65	9	34	8
Донор С	4	-125	7	36	4
Донор С	5	-53	11	77	9
Донор С	6	-24	88	68	17
Донор D	1	2	6	98	5
Донор D	2	-16	14	86	14
Донор Е	1	-13	9	41	10
Донор Е	2	-17	28	45	4
Донор Е	3	-72	9	21	8
Донор Е	4	-26	10	56	8
Донор Е	5	-3	8	53	10
Донор Е	6	-36	8	25	7

Донор F	1	-2	12	107	13
Донор F	2	-81	33	-25	31
Донор F	3	10	17	152	15
Донор F	4	4	28	110	29
Донор F	5	1	29	121	55
Донор F	6	-2	27	102	25
Донор G	1	-11	17	92	16
Донор G	2	11	23	99	17
Среднее значение		-27**	18	65**	14

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Название	Нить	Последовательность	SEQ ID NO
MTARC1-231	19-мерная смысловая нить	GCGCAGCUCUGGAUCUACC	1
MTARC1-233	19-мерная смысловая нить	GCAGCUCUGGAUCUACCCU	2
MTARC1-234	19-мерная смысловая нить	CAGCUCUGGAUCUACCCUG	3
MTARC1-235	19-мерная смысловая нить	AGCUCUGGAUCUACCCUGU	4
MTARC1-236	19-мерная смысловая нить	GCUCUGGAUCUACCCUGUG	5
MTARC1-237	19-мерная смысловая нить	CUCUGGAUCUACCCUGUGA	6
MTARC1-238	19-мерная смысловая нить	UCUGGAUCUACCCUGUGAA	7
MTARC1-239	19-мерная смысловая нить	CUGGAUCUACCCUGUGAAA	8
MTARC1-240	19-мерная смысловая нить	UGGAUCUACCCUGUGAAAU	9
MTARC1-241	19-мерная смысловая нить	GGAUCUACCCUGUGAAAUCC	10
MTARC1-242	19-мерная смысловая нить	GAUCUACCCUGUGAAAUCCU	11
MTARC1-243	19-мерная смысловая нить	AUCUACCCUGUGAAAUCCUG	12
MTARC1-244	19-мерная смысловая нить	UCUACCCUGUGAAAUCCUGC	13
MTARC1-245	19-мерная смысловая нить	CUACCCUGUGAAAUCCUGCA	14
MTARC1-247	19-мерная смысловая нить	ACCCUGUGAAAUCCUGCAAG	15
MTARC1-248	19-мерная смысловая нить	CCCUGUGAAAUCCUGCAAGG	16
MTARC1-249	19-мерная смысловая нить	CCUGUGAAAUCCUGCAAGGG	17
MTARC1-253	19-мерная смысловая нить	UGAAAUCCUGCAAGGGGGU	18
MTARC1-255	19-мерная смысловая нить	AAAUCCUGCAAGGGGGUGC	19

MTARC1-318	19-мерная смысловая нить	AACCUGCGGGACAGGUUUU	20
MTARC1-319	19-мерная смысловая нить	ACCUGCGGGACAGGUUUUG	21
MTARC1-320	19-мерная смысловая нить	CCUGCGGGACAGGUUUUGG	22
MTARC1-321	19-мерная смысловая нить	CUGCGGGACAGGUUUUGGC	23
MTARC1-323	19-мерная смысловая нить	GCGGGACAGGUUUUGGCUU	24
MTARC1-324	19-мерная смысловая нить	CGGGACAGGUUUUGGCUUG	25
MTARC1-325	19-мерная смысловая нить	GGGACAGGUUUUGGCUUGU	26
MTARC1-326	19-мерная смысловая нить	GGACAGGUUUUGGCUUGUG	27
MTARC1-327	19-мерная смысловая нить	GACAGGUUUUGGCUUGUGA	28
MTARC1-328	19-мерная смысловая нить	ACAGGUUUUGGCUUGUGAU	29
MTARC1-329	19-мерная смысловая нить	CAGGUUUUGGCUUGUGAUC	30
MTARC1-330	19-мерная смысловая нить	AGGUUUUGGCUUGUGAUCA	31
MTARC1-331	19-мерная смысловая нить	GGUUUUGGCUUGUGAUCAA	32
MTARC1-332	19-мерная смысловая нить	GUUUUUGGCUUGUGAUCAAC	33
MTARC1-334	19-мерная смысловая нить	UUUGGCUUGUGAUCAACCA	34
MTARC1-335	19-мерная смысловая нить	UUGGCUUGUGAUCAACCAG	35
MTARC1-337	19-мерная смысловая нить	GGCUUGUGAUCAACCAGGA	36
MTARC1-338	19-мерная смысловая нить	GCUUGUGAUCAACCAGGAG	37
MTARC1-339	19-мерная смысловая нить	CUUGUGAUCAACCAGGAGG	38
MTARC1-340	19-мерная смысловая нить	UUGUGAUCAACCAGGAGGG	39
MTARC1-341	19-мерная смысловая нить	UGUGAUCAACCAGGAGGGA	40
MTARC1-342	19-мерная смысловая нить	GUGAUCAACCAGGAGGGAA	41
MTARC1-343	19-мерная смысловая нить	UGAUCAACCAGGAGGGAAA	42
MTARC1-345	19-мерная смысловая нить	AUCAACCAGGAGGGAAACA	43
MTARC1-346	19-мерная смысловая нить	UCAACCAGGAGGGAAACAU	44
MTARC1-347	19-мерная смысловая нить	CAACCAGGAGGGAAACAUG	45
MTARC1-348	19-мерная смысловая нить	AACCAGGAGGGAAACAUGG	46
MTARC1-349	19-мерная смысловая нить	ACCAGGAGGGAAACAUGGU	47
MTARC1-350	19-мерная смысловая нить	CCAGGAGGGAAACAUGGUU	48
MTARC1-351	19-мерная смысловая нить	CAGGAGGGAAACAUGGUUA	49
MTARC1-352	19-мерная смысловая нить	AGGAGGGAAACAUGGUUAC	50
MTARC1-353	19-мерная смысловая нить	GGAGGGAAACAUGGUUACU	51

MTARC1-354	19-мерная смысловая нить	GAGGGAAACAUGGUUACUG	52
MTARC1-356	19-мерная смысловая нить	GGGAAACAUGGUUACUGCU	53
MTARC1-357	19-мерная смысловая нить	GGAAACAUGGUUACUGCUC	54
MTARC1-358	19-мерная смысловая нить	GAAACAUGGUUACUGCUCG	55
MTARC1-359	19-мерная смысловая нить	AAACAUGGUUACUGCUCGC	56
MTARC1-360	19-мерная смысловая нить	AACAUGGUUACUGCUCGCC	57
MTARC1-361	19-мерная смысловая нить	ACAUGGUUACUGCUCGCCA	58
MTARC1-362	19-мерная смысловая нить	CAUGGUUACUGCUCGCCAG	59
MTARC1-365	19-мерная смысловая нить	GGUUACUGCUCGCCAGGAA	60
MTARC1-376	19-мерная смысловая нить	GCCAGGAACCUCGCCUGGU	61
MTARC1-379	19-мерная смысловая нить	AGGAACCUCGCCUGGUCCU	62
MTARC1-384	19-мерная смысловая нить	CCUCGCCUGGUCCUGAUUU	63
MTARC1-385	19-мерная смысловая нить	CUCGCCUGGUCCUGAUUUC	64
MTARC1-388	19-мерная смысловая нить	GCCUGGUCCUGAUUUCCCU	65
MTARC1-390	19-мерная смысловая нить	CUGGUCCUGAUUUCCCUGA	66
MTARC1-391	19-мерная смысловая нить	UGGUCCUGAUUUCCCUGAC	67
MTARC1-393	19-мерная смысловая нить	GUCCUGAUUUCCCUGACCU	68
MTARC1-395	19-мерная смысловая нить	CCUGAUUUCCCUGACCUGC	69
MTARC1-405	19-мерная смысловая нить	CUGACCUGCGAUGGUGACA	70
MTARC1-409	19-мерная смысловая нить	CCUGCGAUGGUGACACCCU	71
MTARC1-411	19-мерная смысловая нить	UGCGAUGGUGACACCCUGA	72
MTARC1-412	19-мерная смысловая нить	GCGAUGGUGACACCCUGAC	73
MTARC1-413	19-мерная смысловая нить	CGAUGGUGACACCCUGACU	74
MTARC1-414	19-мерная смысловая нить	GAUGGUGACACCCUGACUC	75
MTARC1-415	19-мерная смысловая нить	AUGGUGACACCCUGACUCU	76
MTARC1-416	19-мерная смысловая нить	UGGUGACACCCUGACUCUC	77
MTARC1-417	19-мерная смысловая нить	GGUGACACCCUGACUCUCA	78
MTARC1-418	19-мерная смысловая нить	GUGACACCCUGACUCUCAG	79
MTARC1-419	19-мерная смысловая нить	UGACACCCUGACUCUCAGU	80
MTARC1-420	19-мерная смысловая нить	GACACCCUGACUCUCAGUG	81
MTARC1-421	19-мерная смысловая нить	ACACCCUGACUCUCAGUGC	82
MTARC1-422	19-мерная смысловая нить	CACCCUGACUCUCAGUGCA	83

MTARC1-423	19-мерная смысловая нить	ACCCUGACUCUCAGUGCAG	84
MTARC1-424	19-мерная смысловая нить	CCCUGACUCUCAGUGCAGC	85
MTARC1-425	19-мерная смысловая нить	CCUGACUCUCAGUGCAGCC	86
MTARC1-426	19-мерная смысловая нить	CUGACUCUCAGUGCAGCCU	87
MTARC1-427	19-мерная смысловая нить	UGACUCUCAGUGCAGCCUA	88
MTARC1-428	19-мерная смысловая нить	GACUCUCAGUGCAGCCUAC	89
MTARC1-429	19-мерная смысловая нить	ACUCUCAGUGCAGCCUACA	90
MTARC1-430	19-мерная смысловая нить	CUCUCAGUGCAGCCUACAC	91
MTARC1-431	19-мерная смысловая нить	UCUCAGUGCAGCCUACACA	92
MTARC1-433	19-мерная смысловая нить	UCAGUGCAGCCUACACAAA	93
MTARC1-434	19-мерная смысловая нить	CAGUGCAGCCUACACAAAG	94
MTARC1-435	19-мерная смысловая нить	AGUGCAGCCUACACAAAGG	95
MTARC1-436	19-мерная смысловая нить	GUGCAGCCUACACAAAGGA	96
MTARC1-437	19-мерная смысловая нить	UGCAGCCUACACAAAGGAC	97
MTARC1-438	19-мерная смысловая нить	GCAGCCUACACAAAGGACC	98
MTARC1-439	19-мерная смысловая нить	CAGCCUACACAAAGGACCU	99
MTARC1-440	19-мерная смысловая нить	AGCCUACACAAAGGACCUA	100
MTARC1-441	19-мерная смысловая нить	GCCUACACAAAGGACCUAC	101
MTARC1-445	19-мерная смысловая нить	ACACAAAGGACCUACUACU	102
MTARC1-446	19-мерная смысловая нить	CACAAAGGACCUACUACUG	103
MTARC1-447	19-мерная смысловая нить	ACAAAGGACCUACUACUGC	104
MTARC1-448	19-мерная смысловая нить	CAAAGGACCUACUACUGCC	105
MTARC1-449	19-мерная смысловая нить	AAAGGACCUACUACUGCCU	106
MTARC1-450	19-мерная смысловая нить	AAGGACCUACUACUGCCUA	107
MTARC1-451	19-мерная смысловая нить	AGGACCUACUACUGCCUAU	108
MTARC1-452	19-мерная смысловая нить	GGACCUACUACUGCCUAUC	109
MTARC1-453	19-мерная смысловая нить	GACCUACUACUGCCUAUCA	110
MTARC1-454	19-мерная смысловая нить	ACCUACUACUGCCUAUCAA	111
MTARC1-456	19-мерная смысловая нить	CUACUACUGCCUAUCAAAA	112
MTARC1-457	19-мерная смысловая нить	UACUACUGCCUAUCAAAAC	113
MTARC1-458	19-мерная смысловая нить	ACUACUGCCUAUCAAAACG	114
MTARC1-459	19-мерная смысловая нить	CUACUGCCUAUCAAAACGC	115
MTARC1-460	19-мерная смысловая нить	UACUGCCUAUCAAAACGCC	116

MTARC1-462	19-мерная смысловая нить	CUGCCUAUCAAACGCCCA	117
MTARC1-468	19-мерная смысловая нить	AUCAAACGCCACCACAA	118
MTARC1-469	19-мерная смысловая нить	UCAAACGCCACCACAAA	119
MTARC1-470	19-мерная смысловая нить	CAAAACGCCACCACAAAU	120
MTARC1-471	19-мерная смысловая нить	AAAACGCCACCACAAAUG	121
MTARC1-473	19-мерная смысловая нить	AACGCCACCACAAAUGCA	122
MTARC1-475	19-мерная смысловая нить	CGCCCACCACAAAUGCAGU	123
MTARC1-476	19-мерная смысловая нить	GCCCACCACAAAUGCAGUG	124
MTARC1-482	19-мерная смысловая нить	CACAAAUGCAGUGCACAAG	125
MTARC1-483	19-мерная смысловая нить	ACAAAUGCAGUGCACAAGU	126
MTARC1-484	19-мерная смысловая нить	CAAAUGCAGUGCACAAGUG	127
MTARC1-552	19-мерная смысловая нить	GCCCAGUGGAUAACCAGCU	128
MTARC1-553	19-мерная смысловая нить	CCCAGUGGAUAACCAGCUU	129
MTARC1-554	19-мерная смысловая нить	CCAGUGGAUAACCAGCUUC	130
MTARC1-555	19-мерная смысловая нить	CAGUGGAUAACCAGCUUCC	131
MTARC1-556	19-мерная смысловая нить	AGUGGAUAACCAGCUUCCU	132
MTARC1-557	19-мерная смысловая нить	GUGGAUAACCAGCUUCCUG	133
MTARC1-558	19-мерная смысловая нить	UGGAUAACCAGCUUCCUGA	134
MTARC1-559	19-мерная смысловая нить	GGAUAACCAGCUUCCUGAA	135
MTARC1-560	19-мерная смысловая нить	GAUAACCAGCUUCCUGAAG	136
MTARC1-561	19-мерная смысловая нить	AUAACCAGCUUCCUGAAGU	137
MTARC1-562	19-мерная смысловая нить	UAACCAGCUUCCUGAAGUC	138
MTARC1-563	19-мерная смысловая нить	AACCAGCUUCCUGAAGUCA	139
MTARC1-564	19-мерная смысловая нить	ACCAGCUUCCUGAAGUCAC	140
MTARC1-565	19-мерная смысловая нить	CCAGCUUCCUGAAGUCACA	141
MTARC1-566	19-мерная смысловая нить	CAGCUUCCUGAAGUCACAG	142
MTARC1-567	19-мерная смысловая нить	AGCUUCCUGAAGUCACAGC	143
MTARC1-568	19-мерная смысловая нить	GCUUCCUGAAGUCACAGCC	144
MTARC1-589	19-мерная смысловая нить	ACCGCCUGGUGCACUUCGA	145
MTARC1-591	19-мерная смысловая нить	CGCCUGGUGCACUUCGAGC	146
MTARC1-592	19-мерная смысловая нить	GCCUGGUGCACUUCGAGCC	147

MTARC1-593	19-мерная смысловая нить	CCUGGUGCACUUCGAGCCU	148
MTARC1-597	19-мерная смысловая нить	GUGCACUUCGAGCCUCACA	149
MTARC1-600	19-мерная смысловая нить	CACUUCGAGCCUCACAUGC	150
MTARC1-612	19-мерная смысловая нить	CACAUGCACCGAGACGUC	151
MTARC1-614	19-мерная смысловая нить	CAUGCACCGAGACGUCCU	152
MTARC1-617	19-мерная смысловая нить	GCGACCGAGACGUCCUCAU	153
MTARC1-618	19-мерная смысловая нить	CGACCGAGACGUCCUCAUC	154
MTARC1-620	19-мерная смысловая нить	ACCGAGACGUCCUCAUCAA	155
MTARC1-621	19-мерная смысловая нить	CCGAGACGUCCUCAUCAA	156
MTARC1-622	19-мерная смысловая нить	CGAGACGUCCUCAUCAAU	157
MTARC1-623	19-мерная смысловая нить	GAGACGUCCUCAUCAAUA	158
MTARC1-624	19-мерная смысловая нить	AGACGUCCUCAUCAAUAG	159
MTARC1-625	19-мерная смысловая нить	GACGUCCUCAUCAAUAGC	160
MTARC1-626	19-мерная смысловая нить	ACGUCCUCAUCAAUAGCA	161
MTARC1-627	19-мерная смысловая нить	CGUCCUCAUCAAUAGCAG	162
MTARC1-628	19-мерная смысловая нить	GUCCUCAUCAAUAGCAGA	163
MTARC1-629	19-мерная смысловая нить	UCCUCAUCAAUAGCAGAC	164
MTARC1-630	19-мерная смысловая нить	CCUCAUCAAUAGCAGACU	165
MTARC1-631	19-мерная смысловая нить	CUCAUCAAUAGCAGACUU	166
MTARC1-632	19-мерная смысловая нить	UCAUCAAUAGCAGACUUG	167
MTARC1-633	19-мерная смысловая нить	CAUCAAUAGCAGACUUGU	168
MTARC1-634	19-мерная смысловая нить	AUCAAUAGCAGACUUGUU	169
MTARC1-635	19-мерная смысловая нить	UCAAAUAGCAGACUUGUUC	170
MTARC1-636	19-мерная смысловая нить	CAAAUAGCAGACUUGUUCC	171
MTARC1-637	19-мерная смысловая нить	AAAUAGCAGACUUGUUCCG	172
MTARC1-638	19-мерная смысловая нить	AAUAGCAGACUUGUUCCGA	173
MTARC1-639	19-мерная смысловая нить	AUAGCAGACUUGUUCCGAC	174
MTARC1-640	19-мерная смысловая нить	UAGCAGACUUGUUCCGACC	175
MTARC1-641	19-мерная смысловая нить	AGCAGACUUGUUCCGACCC	176
MTARC1-642	19-мерная смысловая нить	GCAGACUUGUUCCGACCCA	177
MTARC1-643	19-мерная смысловая нить	CAGACUUGUUCCGACCCAA	178
MTARC1-644	19-мерная смысловая нить	AGACUUGUUCCGACCCAAG	179
MTARC1-645	19-мерная смысловая нить	GACUUGUUCCGACCCAAGG	180

MTARC1-646	19-мерная смысловая нить	ACUUGUUCCGACCCAAGGA	181
MTARC1-647	19-мерная смысловая нить	CUUGUUCCGACCCAAGGAC	182
MTARC1-648	19-мерная смысловая нить	UUGUUCCGACCCAAGGACC	183
MTARC1-649	19-мерная смысловая нить	UGUUCCGACCCAAGGACCA	184
MTARC1-650	19-мерная смысловая нить	GUUCCGACCCAAGGACCAG	185
MTARC1-651	19-мерная смысловая нить	UUCCGACCCAAGGACCAGA	186
MTARC1-652	19-мерная смысловая нить	UCCGACCCAAGGACCAGAU	187
MTARC1-653	19-мерная смысловая нить	CCGACCCAAGGACCAGAUU	188
MTARC1-654	19-мерная смысловая нить	CGACCCAAGGACCAGAUUG	189
MTARC1-655	19-мерная смысловая нить	GACCCAAGGACCAGAUUGC	190
MTARC1-656	19-мерная смысловая нить	ACCCAAGGACCAGAUUGCU	191
MTARC1-657	19-мерная смысловая нить	CCCAAGGACCAGAUUGCUU	192
MTARC1-658	19-мерная смысловая нить	CCAAGGACCAGAUUGCUUA	193
MTARC1-659	19-мерная смысловая нить	CAAGGACCAGAUUGCUUAC	194
MTARC1-660	19-мерная смысловая нить	AAGGACCAGAUUGCUUACU	195
MTARC1-661	19-мерная смысловая нить	AGGACCAGAUUGCUUACUC	196
MTARC1-662	19-мерная смысловая нить	GGACCAGAUUGCUUACUCA	197
MTARC1-663	19-мерная смысловая нить	GACCAGAUUGCUUACUCAG	198
MTARC1-664	19-мерная смысловая нить	ACCAGAUUGCUUACUCAGA	199
MTARC1-665	19-мерная смысловая нить	CCAGAUUGCUUACUCAGAC	200
MTARC1-666	19-мерная смысловая нить	CAGAUUGCUUACUCAGACA	201
MTARC1-667	19-мерная смысловая нить	AGAUUGCUUACUCAGACAC	202
MTARC1-668	19-мерная смысловая нить	GAUUGCUUACUCAGACACC	203
MTARC1-669	19-мерная смысловая нить	AUUGCUUACUCAGACACCA	204
MTARC1-670	19-мерная смысловая нить	UUGCUUACUCAGACACCAG	205
MTARC1-671	19-мерная смысловая нить	UGCUUACUCAGACACCAGC	206
MTARC1-672	19-мерная смысловая нить	GCUUACUCAGACACCAGCC	207
MTARC1-673	19-мерная смысловая нить	CUUACUCAGACACCAGCCC	208
MTARC1-674	19-мерная смысловая нить	UUACUCAGACACCAGCCCA	209
MTARC1-675	19-мерная смысловая нить	UACUCAGACACCAGCCCAU	210
MTARC1-676	19-мерная смысловая нить	ACUCAGACACCAGCCCAUU	211
MTARC1-677	19-мерная смысловая нить	CUCAGACACCAGCCCAUUC	212

MTARC1-678	19-мерная смысловая нить	UCAGACACCAGCCCAUUCU	213
MTARC1-679	19-мерная смысловая нить	CAGACACCAGCCCAUUCUU	214
MTARC1-680	19-мерная смысловая нить	AGACACCAGCCCAUUCUUG	215
MTARC1-681	19-мерная смысловая нить	GACACCAGCCCAUUCUUGA	216
MTARC1-682	19-мерная смысловая нить	ACACCAGCCCAUUCUUGAU	217
MTARC1-683	19-мерная смысловая нить	CACCAGCCCAUUCUUGAUC	218
MTARC1-684	19-мерная смысловая нить	ACCAGCCCAUUCUUGAUCC	219
MTARC1-685	19-мерная смысловая нить	CCAGCCCAUUCUUGAUCCU	220
MTARC1-686	19-мерная смысловая нить	CAGCCCAUUCUUGAUCCUU	221
MTARC1-687	19-мерная смысловая нить	AGCCCAUUCUUGAUCCUUU	222
MTARC1-691	19-мерная смысловая нить	CAUUCUUGAUCCUUUCUGA	223
MTARC1-692	19-мерная смысловая нить	AUUCUUGAUCCUUUCUGAG	224
MTARC1-724	19-мерная смысловая нить	AUCUCAACUCCAGGCUAGA	225
MTARC1-726	19-мерная смысловая нить	CUCAACUCCAGGCUAGAGA	226
MTARC1-728	19-мерная смысловая нить	CAACUCCAGGCUAGAGAAG	227
MTARC1-729	19-мерная смысловая нить	AACUCCAGGCUAGAGAAGA	228
MTARC1-730	19-мерная смысловая нить	ACUCCAGGCUAGAGAAGAA	229
MTARC1-731	19-мерная смысловая нить	CUCCAGGCUAGAGAAGAAA	230
MTARC1-733	19-мерная смысловая нить	CCAGGCUAGAGAAGAAAGU	231
MTARC1-734	19-мерная смысловая нить	CAGGCUAGAGAAGAAAGUU	232
MTARC1-735	19-мерная смысловая нить	AGGCUAGAGAAGAAAGUUA	233
MTARC1-736	19-мерная смысловая нить	GGCUAGAGAAGAAAGUUAA	234
MTARC1-737	19-мерная смысловая нить	GCUAGAGAAGAAAGUUAAA	235
MTARC1-738	19-мерная смысловая нить	CUAGAGAAGAAAGUUAAAG	236
MTARC1-739	19-мерная смысловая нить	UAGAGAAGAAAGUUAAAGC	237
MTARC1-740	19-мерная смысловая нить	AGAGAAGAAAGUUAAAGCA	238
MTARC1-741	19-мерная смысловая нить	GAGAAGAAAGUUAAAGCAA	239
MTARC1-742	19-мерная смысловая нить	AGAAGAAAGUUAAAGCAAC	240
MTARC1-743	19-мерная смысловая нить	GAAGAAAGUUAAAGCAACC	241
MTARC1-744	19-мерная смысловая нить	AAGAAAGUUAAAGCAACCA	242
MTARC1-745	19-мерная смысловая нить	AGAAAGUUAAAGCAACCAA	243

MTARC1-746	19-мерная смысловая нить	GAAAGUUAAGCAACCAAC	244
MTARC1-747	19-мерная смысловая нить	AAAGUUAAGCAACCAACU	245
MTARC1-748	19-мерная смысловая нить	AAGUUAAGCAACCAACUU	246
MTARC1-750	19-мерная смысловая нить	GUUAAAGCAACCAACUUCA	247
MTARC1-751	19-мерная смысловая нить	UUAAGCAACCAACUUCAG	248
MTARC1-752	19-мерная смысловая нить	UAAAGCAACCAACUUCAGG	249
MTARC1-753	19-мерная смысловая нить	AAAGCAACCAACUUCAGGC	250
MTARC1-754	19-мерная смысловая нить	AAGCAACCAACUUCAGGCC	251
MTARC1-755	19-мерная смысловая нить	AGCAACCAACUUCAGGCC	252
MTARC1-756	19-мерная смысловая нить	GCAACCAACUUCAGGCCCA	253
MTARC1-758	19-мерная смысловая нить	AACCAACUUCAGGCCCAAU	254
MTARC1-759	19-мерная смысловая нить	ACCAACUUCAGGCCCAAUA	255
MTARC1-760	19-мерная смысловая нить	CCAACUUCAGGCCCAAUAU	256
MTARC1-761	19-мерная смысловая нить	CAACUUCAGGCCCAAUAUU	257
MTARC1-762	19-мерная смысловая нить	AACUUCAGGCCCAAUAUUG	258
MTARC1-763	19-мерная смысловая нить	ACUUCAGGCCCAAUAUUGU	259
MTARC1-764	19-мерная смысловая нить	CUUCAGGCCCAAUAUUGUA	260
MTARC1-765	19-мерная смысловая нить	UUCAGGCCCAAUAUUGUAA	261
MTARC1-766	19-мерная смысловая нить	UCAGGCCCAAUAUUGUAAU	262
MTARC1-767	19-мерная смысловая нить	CAGGCCCAAUAUUGUAAUU	263
MTARC1-768	19-мерная смысловая нить	AGGCCCAAUAUUGUAAUUU	264
MTARC1-769	19-мерная смысловая нить	GGGCCCAAUAUUGUAAUUUC	265
MTARC1-770	19-мерная смысловая нить	GCCCAAUAUUGUAAUUUCA	266
MTARC1-771	19-мерная смысловая нить	CCCAAUAUUGUAAUUUCAG	267
MTARC1-772	19-мерная смысловая нить	CCAAUAUUGUAAUUUCAGG	268
MTARC1-773	19-мерная смысловая нить	CAAUAUUGUAAUUUCAGGA	269
MTARC1-774	19-мерная смысловая нить	AAUAUUGUAAUUUCAGGAU	270
MTARC1-775	19-мерная смысловая нить	AUAUUGUAAUUUCAGGAUG	271
MTARC1-776	19-мерная смысловая нить	UAUUGUAAUUUCAGGAUGC	272
MTARC1-777	19-мерная смысловая нить	AUUGUAAUUUCAGGAUGCG	273
MTARC1-778	19-мерная смысловая нить	UUGUAAUUUCAGGAUGCGA	274
MTARC1-779	19-мерная смысловая нить	UGUAAUUUCAGGAUGCGAU	275
MTARC1-780	19-мерная смысловая нить	GUAAUUUCAGGAUGCGAUG	276
MTARC1-781	19-мерная смысловая нить	UAAUUUCAGGAUGCGAUGU	277
MTARC1-782	19-мерная смысловая нить	AAUUUCAGGAUGCGAUGUC	278

MTARC1-783	19-мерная смысловая нить	AUUUCAGGAUGCGAUGUCU	279
MTARC1-784	19-мерная смысловая нить	UUUCAGGAUGCGAUGUCUA	280
MTARC1-785	19-мерная смысловая нить	UUCAGGAUGCGAUGUCUAU	281
MTARC1-786	19-мерная смысловая нить	UCAGGAUGCGAUGUCUAUG	282
MTARC1-787	19-мерная смысловая нить	CAGGAUGCGAUGUCUAUGC	283
MTARC1-788	19-мерная смысловая нить	AGGAUGCGAUGUCUAUGCA	284
MTARC1-789	19-мерная смысловая нить	GGAUGCGAUGUCUAUGCAG	285
MTARC1-790	19-мерная смысловая нить	GAUGCGAUGUCUAUGCAGA	286
MTARC1-791	19-мерная смысловая нить	AUGCGAUGUCUAUGCAGAG	287
MTARC1-792	19-мерная смысловая нить	UGCGAUGUCUAUGCAGAGG	288
MTARC1-863	19-мерная смысловая нить	UUGUUCCAGAUGCAUUUUA	289
MTARC1-929	19-мерная смысловая нить	GGAACACUGAAGAGUUUAU	290
MTARC1-930	19-мерная смысловая нить	GAAACACUGAAGAGUUAUC	291
MTARC1-934	19-мерная смысловая нить	CACUGAAGAGUUUAUCGCCA	292
MTARC1-955	19-мерная смысловая нить	GUGACCCUUCAGAACGAAA	293
MTARC1-959	19-мерная смысловая нить	CCCUUCAGAACGAAAGUUA	294
MTARC1-960	19-мерная смысловая нить	CCUUCAGAACGAAAGUUUAU	295
MTARC1-963	19-мерная смысловая нить	UCAGAACGAAAGUUUAUAUG	296
MTARC1-964	19-мерная смысловая нить	CAGAACGAAAGUUUAUAUGG	297
MTARC1-965	19-мерная смысловая нить	AGAACGAAAGUUUAUAUGGA	298
MTARC1-966	19-мерная смысловая нить	GAACGAAAGUUUAUAUGGAA	299
MTARC1-967	19-мерная смысловая нить	AACGAAAGUUUAUAUGGAAA	300
MTARC1-969	19-мерная смысловая нить	CGAAAGUUUAUAUGGAAAAU	301
MTARC1-970	19-мерная смысловая нить	GAAAGUUUAUAUGGAAAAUC	302
MTARC1-971	19-мерная смысловая нить	AAAGUUUAUAUGGAAAAUCA	303
MTARC1-1107	19-мерная смысловая нить	AAAAAUGUUCUAAAAAUG	304
MTARC1-1113	19-мерная смысловая нить	GUUCUCAAAAAUGACAACA	305
MTARC1-1118	19-мерная смысловая нить	CAAAAAUGACAACACUUGA	306
MTARC1-1123	19-мерная смысловая нить	AUGACAACACUUGAAGCAU	307
MTARC1-1126	19-мерная смысловая нить	ACAACACUUGAAGCAUGGU	308
MTARC1-1127	19-мерная смысловая нить	CAACACUUGAAGCAUGGUG	309
MTARC1-1128	19-мерная смысловая нить	AACACUUGAAGCAUGGUGU	310
MTARC1-1129	19-мерная смысловая нить	ACACUUGAAGCAUGGUGUU	311
MTARC1-1130	19-мерная смысловая нить	CACUUGAAGCAUGGUGUUU	312
MTARC1-1132	19-мерная смысловая нить	CUUGAAGCAUGGUGUUUCA	313

MTARC1-1133	19-мерная смысловая нить	UUGAAGCAUGGUGUUUCAG	314
MTARC1-1134	19-мерная смысловая нить	UGAAGCAUGGUGUUUCAGA	315
MTARC1-1135	19-мерная смысловая нить	GAAGCAUGGUGUUUCAGAA	316
MTARC1-1139	19-мерная смысловая нить	CAUGGUGUUUCAGAACUGA	317
MTARC1-1144	19-мерная смысловая нить	UGUUUCAGAACUGAGACCU	318
MTARC1-1165	19-мерная смысловая нить	ACAUUUUCUUUAAAUUUGU	319
MTARC1-1167	19-мерная смысловая нить	AUUUUCUUUAAAUUUGUGA	320
MTARC1-1173	19-мерная смысловая нить	UUUAAAUUUGUGAUUUUCA	321
MTARC1-1177	19-мерная смысловая нить	AAUUUGUGAUUUUCACAUU	322
MTARC1-1179	19-мерная смысловая нить	UUUGUGAUUUUCACAUUUU	323
MTARC1-1329	19-мерная смысловая нить	GUUUAACUGAUUAUGGAAU	324
MTARC1-1330	19-мерная смысловая нить	UUUAACUGAUUAUGGAAUA	325
MTARC1-1332	19-мерная смысловая нить	UAAACUGAUUAUGGAAUAGU	326
MTARC1-1333	19-мерная смысловая нить	AACUGAUUAUGGAAUAGUU	327
MTARC1-1334	19-мерная смысловая нить	ACUGAUUAUGGAAUAGUUC	328
MTARC1-1335	19-мерная смысловая нить	CUGAUUAUGGAAUAGUUCU	329
MTARC1-1620	19-мерная смысловая нить	CAGAUUUUAAUUUCCAUA	330
MTARC1-1622	19-мерная смысловая нить	GAUAAUUAAUUUCCAUAGA	331
MTARC1-1660	19-мерная смысловая нить	CUUCUCAGACAGCAUUGGA	332
MTARC1-1663	19-мерная смысловая нить	CUCAGACAGCAUUGGAUUU	333
MTARC1-1664	19-мерная смысловая нить	UCAGACAGCAUUGGAUUUC	334
MTARC1-1812	19-мерная смысловая нить	AGAAAAGUGAUUCAGUGAU	335
MTARC1-1816	19-мерная смысловая нить	AAGUGAUUCAGUGAUUUCA	336
MTARC1-1868	19-мерная смысловая нить	GGAAAGCAUAUGUCAGUUG	337
MTARC1-1869	19-мерная смысловая нить	GAAAGCAUAUGUCAGUUGU	338
MTARC1-1876	19-мерная смысловая нить	UAUGUCAGUUGUUUAAAAC	339
MTARC1-1877	19-мерная смысловая нить	AUGUCAGUUGUUUAAAACC	340
MTARC1-1878	19-мерная смысловая нить	UGUCAGUUGUUUAAAACCC	341
MTARC1-1879	19-мерная смысловая нить	GUCAGUUGUUUAAAACCCA	342
MTARC1-1882	19-мерная смысловая нить	AGUUGUUUAAAACCCAAUA	343
MTARC1-1883	19-мерная смысловая нить	GUUGUUUAAAACCCAAUAU	344
MTARC1-1884	19-мерная смысловая нить	UUGUUUAAAACCCAAUAUC	345
MTARC1-1885	19-мерная смысловая нить	UGUUUAAAACCCAAUAUCU	346
MTARC1-1886	19-мерная смысловая нить	GUUUAAAACCCAAUAUCUA	347
MTARC1-1935	19-мерная смысловая нить	UGAUGAAGUAUAAUUUUUA	348

MTARC1-1936	19-мерная смысловая нить	GAUGAAGUAUAUUUUUUUAU	349
MTARC1-1937	19-мерная смысловая нить	AUGAAGUAUAUUUUUUUAUU	350
MTARC1-1939	19-мерная смысловая нить	GAAGUAUAUUUUUUUAUUGC	351
MTARC1-1941	19-мерная смысловая нить	AGUAUAUUUUUUUAUUGCCA	352
MTARC1-1953	19-мерная смысловая нить	AUUGCCAUUUUGUCCUUUG	353
MTARC1-1955	19-мерная смысловая нить	UGCCAUUUUGUCCUUUGAU	354
MTARC1-1981	19-мерная смысловая нить	GGAAGUUGACUAAACUUGA	355
MTARC1-1983	19-мерная смысловая нить	AAGUUGACUAAACUUGAAA	356
MTARC1-1985	19-мерная смысловая нить	GUUGACUAAACUUGAAAAA	357
MTARC1-1986	19-мерная смысловая нить	UUGACUAAACUUGAAAAAU	358
MTARC1-1988	19-мерная смысловая нить	GACUAAACUUGAAAAAUGU	359
MTARC1-1989	19-мерная смысловая нить	ACUAAACUUGAAAAAUGUU	360
MTARC1-1990	19-мерная смысловая нить	CUAAACUUGAAAAAUGUUU	361
MTARC1-1995	19-мерная смысловая нить	CUUGAAAAAUGUUUUUAAA	362
MTARC1-1996	19-мерная смысловая нить	UUGAAAAAUGUUUUUAAA	363
MTARC1-1998	19-мерная смысловая нить	GAAAAAUGUUUUUAAAACU	364
MTARC1-1999	19-мерная смысловая нить	AAAAAUGUUUUUAAAACUG	365
MTARC1-2000	19-мерная смысловая нить	AAAAUGUUUUUAAAACUGU	366
MTARC1-2001	19-мерная смысловая нить	AAAUGUUUUUAAAACUGUG	367
MTARC1-2002	19-мерная смысловая нить	AAUGUUUUUAAAACUGUGA	368
MTARC1-2005	19-мерная смысловая нить	GUUUUUAAAACUGUGAAUA	369
MTARC1-2006	19-мерная смысловая нить	UUUUUAAAACUGUGAAUAA	370
MTARC1-2010	19-мерная смысловая нить	UAAAACUGUGAAUAAAUGG	371
MTARC1-2011	19-мерная смысловая нить	AAAACUGUGAAUAAAUGGA	372
MTARC1-2012	19-мерная смысловая нить	AAACUGUGAAUAAAUGGAA	373
MTARC1-2013	19-мерная смысловая нить	AACUGUGAAUAAAUGGAAG	374
MTARC1-2015	19-мерная смысловая нить	CUGUGAAUAAAUGGAAGCU	375
MTARC1-2016	19-мерная смысловая нить	UGUGAAUAAAUGGAAGCUA	376
MTARC1-2017	19-мерная смысловая нить	GUGAAUAAAUGGAAGCUAC	377
MTARC1-2018	19-мерная смысловая нить	UGAAUAAAUGGAAGCUACU	378
MTARC1-2019	19-мерная смысловая нить	GAAUAAAUGGAAGCUACUU	379
MTARC1-2020	19-мерная смысловая нить	AAUAAAUGGAAGCUACUUU	380
MTARC1-2022	19-мерная смысловая нить	UAAAUGGAAGCUACUUUGA	381
MTARC1-2023	19-мерная смысловая нить	AAAUGGAAGCUACUUUGAC	382
MTARC1-2025	19-мерная смысловая нить	AUGGAAGCUACUUUGACUA	383

MTARC1-2027	19-мерная смысловая нить	GGAAGCUACUUUGACUAGU	384
MTARC1-231	19-мерная антисмысловая нить	GGUAGAUCCAGAGCUGCGC	385
MTARC1-233	19-мерная антисмысловая нить	AGGGUAGAUCCAGAGCUGC	386
MTARC1-234	19-мерная антисмысловая нить	CAGGGUAGAUCCAGAGCUG	387
MTARC1-235	19-мерная антисмысловая нить	ACAGGGUAGAUCCAGAGCU	388
MTARC1-236	19-мерная антисмысловая нить	CACAGGGUAGAUCCAGAGC	389
MTARC1-237	19-мерная антисмысловая нить	UCACAGGGUAGAUCCAGAG	390
MTARC1-238	19-мерная антисмысловая нить	UUCACAGGGUAGAUCCAGA	391
MTARC1-239	19-мерная антисмысловая нить	UUUCACAGGGUAGAUCCAG	392
MTARC1-240	19-мерная антисмысловая нить	AUUUCACAGGGUAGAUCCA	393
MTARC1-241	19-мерная антисмысловая нить	GAUUUCACAGGGUAGAUCC	394
MTARC1-242	19-мерная антисмысловая нить	GGAUUUCACAGGGUAGAUC	395
MTARC1-243	19-мерная антисмысловая нить	AGGAUUUCACAGGGUAGAU	396
MTARC1-244	19-мерная антисмысловая нить	CAGGAUUUCACAGGGUAGA	397
MTARC1-245	19-мерная антисмысловая нить	GCAGGAUUUCACAGGGUAG	398
MTARC1-247	19-мерная антисмысловая нить	UUGCAGGAUUUCACAGGGU	399
MTARC1-248	19-мерная антисмысловая нить	CUUGCAGGAUUUCACAGGG	400
MTARC1-249	19-мерная антисмысловая нить	CCUUGCAGGAUUUCACAGG	401

MTARC1-253	19-мерная нить	антисмысловая	ACCCCUUGCAGGAUUUCA	402
MTARC1-255	19-мерная нить	антисмысловая	GCACCCCUUGCAGGAUUU	403
MTARC1-318	19-мерная нить	антисмысловая	AAAACCUGUCCCGCAGGUU	404
MTARC1-319	19-мерная нить	антисмысловая	CAAAACCUGUCCCGCAGGU	405
MTARC1-320	19-мерная нить	антисмысловая	CCAAAACCUGUCCCGCAGG	406
MTARC1-321	19-мерная нить	антисмысловая	GCCAAAACCUGUCCCGCAG	407
MTARC1-323	19-мерная нить	антисмысловая	AAGCCAAAACCUGUCCCGC	408
MTARC1-324	19-мерная нить	антисмысловая	CAAGCCAAAACCUGUCCCG	409
MTARC1-325	19-мерная нить	антисмысловая	ACAAGCCAAAACCUGUCCC	410
MTARC1-326	19-мерная нить	антисмысловая	CACAAGCCAAAACCUGUCC	411
MTARC1-327	19-мерная нить	антисмысловая	UCACAAGCCAAAACCUGUC	412
MTARC1-328	19-мерная нить	антисмысловая	AUCACAAGCCAAAACCUGU	413
MTARC1-329	19-мерная нить	антисмысловая	GAUCACAAGCCAAAACCUG	414
MTARC1-330	19-мерная нить	антисмысловая	UGAUCACAAGCCAAAACCU	415
MTARC1-331	19-мерная нить	антисмысловая	UUGAUCACAAGCCAAAACC	416
MTARC1-332	19-мерная нить	антисмысловая	GUUGAUCACAAGCCAAAAC	417
MTARC1-334	19-мерная нить	антисмысловая	UGGUUGAUCACAAGCCAAA	418
MTARC1-335	19-мерная нить	антисмысловая	CUGGUUGAUCACAAGCCAA	419

	нить		
MTARC1-337	19-мерная нить	антисмысловая	UCCUGGUUGAUCACAAGCC 420
MTARC1-338	19-мерная нить	антисмысловая	CUCCUGGUUGAUCACAAGC 421
MTARC1-339	19-мерная нить	антисмысловая	CCUCCUGGUUGAUCACAAG 422
MTARC1-340	19-мерная нить	антисмысловая	CCCUCCUGGUUGAUCACAA 423
MTARC1-341	19-мерная нить	антисмысловая	UCCCUCCUGGUUGAUCACA 424
MTARC1-342	19-мерная нить	антисмысловая	UUCCCUCCUGGUUGAUCAC 425
MTARC1-343	19-мерная нить	антисмысловая	UUUCCCUCCUGGUUGAUC 426
MTARC1-345	19-мерная нить	антисмысловая	UGUUUCCCUCCUGGUUGAU 427
MTARC1-346	19-мерная нить	антисмысловая	AUGUUUCCCUCCUGGUUGA 428
MTARC1-347	19-мерная нить	антисмысловая	CAUGUUUCCCUCCUGGUUG 429
MTARC1-348	19-мерная нить	антисмысловая	CCAUGUUUCCCUCCUGGUU 430
MTARC1-349	19-мерная нить	антисмысловая	ACCAUGUUUCCCUCCUGGU 431
MTARC1-350	19-мерная нить	антисмысловая	AACCAUGUUUCCCUCCUGG 432
MTARC1-351	19-мерная нить	антисмысловая	UAACCAUGUUUCCCUCCUG 433
MTARC1-352	19-мерная нить	антисмысловая	GUAACCAUGUUUCCCUCCU 434
MTARC1-353	19-мерная нить	антисмысловая	AGUAACCAUGUUUCCCUCC 435
MTARC1-354	19-мерная нить	антисмысловая	CAGUAACCAUGUUUCCCUCC 436

MTARC1-356	19-мерная нить	антисмысловая	AGCAGUAACCAUGUUUCCC	437
MTARC1-357	19-мерная нить	антисмысловая	GAGCAGUAACCAUGUUUCC	438
MTARC1-358	19-мерная нить	антисмысловая	CGAGCAGUAACCAUGUUUC	439
MTARC1-359	19-мерная нить	антисмысловая	GCGAGCAGUAACCAUGUUU	440
MTARC1-360	19-мерная нить	антисмысловая	GGCGAGCAGUAACCAUGUU	441
MTARC1-361	19-мерная нить	антисмысловая	UGGCGAGCAGUAACCAUGU	442
MTARC1-362	19-мерная нить	антисмысловая	CUGGCGAGCAGUAACCAUG	443
MTARC1-365	19-мерная нить	антисмысловая	UUCCUGGCGAGCAGUAACC	444
MTARC1-376	19-мерная нить	антисмысловая	ACCAGGCGAGGUUCCUGGC	445
MTARC1-379	19-мерная нить	антисмысловая	AGGACCAGGCGAGGUUCCU	446
MTARC1-384	19-мерная нить	антисмысловая	AAAUCAGGACCAGGCGAGG	447
MTARC1-385	19-мерная нить	антисмысловая	GAAAUCAGGACCAGGCGAG	448
MTARC1-388	19-мерная нить	антисмысловая	AGGGAAAUCAGGACCAGGC	449
MTARC1-390	19-мерная нить	антисмысловая	UCAGGGAAAUCAGGACCAG	450
MTARC1-391	19-мерная нить	антисмысловая	GUCAGGGAAAUCAGGACCA	451
MTARC1-393	19-мерная нить	антисмысловая	AGGUCAGGGAAAUCAGGAC	452
MTARC1-395	19-мерная нить	антисмысловая	GCAGGUCAGGGAAAUCAGG	453
MTARC1-405	19-мерная	антисмысловая	UGUCACCAUCGCAGGUCAG	454

	нить		
MTARC1-409	19-мерная нить	антисмысловая AGGGUGUCACCAUCGCAGG	455
MTARC1-411	19-мерная нить	антисмысловая UCAGGGUGUCACCAUCGCA	456
MTARC1-412	19-мерная нить	антисмысловая GUCAGGGUGUCACCAUCGC	457
MTARC1-413	19-мерная нить	антисмысловая AGUCAGGGUGUCACCAUCG	458
MTARC1-414	19-мерная нить	антисмысловая GAGUCAGGGUGUCACCAUC	459
MTARC1-415	19-мерная нить	антисмысловая AGAGUCAGGGUGUCACCAU	460
MTARC1-416	19-мерная нить	антисмысловая GAGAGUCAGGGUGUCACCA	461
MTARC1-417	19-мерная нить	антисмысловая UGAGAGUCAGGGUGUCACC	462
MTARC1-418	19-мерная нить	антисмысловая CUGAGAGUCAGGGUGUCAC	463
MTARC1-419	19-мерная нить	антисмысловая ACUGAGAGUCAGGGUGUCA	464
MTARC1-420	19-мерная нить	антисмысловая CACUGAGAGUCAGGGUGUC	465
MTARC1-421	19-мерная нить	антисмысловая GCACUGAGAGUCAGGGUGU	466
MTARC1-422	19-мерная нить	антисмысловая UGCACUGAGAGUCAGGGUG	467
MTARC1-423	19-мерная нить	антисмысловая CUGCACUGAGAGUCAGGGU	468
MTARC1-424	19-мерная нить	антисмысловая GCUGCACUGAGAGUCAGGG	469
MTARC1-425	19-мерная нить	антисмысловая GGCUGCACUGAGAGUCAGG	470
MTARC1-426	19-мерная нить	антисмысловая AGGCUGCACUGAGAGUCAG	471

MTARC1-427	19-мерная нить	антисмысловая	UAGGCUGCACUGAGAGUCA	472
MTARC1-428	19-мерная нить	антисмысловая	GUAGGCUGCACUGAGAGUC	473
MTARC1-429	19-мерная нить	антисмысловая	UGUAGGCUGCACUGAGAGU	474
MTARC1-430	19-мерная нить	антисмысловая	GUGUAGGCUGCACUGAGAG	475
MTARC1-431	19-мерная нить	антисмысловая	UGUGUAGGCUGCACUGAGA	476
MTARC1-433	19-мерная нить	антисмысловая	UUUGUGUAGGCUGCACUGA	477
MTARC1-434	19-мерная нить	антисмысловая	CUUUGUGUAGGCUGCACUG	478
MTARC1-435	19-мерная нить	антисмысловая	CCUUUGUGUAGGCUGCACU	479
MTARC1-436	19-мерная нить	антисмысловая	UCCUUUGUGUAGGCUGCAC	480
MTARC1-437	19-мерная нить	антисмысловая	GUCCUUUGUGUAGGCUGCA	481
MTARC1-438	19-мерная нить	антисмысловая	GGUCCUUUGUGUAGGCUGC	482
MTARC1-439	19-мерная нить	антисмысловая	AGGUCCUUUGUGUAGGCUG	483
MTARC1-440	19-мерная нить	антисмысловая	UAGGUCCUUUGUGUAGGCU	484
MTARC1-441	19-мерная нить	антисмысловая	GUAGGUCCUUUGUGUAGGC	485
MTARC1-445	19-мерная нить	антисмысловая	AGUAGUAGGUCCUUUGUGU	486
MTARC1-446	19-мерная нить	антисмысловая	CAGUAGUAGGUCCUUUGUG	487
MTARC1-447	19-мерная нить	антисмысловая	GCAGUAGUAGGUCCUUUGU	488
MTARC1-448	19-мерная	антисмысловая	GGCAGUAGUAGGUCCUUUG	489

	нить		
MTARC1-449	19-мерная нить	антисмысловая AGGCAGUAGUAGGUCCUUU	490
MTARC1-450	19-мерная нить	антисмысловая UAGGCAGUAGUAGGUCCUU	491
MTARC1-451	19-мерная нить	антисмысловая AUAGGCAGUAGUAGGUCCU	492
MTARC1-452	19-мерная нить	антисмысловая GAUAGGCAGUAGUAGGUCC	493
MTARC1-453	19-мерная нить	антисмысловая UGAUAGGCAGUAGUAGGUC	494
MTARC1-454	19-мерная нить	антисмысловая UUGAUAGGCAGUAGUAGGU	495
MTARC1-456	19-мерная нить	антисмысловая UUUUGAUAGGCAGUAGUAG	496
MTARC1-457	19-мерная нить	антисмысловая GUUUUGAUAGGCAGUAGUA	497
MTARC1-458	19-мерная нить	антисмысловая CGUUUUGAUAGGCAGUAGU	498
MTARC1-459	19-мерная нить	антисмысловая GCGUUUUGAUAGGCAGUAG	499
MTARC1-460	19-мерная нить	антисмысловая GGCGUUUUGAUAGGCAGUA	500
MTARC1-462	19-мерная нить	антисмысловая UGGGCGUUUUGAUAGGCAG	501
MTARC1-468	19-мерная нить	антисмысловая UUGUGGUGGGCGUUUUGAU	502
MTARC1-469	19-мерная нить	антисмысловая UUUGUGGUGGGCGUUUUGA	503
MTARC1-470	19-мерная нить	антисмысловая AUUUGUGGUGGGCGUUUUG	504
MTARC1-471	19-мерная нить	антисмысловая CAUUUGUGGUGGGCGUUUU	505
MTARC1-473	19-мерная нить	антисмысловая UGCAUUUGUGGUGGGCGUU	506

MTARC1-475	19-мерная нить	антисмысловая	ACUGCAUUUGUGGGUGGGCG	507
MTARC1-476	19-мерная нить	антисмысловая	CACUGCAUUUGUGGGUGGGC	508
MTARC1-482	19-мерная нить	антисмысловая	CUUGUGCACUGCAUUUGUG	509
MTARC1-483	19-мерная нить	антисмысловая	ACUUGUGCACUGCAUUUGU	510
MTARC1-484	19-мерная нить	антисмысловая	CACUUGUGCACUGCAUUUG	511
MTARC1-552	19-мерная нить	антисмысловая	AGCUGGUUAUCCACUGGGC	512
MTARC1-553	19-мерная нить	антисмысловая	AAGCUGGUUAUCCACUGGG	513
MTARC1-554	19-мерная нить	антисмысловая	GAAGCUGGUUAUCCACUGG	514
MTARC1-555	19-мерная нить	антисмысловая	GGAAGCUGGUUAUCCACUG	515
MTARC1-556	19-мерная нить	антисмысловая	AGGAAGCUGGUUAUCCACU	516
MTARC1-557	19-мерная нить	антисмысловая	CAGGAAGCUGGUUAUCCAC	517
MTARC1-558	19-мерная нить	антисмысловая	UCAGGAAGCUGGUUAUCCA	518
MTARC1-559	19-мерная нить	антисмысловая	UUCAGGAAGCUGGUUAUCC	519
MTARC1-560	19-мерная нить	антисмысловая	CUUCAGGAAGCUGGUUAUC	520
MTARC1-561	19-мерная нить	антисмысловая	ACUUCAGGAAGCUGGUUAU	521
MTARC1-562	19-мерная нить	антисмысловая	GACUUCAGGAAGCUGGUUA	522
MTARC1-563	19-мерная нить	антисмысловая	UGACUUCAGGAAGCUGGUU	523
MTARC1-564	19-мерная	антисмысловая	GUGACUUCAGGAAGCUGGU	524

	нить		
MTARC1-565	19-мерная нить	антисмысловая UGUGACUUCAGGAAGCUGG	525
MTARC1-566	19-мерная нить	антисмысловая CUGUGACUUCAGGAAGCUG	526
MTARC1-567	19-мерная нить	антисмысловая GCUGUGACUUCAGGAAGCU	527
MTARC1-568	19-мерная нить	антисмысловая GGCUGUGACUUCAGGAAGC	528
MTARC1-589	19-мерная нить	антисмысловая UCGAAGUGCACCAGGCGGU	529
MTARC1-591	19-мерная нить	антисмысловая GCUCGAAGUGCACCAGGCG	530
MTARC1-592	19-мерная нить	антисмысловая GGCUCGAAGUGCACCAGGC	531
MTARC1-593	19-мерная нить	антисмысловая AGGCUCGAAGUGCACCAGG	532
MTARC1-597	19-мерная нить	антисмысловая UGUGAGGCUCGAAGUGCAC	533
MTARC1-600	19-мерная нить	антисмысловая GCAUGUGAGGCUCGAAGUG	534
MTARC1-612	19-мерная нить	антисмысловая GACGUCUCGGUCGCAUGUG	535
MTARC1-614	19-мерная нить	антисмысловая AGGACGUCUCGGUCGCAUG	536
MTARC1-617	19-мерная нить	антисмысловая AUGAGGACGUCUCGGUCGC	537
MTARC1-618	19-мерная нить	антисмысловая GAUGAGGACGUCUCGGUCG	538
MTARC1-620	19-мерная нить	антисмысловая UUGAUGAGGACGUCUCGGU	539
MTARC1-621	19-мерная нить	антисмысловая UUUGAUGAGGACGUCUCGG	540
MTARC1-622	19-мерная нить	антисмысловая AUUUGAUGAGGACGUCUCG	541

MTARC1-623	19-мерная нить	антисмысловая	UAUUUGAUGAGGACGUCUC	542
MTARC1-624	19-мерная нить	антисмысловая	CUAUUUGAUGAGGACGUCU	543
MTARC1-625	19-мерная нить	антисмысловая	GCUAUUUGAUGAGGACGUC	544
MTARC1-626	19-мерная нить	антисмысловая	UGCUAUUUGAUGAGGACGU	545
MTARC1-627	19-мерная нить	антисмысловая	CUGCUAUUUGAUGAGGACG	546
MTARC1-628	19-мерная нить	антисмысловая	UCUGCUAUUUGAUGAGGAC	547
MTARC1-629	19-мерная нить	антисмысловая	GUCUGCUAUUUGAUGAGGA	548
MTARC1-630	19-мерная нить	антисмысловая	AGUCUGCUAUUUGAUGAGG	549
MTARC1-631	19-мерная нить	антисмысловая	AAGUCUGCUAUUUGAUGAG	550
MTARC1-632	19-мерная нить	антисмысловая	CAAGUCUGCUAUUUGAUGA	551
MTARC1-633	19-мерная нить	антисмысловая	ACAAGUCUGCUAUUUGAUG	552
MTARC1-634	19-мерная нить	антисмысловая	AACAAGUCUGCUAUUUGAU	553
MTARC1-635	19-мерная нить	антисмысловая	GAACAAGUCUGCUAUUUGA	554
MTARC1-636	19-мерная нить	антисмысловая	GGAACAAGUCUGCUAUUUG	555
MTARC1-637	19-мерная нить	антисмысловая	CGGAACAAGUCUGCUAUUU	556
MTARC1-638	19-мерная нить	антисмысловая	UCGGAACAAGUCUGCUAUU	557
MTARC1-639	19-мерная нить	антисмысловая	GUCGGAACAAGUCUGCUAU	558
MTARC1-640	19-мерная	антисмысловая	GGUCGGAACAAGUCUGCUA	559

	нить		
MTARC1-641	19-мерная нить	антисмысловая	GGGUCGGAACAAGUCUGCU 560
MTARC1-642	19-мерная нить	антисмысловая	UGGGUCGGAACAAGUCUGC 561
MTARC1-643	19-мерная нить	антисмысловая	UUGGGUCGGAACAAGUCUG 562
MTARC1-644	19-мерная нить	антисмысловая	CUUGGGUCGGAACAAGUCU 563
MTARC1-645	19-мерная нить	антисмысловая	CCUUGGGUCGGAACAAGUC 564
MTARC1-646	19-мерная нить	антисмысловая	UCCUUGGGUCGGAACAAGU 565
MTARC1-647	19-мерная нить	антисмысловая	GUCCUUGGGUCGGAACAAG 566
MTARC1-648	19-мерная нить	антисмысловая	GGUCCUUGGGUCGGAACAA 567
MTARC1-649	19-мерная нить	антисмысловая	UGGUCCUUGGGUCGGAACA 568
MTARC1-650	19-мерная нить	антисмысловая	CUGGUCCUUGGGUCGGAAC 569
MTARC1-651	19-мерная нить	антисмысловая	UCUGGUCCUUGGGUCGGAA 570
MTARC1-652	19-мерная нить	антисмысловая	AUCUGGUCCUUGGGUCGGA 571
MTARC1-653	19-мерная нить	антисмысловая	AAUCUGGUCCUUGGGUCGG 572
MTARC1-654	19-мерная нить	антисмысловая	CAAUCUGGUCCUUGGGUCG 573
MTARC1-655	19-мерная нить	антисмысловая	GCAAUCUGGUCCUUGGGUC 574
MTARC1-656	19-мерная нить	антисмысловая	AGCAAUCUGGUCCUUGGGU 575
MTARC1-657	19-мерная нить	антисмысловая	AAGCAAUCUGGUCCUUGGG 576

MTARC1-658	19-мерная нить	антисмысловая	UAAGCAAUCUGGUCCUUGG	577
MTARC1-659	19-мерная нить	антисмысловая	GUAAGCAAUCUGGUCCUUG	578
MTARC1-660	19-мерная нить	антисмысловая	AGUAAGCAAUCUGGUCCUU	579
MTARC1-661	19-мерная нить	антисмысловая	GAGUAAGCAAUCUGGUCCU	580
MTARC1-662	19-мерная нить	антисмысловая	UGAGUAAGCAAUCUGGUCC	581
MTARC1-663	19-мерная нить	антисмысловая	CUGAGUAAGCAAUCUGGUC	582
MTARC1-664	19-мерная нить	антисмысловая	UCUGAGUAAGCAAUCUGGU	583
MTARC1-665	19-мерная нить	антисмысловая	GUCUGAGUAAGCAAUCUGG	584
MTARC1-666	19-мерная нить	антисмысловая	UGUCUGAGUAAGCAAUCUG	585
MTARC1-667	19-мерная нить	антисмысловая	GUGUCUGAGUAAGCAAUCU	586
MTARC1-668	19-мерная нить	антисмысловая	GGUGUCUGAGUAAGCAAUC	587
MTARC1-669	19-мерная нить	антисмысловая	UGGUGUCUGAGUAAGCAAU	588
MTARC1-670	19-мерная нить	антисмысловая	CUGGUGUCUGAGUAAGCAA	589
MTARC1-671	19-мерная нить	антисмысловая	GCUGGUGUCUGAGUAAGCA	590
MTARC1-672	19-мерная нить	антисмысловая	GGCUGGUGUCUGAGUAAGC	591
MTARC1-673	19-мерная нить	антисмысловая	GGGCUGGUGUCUGAGUAAG	592
MTARC1-674	19-мерная нить	антисмысловая	UGGGCUGGUGUCUGAGUAA	593
MTARC1-675	19-мерная	антисмысловая	AUGGGCUGGUGUCUGAGUA	594

	нить		
MTARC1-676	19-мерная нить	антисмысловая AAUGGGCUGGUGUCUGAGU	595
MTARC1-677	19-мерная нить	антисмысловая GAAUGGGCUGGUGUCUGAG	596
MTARC1-678	19-мерная нить	антисмысловая AGAAUGGGCUGGUGUCUGA	597
MTARC1-679	19-мерная нить	антисмысловая AAGAAUGGGCUGGUGUCUG	598
MTARC1-680	19-мерная нить	антисмысловая CAAGAAUGGGCUGGUGUCU	599
MTARC1-681	19-мерная нить	антисмысловая UCAAGAAUGGGCUGGUGUC	600
MTARC1-682	19-мерная нить	антисмысловая AUCAAGAAUGGGCUGGUGU	601
MTARC1-683	19-мерная нить	антисмысловая GAUCAAGAAUGGGCUGGUG	602
MTARC1-684	19-мерная нить	антисмысловая GGAUCAAGAAUGGGCUGGU	603
MTARC1-685	19-мерная нить	антисмысловая AGGAUCAAGAAUGGGCUGG	604
MTARC1-686	19-мерная нить	антисмысловая AAGGAUCAAGAAUGGGCUG	605
MTARC1-687	19-мерная нить	антисмысловая AAAGGAUCAAGAAUGGGCU	606
MTARC1-691	19-мерная нить	антисмысловая UCAGAAAGGAUCAAGAAUG	607
MTARC1-692	19-мерная нить	антисмысловая CUCAGAAAGGAUCAAGAAU	608
MTARC1-724	19-мерная нить	антисмысловая UCUAGCCUGGAGUUGAGAU	609
MTARC1-726	19-мерная нить	антисмысловая UCUCUAGCCUGGAGUUGAG	610
MTARC1-728	19-мерная нить	антисмысловая CUUCUCUAGCCUGGAGUUG	611

MTARC1-729	19-мерная нить	антисмысловая	UCUUCUCUAGCCUGGAGUU	612
MTARC1-730	19-мерная нить	антисмысловая	UUCUUCUCUAGCCUGGAGU	613
MTARC1-731	19-мерная нить	антисмысловая	UUUCUUCUCUAGCCUGGAG	614
MTARC1-733	19-мерная нить	антисмысловая	ACUUUCUUCUCUAGCCUGG	615
MTARC1-734	19-мерная нить	антисмысловая	AACUUUCUUCUCUAGCCUG	616
MTARC1-735	19-мерная нить	антисмысловая	UAACUUUCUUCUCUAGCCU	617
MTARC1-736	19-мерная нить	антисмысловая	UUAACUUUCUUCUCUAGCC	618
MTARC1-737	19-мерная нить	антисмысловая	UUUAACUUUCUUCUCUAGC	619
MTARC1-738	19-мерная нить	антисмысловая	CUUUAACUUUCUUCUCUAG	620
MTARC1-739	19-мерная нить	антисмысловая	GCUUUAACUUUCUUCUCUA	621
MTARC1-740	19-мерная нить	антисмысловая	UGCUUUAACUUUCUUCUCU	622
MTARC1-741	19-мерная нить	антисмысловая	UUGCUUUAACUUUCUUCUC	623
MTARC1-742	19-мерная нить	антисмысловая	GUUGCUUUAACUUUCUUCU	624
MTARC1-743	19-мерная нить	антисмысловая	GGUUGCUUUAACUUUCUUC	625
MTARC1-744	19-мерная нить	антисмысловая	UGGUUGCUUUAACUUUCUU	626
MTARC1-745	19-мерная нить	антисмысловая	UUGGUUGCUUUAACUUUCU	627
MTARC1-746	19-мерная нить	антисмысловая	GUUGGUUGCUUUAACUUUC	628
MTARC1-747	19-мерная	антисмысловая	AGUUGGUUGCUUUAACUUU	629

	нить		
MTARC1-748	19-мерная нить	антисмысловая AAGUUGGUUGCUUUAACUU	630
MTARC1-750	19-мерная нить	антисмысловая UGAAGUUGGUUGCUUUAAC	631
MTARC1-751	19-мерная нить	антисмысловая CUGAAGUUGGUUGCUUUA	632
MTARC1-752	19-мерная нить	антисмысловая CCUGAAGUUGGUUGCUUUA	633
MTARC1-753	19-мерная нить	антисмысловая GCCUGAAGUUGGUUGCUUU	634
MTARC1-754	19-мерная нить	антисмысловая GGCCUGAAGUUGGUUGCUU	635
MTARC1-755	19-мерная нить	антисмысловая GGGCCUGAAGUUGGUUGCU	636
MTARC1-756	19-мерная нить	антисмысловая UGGGCCUGAAGUUGGUUGC	637
MTARC1-758	19-мерная нить	антисмысловая AUUGGGCCUGAAGUUGGUU	638
MTARC1-759	19-мерная нить	антисмысловая UAUUGGGCCUGAAGUUGGU	639
MTARC1-760	19-мерная нить	антисмысловая AUAUUGGGCCUGAAGUUGG	640
MTARC1-761	19-мерная нить	антисмысловая AAUAUUGGGCCUGAAGUUG	641
MTARC1-762	19-мерная нить	антисмысловая CAAUAUUGGGCCUGAAGUU	642
MTARC1-763	19-мерная нить	антисмысловая ACAAUAUUGGGCCUGAAGU	643
MTARC1-764	19-мерная нить	антисмысловая UACAAUAUUGGGCCUGAAG	644
MTARC1-765	19-мерная нить	антисмысловая UUACAAUAUUGGGCCUGAA	645
MTARC1-766	19-мерная нить	антисмысловая AUUACAAUAUUGGGCCUGA	646

MTARC1-767	19-мерная нить	антисмысловая	AAUUACAAUAUUGGGCCUG	647
MTARC1-768	19-мерная нить	антисмысловая	AAAUUACAAUAUUGGGCCU	648
MTARC1-769	19-мерная нить	антисмысловая	GAAAUUACAAUAUUGGGCC	649
MTARC1-770	19-мерная нить	антисмысловая	UGAAAUUACAAUAUUGGGC	650
MTARC1-771	19-мерная нить	антисмысловая	CUGAAAUUACAAUAUUGGG	651
MTARC1-772	19-мерная нить	антисмысловая	CCUGAAAUUACAAUAUUGG	652
MTARC1-773	19-мерная нить	антисмысловая	UCCUGAAAUUACAAUAUUG	653
MTARC1-774	19-мерная нить	антисмысловая	AUCCUGAAAUUACAAUAUU	654
MTARC1-775	19-мерная нить	антисмысловая	CAUCCUGAAAUUACAAUAU	655
MTARC1-776	19-мерная нить	антисмысловая	GCAUCCUGAAAUUACAAUA	656
MTARC1-777	19-мерная нить	антисмысловая	CGCAUCCUGAAAUUACAAU	657
MTARC1-778	19-мерная нить	антисмысловая	UCGCAUCCUGAAAUUACAA	658
MTARC1-779	19-мерная нить	антисмысловая	AUCGCAUCCUGAAAUUACA	659
MTARC1-780	19-мерная нить	антисмысловая	CAUCGCAUCCUGAAAUUAC	660
MTARC1-781	19-мерная нить	антисмысловая	ACAUCGCAUCCUGAAAUUA	661
MTARC1-782	19-мерная нить	антисмысловая	GACAUCGCAUCCUGAAAUU	662
MTARC1-783	19-мерная нить	антисмысловая	AGACAUCGCAUCCUGAAAU	663
MTARC1-784	19-мерная	антисмысловая	UAGACAUCGCAUCCUGAAA	664

	нить		
MTARC1-785	19-мерная нить	антисмысловая	AUAGACAUCGCAUCCUGAA 665
MTARC1-786	19-мерная нить	антисмысловая	CAUAGACAUCGCAUCCUGA 666
MTARC1-787	19-мерная нить	антисмысловая	GCAUAGACAUCGCAUCCUG 667
MTARC1-788	19-мерная нить	антисмысловая	UGCAUAGACAUCGCAUCCU 668
MTARC1-789	19-мерная нить	антисмысловая	CUGCAUAGACAUCGCAUCC 669
MTARC1-790	19-мерная нить	антисмысловая	UCUGCAUAGACAUCGCAUC 670
MTARC1-791	19-мерная нить	антисмысловая	CUCUGCAUAGACAUCGCAU 671
MTARC1-792	19-мерная нить	антисмысловая	CCUCUGCAUAGACAUCGCA 672
MTARC1-863	19-мерная нить	антисмысловая	UAAAAUGCAUCUGGAACAA 673
MTARC1-929	19-мерная нить	антисмысловая	AUAACUCUUCAGUGUUUCC 674
MTARC1-930	19-мерная нить	антисмысловая	GAUAACUCUUCAGUGUUUC 675
MTARC1-934	19-мерная нить	антисмысловая	UGGCGAUAACUCUUCAGUG 676
MTARC1-955	19-мерная нить	антисмысловая	UUUCGUUCUGAAGGGUCAC 677
MTARC1-959	19-мерная нить	антисмысловая	UAACUUUCGUUCUGAAGGG 678
MTARC1-960	19-мерная нить	антисмысловая	AUAACUUUCGUUCUGAAGG 679
MTARC1-963	19-мерная нить	антисмысловая	CAUAUAACUUUCGUUCUGA 680
MTARC1-964	19-мерная нить	антисмысловая	CCAUAUAACUUUCGUUCUG 681

MTARC1-965	19-мерная нить	антисмысловая	UCCAUAUAACUUUCGUUCU	682
MTARC1-966	19-мерная нить	антисмысловая	UUCCAUAUAACUUUCGUUC	683
MTARC1-967	19-мерная нить	антисмысловая	UUUCCAUAUAACUUUCGUU	684
MTARC1-969	19-мерная нить	антисмысловая	AUUUUCCAUAUAACUUUCG	685
MTARC1-970	19-мерная нить	антисмысловая	GAUUUUCCAUAUAACUUUC	686
MTARC1-971	19-мерная нить	антисмысловая	UGAUUUUCCAUAUAACUUU	687
MTARC1-1107	19-мерная нить	антисмысловая	CAUUUUUGAGAACAUUUUU	688
MTARC1-1113	19-мерная нить	антисмысловая	UGUUGUCAUUUUUGAGAAC	689
MTARC1-1118	19-мерная нить	антисмысловая	UCAAGUGUUGUCAUUUUUG	690
MTARC1-1123	19-мерная нить	антисмысловая	AUGCUUCAAGUGUUGUCAU	691
MTARC1-1126	19-мерная нить	антисмысловая	ACCAUGCUUCAAGUGUUGU	692
MTARC1-1127	19-мерная нить	антисмысловая	CACCAUGCUUCAAGUGUUG	693
MTARC1-1128	19-мерная нить	антисмысловая	ACACCAUGCUUCAAGUGUU	694
MTARC1-1129	19-мерная нить	антисмысловая	AACACCAUGCUUCAAGUGU	695
MTARC1-1130	19-мерная нить	антисмысловая	AAACACCAUGCUUCAAGUG	696
MTARC1-1132	19-мерная нить	антисмысловая	UGAAACACCAUGCUUCAAG	697
MTARC1-1133	19-мерная нить	антисмысловая	CUGAAACACCAUGCUUCA	698
MTARC1-1134	19-мерная	антисмысловая	UCUGAAACACCAUGCUUCA	699

	нить		
MTARC1-1135	19-мерная нить	антисмысловая UUCUGAAACACCAUGCUUC	700
MTARC1-1139	19-мерная нить	антисмысловая UCAGUUCUGAAACACCAUG	701
MTARC1-1144	19-мерная нить	антисмысловая AGGUCUCAGUUCUGAAACA	702
MTARC1-1165	19-мерная нить	антисмысловая ACAAAUUUAAAAGAAAUGU	703
MTARC1-1167	19-мерная нить	антисмысловая UCACAAAUUUAAAAGAAAAU	704
MTARC1-1173	19-мерная нить	антисмысловая UGAAAAUCACAAAUUUAAA	705
MTARC1-1177	19-мерная нить	антисмысловая AAUGUGAAAAUCACAAAUU	706
MTARC1-1179	19-мерная нить	антисмысловая AAAUGUGAAAAUCACAAA	707
MTARC1-1329	19-мерная нить	антисмысловая AUUCCAUAUUCAGUUAAC	708
MTARC1-1330	19-мерная нить	антисмысловая UAUCCAUAUUCAGUUA	709
MTARC1-1332	19-мерная нить	антисмысловая ACUAUCCAUAUUCAGUUA	710
MTARC1-1333	19-мерная нить	антисмысловая AACUAUCCAUAUUCAGUU	711
MTARC1-1334	19-мерная нить	антисмысловая GAACUAUCCAUAUUCAGU	712
MTARC1-1335	19-мерная нить	антисмысловая AGAACUAUCCAUAUUCAG	713
MTARC1-1620	19-мерная нить	антисмысловая UAUGGAAAAUUAAUAUCUG	714
MTARC1-1622	19-мерная нить	антисмысловая UCUAUGGAAAAUUAAUAUC	715
MTARC1-1660	19-мерная нить	антисмысловая UCCAAUGCUGUCUGAGAAG	716

MTARC1-1663	19-мерная нить	антисмысловая	AAAUCCAAUGCUGUCUGAG	717
MTARC1-1664	19-мерная нить	антисмысловая	GAAAUCCAAUGCUGUCUGA	718
MTARC1-1812	19-мерная нить	антисмысловая	AUCACUGAAUCACUUUUCU	719
MTARC1-1816	19-мерная нить	антисмысловая	UGAAAUACACUGAAUCACUU	720
MTARC1-1868	19-мерная нить	антисмысловая	CAACUGACAUAUGCUUUCC	721
MTARC1-1869	19-мерная нить	антисмысловая	ACAACUGACAUAUGCUUUC	722
MTARC1-1876	19-мерная нить	антисмысловая	GUUUUAAACAACUGACAUA	723
MTARC1-1877	19-мерная нить	антисмысловая	GGUUUUAAACAACUGACAU	724
MTARC1-1878	19-мерная нить	антисмысловая	GGGUUUUAAACAACUGACA	725
MTARC1-1879	19-мерная нить	антисмысловая	UGGGUUUUAAACAACUGAC	726
MTARC1-1882	19-мерная нить	антисмысловая	UAUUGGGUUUUAAACAACU	727
MTARC1-1883	19-мерная нить	антисмысловая	AUAUUGGGUUUUAAACAAC	728
MTARC1-1884	19-мерная нить	антисмысловая	GAUAUUGGGUUUUAAACAA	729
MTARC1-1885	19-мерная нить	антисмысловая	AGAUAUUGGGUUUUAAACA	730
MTARC1-1886	19-мерная нить	антисмысловая	UAGAUAUUGGGUUUUAAAC	731
MTARC1-1935	19-мерная нить	антисмысловая	UAAAAAAUAUACUUCAUCA	732
MTARC1-1936	19-мерная нить	антисмысловая	AUAAAAAAUAUACUUCAUC	733
MTARC1-1937	19-мерная нить	антисмысловая	AAUAAAAAAUAUACUUCAU	734

	нить		
MTARC1-1939	19-мерная нить	антисмысловая	GCAAUAAAAAUUACUUC 735
MTARC1-1941	19-мерная нить	антисмысловая	UGGCAAUAAAAAUUACU 736
MTARC1-1953	19-мерная нить	антисмысловая	CAAAGGACAAAUGGCAU 737
MTARC1-1955	19-мерная нить	антисмысловая	AUCAAGGACAAAUGGCA 738
MTARC1-1981	19-мерная нить	антисмысловая	UCAAGUUUAGUCAACUCC 739
MTARC1-1983	19-мерная нить	антисмысловая	UUUCAAGUUUAGUCAACUU 740
MTARC1-1985	19-мерная нить	антисмысловая	UUUUUCAAGUUUAGUCAAC 741
MTARC1-1986	19-мерная нить	антисмысловая	AUUUUUCAAGUUUAGUCA 742
MTARC1-1988	19-мерная нить	антисмысловая	ACAUUUUUCAAGUUUAGUC 743
MTARC1-1989	19-мерная нить	антисмысловая	AACAUUUUUCAAGUUUAGU 744
MTARC1-1990	19-мерная нить	антисмысловая	AAACAUUUUUCAAGUUUAG 745
MTARC1-1995	19-мерная нить	антисмысловая	UUUAAAAACAUUUUUCAAG 746
MTARC1-1996	19-мерная нить	антисмысловая	UUUUAAAAACAUUUUUCA 747
MTARC1-1998	19-мерная нить	антисмысловая	AGUUUUAAAAACAUUUUUC 748
MTARC1-1999	19-мерная нить	антисмысловая	CAGUUUUAAAAACAUUUUU 749
MTARC1-2000	19-мерная нить	антисмысловая	ACAGUUUUAAAAACAUUUU 750
MTARC1-2001	19-мерная нить	антисмысловая	CACAGUUUUAAAAACAUUU 751

MTARC1-2002	19-мерная нить	антисмысловая	UCACAGUUUUAAAAACAUU	752
MTARC1-2005	19-мерная нить	антисмысловая	UAUUCACAGUUUUAAAAAC	753
MTARC1-2006	19-мерная нить	антисмысловая	UUAUUCACAGUUUUAAAAA	754
MTARC1-2010	19-мерная нить	антисмысловая	CCAUUUAUUCACAGUUUUA	755
MTARC1-2011	19-мерная нить	антисмысловая	UCCAUUUAUUCACAGUUUU	756
MTARC1-2012	19-мерная нить	антисмысловая	UUCCAUUUAUUCACAGUUU	757
MTARC1-2013	19-мерная нить	антисмысловая	CUUCCAUUUAUUCACAGUU	758
MTARC1-2015	19-мерная нить	антисмысловая	AGCUUCCAUUUAUUCACAG	759
MTARC1-2016	19-мерная нить	антисмысловая	UAGCUUCCAUUUAUUCACA	760
MTARC1-2017	19-мерная нить	антисмысловая	GUAGCUUCCAUUUAUUCAC	761
MTARC1-2018	19-мерная нить	антисмысловая	AGUAGCUUCCAUUUAUUCA	762
MTARC1-2019	19-мерная нить	антисмысловая	AAGUAGCUUCCAUUUAUUC	763
MTARC1-2020	19-мерная нить	антисмысловая	AAAGUAGCUUCCAUUUAUU	764
MTARC1-2022	19-мерная нить	антисмысловая	UCAAGUAGCUUCCAUUUA	765
MTARC1-2023	19-мерная нить	антисмысловая	GUCAAAGUAGCUUCCAUUU	766
MTARC1-2025	19-мерная нить	антисмысловая	UAGUCAAGUAGCUUCCAU	767
MTARC1-2027	19-мерная нить	антисмысловая	ACUAGUCAAGUAGCUUCC	768
MTARC1-231	25-мерная	смысловая нить	GCGCAGCUCUGGAUCUACCAUGUGA	769

MTARC1-233	25-мерная смысловая нить	GCAGCUCUGGAUCUACCCUAUGAAA	770
MTARC1-234	25-мерная смысловая нить	CAGCUCUGGAUCUACCCUGAGAAAU	771
MTARC1-235	25-мерная смысловая нить	AGCUCUGGAUCUACCCUGUAAAAUC	772
MTARC1-236	25-мерная смысловая нить	GCUCUGGAUCUACCCUGUGAAAUCC	773
MTARC1-237	25-мерная смысловая нить	CUCUGGAUCUACCCUGUGAAAUCCU	774
MTARC1-238	25-мерная смысловая нить	UCUGGAUCUACCCUGUGAAAUCCUG	775
MTARC1-239	25-мерная смысловая нить	CUGGAUCUACCCUGUGAAAACCUGC	776
MTARC1-240	25-мерная смысловая нить	UGGAUCUACCCUGUGAAAUACUGCA	777
MTARC1-241	25-мерная смысловая нить	GGAUCUACCCUGUGAAAUCAUGCAA	778
MTARC1-242	25-мерная смысловая нить	GAUCUACCCUGUGAAAUCCAGCAAG	779
MTARC1-243	25-мерная смысловая нить	AUCUACCCUGUGAAAUCCUACAAGG	780
MTARC1-244	25-мерная смысловая нить	UCUACCCUGUGAAAUCCUGAAAGGG	781
MTARC1-245	25-мерная смысловая нить	CUACCCUGUGAAAUCCUGCAAGGGG	782
MTARC1-247	25-мерная смысловая нить	ACCCUGUGAAAUCCUGCAAAGGGGU	783
MTARC1-248	25-мерная смысловая нить	CCCUGUGAAAUCCUGCAAGAGGGUG	784
MTARC1-249	25-мерная смысловая нить	CCUGUGAAAUCCUGCAAGGAGGUGC	785
MTARC1-253	25-мерная смысловая нить	UGAAAUCCUGCAAGGGGGUACCGGU	786
MTARC1-255	25-мерная смысловая нить	AAAUCCUGCAAGGGGGUGCAGGUGA	787
MTARC1-318	25-мерная смысловая нить	AACCUGCGGGACAGGUUUUAGCUUG	788
MTARC1-319	25-мерная смысловая нить	ACCUGCGGGACAGGUUUUUGACUUGU	789
MTARC1-320	25-мерная смысловая нить	CCUGCGGGACAGGUUUUUGGAUUGU G	790
MTARC1-321	25-мерная смысловая нить	CUGCGGGACAGGUUUUUGGCAUGUG A	791
MTARC1-323	25-мерная смысловая нить	GCGGGACAGGUUUUUGGCUUAUGAUC	792
MTARC1-324	25-мерная смысловая нить	CGGGACAGGUUUUUGGCUUGAGAUC	793
MTARC1-325	25-мерная смысловая нить	GGGACAGGUUUUUGGCUUGUAAUCAA	794
MTARC1-326	25-мерная смысловая нить	GGACAGGUUUUUGGCUUGUGAUAAC	795
MTARC1-327	25-мерная смысловая нить	GACAGGUUUUUGGCUUGUGAACAACC	796
MTARC1-328	25-мерная смысловая нить	ACAGGUUUUUGGCUUGUGAUAAACCA	797
MTARC1-329	25-мерная смысловая нить	CAGGUUUUUGGCUUGUGAUCAACCAG	798
MTARC1-330	25-мерная смысловая нить	AGGUUUUUGGCUUGUGAUCAACCAGG	799
MTARC1-331	25-мерная смысловая нить	GGUUUUGGCUUGUGAUCAAACAGGA	800
MTARC1-332	25-мерная смысловая нить	GUUUUUGGCUUGUGAUCAACAAGGAG	801
MTARC1-334	25-мерная смысловая нить	UUUGGCUUGUGAUCAACCAAGAGGG	802

MTARC1-335	25-мерная смысловая нить	UUGGCUUGUGAUCAACCAGAAGGGA	803
MTARC1-337	25-мерная смысловая нить	GGCUUGUGAUCAACCAGGAAGGAAA	804
MTARC1-338	25-мерная смысловая нить	GCUUGUGAUCAACCAGGAGAGAAAC	805
MTARC1-339	25-мерная смысловая нить	CUUGUGAUCAACCAGGAGGAAAACA	806
MTARC1-340	25-мерная смысловая нить	UUGUGAUCAACCAGGAGGGAAACAU	807
MTARC1-341	25-мерная смысловая нить	UGUGAUCAACCAGGAGGGAAACAUG	808
MTARC1-342	25-мерная смысловая нить	GUGAUCAACCAGGAGGGAAACAUGG	809
MTARC1-343	25-мерная смысловая нить	UGAUCAACCAGGAGGGAAAAAUGGU	810
MTARC1-345	25-мерная смысловая нить	AUCAACCAGGAGGGAAACAAGGUUA	811
MTARC1-346	25-мерная смысловая нить	UCAACCAGGAGGGAAACAUAUUUAC	812
MTARC1-347	25-мерная смысловая нить	CAACCAGGAGGGAAACAUGAUUACU	813
MTARC1-348	25-мерная смысловая нить	AACCAGGAGGGAAACAUGGAUACUG	814
MTARC1-349	25-мерная смысловая нить	ACCAGGAGGGAAACAUGGUUACUGC	815
MTARC1-350	25-мерная смысловая нить	CCAGGAGGGAAACAUGGUUACUGCU	816
MTARC1-351	25-мерная смысловая нить	CAGGAGGGAAACAUGGUUAAUUGCUC	817
MTARC1-352	25-мерная смысловая нить	AGGAGGGAAACAUGGUUACAGCUCG	818
MTARC1-353	25-мерная смысловая нить	GGAGGGAAACAUGGUUACUACUCGC	819
MTARC1-354	25-мерная смысловая нить	GAGGGAAACAUGGUUACUGAUCGCC	820
MTARC1-356	25-мерная смысловая нить	GGGAAACAUGGUUACUGCUAGCCAG	821
MTARC1-357	25-мерная смысловая нить	GGAACAUGGUUACUGCUCACCAGG	822
MTARC1-358	25-мерная смысловая нить	GAAACAUGGUUACUGCUCGACAGGA	823
MTARC1-359	25-мерная смысловая нить	AAACAUGGUUACUGCUCGCAAGGAA	824
MTARC1-360	25-мерная смысловая нить	AACAUGGUUACUGCUCGCCAGGAAC	825
MTARC1-361	25-мерная смысловая нить	ACAUGGUUACUGCUCGCCAAGAACC	826
MTARC1-362	25-мерная смысловая нить	CAUGGUUACUGCUCGCCAGAAACCU	827
MTARC1-365	25-мерная смысловая нить	GGUUACUGCUCGCCAGGAAACUCGC	828
MTARC1-376	25-мерная смысловая нить	GCCAGGAACCUCGCCUGGUACUGAU	829
MTARC1-379	25-мерная смысловая нить	AGGAACCUCGCCUGGUCCUAAUUUC	830
MTARC1-384	25-мерная смысловая нить	CCUCGCCUGGUCCUGAUUUUACCUGA	831
MTARC1-385	25-мерная смысловая нить	CUCGCCUGGUCCUGAUUUUACUGAC	832
MTARC1-388	25-мерная смысловая нить	GCCUGGUCCUGAUUUUCCCUAACCUG	833
MTARC1-390	25-мерная смысловая нить	CUGGUCCUGAUUUUCCCUGAACUGCG	834
MTARC1-391	25-мерная смысловая нить	UGGUCCUGAUUUUCCCUGACAUGCGA	835
MTARC1-393	25-мерная смысловая нить	GUCCUGAUUUUCCCUGACCUACGAUG	836
MTARC1-395	25-мерная смысловая нить	CCUGAUUUUCCCUGACCUCAAUGGU	837

MTARC1-405	25-мерная смысловая нить	CUGACCUGCGAUGGUGACAACCUGA	838
MTARC1-409	25-мерная смысловая нить	CCUGCGAUGGUGACACCCUAAACUCU	839
MTARC1-411	25-мерная смысловая нить	UGCGAUGGUGACACCCUGAAUCUCA	840
MTARC1-412	25-мерная смысловая нить	GCGAUGGUGACACCCUGACACUCAG	841
MTARC1-413	25-мерная смысловая нить	CGAUGGUGACACCCUGACUAUCAGU	842
MTARC1-414	25-мерная смысловая нить	GAUGGUGACACCCUGACUCACAGUG	843
MTARC1-415	25-мерная смысловая нить	AUGGUGACACCCUGACUCUAAGUGC	844
MTARC1-416	25-мерная смысловая нить	UGGUGACACCCUGACUCUCAGUGCA	845
MTARC1-417	25-мерная смысловая нить	GGUGACACCCUGACUCUCAAUUGCAG	846
MTARC1-418	25-мерная смысловая нить	GUGACACCCUGACUCUCAGAGCAGC	847
MTARC1-419	25-мерная смысловая нить	UGACACCCUGACUCUCAGUACAGCC	848
MTARC1-420	25-мерная смысловая нить	GACACCCUGACUCUCAGUGAAGCCU	849
MTARC1-421	25-мерная смысловая нить	ACACCCUGACUCUCAGUGCAGCCUA	850
MTARC1-422	25-мерная смысловая нить	CACCCUGACUCUCAGUGCAACCUAC	851
MTARC1-423	25-мерная смысловая нить	ACCCUGACUCUCAGUGCAGACUACA	852
MTARC1-424	25-мерная смысловая нить	CCCUGACUCUCAGUGCAGCAUACAC	853
MTARC1-425	25-мерная смысловая нить	CCUGACUCUCAGUGCAGCCAACACA	854
MTARC1-426	25-мерная смысловая нить	CUGACUCUCAGUGCAGCCUACACAA	855
MTARC1-427	25-мерная смысловая нить	UGACUCUCAGUGCAGCCUAAACAAA	856
MTARC1-428	25-мерная смысловая нить	GACUCUCAGUGCAGCCUACACAAAG	857
MTARC1-429	25-мерная смысловая нить	ACUCUCAGUGCAGCCUACAAAAAGG	858
MTARC1-430	25-мерная смысловая нить	CUCUCAGUGCAGCCUACACAAAGGA	859
MTARC1-431	25-мерная смысловая нить	UCUCAGUGCAGCCUACACAAAGGAC	860
MTARC1-433	25-мерная смысловая нить	UCAGUGCAGCCUACACAAAAGACCU	861
MTARC1-434	25-мерная смысловая нить	CAGUGCAGCCUACACAAAGAACCUA	862
MTARC1-435	25-мерная смысловая нить	AGUGCAGCCUACACAAAGGACCUAC	863
MTARC1-436	25-мерная смысловая нить	GUGCAGCCUACACAAAGGAACUACU	864
MTARC1-437	25-мерная смысловая нить	UGCAGCCUACACAAAGGACAUACUA	865
MTARC1-438	25-мерная смысловая нить	GCAGCCUACACAAAGGACCAACUAC	866
MTARC1-439	25-мерная смысловая нить	CAGCCUACACAAAGGACCUACUACU	867
MTARC1-440	25-мерная смысловая нить	AGCCUACACAAAGGACCUAAUACUG	868
MTARC1-441	25-мерная смысловая нить	GCCUACACAAAGGACCUACAACUGC	869
MTARC1-445	25-мерная смысловая нить	ACACAAAGGACCUACUACUACCUAU	870
MTARC1-446	25-мерная смысловая нить	CACAAAGGACCUACUACUGACUAUC	871
MTARC1-447	25-мерная смысловая нить	ACAAAGGACCUACUACUGCAUAUCA	872

MTARC1-448	25-мерная смысловая нить	CAAAGGACCUACUACUGCCAAUCAA	873
MTARC1-449	25-мерная смысловая нить	AAAGGACCUACUACUGCCUAUCAA	874
MTARC1-450	25-мерная смысловая нить	AAGGACCUACUACUGCCUAACAAA	875
MTARC1-451	25-мерная смысловая нить	AGGACCUACUACUGCCUAUAAAAAC	876
MTARC1-452	25-мерная смысловая нить	GGACCUACUACUGCCUAUCAAACG	877
MTARC1-453	25-мерная смысловая нить	GACCUACUACUGCCUAUCAAACGC	878
MTARC1-454	25-мерная смысловая нить	ACCUACUACUGCCUAUCAAACGCC	879
MTARC1-456	25-мерная смысловая нить	CUACUACUGCCUAUCAAAGCCCA	880
MTARC1-457	25-мерная смысловая нить	UACUACUGCCUAUCAAACACCCAC	881
MTARC1-458	25-мерная смысловая нить	ACUACUGCCUAUCAAACGACCACC	882
MTARC1-459	25-мерная смысловая нить	CUACUGCCUAUCAAACGCACACCA	883
MTARC1-460	25-мерная смысловая нить	UACUGCCUAUCAAACGCCAACCCAC	884
MTARC1-462	25-мерная смысловая нить	CUGCCUAUCAAACGCCCAACACAA	885
MTARC1-468	25-мерная смысловая нить	AUCAAACGCCCCACCACAAAUGCAG	886
MTARC1-469	25-мерная смысловая нить	UCAAACGCCCCACCACAAAAGCAGU	887
MTARC1-470	25-мерная смысловая нить	CAAAACGCCCCACCACAAAUACAGUG	888
MTARC1-471	25-мерная смысловая нить	AAAACGCCCCACCACAAAUGAAGUGC	889
MTARC1-473	25-мерная смысловая нить	AACGCCCCACCACAAAUGCAAUGCAC	890
MTARC1-475	25-мерная смысловая нить	CGCCCACCACAAAUGCAGUACACAA	891
MTARC1-476	25-мерная смысловая нить	GCCCACCACAAAUGCAGUGAACAAG	892
MTARC1-482	25-мерная смысловая нить	CACAAAUGCAGUGCACAAGAGCAGA	893
MTARC1-483	25-мерная смысловая нить	ACAAAUGCAGUGCACAAGUACAGAG	894
MTARC1-484	25-мерная смысловая нить	CAAAUGCAGUGCACAAGUGAAGAGU	895
MTARC1-552	25-мерная смысловая нить	GCCCAGUGGAUAACCAGCUACCUGA	896
MTARC1-553	25-мерная смысловая нить	CCCAGUGGAUAACCAGCUUACUGAA	897
MTARC1-554	25-мерная смысловая нить	CCAGUGGAUAACCAGCUUCAUGAAG	898
MTARC1-555	25-мерная смысловая нить	CAGUGGAUAACCAGCUUCCAGAAGU	899
MTARC1-556	25-мерная смысловая нить	AGUGGAUAACCAGCUUCCUAAAGUC	900
MTARC1-557	25-мерная смысловая нить	GUGGAUAACCAGCUUCCUGAAGUCA	901
MTARC1-558	25-мерная смысловая нить	UGGAUAACCAGCUUCCUGAAGUCAC	902
MTARC1-559	25-мерная смысловая нить	GGAUAACCAGCUUCCUGAAAUCACA	903
MTARC1-560	25-мерная смысловая нить	GAUAACCAGCUUCCUGAAGACACAG	904
MTARC1-561	25-мерная смысловая нить	AUAACCAGCUUCCUGAAGUAACAGC	905
MTARC1-562	25-мерная смысловая нить	UAACCAGCUUCCUGAAGUCACAGCC	906
MTARC1-563	25-мерная смысловая нить	AACCAGCUUCCUGAAGUCAAGCCC	907

MTARC1-564	25-мерная смысловая нить	ACCAGCUUCCUGAAGUCACAGCCCU	908
MTARC1-565	25-мерная смысловая нить	CCAGCUUCCUGAAGUCACAACCCUA	909
MTARC1-566	25-мерная смысловая нить	CAGCUUCCUGAAGUCACAGACCUAC	910
MTARC1-567	25-мерная смысловая нить	AGCUUCCUGAAGUCACAGCACUACC	911
MTARC1-568	25-мерная смысловая нить	GCUUCCUGAAGUCACAGCCAUACCG	912
MTARC1-589	25-мерная смысловая нить	ACCGCCUGGUGCACUUCGAACCUCA	913
MTARC1-591	25-мерная смысловая нить	CGCCUGGUGCACUUCGAGCAUCACA	914
MTARC1-592	25-мерная смысловая нить	GCCUGGUGCACUUCGAGCCACACAU	915
MTARC1-593	25-мерная смысловая нить	CCUGGUGCACUUCGAGCCUAACAUG	916
MTARC1-597	25-мерная смысловая нить	GUGCACUUCGAGCCUCACAAGCGAC	917
MTARC1-600	25-мерная смысловая нить	CACUUCGAGCCUCACAUGCAACCGA	918
MTARC1-612	25-мерная смысловая нить	CACAUGCGACCGAGACGUCAUCAUC	919
MTARC1-614	25-мерная смысловая нить	CAUGCGACCGAGACGUCCUAAUCAA	920
MTARC1-617	25-мерная смысловая нить	GCGACCGAGACGUCCUCAUAAAAUA	921
MTARC1-618	25-мерная смысловая нить	CGACCGAGACGUCCUCAUCAAAUAG	922
MTARC1-620	25-мерная смысловая нить	ACCGAGACGUCCUCAUCAAAUAGCA	923
MTARC1-621	25-мерная смысловая нить	CCGAGACGUCCUCAUCAAAAAGCAG	924
MTARC1-622	25-мерная смысловая нить	CGAGACGUCCUCAUCAAAUAGCAGA	925
MTARC1-623	25-мерная смысловая нить	GAGACGUCCUCAUCAAAUACAGAC	926
MTARC1-624	25-мерная смысловая нить	AGACGUCCUCAUCAAAUAGAAGACU	927
MTARC1-625	25-мерная смысловая нить	GACGUCCUCAUCAAAUAGCAGACUU	928
MTARC1-626	25-мерная смысловая нить	ACGUCCUCAUCAAAUAGCAAACUUG	929
MTARC1-627	25-мерная смысловая нить	CGUCCUCAUCAAAUAGCAGACUUGU	930
MTARC1-628	25-мерная смысловая нить	GUCCUCAUCAAAUAGCAGAAUUGUU	931
MTARC1-629	25-мерная смысловая нить	UCCUCAUCAAAUAGCAGACAUGUUC	932
MTARC1-630	25-мерная смысловая нить	CCUCAUCAAAUAGCAGACUAGUUC	933
MTARC1-631	25-мерная смысловая нить	CUCAUCAAAUAGCAGACUUAUUC	934
MTARC1-632	25-мерная смысловая нить	UCAUCAAAUAGCAGACUUGAUCCGA	935
MTARC1-633	25-мерная смысловая нить	CAUCAAAUAGCAGACUUGUACCGAC	936
MTARC1-634	25-мерная смысловая нить	AUCAAAUAGCAGACUUGUUACGACC	937
MTARC1-635	25-мерная смысловая нить	UCAAAUAGCAGACUUGUUCAGACCC	938
MTARC1-636	25-мерная смысловая нить	CAAAUAGCAGACUUGUCCAACCCA	939
MTARC1-637	25-мерная смысловая нить	AAAUAGCAGACUUGUUCGACCCAA	940
MTARC1-638	25-мерная смысловая нить	AAUAGCAGACUUGUUCGACCAAG	941
MTARC1-639	25-мерная смысловая нить	AUAGCAGACUUGUUCGACACAAGG	942

MTARC1-640	25-мерная смысловая нить	UAGCAGACUUGUUCCGACCAAAGGA	943
MTARC1-641	25-мерная смысловая нить	AGCAGACUUGUUCCGACCCAAGGAC	944
MTARC1-642	25-мерная смысловая нить	GCAGACUUGUUCCGACCCAAGGACC	945
MTARC1-643	25-мерная смысловая нить	CAGACUUGUUCCGACCCAAGACCA	946
MTARC1-644	25-мерная смысловая нить	AGACUUGUUCCGACCCAAGAACCAG	947
MTARC1-645	25-мерная смысловая нить	GACUUGUUCCGACCCAAGGACCAGA	948
MTARC1-646	25-мерная смысловая нить	ACUUGUUCCGACCCAAGGAACAGAU	949
MTARC1-647	25-мерная смысловая нить	CUUGUUCCGACCCAAGGACAAGAUU	950
MTARC1-648	25-мерная смысловая нить	UUGUUCCGACCCAAGGACCAGAUUG	951
MTARC1-649	25-мерная смысловая нить	UGUUCCGACCCAAGGACCAAAUUGC	952
MTARC1-650	25-мерная смысловая нить	GUUCCGACCCAAGGACCAGAUUGCU	953
MTARC1-651	25-мерная смысловая нить	UUCCGACCCAAGGACCAGAAUGCUU	954
MTARC1-652	25-мерная смысловая нить	UCCGACCCAAGGACCAGAUAGCUUA	955
MTARC1-653	25-мерная смысловая нить	CCGACCCAAGGACCAGAUUACUUA	956
MTARC1-654	25-мерная смысловая нить	CGACCCAAGGACCAGAUUGAUUACU	957
MTARC1-655	25-мерная смысловая нить	GACCCAAGGACCAGAUUGCAUACUC	958
MTARC1-656	25-мерная смысловая нить	ACCCAAGGACCAGAUUGCUAACUCA	959
MTARC1-657	25-мерная смысловая нить	CCCAAGGACCAGAUUGCUUACUCAG	960
MTARC1-658	25-мерная смысловая нить	CCAAGGACCAGAUUGCUUAAUCAGA	961
MTARC1-659	25-мерная смысловая нить	CAAGGACCAGAUUGCUUACACAGAC	962
MTARC1-660	25-мерная смысловая нить	AAGGACCAGAUUGCUUACUAAGACA	963
MTARC1-661	25-мерная смысловая нить	AGGACCAGAUUGCUUACUCAGACAC	964
MTARC1-662	25-мерная смысловая нить	GGACCAGAUUGCUUACUCAACACC	965
MTARC1-663	25-мерная смысловая нить	GACCAGAUUGCUUACUCAGACACCA	966
MTARC1-664	25-мерная смысловая нить	ACCAGAUUGCUUACUCAGAAACCAG	967
MTARC1-665	25-мерная смысловая нить	CCAGAUUGCUUACUCAGACACCAGC	968
MTARC1-666	25-мерная смысловая нить	CAGAUUGCUUACUCAGACAACAGCC	969
MTARC1-667	25-мерная смысловая нить	AGAUUGCUUACUCAGACACAAGCCC	970
MTARC1-668	25-мерная смысловая нить	GAUUGCUUACUCAGACACCAGCCCA	971
MTARC1-669	25-мерная смысловая нить	AUUGCUUACUCAGACACCAACCCAU	972
MTARC1-670	25-мерная смысловая нить	UUGCUUACUCAGACACCAGACCAUU	973
MTARC1-671	25-мерная смысловая нить	UGCUUACUCAGACACCAGCACAUUC	974
MTARC1-672	25-мерная смысловая нить	GCUUACUCAGACACCAGCCAAUUCU	975
MTARC1-673	25-мерная смысловая нить	CUUACUCAGACACCAGCCCAUUCUU	976
MTARC1-674	25-мерная смысловая нить	UUACUCAGACACCAGCCCAAUCUUG	977

MTARC1-675	25-мерная смысловая нить	UACUCAGACACCAGCCCAUACUUGA	978
MTARC1-676	25-мерная смысловая нить	ACUCAGACACCAGCCCAUUAUUGAU	979
MTARC1-677	25-мерная смысловая нить	CUCAGACACCAGCCCAUUCAUGAUC	980
MTARC1-678	25-мерная смысловая нить	UCAGACACCAGCCCAUUCUAGAUC	981
MTARC1-679	25-мерная смысловая нить	CAGACACCAGCCCAUUCUUAUCCU	982
MTARC1-680	25-мерная смысловая нить	AGACACCAGCCCAUUCUUGAUCCUU	983
MTARC1-681	25-мерная смысловая нить	GACACCAGCCCAUUCUUGAACCUUU	984
MTARC1-682	25-мерная смысловая нить	ACACCAGCCCAUUCUUGAUACUUUC	985
MTARC1-683	25-мерная смысловая нить	CACCAGCCCAUUCUUGAUCAUUUCU	986
MTARC1-684	25-мерная смысловая нить	ACCAGCCCAUUCUUGAUCCAUCUG	987
MTARC1-685	25-мерная смысловая нить	CCAGCCCAUUCUUGAUCCUAUCUGA	988
MTARC1-686	25-мерная смысловая нить	CAGCCCAUUCUUGAUCCUUACUGAG	989
MTARC1-687	25-мерная смысловая нить	AGCCCAUUCUUGAUCCUUUAUGAGG	990
MTARC1-691	25-мерная смысловая нить	CAUUCUUGAUCCUUUCUGAAGCGUC	991
MTARC1-692	25-мерная смысловая нить	AUUCUUGAUCCUUUCUGAGACGUCG	992
MTARC1-724	25-мерная смысловая нить	AUCUCAACUCCAGGCUAGAAAAGAA	993
MTARC1-726	25-мерная смысловая нить	CUCAACUCCAGGCUAGAGAAGAAAG	994
MTARC1-728	25-мерная смысловая нить	CAACUCCAGGCUAGAGAAGAAAGUU	995
MTARC1-729	25-мерная смысловая нить	AACUCCAGGCUAGAGAAGAAAGUUA	996
MTARC1-730	25-мерная смысловая нить	ACUCCAGGCUAGAGAAGAAAGUUAA	997
MTARC1-731	25-мерная смысловая нить	CUCCAGGCUAGAGAAGAAAAUUAAA	998
MTARC1-733	25-мерная смысловая нить	CCAGGCUAGAGAAGAAAGUAAAAGC	999
MTARC1-734	25-мерная смысловая нить	CAGGCUAGAGAAGAAAGUAAAAGCA	1000
MTARC1-735	25-мерная смысловая нить	AGGCUAGAGAAGAAAGUAAAAGCAA	1001
MTARC1-736	25-мерная смысловая нить	GGCUAGAGAAGAAAGUAAAAGCAAC	1002
MTARC1-737	25-мерная смысловая нить	GCUAGAGAAGAAAGUAAAACAACC	1003
MTARC1-738	25-мерная смысловая нить	CUAGAGAAGAAAGUAAAAGAAACCA	1004
MTARC1-739	25-мерная смысловая нить	UAGAGAAGAAAGUAAAAGCAACCAA	1005
MTARC1-740	25-мерная смысловая нить	AGAGAAGAAAGUAAAAGCAACCAAC	1006
MTARC1-741	25-мерная смысловая нить	GAGAAGAAAGUAAAAGCAAACAACU	1007
MTARC1-742	25-мерная смысловая нить	AGAAGAAAGUAAAAGCAACAAACUU	1008
MTARC1-743	25-мерная смысловая нить	GAAGAAAGUAAAAGCAACCAACUUC	1009
MTARC1-744	25-мерная смысловая нить	AAGAAAGUAAAAGCAACCAACUUCA	1010
MTARC1-745	25-мерная смысловая нить	AGAAAGUAAAAGCAACCAAAUUCAG	1011
MTARC1-746	25-мерная смысловая нить	GAAAGUAAAAGCAACCAACAUCAGG	1012

MTARC1-747	25-мерная смысловая нить	AAAGUUAAGCAACCAACUACAGGC	1013
MTARC1-748	25-мерная смысловая нить	AAGUUAAGCAACCAACUUAAGGCC	1014
MTARC1-750	25-мерная смысловая нить	GUUAAAGCAACCAACUUAAGCCCA	1015
MTARC1-751	25-мерная смысловая нить	UUAAAGCAACCAACUUCAGACCCAA	1016
MTARC1-752	25-мерная смысловая нить	UAAAGCAACCAACUUCAGGACCAAU	1017
MTARC1-753	25-мерная смысловая нить	AAAGCAACCAACUUCAGGCACAAUA	1018
MTARC1-754	25-мерная смысловая нить	AAGCAACCAACUUCAGGCCAAAUUAU	1019
MTARC1-755	25-мерная смысловая нить	AGCAACCAACUUCAGGCCCAAUAUU	1020
MTARC1-756	25-мерная смысловая нить	GCAACCAACUUCAGGCCCAAUAUUG	1021
MTARC1-758	25-мерная смысловая нить	AACCAACUUCAGGCCCAAUAUUGUA	1022
MTARC1-759	25-мерная смысловая нить	ACCAACUUCAGGCCCAAUAUUGUAA	1023
MTARC1-760	25-мерная смысловая нить	CCAACUUCAGGCCCAAUAUAGUAAU	1024
MTARC1-761	25-мерная смысловая нить	CAACUUCAGGCCCAAUAUUAUAAUU	1025
MTARC1-762	25-мерная смысловая нить	AACUUCAGGCCCAAUAUUGAAUUUU	1026
MTARC1-763	25-мерная смысловая нить	ACUUCAGGCCCAAUAUUGUAAUUUC	1027
MTARC1-764	25-мерная смысловая нить	CUUCAGGCCCAAUAUUGUAAUUUCA	1028
MTARC1-765	25-мерная смысловая нить	UUCAGGCCCAAUAUUGUAAAUUCAG	1029
MTARC1-766	25-мерная смысловая нить	UCAGGCCCAAUAUUGUAAUAUCAGG	1030
MTARC1-767	25-мерная смысловая нить	CAGGCCCAAUAUUGUAAUUACAGGA	1031
MTARC1-768	25-мерная смысловая нить	AGGCCCAAUAUUGUAAUUUAAGGAU	1032
MTARC1-769	25-мерная смысловая нить	GGCCCAAUAUUGUAAUUUCAGGAUG	1033
MTARC1-770	25-мерная смысловая нить	GCCCAAUAUUGUAAUUUCAAGAUGC	1034
MTARC1-771	25-мерная смысловая нить	CCCAAUAUUGUAAUUUCAGAAUGCG	1035
MTARC1-772	25-мерная смысловая нить	CCAAUAUUGUAAUUUCAGGAUGCGA	1036
MTARC1-773	25-мерная смысловая нить	CAAUAUUGUAAUUUCAGGAAGCGAU	1037
MTARC1-774	25-мерная смысловая нить	AAUAUUGUAAUUUCAGGAUACGAUG	1038
MTARC1-775	25-мерная смысловая нить	AUAUUGUAAUUUCAGGAUGAGAUGU	1039
MTARC1-776	25-мерная смысловая нить	UAUUGUAAUUUCAGGAUGCAAUGUC	1040
MTARC1-777	25-мерная смысловая нить	AUUGUAAUUUCAGGAUGCGAUGUCU	1041
MTARC1-778	25-мерная смысловая нить	UUGUAAUUUCAGGAUGCGAAGUCUA	1042
MTARC1-779	25-мерная смысловая нить	UGUAAUUUCAGGAUGCGAUUAUCUUAU	1043
MTARC1-780	25-мерная смысловая нить	GUAAUUUCAGGAUGCGAUGACUAUG	1044
MTARC1-781	25-мерная смысловая нить	UAAUUUCAGGAUGCGAUGUAUAUGC	1045
MTARC1-782	25-мерная смысловая нить	AAUUUCAGGAUGCGAUGUCA AUGCA	1046
MTARC1-783	25-мерная смысловая нить	AUUUCAGGAUGCGAUGUCUAUGCAG	1047

MTARC1-784	25-мерная смысловая нить	UUUCAGGAUGCGAUGUCUAAGCAGA	1048
MTARC1-785	25-мерная смысловая нить	UUCAGGAUGCGAUGUCUAUACAGAG	1049
MTARC1-786	25-мерная смысловая нить	UCAGGAUGCGAUGUCUAUGAAGAGG	1050
MTARC1-787	25-мерная смысловая нить	CAGGAUGCGAUGUCUAUGCAGAGGA	1051
MTARC1-788	25-мерная смысловая нить	AGGAUGCGAUGUCUAUGCAAAGGAU	1052
MTARC1-789	25-мерная смысловая нить	GGAUGCGAUGUCUAUGCAGAGGAUU	1053
MTARC1-790	25-мерная смысловая нить	GAUGCGAUGUCUAUGCAGAAGAUUC	1054
MTARC1-791	25-мерная смысловая нить	AUGCGAUGUCUAUGCAGAGAAUUCU	1055
MTARC1-792	25-мерная смысловая нить	UGCGAUGUCUAUGCAGAGGAAACAC	1056
MTARC1-863	25-мерная смысловая нить	UUGUUCCAGAUGCAUUUUAAACCACA	1057
MTARC1-929	25-мерная смысловая нить	GGAAACACUGAAGAGUUAUAGCCAG	1058
MTARC1-930	25-мерная смысловая нить	GAAACACUGAAGAGUUAUCACCAGU	1059
MTARC1-934	25-мерная смысловая нить	CACUGAAGAGUUAUCGCCAAUGUGA	1060
MTARC1-955	25-мерная смысловая нить	GUGACCCUUCAGAACGAAAAUUUAUA	1061
MTARC1-959	25-мерная смысловая нить	CCCUUCAGAACGAAAGUUAAAUGGA	1062
MTARC1-960	25-мерная смысловая нить	CCUUCAGAACGAAAGUUUAUAUGGAA	1063
MTARC1-963	25-мерная смысловая нить	UCAGAACGAAAGUUUAUGAAAAAU	1064
MTARC1-964	25-мерная смысловая нить	CAGAACGAAAGUUUAUAUGGAAAAUC	1065
MTARC1-965	25-мерная смысловая нить	AGAACGAAAGUUUAUAUGGAAAAUCA	1066
MTARC1-966	25-мерная смысловая нить	GAACGAAAGUUUAUAUGGAAAAUCAC	1067
MTARC1-967	25-мерная смысловая нить	AACGAAAGUUUAUAUGGAAAAUCACC	1068
MTARC1-969	25-мерная смысловая нить	CGAAAGUUUAUAUGGAAAAUAACCAC	1069
MTARC1-970	25-мерная смысловая нить	GAAAGUUUAUAUGGAAAAUCACCACU	1070
MTARC1-971	25-мерная смысловая нить	AAAGUUUAUAUGGAAAAUCAACACUC	1071
MTARC1-1107	25-мерная смысловая нить	AAAAAUGUUCUAAAAAUGACAACA	1072
MTARC1-1113	25-мерная смысловая нить	GUUCUAAAAAUGACAACAAUUGAA	1073
MTARC1-1118	25-мерная смысловая нить	CAAAAAUGACAACACUUGAAGCAUG	1074
MTARC1-1123	25-мерная смысловая нить	AUGACAACACUUGAAGCAUAGUGUU	1075
MTARC1-1126	25-мерная смысловая нить	ACAACACUUGAAGCAUGGUAUUUCA	1076
MTARC1-1127	25-мерная смысловая нить	CAACACUUGAAGCAUGGUGAUUCAG	1077
MTARC1-1128	25-мерная смысловая нить	AACACUUGAAGCAUGGUGUAUCAGA	1078
MTARC1-1129	25-мерная смысловая нить	ACACUUGAAGCAUGGUGUUACAGAA	1079
MTARC1-1130	25-мерная смысловая нить	CACUUGAAGCAUGGUGUUUAAGAAC	1080
MTARC1-1132	25-мерная смысловая нить	CUUGAAGCAUGGUGUUUCAAACUG	1081
MTARC1-1133	25-мерная смысловая нить	UUGAAGCAUGGUGUUUCAGAACUGA	1082

MTARC1-1134	25-мерная смысловая нить	UGAAGCAUGGUGUUUCAGAACUGAG	1083
MTARC1-1135	25-мерная смысловая нить	GAAGCAUGGUGUUUCAGAAAUGAGA	1084
MTARC1-1139	25-мерная смысловая нить	CAUGGUGUUUCAGAACUGAAACCUC	1085
MTARC1-1144	25-мерная смысловая нить	UGUUUCAGAACUGAGACCUAUACAU	1086
MTARC1-1165	25-мерная смысловая нить	ACAUUUUCUUUAAAUUUGUAAUUUU	1087
MTARC1-1167	25-мерная смысловая нить	AUUUUCUUUAAAUUUGUGAAUUUCA	1088
MTARC1-1173	25-мерная смысловая нить	UUUAAAUUUGUGAUUUUCAAUUUU	1089
MTARC1-1177	25-мерная смысловая нить	AAUUUGUGAUUUUCACAUUAUUCGU	1090
MTARC1-1179	25-мерная смысловая нить	UUUGUGAUUUUCACAUUUUACGUCU	1091
MTARC1-1329	25-мерная смысловая нить	GUUUAACUGAUUAUGGAAUAGUUCU	1092
MTARC1-1330	25-мерная смысловая нить	UUUAACUGAUUAUGGAAUAAUUCUU	1093
MTARC1-1332	25-мерная смысловая нить	UAACUGAUUAUGGAAUAGUACUUUC	1094
MTARC1-1333	25-мерная смысловая нить	AACUGAUUAUGGAAUAGUUAUUUCU	1095
MTARC1-1334	25-мерная смысловая нить	ACUGAUUAUGGAAUAGUUCAUUCUC	1096
MTARC1-1335	25-мерная смысловая нить	CUGAUUAUGGAAUAGUUCUAUCUCC	1097
MTARC1-1620	25-мерная смысловая нить	CAGAUUUAAUUUUCCAUAUAUCUG	1098
MTARC1-1622	25-мерная смысловая нить	GAUUAUUAAUUUUCCAUAGAACUGGA	1099
MTARC1-1660	25-мерная смысловая нить	CUUCUCAGACAGCAUUGGAAUUCCU	1100
MTARC1-1663	25-мерная смысловая нить	CUCAGACAGCAUUGGAUUUACUAAA	1101
MTARC1-1664	25-мерная смысловая нить	UCAGACAGCAUUGGAUUUCAUAAAG	1102
MTARC1-1812	25-мерная смысловая нить	AGAAAAGUGAUUCAGUGAUUAUCAGA	1103
MTARC1-1816	25-мерная смысловая нить	AAGUGAUUCAGUGAUUUCAAUAGA	1104
MTARC1-1868	25-мерная смысловая нить	GGAAAGCAUAUGUCAGUUGAUUAAA	1105
MTARC1-1869	25-мерная смысловая нить	GAAAGCAUAUGUCAGUUGUAUAAAA	1106
MTARC1-1876	25-мерная смысловая нить	UAUGUCAGUUGUUUAAAACACAAUA	1107
MTARC1-1877	25-мерная смысловая нить	AUGUCAGUUGUUUAAAACCAAUAU	1108
MTARC1-1878	25-мерная смысловая нить	UGUCAGUUGUUUAAAACCCAAUAUC	1109
MTARC1-1879	25-мерная смысловая нить	GUCAGUUGUUUAAAACCCAAUAUCU	1110
MTARC1-1882	25-мерная смысловая нить	AGUUGUUUAAAACCCAAUAACUAUU	1111
MTARC1-1883	25-мерная смысловая нить	GUUGUUUAAAACCCAAUAUAUUAUU	1112
MTARC1-1884	25-мерная смысловая нить	UUGUUUAAAACCCAAUAUCAUUUUU	1113
MTARC1-1885	25-мерная смысловая нить	UGUUUAAAACCCAAUAUCUAUUUUU	1114
MTARC1-1886	25-мерная смысловая нить	GUUUUAAAACCCAAUAUCUAAUUUUU	1115
MTARC1-1935	25-мерная смысловая нить	UGAUGAAGUAUAUUUUUUAAUGCCA	1116
MTARC1-1936	25-мерная смысловая нить	GAUGAAGUAUAUUUUUUUAUAGCCAU	1117

MTARC1-1937	25-мерная смысловая нить	AUGAAGUAUAUUUUUUUAUUACCAUU	1118
MTARC1-1939	25-мерная смысловая нить	GAAGUAUAUUUUUUUAUUGCAAUUUU	1119
MTARC1-1941	25-мерная смысловая нить	AGUAUAUUUUUUUAUUGCCAAUUUGU	1120
MTARC1-1953	25-мерная смысловая нить	AUUGCCAUUUUUGUCCUUUGAUUAUA	1121
MTARC1-1955	25-мерная смысловая нить	UGCCAUUUUUGUCCUUUGAUAAUAUU	1122
MTARC1-1981	25-мерная смысловая нить	GGAAGUUGACUAAACUUGAAAAAUG	1123
MTARC1-1983	25-мерная смысловая нить	AAGUUGACUAAACUUGAAAAAUGUU	1124
MTARC1-1985	25-мерная смысловая нить	GUUGACUAAACUUGAAAAAAGUUUU	1125
MTARC1-1986	25-мерная смысловая нить	UUGACUAAACUUGAAAAAUUUUUU	1126
MTARC1-1988	25-мерная смысловая нить	GACUAAACUUGAAAAAUGUAUUUAA	1127
MTARC1-1989	25-мерная смысловая нить	ACUAAACUUGAAAAAUGUUAUUAAA	1128
MTARC1-1990	25-мерная смысловая нить	CUAAACUUGAAAAAUGUUUAUAAAA	1129
MTARC1-1995	25-мерная смысловая нить	CUUGAAAAAUGUUUUUAAAACUGUG	1130
MTARC1-1996	25-мерная смысловая нить	UUGAAAAAUGUUUUUAAAAAUGUGA	1131
MTARC1-1998	25-мерная смысловая нить	GAAAAAUGUUUUUAAAACUAUGAAU	1132
MTARC1-1999	25-мерная смысловая нить	AAAAAUGUUUUUAAAACUGAGAAUA	1133
MTARC1-2000	25-мерная смысловая нить	AAAAUGUUUUUAAAACUGUAAAUAA	1134
MTARC1-2001	25-мерная смысловая нить	AAAUGUUUUUAAAACUGUGAAUAAA	1135
MTARC1-2002	25-мерная смысловая нить	AAUGUUUUUAAAACUGUGAAUAAAU	1136
MTARC1-2005	25-мерная смысловая нить	GUUUUUAAAACUGUGAAUAAAUGGA	1137
MTARC1-2006	25-мерная смысловая нить	UUUUUAAAACUGUGAAUAAAUGGAA	1138
MTARC1-2010	25-мерная смысловая нить	UAAAACUGUGAAUAAAUGGAAGCUA	1139
MTARC1-2011	25-мерная смысловая нить	AAAACUGUGAAUAAAUGGAAGCUAC	1140
MTARC1-2012	25-мерная смысловая нить	AAACUGUGAAUAAAUGGAAACUACU	1141
MTARC1-2013	25-мерная смысловая нить	AACUGUGAAUAAAUGGAAGAUACUU	1142
MTARC1-2015	25-мерная смысловая нить	CUGUGAAUAAAUGGAAGCUACUUUG	1143
MTARC1-2016	25-мерная смысловая нить	UGUGAAUAAAUGGAAGCUAAUUUGA	1144
MTARC1-2017	25-мерная смысловая нить	GUGAAUAAAUGGAAGCUACAUUGAC	1145
MTARC1-2018	25-мерная смысловая нить	UGAAUAAAUGGAAGCUACUAUGACU	1146
MTARC1-2019	25-мерная смысловая нить	GAAUAAAUGGAAGCUACUUAGACUA	1147
MTARC1-2020	25-мерная смысловая нить	AAUAAAUGGAAGCUACUUUAACUAG	1148
MTARC1-2022	25-мерная смысловая нить	UAAAUGGAAGCUACUUUGAAUAGUU	1149
MTARC1-2023	25-мерная смысловая нить	AAAUGGAAGCUACUUUGACAAGUUU	1150
MTARC1-2025	25-мерная смысловая нить	AUGGAAGCUACUUUGACUAAUUUCA	1151
MTARC1-2027	25-мерная смысловая нить	GGAAGCUACUUUGACUAGUAUCAGA	1152

MTARC1-231	27-мерная нить	антисмысловая	UCACAUGGUAGA UCCAGAGCUGCGC CA	1153
MTARC1-233	27-мерная нить	антисмысловая	UUUCAUAGGGUAGA UCCAGAGCUGC GC	1154
MTARC1-234	27-мерная нить	антисмысловая	AUUUCUCAGGGUAGA UCCAGAGCUG CG	1155
MTARC1-235	27-мерная нить	антисмысловая	GAUUUUACAGGGUAGA UCCAGAGCU GC	1156
MTARC1-236	27-мерная нить	антисмысловая	GGAUUUCACAGGGUAGA UCCAGAGC UG	1157
MTARC1-237	27-мерная нить	антисмысловая	AGGAUUUCACAGGGUAGA UCCAGAG CU	1158
MTARC1-238	27-мерная нить	антисмысловая	CAGGAUUUCACAGGGUAGA UCCAGA GC	1159
MTARC1-239	27-мерная нить	антисмысловая	GCAGGUUUUCACAGGGUAGA UCCAG AG	1160
MTARC1-240	27-мерная нить	антисмысловая	UGCAGUAUUUCACAGGGUAGA UCCA GA	1161
MTARC1-241	27-мерная нить	антисмысловая	UUGCAUGAUUUUCACAGGGUAGA UCC AG	1162
MTARC1-242	27-мерная нить	антисмысловая	CUUGCUGGAUUUCACAGGGUAGA UC CA	1163
MTARC1-243	27-мерная нить	антисмысловая	CCUUGUAGGAUUUCACAGGGUAGAU CC	1164
MTARC1-244	27-мерная нить	антисмысловая	CCCUUUCAGGAUUUCACAGGGUAGA UC	1165
MTARC1-245	27-мерная нить	антисмысловая	CCCCUUGCAGGAUUUCACAGGGUAG AU	1166
MTARC1-247	27-мерная нить	антисмысловая	ACCCCUUUGCAGGAUUUCACAGGGU AG	1167
MTARC1-248	27-мерная нить	антисмысловая	CACCCUCUUGCAGGAUUUCACAGGG UA	1168
MTARC1-249	27-мерная нить	антисмысловая	GCACCUCCUUGCAGGAUUUCACAGG GU	1169
MTARC1-253	27-мерная	антисмысловая	ACCGGUACCCCCUUGCAGGAUUUCA	1170

	нить	CA	
MTARC1-255	27-мерная нить	антисмысловая UCACCUGCACCCCUUGCAGGAUUU CA	1171
MTARC1-318	27-мерная нить	антисмысловая CAAGCUAAAACCUGUCCCGCAGGUU GC	1172
MTARC1-319	27-мерная нить	антисмысловая ACAAGUCAAAACCUGUCCCGCAGGU UG	1173
MTARC1-320	27-мерная нить	антисмысловая CACAAUCCAAAACCUGUCCCGCAGG UU	1174
MTARC1-321	27-мерная нить	антисмысловая UCACAUGCCAAAACCUGUCCCGCAG GU	1175
MTARC1-323	27-мерная нить	антисмысловая GAUCAUAAGCCAAAACCUGUCCCGC AG	1176
MTARC1-324	27-мерная нить	антисмысловая UGAUCUCAAGCCAAAACCUGUCCCG CA	1177
MTARC1-325	27-мерная нить	антисмысловая UUGAUUACAAGCCAAAACCUGUCCC GC	1178
MTARC1-326	27-мерная нить	антисмысловая GUUGAUCACAAGCCAAAACCUGUCC CG	1179
MTARC1-327	27-мерная нить	антисмысловая GGUUGUUCACAAGCCAAAACCUGUC CC	1180
MTARC1-328	27-мерная нить	антисмысловая UGGUUUUAUCACAAGCCAAAACCUGU CC	1181
MTARC1-329	27-мерная нить	антисмысловая CUGGUUGAUCACAAGCCAAAACCUG UC	1182
MTARC1-330	27-мерная нить	антисмысловая CCUGGUUGAUCACAAGCCAAAACCU GU	1183
MTARC1-331	27-мерная нить	антисмысловая UCCUGUUUGAUCACAAGCCAAAACC UG	1184
MTARC1-332	27-мерная нить	антисмысловая CUCCUUGUUGAUCACAAGCCAAAAC CU	1185
MTARC1-334	27-мерная нить	антисмысловая CCCUCUUGGUUGAUCACAAGCCAAA AC	1186
MTARC1-335	27-мерная нить	антисмысловая UCCCUUCUGGUUGAUCACAAGCCAA AA	1187

MTARC1-337	27-мерная нить	антисмысловая	UUUCCUUCCUGGUUGAUCACAAGCC AA	1188
MTARC1-338	27-мерная нить	антисмысловая	GUUUCUCUCCUGGUUGAUCACAAGC CA	1189
MTARC1-339	27-мерная нить	антисмысловая	UGUUUUCCUCCUGGUUGAUCACAAG CC	1190
MTARC1-340	27-мерная нить	антисмысловая	AUGUUUCCCUCUCCUGGUUGAUCACAA GC	1191
MTARC1-341	27-мерная нить	антисмысловая	CAUGUUUCCCUCUCCUGGUUGAUCACA AG	1192
MTARC1-342	27-мерная нить	антисмысловая	CCAUGUUUCCCUCUCCUGGUUGAUCAC AA	1193
MTARC1-343	27-мерная нить	антисмысловая	ACCAUUUUUCCCUCUCCUGGUUGAUCA CA	1194
MTARC1-345	27-мерная нить	антисмысловая	UAACCUUGUUUCCCUCUCCUGGUUGAU CA	1195
MTARC1-346	27-мерная нить	антисмысловая	GUAACUAUGUUUCCCUCUCCUGGUUGA UC	1196
MTARC1-347	27-мерная нить	антисмысловая	AGUAAUCAUGUUUCCCUCUCCUGGUUG AU	1197
MTARC1-348	27-мерная нить	антисмысловая	CAGUAUCCAUGUUUCCCUCUCCUGGUU GA	1198
MTARC1-349	27-мерная нить	антисмысловая	GCAGUUACCAUGUUUCCCUCUCCUGGU UG	1199
MTARC1-350	27-мерная нить	антисмысловая	AGCAGUAACCAUGUUUCCCUCUCCUGG UU	1200
MTARC1-351	27-мерная нить	антисмысловая	GAGCAUUAACCAUGUUUCCCUCUCCUG GU	1201
MTARC1-352	27-мерная нить	антисмысловая	CGAGCUGUAACCAUGUUUCCCUCUCCU GG	1202
MTARC1-353	27-мерная нить	антисмысловая	GCGAGUAGUAACCAUGUUUCCCUCUCC UG	1203
MTARC1-354	27-мерная нить	антисмысловая	GGCGAUCAGUAACCAUGUUUCCCUCU CU	1204
MTARC1-356	27-мерная	антисмысловая	CUGGCUAGCAGUAACCAUGUUUCCC	1205

	нить		UC	
MTARC1-357	27-мерная нить	антисмысловая	CCUGGUGAGCAGUAACCAUGUUUCC CU	1206
MTARC1-358	27-мерная нить	антисмысловая	UCCUGUCGAGCAGUAACCAUGUUUC CC	1207
MTARC1-359	27-мерная нить	антисмысловая	UUCCUUGCGAGCAGUAACCAUGUUU CC	1208
MTARC1-360	27-мерная нить	антисмысловая	GUUCCUGGCGAGCAGUAACCAUGUU UC	1209
MTARC1-361	27-мерная нить	антисмысловая	GGUUCUUGGCGAGCAGUAACCAUGU UU	1210
MTARC1-362	27-мерная нить	антисмысловая	AGGUUUCUGGCGAGCAGUAACCAUG UU	1211
MTARC1-365	27-мерная нить	антисмысловая	GCGAGUUUCCUGGCGAGCAGUAACC AU	1212
MTARC1-376	27-мерная нить	антисмысловая	AUCAGUACCAGGCGAGGUUCCUGGC GA	1213
MTARC1-379	27-мерная нить	антисмысловая	GAAAUUAGGACCAGGCGAGGUUCCU GG	1214
MTARC1-384	27-мерная нить	антисмысловая	UCAGGUAAAUCAGGACCAGGCGAGG UU	1215
MTARC1-385	27-мерная нить	антисмысловая	GUCAGUGAAAUCAGGACCAGGCGAG GU	1216
MTARC1-388	27-мерная нить	антисмысловая	CAGGUUAGGGAAAUCAGGACCAGGC GA	1217
MTARC1-390	27-мерная нить	антисмысловая	CGCAGUUCAGGGAAAUCAGGACCAG GC	1218
MTARC1-391	27-мерная нить	антисмысловая	UCGCAUGUCAGGGAAAUCAGGACCA GG	1219
MTARC1-393	27-мерная нить	антисмысловая	CAUCGUAGGUCAGGGAAAUCAGGAC CA	1220
MTARC1-395	27-мерная нить	антисмысловая	ACCAUUGCAGGUCAGGGAAAUCAGG AC	1221
MTARC1-405	27-мерная нить	антисмысловая	UCAGGUUGUCACCAUCGCAGGUCAG GG	1222

MTARC1-409	27-мерная нить	антисмысловая	AGAGUUAGGGUGUCACCAUCGCAGG UC	1223
MTARC1-411	27-мерная нить	антисмысловая	UGAGAUUCAGGGUGUCACCAUCGCA GG	1224
MTARC1-412	27-мерная нить	антисмысловая	CUGAGUGUCAGGGUGUCACCAUCGC AG	1225
MTARC1-413	27-мерная нить	антисмысловая	ACUGAUAGUCAGGGUGUCACCAUCG CA	1226
MTARC1-414	27-мерная нить	антисмысловая	CACUGUGAGUCAGGGUGUCACCAUC GC	1227
MTARC1-415	27-мерная нить	антисмысловая	GCACUUAGAGUCAGGGUGUCACCAU CG	1228
MTARC1-416	27-мерная нить	антисмысловая	UGCACUGAGAGUCAGGGUGUCACCA UC	1229
MTARC1-417	27-мерная нить	антисмысловая	CUGCAUUGAGAGUCAGGGUGUCACC AU	1230
MTARC1-418	27-мерная нить	антисмысловая	GCUGCUCUGAGAGUCAGGGUGUCAC CA	1231
MTARC1-419	27-мерная нить	антисмысловая	GGCUGUACUGAGAGUCAGGGUGUCA CC	1232
MTARC1-420	27-мерная нить	антисмысловая	AGGCUUCACUGAGAGUCAGGGUGUC AC	1233
MTARC1-421	27-мерная нить	антисмысловая	UAGGCUGCACUGAGAGUCAGGGUGU CA	1234
MTARC1-422	27-мерная нить	антисмысловая	GUAGGUUGCACUGAGAGUCAGGGU GUC	1235
MTARC1-423	27-мерная нить	антисмысловая	UGUAGUCUGCACUGAGAGUCAGGGU GU	1236
MTARC1-424	27-мерная нить	антисмысловая	GUGUAUGCUGCACUGAGAGUCAGGG UG	1237
MTARC1-425	27-мерная нить	антисмысловая	UGUGUUGGCUGCACUGAGAGUCAG GGU	1238
MTARC1-426	27-мерная нить	антисмысловая	UUGUGUAGGCUGCACUGAGAGUCAG GG	1239
MTARC1-427	27-мерная	антисмысловая	UUUGUUUAGGCUGCACUGAGAGUCA	1240

	нить		GG	
MTARC1-428	27-мерная нить	антисмысловая	CUUUGUGUAGGCUGCACUGAGAGUC AG	1241
MTARC1-429	27-мерная нить	антисмысловая	CCUUUUUGUAGGCUGCACUGAGAGU CA	1242
MTARC1-430	27-мерная нить	антисмысловая	UCCUUUGUGUAGGCUGCACUGAGAG UC	1243
MTARC1-431	27-мерная нить	антисмысловая	GUCCUUUGUGUAGGCUGCACUGAGA GU	1244
MTARC1-433	27-мерная нить	антисмысловая	AGGUCUUUUGUGUAGGCUGCACUGA GA	1245
MTARC1-434	27-мерная нить	антисмысловая	UAGGUUCUUUGUGUAGGCUGCACUG AG	1246
MTARC1-435	27-мерная нить	антисмысловая	GUAGGUCCUUUGUGUAGGCUGCACU GA	1247
MTARC1-436	27-мерная нить	антисмысловая	AGUAGUCCUUUGUGUAGGCUGCAC UG	1248
MTARC1-437	27-мерная нить	антисмысловая	UAGUAUGUCCUUUGUGUAGGCUGCA CU	1249
MTARC1-438	27-мерная нить	антисмысловая	GUAGUUGGUCCUUUGUGUAGGCUG CAC	1250
MTARC1-439	27-мерная нить	антисмысловая	AGUAGUAGGUCCUUUGUGUAGGCUG CA	1251
MTARC1-440	27-мерная нить	антисмысловая	CAGUAUUAGGUCCUUUGUGUAGGCU GC	1252
MTARC1-441	27-мерная нить	антисмысловая	GCAGUUGUAGGUCCUUUGUGUAGG CUG	1253
MTARC1-445	27-мерная нить	антисмысловая	AUAGGUAGUAGUAGGUCCUUUGUGU AG	1254
MTARC1-446	27-мерная нить	антисмысловая	GAUAGUCAGUAGUAGGUCCUUUGUG UA	1255
MTARC1-447	27-мерная нить	антисмысловая	UGAUAUGCAGUAGUAGGUCCUUUGU GU	1256
MTARC1-448	27-мерная нить	антисмысловая	UUGAUUGGCAGUAGUAGGUCCUUUG UG	1257

MTARC1-449	27-мерная нить	антисмысловая	UUUGAUAGGCAGUAGUAGGUCCUUU GU	1258
MTARC1-450	27-мерная нить	антисмысловая	UUUUGUUAGGCAGUAGUAGGUCCUU UG	1259
MTARC1-451	27-мерная нить	антисмысловая	GUUUUUUAUAGGCAGUAGUAGGUCCU UU	1260
MTARC1-452	27-мерная нить	антисмысловая	CGUUUUGAUAGGCAGUAGUAGGUCC UU	1261
MTARC1-453	27-мерная нить	антисмысловая	GCGUUUUGAUAGGCAGUAGUAGGUC CU	1262
MTARC1-454	27-мерная нить	антисмысловая	GGCGUUUUGAUAGGCAGUAGUAGGU CC	1263
MTARC1-456	27-мерная нить	антисмысловая	UGGGCUUUUUGAUAGGCAGUAGUAG GU	1264
MTARC1-457	27-мерная нить	антисмысловая	GUGGGUGUUUUGAUAGGCAGUAGUA GG	1265
MTARC1-458	27-мерная нить	антисмысловая	GGUGGUCGUUUUGAUAGGCAGUAG UAG	1266
MTARC1-459	27-мерная нить	антисмысловая	UGGUGUGCGUUUUGAUAGGCAGUA GUA	1267
MTARC1-460	27-мерная нить	антисмысловая	GUGGUUGGCGUUUUGAUAGGCAGU AGU	1268
MTARC1-462	27-мерная нить	антисмысловая	UUGUGUUGGGCGUUUUGAUAGGCA GUA	1269
MTARC1-468	27-мерная нить	антисмысловая	CUGCAUUUGUGGUGGGCGUUUUGA UAG	1270
MTARC1-469	27-мерная нить	антисмысловая	ACUGCUUUUGUGGUGGGCGUUUUG AUA	1271
MTARC1-470	27-мерная нить	антисмысловая	CACUGUAUUUGUGGUGGGCGUUUU GAU	1272
MTARC1-471	27-мерная нить	антисмысловая	GCACUUCAUUUGUGGUGGGCGUUU UGA	1273
MTARC1-473	27-мерная нить	антисмысловая	GUGCAUUGCAUUUGUGGUGGGCGU UUU	1274
MTARC1-475	27-мерная	антисмысловая	UUGUGUACUGCAUUUGUGGUGGGC	1275

	нить		GUU	
MTARC1-476	27-мерная нить	антисмысловая	CUUGUUCACUGCAUUUGUGGUGGG CGU	1276
MTARC1-482	27-мерная нить	антисмысловая	UCUGCUCUUGUGCACUGCAUUUGUG GU	1277
MTARC1-483	27-мерная нить	антисмысловая	CUCUGUACUUGUGCACUGCAUUUGU GG	1278
MTARC1-484	27-мерная нить	антисмысловая	ACUCUUCACUUGUGCACUGCAUUUG UG	1279
MTARC1-552	27-мерная нить	антисмысловая	UCAGGUAGCUGGUUAUCCACUGGGC GG	1280
MTARC1-553	27-мерная нить	антисмысловая	UUCAGUAAGCUGGUUAUCCACUGGG CG	1281
MTARC1-554	27-мерная нить	антисмысловая	CUUCAUGAAGCUGGUUAUCCACUGG GC	1282
MTARC1-555	27-мерная нить	антисмысловая	ACUUCUGGAAGCUGGUUAUCCACUG GG	1283
MTARC1-556	27-мерная нить	антисмысловая	GACUUUAGGAAGCUGGUUAUCCACU GG	1284
MTARC1-557	27-мерная нить	антисмысловая	UGACUUCAGGAAGCUGGUUAUCCAC UG	1285
MTARC1-558	27-мерная нить	антисмысловая	GUGACUUCAGGAAGCUGGUUAUCCA CU	1286
MTARC1-559	27-мерная нить	антисмысловая	UGUGAUUUCAGGAAGCUGGUUAUCC AC	1287
MTARC1-560	27-мерная нить	антисмысловая	CUGUGUCUUCAGGAAGCUGGUUAUC CA	1288
MTARC1-561	27-мерная нить	антисмысловая	GCUGUUACUUCAGGAAGCUGGUUAU CC	1289
MTARC1-562	27-мерная нить	антисмысловая	GGCUGUGACUUCAGGAAGCUGGUUA UC	1290
MTARC1-563	27-мерная нить	антисмысловая	GGGCUUUGACUUCAGGAAGCUGGUU AU	1291
MTARC1-564	27-мерная нить	антисмысловая	AGGGCUGUGACUUCAGGAAGCUGGU UA	1292

MTARC1-565	27-мерная нить	антисмысловая	UAGGGUUGUGACUUCAGGAAGCUGG UU	1293
MTARC1-566	27-мерная нить	антисмысловая	GUAGGUCUGUGACUUCAGGAAGCUG GU	1294
MTARC1-567	27-мерная нить	антисмысловая	GGUAGUGCUGUGACUUCAGGAAGCU GG	1295
MTARC1-568	27-мерная нить	антисмысловая	CGGUAUGGCUGUGACUUCAGGAAGC UG	1296
MTARC1-589	27-мерная нить	антисмысловая	UGAGGUUCGAAGUGCACCAGGCGGU AG	1297
MTARC1-591	27-мерная нить	антисмысловая	UGUGAUGCUCGAAGUGCACCAGGCG GU	1298
MTARC1-592	27-мерная нить	антисмысловая	AUGUGUGGCUCGAAGUGCACCAGGC GG	1299
MTARC1-593	27-мерная нить	антисмысловая	CAUGUUAGGCUCGAAGUGCACCAGG CG	1300
MTARC1-597	27-мерная нить	антисмысловая	GUCGCUUGUGAGGCUCGAAGUGCAC CA	1301
MTARC1-600	27-мерная нить	антисмысловая	UCGGUUGCAUGUGAGGCUCGAAGU GCA	1302
MTARC1-612	27-мерная нить	антисмысловая	GAUGAUGACGUCUCGGUCGCAUGUG AG	1303
MTARC1-614	27-мерная нить	антисмысловая	UUGAUUAGGACGUCUCGGUCGCAUG UG	1304
MTARC1-617	27-мерная нить	антисмысловая	UAUUUUUGAGGACGUCUCGGUCGC AU	1305
MTARC1-618	27-мерная нить	антисмысловая	CUAUUUGAUGAGGACGUCUCGGUCG CA	1306
MTARC1-620	27-мерная нить	антисмысловая	UGCUAUUUGAUGAGGACGUCUCGGU CG	1307
MTARC1-621	27-мерная нить	антисмысловая	CUGCUUUUUGAUGAGGACGUCUCGG UC	1308
MTARC1-622	27-мерная нить	антисмысловая	UCUGCUAUUUGAUGAGGACGUCUCG GU	1309
MTARC1-623	27-мерная	антисмысловая	GUCUGUUAUUUGAUGAGGACGUCUC	1310

	нить		GG	
MTARC1-624	27-мерная нить	антисмысловая	AGUCUUCUAUUUGAUGAGGACGUCU CG	1311
MTARC1-625	27-мерная нить	антисмысловая	AAGUCUGCUAUUUGAUGAGGACGUC UC	1312
MTARC1-626	27-мерная нить	антисмысловая	CAAGUUUGCUAUUUGAUGAGGACGU CU	1313
MTARC1-627	27-мерная нить	антисмысловая	ACAAGUCUGCUAUUUGAUGAGGACG UC	1314
MTARC1-628	27-мерная нить	антисмысловая	AACAAUUCUGCUAUUUGAUGAGGAC GU	1315
MTARC1-629	27-мерная нить	антисмысловая	GAACAUGUCUGCUAUUUGAUGAGGA CG	1316
MTARC1-630	27-мерная нить	антисмысловая	GGAACUAGUCUGCUAUUUGAUGAGG AC	1317
MTARC1-631	27-мерная нить	антисмысловая	CGGAUAAGUCUGCUAUUUGAUGAG GA	1318
MTARC1-632	27-мерная нить	антисмысловая	UCGGAUCAAGUCUGCUAUUUGAUGA GG	1319
MTARC1-633	27-мерная нить	антисмысловая	GUCGGUACAAGUCUGCUAUUUGAUG AG	1320
MTARC1-634	27-мерная нить	антисмысловая	GGUCGUAACAAGUCUGCUAUUUGAU GA	1321
MTARC1-635	27-мерная нить	антисмысловая	GGGUCUGAACAAGUCUGCUAUUUGA UG	1322
MTARC1-636	27-мерная нить	антисмысловая	UGGGUUGGAACAAGUCUGCUAUUUG AU	1323
MTARC1-637	27-мерная нить	антисмысловая	UUGGGUCGGAACAAGUCUGCUAUUU GA	1324
MTARC1-638	27-мерная нить	антисмысловая	CUUGGUUCGGAACAAGUCUGCUAUU UG	1325
MTARC1-639	27-мерная нить	антисмысловая	CCUUGUGUCGGAACAAGUCUGCUAU UU	1326
MTARC1-640	27-мерная нить	антисмысловая	UCCUUUGGUCGGAACAAGUCUGCUA UU	1327

MTARC1-641	27-мерная нить	антисмысловая	GUCCUUGGGUCGGAACAAGUCUGCU AU	1328
MTARC1-642	27-мерная нить	антисмысловая	GGUCCUUGGGUCGGAACAAGUCUGC UA	1329
MTARC1-643	27-мерная нить	антисмысловая	UGGUCUUUGGGUCGGAACAAGUCUG CU	1330
MTARC1-644	27-мерная нить	антисмысловая	CUGGUUCUUGGGUCGGAACAAGUCU GC	1331
MTARC1-645	27-мерная нить	антисмысловая	UCUGGUCCUUGGGUCGGAACAAGUC UG	1332
MTARC1-646	27-мерная нить	антисмысловая	AUCUGUCCUUGGGUCGGAACAAGU CU	1333
MTARC1-647	27-мерная нить	антисмысловая	AAUCUUGUCCUUGGGUCGGAACAAG UC	1334
MTARC1-648	27-мерная нить	антисмысловая	CAAUCUGGUCCUUGGGUCGGAACAA GU	1335
MTARC1-649	27-мерная нить	антисмысловая	GCAAUUUGGUCCUUGGGUCGGAACA AG	1336
MTARC1-650	27-мерная нить	антисмысловая	AGCAAUCUGGUCCUUGGGUCGGAAC AA	1337
MTARC1-651	27-мерная нить	антисмысловая	AAGCAUUCUGGUCCUUGGGUCGGAA CA	1338
MTARC1-652	27-мерная нить	антисмысловая	UAAGCUAUCUGGUCCUUGGGUCGGA AC	1339
MTARC1-653	27-мерная нить	антисмысловая	GUAAGUAAUCUGGUCCUUGGGUCGG AA	1340
MTARC1-654	27-мерная нить	антисмысловая	AGUAAUCAAUCUGGUCCUUGGGUCG GA	1341
MTARC1-655	27-мерная нить	антисмысловая	GAGUAUGCAAUCUGGUCCUUGGGUC GG	1342
MTARC1-656	27-мерная нить	антисмысловая	UGAGUUAGCAAUCUGGUCCUUGGGU CG	1343
MTARC1-657	27-мерная нить	антисмысловая	CUGAGUAAGCAAUCUGGUCCUUGGG UC	1344
MTARC1-658	27-мерная	антисмысловая	UCUGAUUAAGCAAUCUGGUCCUUGG	1345

	нить		GU	
MTARC1-659	27-мерная нить	антисмысловая	GUCUGUGUAAGCAAUCUGGUCCUUG GG	1346
MTARC1-660	27-мерная нить	антисмысловая	UGUCUUAGUAAGCAAUCUGGUCCUU GG	1347
MTARC1-661	27-мерная нить	антисмысловая	GUGUCUGAGUAAGCAAUCUGGUCCU UG	1348
MTARC1-662	27-мерная нить	антисмысловая	GGUGUUUGAGUAAGCAAUCUGGUCC UU	1349
MTARC1-663	27-мерная нить	антисмысловая	UGGUGUCUGAGUAAGCAAUCUGGUC CU	1350
MTARC1-664	27-мерная нить	антисмысловая	CUGGUUUCUGAGUAAGCAAUCUGGU CC	1351
MTARC1-665	27-мерная нить	антисмысловая	GCUGGUGUCUGAGUAAGCAAUCUGG UC	1352
MTARC1-666	27-мерная нить	антисмысловая	GGCUGUUGUCUGAGUAAGCAAUCUG GU	1353
MTARC1-667	27-мерная нить	антисмысловая	GGGCUUGUGUCUGAGUAAGCAAUCU GG	1354
MTARC1-668	27-мерная нить	антисмысловая	UGGGCUGGUGUCUGAGUAAGCAAUC UG	1355
MTARC1-669	27-мерная нить	антисмысловая	AUGGGUUGGUGUCUGAGUAAGCAAU CU	1356
MTARC1-670	27-мерная нить	антисмысловая	AAUGGUCUGGUGUCUGAGUAAGCAA UC	1357
MTARC1-671	27-мерная нить	антисмысловая	GAAUGUGCUGGUGUCUGAGUAAGCA AU	1358
MTARC1-672	27-мерная нить	антисмысловая	AGAAUUGGCUGGUGUCUGAGUAAGC AA	1359
MTARC1-673	27-мерная нить	антисмысловая	AAGAAUGGGCUGGUGUCUGAGUAAG CA	1360
MTARC1-674	27-мерная нить	антисмысловая	CAAGAUUGGGCUGGUGUCUGAGUAA GC	1361
MTARC1-675	27-мерная нить	антисмысловая	UCAAGUAUGGGCUGGUGUCUGAGUA AG	1362

MTARC1-676	27-мерная нить	антисмысловая	AUCAUAAUGGGCUGGUGUCUGAGU AA	1363
MTARC1-677	27-мерная нить	антисмысловая	GAUCAUGAAUGGGCUGGUGUCUGAG UA	1364
MTARC1-678	27-мерная нить	антисмысловая	GGAUCUAGAAUGGGCUGGUGUCUGA GU	1365
MTARC1-679	27-мерная нить	антисмысловая	AGGAUUAAGAAUGGGCUGGUGUCUG AG	1366
MTARC1-680	27-мерная нить	антисмысловая	AAGGAUCAAGAAUGGGCUGGUGUCU GA	1367
MTARC1-681	27-мерная нить	антисмысловая	AAAGGUUCAAGAAUGGGCUGGUGUC UG	1368
MTARC1-682	27-мерная нить	антисмысловая	GAAAGUAUCAAGAAUGGGCUGGUGU CU	1369
MTARC1-683	27-мерная нить	антисмысловая	AGAAAUGAUCAAGAAUGGGCUGGUG UC	1370
MTARC1-684	27-мерная нить	антисмысловая	CAGAAUGGAUCAAGAAUGGGCUGGU GU	1371
MTARC1-685	27-мерная нить	антисмысловая	UCAGAUAGGAUCAAGAAUGGGCUGG UG	1372
MTARC1-686	27-мерная нить	антисмысловая	CUCAGUAAGGAUCAAGAAUGGGCUG GU	1373
MTARC1-687	27-мерная нить	антисмысловая	CCUCAUAAAGGAUCAAGAAUGGGCU GG	1374
MTARC1-691	27-мерная нить	антисмысловая	GACGCUUCAGAAAGGAUCAAGAAUG GG	1375
MTARC1-692	27-мерная нить	антисмысловая	CGACGUCUCAGAAAGGAUCAAGAAU GG	1376
MTARC1-724	27-мерная нить	антисмысловая	UUCUUUCUAGCCUGGAGUUGAGAU CC	1377
MTARC1-726	27-мерная нить	антисмысловая	CUUUCUUCUCUAGCCUGGAGUUGAG AU	1378
MTARC1-728	27-мерная нить	антисмысловая	AACUUUCUUCUCUAGCCUGGAGUUG AG	1379
MTARC1-729	27-мерная	антисмысловая	UAACUUUCUUCUCUAGCCUGGAGUU	1380

	нить		GA	
MTARC1-730	27-мерная нить	антисмысловая	UUAACUUUCUUCUCUAGCCUGGAGU UG	1381
MTARC1-731	27-мерная нить	антисмысловая	UUUAAUUUUCUUCUCUAGCCUGGAG UU	1382
MTARC1-733	27-мерная нить	антисмысловая	GCUUUUACUUUCUUCUCUAGCCUGG AG	1383
MTARC1-734	27-мерная нить	антисмысловая	UGC UU AACUUUCUUCUCUAGCCUG GA	1384
MTARC1-735	27-мерная нить	антисмысловая	UUGCUUU AACUUUCUUCUCUAGCCU GG	1385
MTARC1-736	27-мерная нить	антисмысловая	GUUGCUUU AACUUUCUUCUCUAGCC UG	1386
MTARC1-737	27-мерная нить	антисмысловая	GGUUGUUU AACUUUCUUCUCUAGC CU	1387
MTARC1-738	27-мерная нить	антисмысловая	UGGUUUCUUU AACUUUCUUCUCUAG CC	1388
MTARC1-739	27-мерная нить	антисмысловая	UUGGUUGCUUU AACUUUCUUCUCUA GC	1389
MTARC1-740	27-мерная нить	антисмысловая	GUUGGUUGCUUU AACUUUCUUCUCU AG	1390
MTARC1-741	27-мерная нить	антисмысловая	AGUUGUUUGCUUU AACUUUCUUCUC UA	1391
MTARC1-742	27-мерная нить	антисмысловая	AAGUUUGUUGCUUU AACUUUCUUCU CU	1392
MTARC1-743	27-мерная нить	антисмысловая	GAAGUUGGUUGCUUU AACUUUCUUC UC	1393
MTARC1-744	27-мерная нить	антисмысловая	UGAAGUUGGUUGCUUU AACUUUCUU CU	1394
MTARC1-745	27-мерная нить	антисмысловая	CUGAAUUUGGUUGCUUU AACUUUCU UC	1395
MTARC1-746	27-мерная нить	антисмысловая	CCUGAUGUUGGUUGCUUU AACUUUC UU	1396
MTARC1-747	27-мерная нить	антисмысловая	GCCUGUAGUUGGUUGCUUU AACUUU CU	1397

MTARC1-748	27-мерная нить	антисмысловая	GGCCUUAAGUUGGUUGCUUUAACUU UC	1398
MTARC1-750	27-мерная нить	антисмысловая	UGGGCUUGAAGUUGGUUGCUUUAAC UU	1399
MTARC1-751	27-мерная нить	антисмысловая	UUGGGUCUGAAGUUGGUUGCUUUA CU	1400
MTARC1-752	27-мерная нить	антисмысловая	AUUGGUCCUGAAGUUGGUUGCUUUA AC	1401
MTARC1-753	27-мерная нить	антисмысловая	UAUUGUGCCUGAAGUUGGUUGCUUU AA	1402
MTARC1-754	27-мерная нить	антисмысловая	AUAUUUGGCCUGAAGUUGGUUGCUU UA	1403
MTARC1-755	27-мерная нить	антисмысловая	AAUAUUGGGCCUGAAGUUGGUUGCU UU	1404
MTARC1-756	27-мерная нить	антисмысловая	CAAUAUUGGGCCUGAAGUUGGUUGC UU	1405
MTARC1-758	27-мерная нить	антисмысловая	UACAAUAUUGGGCCUGAAGUUGGUU GC	1406
MTARC1-759	27-мерная нить	антисмысловая	UUACAUAUUGGGCCUGAAGUUGGU UG	1407
MTARC1-760	27-мерная нить	антисмысловая	AUUACUAUAUUGGGCCUGAAGUUGG UU	1408
MTARC1-761	27-мерная нить	антисмысловая	AAUUAUAUAUUGGGCCUGAAGUUG GU	1409
MTARC1-762	27-мерная нить	антисмысловая	AAAUUUCAAUAUUGGGCCUGAAGUU GG	1410
MTARC1-763	27-мерная нить	антисмысловая	GAAAUUACAAUAUUGGGCCUGAAGU UG	1411
MTARC1-764	27-мерная нить	антисмысловая	UGAAAUUACAAUAUUGGGCCUGAAG UU	1412
MTARC1-765	27-мерная нить	антисмысловая	CUGAAUUUACAAUAUUGGGCCUGAA GU	1413
MTARC1-766	27-мерная нить	антисмысловая	CCUGAUUAUACAAUAUUGGGCCUGA AG	1414
MTARC1-767	27-мерная	антисмысловая	UCCUGUAAUAUACAAUAUUGGGCCUG	1415

	нить	AA	
MTARC1-768	27-мерная нить	антисмысловая AUCCUUAAAUUACAAUUAUUGGGCCU GA	1416
MTARC1-769	27-мерная нить	антисмысловая CAUCCUGAAAUUACAAUUAUUGGGCC UG	1417
MTARC1-770	27-мерная нить	антисмысловая GCAUCUUGAAAUUACAAUUAUUGGGC CU	1418
MTARC1-771	27-мерная нить	антисмысловая CGCAUUCUGAAAUUACAAUUAUUGGG CC	1419
MTARC1-772	27-мерная нить	антисмысловая UCGCAUCCUGAAAUUACAAUUAUUGG GC	1420
MTARC1-773	27-мерная нить	антисмысловая AUCGCUUCCUGAAAUUACAAUUAUUG GG	1421
MTARC1-774	27-мерная нить	антисмысловая CAUCGUAUCCUGAAAUUACAAUUAU GG	1422
MTARC1-775	27-мерная нить	антисмысловая ACAUCUCAUCCUGAAAUUACAAUUAU G	1423
MTARC1-776	27-мерная нить	антисмысловая GACAUUGCAUCCUGAAAUUACAAUA UU	1424
MTARC1-777	27-мерная нить	антисмысловая AGACAUCGCAUCCUGAAAUUACAAUA U	1425
MTARC1-778	27-мерная нить	антисмысловая UAGACUUCGCAUCCUGAAAUUACAA UA	1426
MTARC1-779	27-мерная нить	антисмысловая AUAGAUUUCGCAUCCUGAAAUUACAA U	1427
MTARC1-780	27-мерная нить	антисмысловая CAUAGUCAUCGCAUCCUGAAAUUAC AA	1428
MTARC1-781	27-мерная нить	антисмысловая GCAUAUACAUCGCAUCCUGAAAUUA CA	1429
MTARC1-782	27-мерная нить	антисмысловая UGCAUUGACAUCGCAUCCUGAAAUU AC	1430
MTARC1-783	27-мерная нить	антисмысловая CUGCAUAGACAUCGCAUCCUGAAAU UA	1431
MTARC1-784	27-мерная нить	антисмысловая UCUGCUUAGACAUCGCAUCCUGAAA UU	1432

MTARC1-785	27-мерная нить	антисмысловая	CUCUGUAUAGACAUCGCAUCCUGAA AU	1433
MTARC1-786	27-мерная нить	антисмысловая	CCUCUUCAUAGACAUCGCAUCCUGA AA	1434
MTARC1-787	27-мерная нить	антисмысловая	UCCUCUGCAUAGACAUCGCAUCCUG AA	1435
MTARC1-788	27-мерная нить	антисмысловая	AUCCUUUGCAUAGACAUCGCAUCCU GA	1436
MTARC1-789	27-мерная нить	антисмысловая	AAUCCUCUGCAUAGACAUCGCAUCC UG	1437
MTARC1-790	27-мерная нить	антисмысловая	GAAUCUUCUGCAUAGACAUCGCAUC CU	1438
MTARC1-791	27-мерная нить	антисмысловая	AGAAUUCUCUGCAUAGACAUCGCAU CC	1439
MTARC1-792	27-мерная нить	антисмысловая	GUGUUUCCUCUGCAUAGACAUCGCA UC	1440
MTARC1-863	27-мерная нить	антисмысловая	UGUGGUUAAAAUGCAUCUGGAACAA GC	1441
MTARC1-929	27-мерная нить	антисмысловая	CUGGCUAUAACUCUUCAGUGUUUCC AG	1442
MTARC1-930	27-мерная нить	антисмысловая	ACUGGUGAUAAACUCUUCAGUGUUUC CA	1443
MTARC1-934	27-мерная нить	антисмысловая	UCACAUUGGCGAUAAACUCUUCAGUG UU	1444
MTARC1-955	27-мерная нить	антисмысловая	UAUAAUUUUCGUUCUGAAGGGUCAC AC	1445
MTARC1-959	27-мерная нить	антисмысловая	UCCAUUUAACUUUCGUUCUGAAGGG UC	1446
MTARC1-960	27-мерная нить	антисмысловая	UCCAUAUAACUUUCGUUCUGAAGG GU	1447
MTARC1-963	27-мерная нить	антисмысловая	AUUUUUCAUAUAACUUUCGUUCUGA AG	1448
MTARC1-964	27-мерная нить	антисмысловая	GAUUUUCCAUAUAACUUUCGUUCUG AA	1449
MTARC1-965	27-мерная нить	антисмысловая	UGAUUUCCAUAUAACUUUCGUUCU	1450

	нить		GA	
MTARC1-966	27-мерная нить	антисмысловая	GUGAUUUUCCAUAUAACUUUCGUUC UG	1451
MTARC1-967	27-мерная нить	антисмысловая	GGUGAUUUUCCAUAUAACUUUCGUU CU	1452
MTARC1-969	27-мерная нить	антисмысловая	GUGGUUAUUUCCAUAUAACUUUCG UU	1453
MTARC1-970	27-мерная нить	антисмысловая	AGUGGUGAUUUUCCAUAUAACUUUC GU	1454
MTARC1-971	27-мерная нить	антисмысловая	GAGUGUUGAUUUUCCAUAUAACUUU CG	1455
MTARC1-1107	27-мерная нить	антисмысловая	UGUUGUCAUUUUUGAGAACAUUUUU AA	1456
MTARC1-1113	27-мерная нить	антисмысловая	UUCAAUUGUUGUCAUUUUUGAGAAC AU	1457
MTARC1-1118	27-мерная нить	антисмысловая	CAUGCUUCAAGUGUUGUCAUUUUUG AG	1458
MTARC1-1123	27-мерная нить	антисмысловая	AACACUAUGCUUCAAGUGUUGUCAU UU	1459
MTARC1-1126	27-мерная нить	антисмысловая	UGAAAUACCAUGCUUCAAGUGUUGU CA	1460
MTARC1-1127	27-мерная нить	антисмысловая	CUGAAUCACCAUGCUUCAAGUGUUG UC	1461
MTARC1-1128	27-мерная нить	антисмысловая	UCUGAUACACCAUGCUUCAAGUGUU GU	1462
MTARC1-1129	27-мерная нить	антисмысловая	UUCUGUAACACCAUGCUUCAAGUGU UG	1463
MTARC1-1130	27-мерная нить	антисмысловая	GUUCUUAACACCAUGCUUCAAGUG UU	1464
MTARC1-1132	27-мерная нить	антисмысловая	CAGUUUUGAAACACCAUGCUUCAAG UG	1465
MTARC1-1133	27-мерная нить	антисмысловая	UCAGUUCUGAAACACCAUGCUUCA GU	1466
MTARC1-1134	27-мерная нить	антисмысловая	CUCAGUUCUGAAACACCAUGCUUCA AG	1467

MTARC1-1135	27-мерная нить	антисмысловая	UCUCAUUUCUGAAACACCAUGCUUC AA	1468
MTARC1-1139	27-мерная нить	антисмысловая	GAGGUUUCAGUUCUGAAACACCAUG CU	1469
MTARC1-1144	27-мерная нить	антисмысловая	AUGUAUAGGUCUCAGUUCUGAAACA CC	1470
MTARC1-1165	27-мерная нить	антисмысловая	AAAAUUACAAAUUUAAAGAAAAUGUA G	1471
MTARC1-1167	27-мерная нить	антисмысловая	UGAAAUUCACAAAUUUAAAGAAAAUG U	1472
MTARC1-1173	27-мерная нить	антисмысловая	AAAAUUUGAAAAUCACAAAUUUAAAG A	1473
MTARC1-1177	27-мерная нить	антисмысловая	ACGAAUAAUGUGAAAAUCACAAAUUU A	1474
MTARC1-1179	27-мерная нить	антисмысловая	AGACGUAAAAUGUGAAAAUCACAAAU U	1475
MTARC1-1329	27-мерная нить	антисмысловая	AGAACUAUCCAUAUUCAGUUAACG G	1476
MTARC1-1330	27-мерная нить	антисмысловая	AAGAAUUAUCCAUAUUCAGUUAAC G	1477
MTARC1-1332	27-мерная нить	антисмысловая	GAAAGUACUAUCCAUAUUCAGUUA A	1478
MTARC1-1333	27-мерная нить	антисмысловая	AGAAUAACUAUCCAUAUUCAGUUA A	1479
MTARC1-1334	27-мерная нить	антисмысловая	GAGAAUGAACUAUCCAUAUUCAGU UA	1480
MTARC1-1335	27-мерная нить	антисмысловая	GGAGAUAGAACUAUCCAUAUUCAG UU	1481
MTARC1-1620	27-мерная нить	антисмысловая	CAGAUUUAUGGAAAAUUAUAUCUG CA	1482
MTARC1-1622	27-мерная нить	антисмысловая	UCCAGUUCUAUGGAAAAUUAUAUC UG	1483
MTARC1-1660	27-мерная нить	антисмысловая	AGGAAUCCAAUGCUGUCUGAGAAG CA	1484
MTARC1-1663	27-мерная нить	антисмысловая	UUUAGUAAAUCCAUGCUGUCUGAG G	1485

	нить	AA	
MTARC1-1664	27-мерная нить	антисмысловая CUUUAUGAAAUCCAAUGCUGUCUGA GA	1486
MTARC1-1812	27-мерная нить	антисмысловая UCUGAUUAUCACUGAAUCACUUUUCU UC	1487
MTARC1-1816	27-мерная нить	антисмысловая UCUAUUUGAAAUCACUGAAUCACUU UU	1488
MTARC1-1868	27-мерная нить	антисмысловая UUUAAUCAAUCUGACAUAUGCUUUC UU	1489
MTARC1-1869	27-мерная нить	антисмысловая UUUUUAACAACUGACAUAUGCUUUC CU	1490
MTARC1-1876	27-мерная нить	антисмысловая UAUUGUGUUUUAAACAACUGACAUA UG	1491
MTARC1-1877	27-мерная нить	антисмысловая AUAUUUGGUUUUAAACAACUGACAU AU	1492
MTARC1-1878	27-мерная нить	антисмысловая GAUAUUGGUUUUAAACAACUGACA UA	1493
MTARC1-1879	27-мерная нить	антисмысловая AGAUAUUGGUUUUAAACAACUGAC AU	1494
MTARC1-1882	27-мерная нить	антисмысловая AAUAGUUAUUGGUUUUAAACAACU GA	1495
MTARC1-1883	27-мерная нить	антисмысловая AAAUAUAUAUUGGUUUUAAACAACU G	1496
MTARC1-1884	27-мерная нить	антисмысловая AAAAUUGAUUAUUGGUUUUAAACAA CU	1497
MTARC1-1885	27-мерная нить	антисмысловая AAAAAUAGAUUAUUGGUUUUAAACAA C	1498
MTARC1-1886	27-мерная нить	антисмысловая AAAAAUAGAUUAUUGGUUUUAAACA A	1499
MTARC1-1935	27-мерная нить	антисмысловая UGGCAUUAAAAAUUAUACUUCAUCAG A	1500
MTARC1-1936	27-мерная нить	антисмысловая AUGGCUAUAAAAAUUAUACUUCAUCA G	1501
MTARC1-1937	27-мерная нить	антисмысловая AAUGGUAAUAAAAAUUAUACUUCAUC A	1502

MTARC1-1939	27-мерная нить	антисмысловая	AAAAUUGCAAUAAAAAAUAUACUUCA U	1503
MTARC1-1941	27-мерная нить	антисмысловая	ACAAAUUGGCAAUAAAAAAUAUACUU C	1504
MTARC1-1953	27-мерная нить	антисмысловая	UAUAAUCAAGGACAAAAUGGCAAUA A	1505
MTARC1-1955	27-мерная нить	антисмысловая	AAUAAUAUCAAGGACAAAAUGGCAA U	1506
MTARC1-1981	27-мерная нить	антисмысловая	CAUUUUUCAAGUUUAGUCAACUCC CA	1507
MTARC1-1983	27-мерная нить	антисмысловая	AACAUUUUUCAAGUUUAGUCAACUU CC	1508
MTARC1-1985	27-мерная нить	антисмысловая	AAAACUUUUUCAAGUUUAGUCAAC UU	1509
MTARC1-1986	27-мерная нить	антисмысловая	AAAAAUUUUUUCAAGUUUAGUCAAC U	1510
MTARC1-1988	27-мерная нить	антисмысловая	UUAAAUACAUUUUUCAAGUUUAGUC AA	1511
MTARC1-1989	27-мерная нить	антисмысловая	UUUAAUAACAUUUUUCAAGUUUAGU CA	1512
MTARC1-1990	27-мерная нить	антисмысловая	UUUUUAUAAACAUUUUUCAAGUUUAG UC	1513
MTARC1-1995	27-мерная нить	антисмысловая	CACAGUUUUUAAAAACAUUUUUCAAGU U	1514
MTARC1-1996	27-мерная нить	антисмысловая	UCACAUUUUUAAAAACAUUUUUCAAG U	1515
MTARC1-1998	27-мерная нить	антисмысловая	AUUCAUAGUUUUAAAAACAUUUUUCA A	1516
MTARC1-1999	27-мерная нить	антисмысловая	UAUUCUCAGUUUUAAAAACAUUUUU CA	1517
MTARC1-2000	27-мерная нить	антисмысловая	UUUUUACAGUUUUAAAAACAUUUUU C	1518
MTARC1-2001	27-мерная нить	антисмысловая	UUUAUUCACAGUUUUAAAAACAUUUU U	1519
MTARC1-2002	27-мерная	антисмысловая	AUUUAUUCACAGUUUUAAAAACAUUU	1520

	нить	U	
MTARC1-2005	27-мерная нить	антисмысловая UCCAUUUAUUCACAGUUUUAAAAACA U	1521
MTARC1-2006	27-мерная нить	антисмысловая UCCAUUUAUUCACAGUUUUAAAAAC A	1522
MTARC1-2010	27-мерная нить	антисмысловая UAGCUUCCAUUUAUUCACAGUUUUA AA	1523
MTARC1-2011	27-мерная нить	антисмысловая GUAGCUUCCAUUUAUUCACAGUUUU AA	1524
MTARC1-2012	27-мерная нить	антисмысловая AGUAGUUCCAUUUAUUCACAGUUU UA	1525
MTARC1-2013	27-мерная нить	антисмысловая AAGUAUCUCCAUUUAUUCACAGUU UU	1526
MTARC1-2015	27-мерная нить	антисмысловая CAAAGUAGCUCCAUUUAUUCACAG UU	1527
MTARC1-2016	27-мерная нить	антисмысловая UCAAUUAGCUCCAUUUAUUCACA GU	1528
MTARC1-2017	27-мерная нить	антисмысловая GUCAAUGUAGCUCCAUUUAUUCAC AG	1529
MTARC1-2018	27-мерная нить	антисмысловая AGUCAUAGUAGCUCCAUUUAUUCA CA	1530
MTARC1-2019	27-мерная нить	антисмысловая UAGUCUAAGUAGCUCCAUUUAUUC AC	1531
MTARC1-2020	27-мерная нить	антисмысловая CUAGUUAAGUAGCUCCAUUUAUU CA	1532
MTARC1-2022	27-мерная нить	антисмысловая AACUAUUCAAAGUAGCUCCAUUUA UU	1533
MTARC1-2023	27-мерная нить	антисмысловая AAACUUGUCAAGUAGCUCCAUUU AU	1534
MTARC1-2025	27-мерная нить	антисмысловая UGAAAUUAGUCAAGUAGCUCCA UU	1535
MTARC1-2027	27-мерная нить	антисмысловая UCUGAUACUAGUCAAGUAGCUUCC AU	1536
MARC1-0324	36-мерная смысловая нить	CGGGACAGGUUUUGGCUUGAGCAG CCGAAAGGCUGC	1537

MARC1-0326	36-мерная смысловая нить	GGACAGGUUUUGGCUUGUGAGCAG CCGAAAGGCUGC	1538
MARC1-0327	36-мерная смысловая нить	GACAGGUUUUGGCUUGUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1539
MARC1-0330	36-мерная смысловая нить	AGGUUUUGGCUUGUGAUAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1540
MARC1-0331	36-мерная смысловая нить	GGUUUUGGCUUGUGAUCAAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1541
MARC1-0735	36-мерная смысловая нить	AGGCUAGAGAAGAAAGUUAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1542
MARC1-0736	36-мерная смысловая нить	GGCUAGAGAAGAAAGUUAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1543
MARC1-0788	36-мерная смысловая нить	AGGAUGCGAUGUCUAUGCAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1544
MARC1-0863	36-мерная смысловая нить	UUGUCCAGAUGCAUUUAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1545
MARC1-1179	36-мерная смысловая нить	UUUGUGAUUUUCACAUUUUAGCAGC CGAAAGGCUGC	1546
MARC1-2012	36-мерная смысловая нить	AAACUGUGAAUAAAUGGAAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1547
MARC1-2013	36-мерная смысловая нить	AACUGUGAAUAAAUGGAAGAGCAGC CGAAAGGCUGC	1548
MARC1-0661	36-мерная смысловая нить	AGGACCAGAUUGCUUACUCAGCAGC CGAAAGGCUGC	1549
MARC1-1869	36-мерная смысловая нить	GAAAGCAUAUGUCAGUUGUAGCAGC CGAAAGGCUGC	1550
MARC1-1876	36-мерная смысловая нить	UAUGUCAGUUGUUUAAAACAGCAGC CGAAAGGCUGC	1551
MARC1-1886	36-мерная смысловая нить	GUUUAAAACCCAAUAUCUAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1552
MARC1-2016	36-мерная смысловая нить	UGUGAAUAAAUGGAAGCUAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1553
MARC1-0413	36-мерная смысловая нить	CGAUGGUGACACCCUGACUAGCAGC CGAAAGGCUGC	1554
MARC1-0416	36-мерная смысловая нить	UGGUGACACCCUGACUCUCAGCAGC	1555

		CGAAAGGCUGC	
MARC1-0622	36-мерная смысловая нить	CGAGACGUCCUCAUCAAUAGCAGC CGAAAGGCUGC	1556
MARC1-0638	36-мерная смысловая нить	AAUAGCAGACUUGUCCGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1557
MARC1-0657	36-мерная смысловая нить	CCCAAGGACCAGAUUGCUUAGCAGC CGAAAGGCUGC	1558
MARC1-0660	36-мерная смысловая нить	AAGGACCAGAUUGCUUACUAGCAGC CGAAAGGCUGC	1559
MARC1-0965	36-мерная смысловая нить	AGAACGAAAGUUAUAUGGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1560
MARC1-0966	36-мерная смысловая нить	GAACGAAAGUUAUAUGGAAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1561
MARC1-0967	36-мерная смысловая нить	AACGAAAGUUAUAUGGAAAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1562
MARC1-0969	36-мерная смысловая нить	CGAAAGUUAUAUGGAAAUAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1563
MARC1-1177	36-мерная смысловая нить	AAUUUGUGAUUUUCACAUUAGCAGC CGAAAGGCUGC	1564
MARC1-1884	36-мерная смысловая нить	UUGUUUAAAACCCAAUAUCAGCAGC CGAAAGGCUGC	1565
MARC1-1885	36-мерная смысловая нить	UGUUUAAAACCCAAUAUCUAGCAGC CGAAAGGCUGC	1566
MARC1-1955	36-мерная смысловая нить	UGCCAUUUUGUCCUUUGAUAGCAGC CGAAAGGCUGC	1567
MARC1-1983	36-мерная смысловая нить	AAGUUGACUAAACUUGAAAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1568
MARC1-1986	36-мерная смысловая нить	UUGACUAAACUUGAAAAUAGCAGC CGAAAGGCUGC	1569
MARC1-2011	36-мерная смысловая нить	AAAACUGUGAAUAAAUGGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1570
MARC1-1113	36-мерная смысловая нить	CGAGCAAGCACUAUAUGGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	1571
MARC1-1575	36-мерная смысловая нить	AAGAAUGUCCAGAAUGUUAGCAGC CGAAAGGCUGC	1572

MARC1-0324	22-мерная нить	антисмысловая	UCAAGCCAAAACCUGUCCCGGG	1573
MARC1-0326	22-мерная нить	антисмысловая	UCACAAGCCAAAACCUGUCCGG	1574
MARC1-0327	22-мерная нить	антисмысловая	UUCACAAGCCAAAACCUGUCGG	1575
MARC1-0330	22-мерная нить	антисмысловая	UUGAUCACAAGCCAAAACCUGG	1576
MARC1-0331	22-мерная нить	антисмысловая	UUUGAUCACAAGCCAAAACCGG	1577
MARC1-0735	22-мерная нить	антисмысловая	UUAACUUUCUUCUCUAGCCUGG	1578
MARC1-0736	22-мерная нить	антисмысловая	UUUAACUUUCUUCUCUAGCCGG	1579
MARC1-0788	22-мерная нить	антисмысловая	UUGCAUAGACAUCGCAUCCUGG	1580
MARC1-0863	22-мерная нить	антисмысловая	UUA AAAUGCAUCUGGAACAAGG	1581
MARC1-1179	22-мерная нить	антисмысловая	UAAAAUGUGAAAAUCACAAAGG	1582
MARC1-2012	22-мерная нить	антисмысловая	UUUCCAUUUAUUCACAGUUUGG	1583
MARC1-2013	22-мерная нить	антисмысловая	UCUCCAUUUAUUCACAGUUGG	1584
MARC1-0661	22-мерная нить	антисмысловая	UGAGUAAGCAAUCUGGUCCUGG	1585
MARC1-1869	22-мерная нить	антисмысловая	UACAACUGACAUAUGCUUUCGG	1586
MARC1-1876	22-мерная нить	антисмысловая	UGUUUUAAACAACUGACAUAGG	1587
MARC1-1886	22-мерная нить	антисмысловая	UUAGAUAUUGGGUUUUAAACGG	1588
MARC1-2016	22-мерная нить	антисмысловая	UUAGCUCCAUUUAUUCACAGG	1589
MARC1-0413	22-мерная	антисмысловая	UAGUCAGGGUGUCACCAUCGGG	1590

	нить		
MARC1-0416	22-мерная нить	антисмысловая	UGAGAGUCAGGGUGUCACCAGG 1591
MARC1-0622	22-мерная нить	антисмысловая	UAUUUGAUGAGGACGUCUCGGG 1592
MARC1-0638	22-мерная нить	антисмысловая	UUCGGAACAAGUCUGCUAUUGG 1593
MARC1-0657	22-мерная нить	антисмысловая	UAAGCAAUCUGGUCCUUGGGGG 1594
MARC1-0660	22-мерная нить	антисмысловая	UAGUAAGCAAUCUGGUCCUUGG 1595
MARC1-0965	22-мерная нить	антисмысловая	UCCAUUAUACUUUCGUUCUGG 1596
MARC1-0966	22-мерная нить	антисмысловая	UUUCCAUUAUACUUUCGUUCGG 1597
MARC1-0967	22-мерная нить	антисмысловая	UUUUCCAUUAACUUUCGUUGG 1598
MARC1-0969	22-мерная нить	антисмысловая	UAUUUUCCAUUAACUUUCGGG 1599
MARC1-1177	22-мерная нить	антисмысловая	UAAUGUGAAAAUCACAAAUUGG 1600
MARC1-1884	22-мерная нить	антисмысловая	UGAUAUUGGGUUUUAAACAAGG 1601
MARC1-1885	22-мерная нить	антисмысловая	UAGAUAUUGGGUUUUAAACAGG 1602
MARC1-1955	22-мерная нить	антисмысловая	UAUCAAAAGGACAAAUGGCAGG 1603
MARC1-1983	22-мерная нить	антисмысловая	UUUUCAAGUUUAGUCAACUUGG 1604
MARC1-1986	22-мерная нить	антисмысловая	UAUUUUUCAAGUUUAGUCAAGG 1605
MARC1-2011	22-мерная нить	антисмысловая	UCCAUUUUAUUCACAGUUUUGG 1606
MARC1-1113	22-мерная нить	антисмысловая	UCCAUUAUAGUGCUUGCUCGGG 1607

MARC1-1575	22-мерная антисмысловая нить	UAACAUUCUGGAACAUUCUUGG	1608
MARC1-0324	36-мерная смысловая нить	[mCs][mG][mG][mG][mA][mC][mA][fG][fG][fU][fU][mU][mU][mG][mG][mC][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1609
MARC1-0326	36-мерная смысловая нить	[mGs][mG][mA][mC][mA][mG][mG][fU][fU][fU][fU][mG][mG][mC][mU][mU][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1610
MARC1-0327	36-мерная смысловая нить	[mGs][mA][mC][mA][mG][mG][mU][fU][fU][fU][fG][mG][mC][mU][mU][mG][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1611
MARC1-0330	36-мерная смысловая нить	[mAs][mG][mG][mU][mU][mU][mU][mG][fG][fG][fC][fU][mU][mG][mU][mG][mA][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1612
MARC1-0331	36-мерная смысловая нить	[mGs][mG][mU][mU][mU][mU][mG][fG][fC][fU][fU][mG][mU][mG][mA][mU][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1613
MARC1-0735	36-мерная смысловая нить	[mAs][mG][mG][mC][mU][mA][mG][fA][fG][fA][fA][mG][mA][mA][mA][mG][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][m	1614

		G][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
MARC1-0736	36-мерная смысловая нить	[mGs][mG][mC][mU][mA][mG][mA][fG][fA][fA][fG][mA][mA][mA][mG][mU][mU][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1615
MARC1-0788	36-мерная смысловая нить	[mAs][mG][mG][mA][mU][mG][mC][fG][fA][fU][fG][mU][mC][mU][mA][mU][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1616
MARC1-0863	36-мерная смысловая нить	[mUs][mU][mG][mU][mU][mC][mC][fA][fG][fA][fU][mG][mC][mA][mU][mU][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1617
MARC1-1179	36-мерная смысловая нить	[mUs][mU][mU][mG][mU][mG][mA][fU][fU][fU][fU][mC][mA][mC][mA][mU][mU][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1618
MARC1-2012	36-мерная смысловая нить	[mAs][mA][mA][mC][mU][mG][mU][fG][fA][fA][fU][mA][mA][mA][mU][mG][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1619
MARC1-2013	36-мерная смысловая нить	[mAs][mA][mC][mU][mG][mU][mG][fA][fA][fU][fA][mA][mA][mU][mG][mG][mA][mA][	1620

		mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
MARC1-0661	36-мерная смысловая нить	[mAs][mG][mG][mA][mC][mC][mA][fG][fA][fU][fU][mG][mC][mU][mU][mA][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1621
MARC1-1869	36-мерная смысловая нить	[mGs][mA][mA][mA][mG][mC][mA][fU][fA][fU][fG][mU][mC][mA][mG][mU][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1622
MARC1-1876	36-мерная смысловая нить	[mUs][mA][mU][mG][mU][mC][mA][fG][fU][fU][fG][mU][mU][mU][mA][mA][mA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1623
MARC1-1886	36-мерная смысловая нить	[mGs][mU][mU][mU][mA][mA][mA][fA][fC][fC][fC][mA][mA][mU][mA][mU][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1624
MARC1-2016	36-мерная смысловая нить	[mUs][mG][mU][mG][mA][mA][mU][fA][fA][fA][fU][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1625
MARC1-0413	36-мерная смысловая нить	[mCs][mG][mA][mU][mG][mG][mU][fG][fA]	1626

		][fC][fA][mC][mC][mC][mU][mG][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
MARC1-0416	36-мерная смысловая нить	[mUs][mG][mG][mU][mG][mA][mC][fA][fC][fC][fC][mU][mG][mA][mC][mU][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1627
MARC1-0622	36-мерная смысловая нить	[mCs][mG][mA][mG][mA][mC][mG][fU][fC][fC][fU][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1628
MARC1-0638	36-мерная смысловая нить	[mAs][mA][mU][mA][mG][mC][mA][fG][fA][fC][fU][mU][mG][mU][mU][mC][mC][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1629
MARC1-0657	36-мерная смысловая нить	[mCs][mC][mC][mA][mA][mG][mG][fA][fC][fC][fA][mG][mA][mU][mU][mG][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1630
MARC1-0660	36-мерная смысловая нить	[mAs][mA][mG][mG][mA][mC][mC][fA][fG][fA][fU][mU][mG][mC][mU][mU][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1631

MARC1-0965	36-мерная смысловая нить	[mAs][mG][mA][mA][mC][mG][mA][fA][fA][fG][fU][mU][mA][mU][mA][mU][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1632
MARC1-0966	36-мерная смысловая нить	[mGs][mA][mA][mC][mG][mA][mA][fA][fG][fU][fU][mA][mU][mA][mU][mG][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1633
MARC1-0967	36-мерная смысловая нить	[mAs][mA][mC][mG][mA][mA][mA][fG][fU][fU][fA][mU][mA][mU][mG][mG][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1634
MARC1-0969	36-мерная смысловая нить	[mCs][mG][mA][mA][mA][mG][mU][fU][fA][fU][fA][mU][mG][mG][mA][mA][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1635
MARC1-1177	36-мерная смысловая нить	[mAs][mA][mU][mU][mU][mG][mU][fG][fA][fU][fU][mU][mU][mC][mA][mC][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1636
MARC1-1884	36-мерная смысловая нить	[mUs][mU][mG][mU][mU][mU][mA][fA][fA][fA][fC][mC][mC][mA][mA][mU][mA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1637

		GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
MARC1-1885	36-мерная смысловая нить	[mUs][mG][mU][mU][mU][mA][mA][fA][fA][fC][fC][mC][mA][mA][mU][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1638
MARC1-1955	36-мерная смысловая нить	[mUs][mG][mC][mC][mA][mU][mU][fU][fU][fG][fU][mC][mC][mU][mU][mU][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1639
MARC1-1983	36-мерная смысловая нить	[mAs][mA][mG][mU][mU][mG][mA][fC][fU][fA][fA][mA][mC][mU][mU][mG][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1640
MARC1-1986	36-мерная смысловая нить	[mUs][mU][mG][mA][mC][mU][mA][fA][fA][fC][fU][mU][mG][mA][mA][mA][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1641
MARC1-2011	36-мерная смысловая нить	[mAs][mA][mA][mA][mC][mU][mG][fU][fG][fA][fA][mU][mA][mA][mA][mU][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1642
MARC1-1113	36-мерная смысловая нить	[mCs][mG][mA][mG][mC][mA][mA][fG][fC][fA][fC][mU][mA][mU][mA][mU][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-	1643

		GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
MARC1-1575	36-мерная смысловая нить	[mAs][mA][mG][mA][mA][mU][mG][fU][fU][fC][fC][mA][mG][mA][mA][mU][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	1644
MARC1-0324	22-мерная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fG][mC][fC][mA][mA][fA][mA][mC][mC][fU][mG][mU][mC][mC][mC][mGs][mGs][mG]	1645
MARC1-0326	22-мерная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fA][mA][fG][mC][mC][fA][mA][mA][mA][fC][mC][mU][mG][mU][mC][mCs][mGs][mG]	1646
MARC1-0327	22-мерная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fC][mA][fA][mG][mC][fC][mA][mA][mA][fA][mC][mC][mU][mG][mU][mCs][mGs][mG]	1647
MARC1-0330	22-мерная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fU][mC][fA][mC][mA][fA][mG][mC][mC][fA][mA][mA][mA][mC][mC][mUs][mGs][mG]	1648
MARC1-0331	22-мерная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fUs][fG][fA][mU][fC][mA][mC][fA][mA][mG][mC][fC][mA][mA][mA][mA][mC][mCs][mGs][mG]	1649
MARC1-0735	22-мерная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fC][mU][fU][mU][mC][fU][mU][mC][mU][fC][mU][mA][mG][mC][mC][mUs][mGs][mG]	1650
MARC1-0736	22-мерная антисмысловая нить	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fUs][fA][fA][mC][fU][mU][mU][fC][mU][mU][mC][fU][mC][mU][mA][mG][	1651

		mC][mCs][mGs][mG]	
MARC1-0788	22-мерная нить	антисмысловая [Me-фосфонат-4O- mUs][fUs][fGs][fC][fA][mU][fA][mG][mA][f C][mA][mU][mC][fG][mC][mA][mU][mC][mC][mUs][mGs][mG]	1652
MARC1-0863	22-мерная нить	антисмысловая [Me-фосфонат-4O- mUs][fUs][fAs][fA][fA][mA][fU][mG][mC][f A][mU][mC][mU][fG][mG][mA][mA][mC][mA][mAs][mGs][mG]	1653
MARC1-1179	22-мерная нить	антисмысловая [Me-фосфонат-4O- mUs][fAs][fAs][fA][fA][mU][fG][mU][mG][f A][mA][mA][mA][fU][mC][mA][mC][mA][m A][mAs][mGs][mG]	1654
MARC1-2012	22-мерная нить	антисмысловая [Me-фосфонат-4O- mUs][fUs][fUs][fC][fC][mA][fU][mU][mU][f A][mU][mU][mC][fA][mC][mA][mG][mU][m U][mUs][mGs][mG]	1655
MARC1-2013	22-мерная нить	антисмысловая [Me-фосфонат-4O- mUs][fCs][fUs][fU][fC][mC][fA][mU][mU][f U][mA][mU][mU][fC][mA][mC][mA][mG][m U][mUs][mGs][mG]	1656
MARC1-0661	22-мерная нить	антисмысловая [Me-фосфонат-4O- mUs][fGs][fAs][fG][fU][mA][fA][mG][mC][f A][mA][mU][mC][fU][mG][mG][mU][mC][mC][mUs][mGs][mG]	1657
MARC1-1869	22-мерная нить	антисмысловая [Me-фосфонат-4O- mUs][fAs][fCs][fA][fA][mC][fU][mG][mA][f C][mA][mU][mA][fU][mG][mC][mU][mU][mU][mCs][mGs][mG]	1658
MARC1-1876	22-мерная нить	антисмысловая [Me-фосфонат-4O- mUs][fGs][fUs][fU][fU][mU][fA][mA][mA][f C][mA][mA][mC][fU][mG][mA][mC][mA][m U][mAs][mGs][mG]	1659
MARC1-1886	22-мерная нить	антисмысловая [Me-фосфонат-4O- mUs][fUs][fAs][fG][fA][mU][fA][mU][mU][f	1660

			G][mG][mG][mU][fU][mU][mU][mA][mA][mA][mCs][mGs][mG]	
MARC1-2016	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fC][mU][fU][mC][mC][fA][mU][mU][mU][fA][mU][mU][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG]	1661
MARC1-0413	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fC][mA][fG][mG][mG][fU][mG][mU][mC][fA][mC][mC][mA][mU][mC][mGs][mGs][mG]	1662
MARC1-0416	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fA][mG][fU][mC][mA][fG][mG][mG][mU][fG][mU][mC][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	1663
MARC1-0622	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fU][mG][fA][mU][mG][fA][mG][mG][mA][fC][mG][mU][mC][mU][mC][mGs][mGs][mG]	1664
MARC1-0638	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fCs][fG][fG][mA][fA][mC][mA][fA][mG][mU][mC][fU][mG][mC][mU][mA][mU][mUs][mGs][mG]	1665
MARC1-0657	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fC][mA][fA][mU][mC][fU][mG][mG][mU][fC][mC][mU][mU][mG][mG][mGs][mGs][mG]	1666
MARC1-0660	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fA][mA][fG][mC][mA][fA][mU][mC][mU][fG][mG][mU][mC][mC][mU][mUs][mGs][mG]	1667
MARC1-0965	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fCs][fC][fA][mU][fA][mU][mA][fA][mC][mU][mU][fU][mC][mG][mU][mU][mC][mUs][mGs][mG]	1668
MARC1-0966	22-мерная	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-	1669

	нить		mUs][fUs][fUs][fC][fC][mA][fU][mA][mU][fA][mA][mC][mU][fU][mU][mC][mG][mU][mU][mCs][mGs][mG]	
MARC1-0967	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fUs][fU][fC][mC][fA][mU][mA][fU][mA][mA][mC][fU][mU][mU][mC][mG][mU][mUs][mGs][mG]	1670
MARC1-0969	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fU][mU][fC][mC][mA][fU][mA][mU][mA][fA][mC][mU][mU][mU][mC][mGs][mGs][mG]	1671
MARC1-1177	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fG][mU][fG][mA][mA][fA][mA][mU][mC][fA][mC][mA][mA][mA][mU][mUs][mGs][mG]	1672
MARC1-1884	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fGs][fAs][fU][fA][mU][fU][mG][mG][fG][mU][mU][mU][fU][mA][mA][mA][mC][mA][mAs][mGs][mG]	1673
MARC1-1885	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mA][fU][mU][mG][fG][mG][mU][mU][fU][mU][mA][mA][mA][mC][mAs][mGs][mG]	1674
MARC1-1955	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fA][mA][fA][mG][mG][fA][mC][mA][mA][fA][mA][mU][mG][mG][mC][mAs][mGs][mG]	1675
MARC1-1983	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fUs][fUs][fU][fC][mA][fA][mG][mU][fU][mU][mA][mG][fU][mC][mA][mA][mC][mU][mUs][mGs][mG]	1676
MARC1-1986	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fU][mU][fU][mC][mA][fA][mG][mU][mU][fU][mA][mG][mU][mC][mA][mAs][mGs][mG]	1677

MARC1-2011	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O- mUs][fUs][fCs][fC][fA][mU][fU][mU][mA][f U][mU][mC][mA][fC][mA][mG][mU][mU][mU][mUs][mGs][mG]	1678
MARC1-1113	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O- mUs][fUs][fC][fC][fA][mU][fA][mU][mA][fG][mU][mG][mC][fU][mU][mG][mC][mU][m C][mGs][mGs][mG]	1679
MARC1-1575	22-мерная нить	антисмысловая	[Me-фосфонат-4O- mUs][fAs][fA][fC][fA][mU][fU][mC][mU][fG][mG][mA][mA][fC][mA][mU][mU][mC][mU][mUs][mGs][mG]	1680
Структура стебель-петля			GCAGCCGAAAGGCUGC	1681
Плазмида с кДНК MARC1			GACGGATCGGGAGATCTCCCGATCC CCTATGGTCTGACTCTCAGTACAATCT GCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAG TATCTGCTCCCTGCTTGTGTGTTGGA GGTCGCTGAGTAGTGCGCGAGCAAA ATTTAAGCTACAACAAGGCAAGGCTT GACCGACAATTGCATGAAGAATCTGC TTAGGGTTAGGCGTTTTGCGCTGCTT CGCGATGTACGGGCCAGATATACGC GTTGACATTGATTATTGACTAGTTATT AATAGTAATCAATTACGGGGTCATTA GTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCG CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCC CGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCC CCGCCCATTGACGTCAATAATGACGT ATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGG ACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGA GTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGG CAGTACATCAAGTGTATCATATGCCA AGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGA CGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATG	1682

		CCCAGTACATGACCTTATGGGACTTT CCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTA GTCATCGCTATTACCATGGTGATGCG GTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTG GATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTT CCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAA TGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATC AACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAAC AACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGG CGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTC TATATAAGCAGAGCTCTCTGGCTAAC TAGAGAACCCACTGCTTACTGGCTTA TCGAAATTAATACGACTCACTATAGG GAGACCCAAGCTGGCTAGCGTTTAAA CTTAAGCTTACAGCGCCCTGCAGCGC AGGCGACGGAAGGTTGCAGAGGCAG TGGGGCGCCGACCAAGTGGAAGCTG AGCCACCACCTCCCACTCCCCGCGC CGCCCCCAGAAGGACGCACTGCTC TGATTGGCCCGGAAGGGTTCAGGAG CTGCCCAGCCTTTGGGCTCGGGGCC AAAGGCCGACCTTCCCCAGCGGC CCCGGGCGACCAGCGCGCTCCGGCC TTGCCGCCGCCACCTCGCGGAGAAG CCAGCCATGGGCGCCGCGGCTCCT CCGCGCTGGCGCGCTTTGTCCTCCT CGCGCAATCCCGGCCCGGGTGGCTC GGGGTTGCCGCGCTGGGCCTGACCG CGGTGGCGCTGGGGGCTGTCGCCTG GCGCCGCGCATGGCCCACGCGGCG CCGGCGGCTGCTGCAGCAGGTGGGC ACAGTGGCGCAGCTCTGGATCTACCC TGTGAAATCCTGCAAGGGGGTGCCG GTGAGCGAGGCGGAGTGACGGCCA TGGGGCTGCGCAGCGGCAACCTGCG GGACAGGTTTTGGCTTGTGATCAACC	
--	--	---	--

		AGGAGGGGAAACATGGTTACTGCTCGC CAGGAACCTCGCCTGGTCCTGATTTC CCTGACCTGCGATGGTGACACCCTGA CTCTCAGTGCAGCCTACACAAAGGAC CTACTACTGCCTATCAAAACGCCCAC CACAAATGCAGTGCACAAGTGCAGAG TGCACGGCCTGGAGATAGAGGGCAG GGACTGTGGCGAGGCCACCGCCCAG TGGATAACCAGCTTCCTGAAGTCACA GCCCTACCGCCTGGTGCCTTCGAG CCTCACATGCGACCGAGACGTCCTCA TCAAATAGCAGACTTGTTCCGACCCA AGGACCAGATTGCTTACTCAGACACC AGCCCATTCTTGATCCTTTCTGAGGC GTCGCTGGCGGATCTCAACTCCAGG CTAGAGAAGAAAGTTAAAGCAACCAA CTTCAGGCCCAATATTGTAATTTTCA GATGCGATGTCTATGCAGAGGTAACA CTATGCCCCCTTTGGATCTTTCCTTGG ATTTGACTTCTTTTTTAAGGATTCTTG GGATGAGCTTCTTATTGGTGACGTGG AACTGAAAAGGGTGATGGCTTGTTCC AGATGCATTTTAACCACAGTGGACCC AGACACCGGTGTCATGAGCAGGAAG GAACCGCTGGAAACACTGAAGAGTTA TCGCCAGTGTGACCCTTCAGAACGAA AGTTATATGGAAAATCACCCTCTTTG GGCAGTATTTTGTGCTGGAAAACCCA GGGACCATCAAAGTGGGAGACCCTG TGTACCTGCTGGGCCAGTAATGGGAA CCGTATGTCCTGGAATATTAGATGCC TTTTAAAAATGTTCTCAAAAATGACAA CACTTGAAGCATGGTGTTCAGAACT GAGACCTCTACATTTTCTTTAAATTTG TGATTTTCACATTTTTCGTCTTTTGA CTTCTGGTGTCTCAATGCTTCAATGTC	
--	--	--	--

		CCAGTGCAAAAAGTAAAGAAATATAG TCTCAATAACTTAGTAGGACTTCAGTA AGTCACTTAAATGACAAGACAGGATT CTGAAAACCTCCCCGTTTAACTGATTAT GGAATAGTTCTTTCTCCTGCTTCTCC GTTTATCTACCAAGAGCGCAGACTTG CATCCTGTCACTACCACTCGTTAGAG AAAGAGAAGAAGAGAAAAGAGGAAGA GTGGGTGGGCTGGAAGAATATCCTA GAATGTGTTATTGCCCCGTTCATGA GGTACGCAATGAAAATTAAATTGCAC CCCAAATATGGCTGGAATGCCACTTC CCTTTTCTTCTCAAGCCCCGGGCTAG CTTTTGAAATGGCATAAAGACTGAGG TGACCTTCAGGAAGCACTGCAGATAT TAATTTTCCATAGATCTGGATCTGGCC CTGCTGCTTCTCAGACAGCATTGGAT TTCCTAAAGGTGCTCAGGAGGATGGT TGTGTAGTCATGGAGGACCCCTGGAT CCTTGCCATTCCCCTCAGCTAATGAC GGAGTGCTCCTTCTCCAGTTCCGGGT GAAAAAGTTCTGAATTCTGTGGAGGA GAAGAAAAGTGATTCAGTGATTTGAG ATAGACTACTGAAAACCTTTAAAGGG GGAAGGAAAGCATATGTCAGTTGT TTAAAACCCAATATCTATTTTTTAACT GATTGTATAACTCTAAGATCTGATGAA GTATATTTTTTATTGCCATTTTGTCTT TGATTATATTGGGAAGTTGACTAACT TGAAAAATGTTTTTAAACTGTGAATA AATGGAAGCTACTTTGACTAGTTTCA GAGCGGCCGCTCGAGTCTAGAGGGC CCGTTTAAACCCGCTGATCAGCCTCG ACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATC TGTTGTTTGCCCCCTCCCCGTGCCTT CCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCC	
--	--	--	--

		ACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAA ATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTG TCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGG GGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTG GGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGG GATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGA GGCGGAAAGAACCAGCTGGGGCTCT AGGGGGTATCCCCACGCGCCCTGTA GCGGCGCATTAAAGCGCGCGGGTGT GGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCT ACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCG CTCCTTTCGCTTCTTCCCTTCCTTTC TCGCCACGTTGCGCCGGCTTCCCCGT CAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTT AGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGC ACCTCGACCCCCAAAACTTGATTAG GGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATC GCCCTGATAGACGGTTTTTTCGCCCTT TGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAAT AGTGGACTCTTGTTCCAACTGGAAC AACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTC TTTTGATTTATAAGGGATTTTGGGGAT TTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGC TGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATT AATTCTGTGGAATGTGTGTCAGTTAG GGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCC AGGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCAT GCATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGT GTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGC AGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATC TCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCG CCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCCT AACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCCTC CGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTA TTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCT GCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTG	
--	--	--	--

		AGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCT TTTGCAAAAAGCTCCCGGGAGCTTGT ATATCCATTTTCGGATCTGATCAAGAG ACAGGATGAGGATCGTTTCGCATGAT TGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTT CTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCT ATTCGGCTATGACTGGGCACAACAGA CAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGT GTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCGC CCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCT GTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAG GACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGGC TGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCGC AGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAG CGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGG CGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTG TCATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAA AGTATCCATCATGGCTGATGCAATGC GGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGC TACCTGCCCATTGACCAACCAAGCGA AACATCGCATCGAGCGAGCACGTA CGGATGGAAGCCGGTCTTGTCGATCA GGATGATCTGGACGAAGAGCATCAG GGGCTCGCGCCAGCCGAAGTGTTCG CCAGGCTCAAGGCGCGCATGCCCGA CGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCAT GGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCAT GGTGGAAAATGGCCGCTTTTCTGGAT TCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGT GGCGGACCGCTATCAGGACATAGCG TTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGA GCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGC TTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGC TCCCGATTGCGAGCGCATCGCCTTCT ATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGA GCGGGACTCTGGGGTTCGAAATGAC	
--	--	--	--

		CGACCAAGCGACGCCCAACCTGCCA TCACGAGATTTTCGATTCCACCGCCGC CTTCTATGAAAGGTTGGGCTTCGGAA TCGTTTTCCGGGACGCCGGCTGGAT GATCCTCCAGCGCGGGGATCTCATG CTGGAGTTCTTCGCCCACCCCAACTT GTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAA ATAAAGCAATAGCATCACAATTTTAC AAATAAAGCATTTTTTTTCACTGCATTC TAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAA TGTATCTTATCATGTCTGTATACCGTC GACCTCTAGCTAGAGCTTGGCGTAAT CATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGA AATTGTTATCCGCTCACAATTCCACAC AACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTG TAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGA GCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGC TCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAA CCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAA TCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCG GTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCT TCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTC GGTCGTTCCGGCTGCGGCGAGCGGTA TCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACG GTTATCCACAGAATCAGGGGATAACG CAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGC CAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAA GGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATA GGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCA CAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGT GGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGA TACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTC CCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCC TGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCC TTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCGCT TTCTCAATGCTCACGCTGTAGGTATC	
--	--	---	--

		TCAGTTCGGTGTAGGTCGTTGCTCC AAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCC CCGTTCCAGCCCGACCGCTGCGCCTT ATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCA ACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCA CTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGA TTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGG TGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGC CTAACTACGGCTACACTAGAAGGACA GTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAA GCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTG GTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACC ACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGT TTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAA AAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTG ATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCA GTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGA TTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGA TCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAA AATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTA TATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTT ACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCT ATCTCAGCGATCTGTCTATTTGTTCA TCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGT GTAGATAACTACGATACGGGAGGGCT TACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATG ATACCGCGAGACCCACGCTCACCGG CTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAG CCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAA GTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCC ATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGA AGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTA ATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATT GCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTC GTCGTTTGGTATGGCTTCATTGAGCT CCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTT	
--	--	---	--

		ACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAA AGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGA TCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCA GTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGC ACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCC ATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTG GTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGA GAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTG CTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATA ATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTA AAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTT TTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCT TACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATG TAACCCACTCGTGCACCCAACTGATC TTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGT TTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGC AAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGG GCGACACGGAAATGTTGAATACTCAT ACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAG CATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAG CGGATACATATTTGAATGTATTTAGAA AAATAAACAAATAGGGGTTCGCGCA CATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGAC GTC	
кДНК MARC1 (XM_011509900. 3)		ACAGCGCCCTGCAGCGCAGGCGACG GAAGGTTGCAGAGGCAGTGGGGCGC CGACCAAGTGGAAGCTGAGCCACCA CCTCCCCTCCCCGCGCCGCCCCC AGAAGGACGCACTGCTCTGATTGGCC CGGAAGGGTTGAGGAGCTGCCCAGC CTTTGGGCTCGGGGCCAAAGGCCGC ACCTTCCCCCAGCGGCCCGGGCGA CCAGCGCGCTCCGGCCTTGCCGCCG CCACCTCGCGGAGAAGCCAGCCATG GGCGCCGCGGGCTCCTCCGCGCTGG CGCGCTTTGTCCTCCTCGCGCAATCC	1683

		CGGCCCGGGTGGCTCGGGGTTGCCG CGCTGGGCCTGACCGCGGTGGCGCT GGGGGCTGTCGCCTGGCGCCGCGCA TGGCCACGCGGGCGCCGGCGGCTG CTGCAGCAGGTGGGCACAGTGGCGC AGCTCTGGATCTACCCTGTGAAATCC TGCAAGGGGGTGCCGGTGAGCGAGG CGGAGTGACGGCCATGGGGCTGCG CAGCGGCAACCTGCGGGACAGGTTT TGGCTTGTGATCAACCAGGAGGAAA CATGGTTACTGCTCGCCAGGAACCTC GCCTGGTCCTGATTTCCCTGACCTGC GATGGTGACACCCTGACTCTCAGTGC AGCCTACACAAAGGACCTACTACTGC CTATCAAAACGCCCACCACAAATGCA GTGCACAAGTGCAGAGTGCACGGCC TGGAGATAGAGGGCAGGGACTGTGG CGAGGCCACCGCCCAGTGGATAACC AGCTTCCTGAAGTCACAGCCCTACCG CCTGGTGCACTTCGAGCCTCACATGC GACCGAGACGTCCTCATCAAATAGCA GACTTGTTCCGACCCAAGGACCAGAT TGCTTACTCAGACACCAGCCCATTCT TGATCCTTTCTGAGGCGTCGCTGGCG GATCTCAACTCCAGGCTAGAGAAGAA AGTTAAAGCAACCAACTTCAGGCCCA ATATTGTAATTTCAAGGATGCGATGTCT ATGCAGAGGTAACTATGCCCCCTT GGATCTTTCCTTGGATTTGACTTCTT TTTAAGGATTCTTGGGATGAGCTTCTT ATTGGTGACGTGGAAGTGAAGGGT GATGGCTTGTTCCAGATGCATTTTAA CCACAGTGGACCCAGACACCGGTGT CATGAGCAGGAAGGAACCGCTGGAA ACACTGAAGAGTTATCGCCAGTGTGA CCCTTCAGAACGAAAGTTATATGGAA	
--	--	---	--

		AATCACCACCTCTTTGGGCAGTATTTTG TGCTGGAAAACCCAGGGACCATCAAA GTGGGAGACCCTGTGTACCTGCTGG GCCAGTAATGGGAACCGTATGTCCTG GAATATTAGATGCCTTTTAAAAATGTT CTCAAAAATGACAACACTTGAAGCAT GGTGTTTCAGAACTGAGACCTCTACA TTTTCTTTAAATTTGTGATTTTCACATT TTTCGTCTTTTGGACTTCTGGTGTCTC AATGCTTCAATGTCCCAGTGCAAAAA GTAAAGAAATATAGTCTCAATAACTTA GTAGGACTTCAGTAAGTCACTTAAAT GACAAGACAGGATTCTGAAAACCTCCC CGTTTAACTGATTATGGAATAGTTCTT TCTCCTGCTTCTCCGTTTATCTACCAA GAGCGCAGACTTGCATCCTGTCACTA CCACTCGTTAGAGAAAGAGAAGAAGA GAAAGAGGAAGAGTGGGTGGGCTGG AAGAATATCCTAGAATGTGTTATTGCC CCTGTTCATGAGGTACGCAATGAAAA TTAAATTGCACCCCAAATATGGCTGG AATGCCACTTCCCTTTTCTTCTCAAGC CCCGGGCTAGCTTTTGAAATGGCATA AAGACTGAGGTGACCTTCAGGAAGCA CTGCAGATATTAATTTTCCATAGATCT GGATCTGGCCCTGCTGCTTCTCAGAC AGCATTGGATTTCTAAAGGTGCTCA GGAGGATGGTTGTGTAGTCATGGAG GACCCCTGGATCCTTGCCATTCCCCT CAGCTAATGACGGAGTGCTCCTTCTC CAGTTCCGGGTGAAAAAGTTCTGAAT TCTGTGGAGGAGAAGAAAAGTGATTG AGTGATTTTCAAGATAGACTACTGAAAA CCTTTAAAGGGGGGAAAAGGAAAGCAT ATGTCAGTTGTTTAAAACCCAATATCT ATTTTTTAACTGATTGTATAACTCTAA	
--	--	--	--

		GATCTGATGAAGTATATTTTTTATTGC CATTTTGTCTTTGATTATATTGGGAA GTTGACTAACTTGAAAAATGTTTTTA AAACTGTGAATAAATGGAAGCTACTTT GACTAGTTTCAGA	
Прямой праймер для 3'-анализа		GCTTCTCAGACAGCATTGGA	1684
Обратный праймер для 3'- анализа		GAAGGAGCACTCCGTCATTAG	1685
Прямой праймер для 5'-анализа		AGTCCCTGCCCTCTATCTC	1686
Обратный праймер для 5'- анализа		CTACACAAAGGACCTACTACTGC	1687
Прямой праймер для HPRT		GACTTTGCTTTCCTTGGTCAG	1688
Обратный праймер для HPRT		GGCTTATATCCAACACTTCGTGGG	1689
Прямой праймер для MARC1 NHP		GACCGAGACATCCTCACCAAA	1690
Обратный праймер для MARC1 NHP		CCCAAGAATCCTCTGCATAGAC	1691
кДНК MARC1 человека (NM_022746.4)		CTTGCCGCCGCCACCTCGCGGAGAA GCCAGCCATGGGCGCCGCCGGCTCC TCCGCGCTGGCGCGCTTTGTCCTCCT CGCGCAATCCCGGCCCGGGTGGCTC GGGGTTGCCGCGCTGGGCCTGACCG CGGTGGCGCTGGGGGCTGTGCCTG GCGCCGCGCATGGCCCACGCGGCG CCGGCGGCTGCTGCAGCAGGTGGGC ACAGTGGCGCAGCTCTGGATCTACCC TGTGAAATCCTGCAAGGGGGTGCCG	1692

		GTGAGCGAGGCGGAGTGCACGGCCA TGGGGCTGCGCAGCGGCAACCTGCG GGACAGGTTTTGGCTTGTGATCAACC AGGAGGGAAACATGGTTACTGCTCGC CAGGAACCTCGCCTGGTCCTGATTTC CCTGACCTGCGATGGTGACACCCTGA CTCTCAGTGCAGCCTACACAAAGGAC CTACTACTGCCTATCAAAACGCCAC CACAAATGCAGTGCACAAGTGCAGAG TGCACGGCCTGGAGATAGAGGGCAG GGA CTGTGGCGAGGCCACCGCCCAG TGGATAACCAGCTTCCTGAAGTCACA GCCCTACCGCCTGGTGCACTTCGAG CCTCACATGCGACCGAGACGTCCTCA TCAAATAGCAGACTTGTTCCGACCCA AGGACCAGATTGCTTACTCAGACACC AGCCCATTCCTTGATCCTTTCTGAGGC GTCGCTGGCGGATCTCAACTCCAGG CTAGAGAAGAAAGTTAAAGCAACCAA CTTCAGGCCCAATATTGTAATTTAG GATGCGATGTCTATGCAGAGGATTCT TGGGATGAGCTTCTTATTGGTGACGT GGA ACTGAAAAGGGTGATGGCTTGTT CCAGATGCATTTTAACCACAGTGGAC CCAGACACCGGTGTCATGAGCAGGA AGGAACCGCTGGAAACACTGAAGAGT TATCGCCAGTGTGACCCTTCAGAACG AAAGTTATATGGAAAATCACCACTCTT TGGGCAGTATTTTGTGCTGGAAAACC CAGGGACCATCAAAGTGGGAGACCC TGTGTACCTGCTGGGCCAGTAATGGG AACCGTATGTCCTGGAATATTAGATG CCTTTTAAAAATGTTCTCAAAAATGAC AACACTTGAAGCATGGTGTTTCAGAA CTGAGACCTCTACATTTTCTTTAAATT TGTGATTTTCACATTTTTCGTCTTTTG	
--	--	---	--

		GACTTCTGGTGTCTCAATGCTTCAAT GTCCCAGTGCAAAAAGTAAAGAAATA TAGTCTCAATAACTTAGTAGGACTTCA GTAAGTCACTTAAATGACAAGACAGG ATTCTGAAAAC TCCCCGTTTAACTGAT TATGGAATAGTTCTTTCTCCTGCTTCT CCGTTTATCTACCAAGAGCGCAGACT TGCATCCTGTCACTACCACTCGTTAG AGAAAGAGAAGAAGAGAAAGAGGAA GAGTGGGTGGGCTGGAAGAATATCC TAGAATGTGTTATTGCCCTGTTCATG AGGTACGCAATGAAAATTAAATTGCA CCCCAAATATGGCTGGAATGCCACTT CCCTTTTCTTCTCAAGCCCCGGGCTA GCTTTTGAAATGGCATAAAGACTGAG GTGACCTTCAGGAAGCACTGCAGATA TTAATTTTCCATAGATCTGGATCTGGC CCTGCTGCTTCTCAGACAGCATTGGA TTTCCTAAAGGTGCTCAGGAGGATGG TTGTGTAGTCATGGAGGACCCCTGGA TCCTTGCCATTCCCCTCAGCTAATGA CGGAGTGCTCCTTCTCCAGTTCCGGG TGAAAAAGTTCTGAATTCTGTGGAGG AGAAGAAAAGTGATTCACTGATTTCA GATAGACTACTGAAAACCTTTAAAGG GGGAAAAGGAAAGCATATGTCAGTTG TTTAAAACCCAATATCTATTTTTTAACT GATTGTATAACTCTAAGATCTGATGAA GTATATTTTTTATTGCCATTTTGTCTT TGATTATATTGGGAAGTTGACTAAACT TGAAAAATGTTTTTAAACTGTGAATA AATGGAAGCTACTTTGACTAGTTTCA GATCTTACTAACTTCTTGGCACAAAGT TAGACTGTGAAAGCTGACTGAGGCTG GGCACAGGGGCTCATGCCTGTAATTC CAGCACTTTGGGAGGCCAAGGTGGG	
--	--	---	--

		AGAATGGCTTGAGCCCAGGAGTTTGA GACCAGCCCAGAAAATATAATGGGAT CCTGTCGCTACAAAATGTTTTTAAAAT GCACTCGGTGTGGTGGTGTGTGCCT GCAGTCCTGGCTATGGCTACTCGGG AGGATGAGGTAGAAGGATTGGTTGAG CCCAGGAGCGGGAGATTGAGGCTGC AGTGAGTTATGATTGCACCACTACAC TCCAGCCTGAGTGATAGAGTGAGACC CTATCTCTAAAAAAGAAACAGGAAAAA AAAAGAAAGCTGACTGAGGTGAATGG GCAAAGCCAGTAATTCTGACACCTGA CCACAGCTGGGTCTTCTGCATAATGG ACCTCCTCACCCACAGCCTCCCAGGC AAGCACCCATGTTTGAAGGACTATCA AGTCAACATGCTTTTTTACCAAAGCTG CACATTTTTTCACTTTGATTTTATAAAA GAGGTCAGTAATCGCTGAAATCTAGC TGAGCCCTGAAGTAAAGTTCTGAGCA AAGAGGTGCATGTGCTTGTTTTATGG TTGGTGAATTATTACAGTTTGTTTTCT GCATGCTTGGCATGAGGTGAATAATT ACATCAATTTTCCAGAGAACCTGGGC CATCACCTTCCCCAACAAGTCCAGTT GATGTTGAAACTACAGATAGATTGAG ACAAAGCGAAGTGTTTCAGCAAGTAGC ATTACTAATGGGACCGGGGGACCCG TGGGAGAGTGAGTGTACACAGGATTT AGGAAACCATGTGAATATGGGCTCTC TGGGAATAGCCAATAGGTAGGGAGC AATCAGAAACCCAAGGTTTGGTGGCT CTTCTAGGTATTTATAATTAGTGGCA AGTGAAAGCCTTAGTCCTGAATTTCTA ACCACTTGTAAGAACTAACAGCCACT TCTCTGTGCCCCGTCCGGGCAGTAAC CATCATTCTCCATGGACAGGCTCTCG	
--	--	---	--

		GGGTAGCTAGCTCTGCAGGGCAGCA CCCACGTGGAAGGGAGCACCCAGAA ACCCTCCTCACTGGGCAGACCTGTCC TTCTGTGCCTCACAGTGTGAGGAAGA TTCCTGTTTGAAGAGAGAAGTTCCAG TGACCTCTAGAATCTCAGAGTAGTTG CCAAGCTTTCTGTCAGTGAGATTTAAA GGCCATTTACTTGTGTTTATTTTATAT TTAATGAGTTGGTTAATGCCAGAGAC AAAGCTGATATCCCATTTATTTTGGAT ACTGAGCATTTGCACACTATTCCACTT GAAATATAGAATCAGGAATGTAGGCC ATCCCAGACTTTCAGATCTTACAACA GCAAATGACAGATGTTTGAGATCAGG CCAAAATATCCACCCTCGGTGGGCAT CTCCTCTGTGTGGCAACTTATGCTGC AGCCACAGTGGGGAGTCACAAACTCA GAGCTGGAGGTCTTGAAAAGGACAAT GTGGGCCAGGCTCCGGAGGGGCTGC CTAAAGGCTTGCTTTTGTGACTCTCCT GCAGAAAATGTTAGAACTTCCAACC GAAAGACGAGGGCAGCAACTTATACA CACGAAGGCAGAAAGAAATTGGGGA AGGGGAGGCTGTTGGAATTCAGGCC GTTGTCCTATAGGGAGAAATACTCCT CCTCTCCTTCTCCCTTTACTGATAACG GGGCATGGTGAGGAGATGAGCTTGT GAGGGTCTGCCAGTTTGGTAAGAGTG CATGGGGAGGTTGGGTAAATTAGACT AGCCAAATGGGACTTCGGGAAACCAT TTATGAGGCTGTCACCAACAGTGATG GCAGGCTGAAATTCCAGGCAAGTGCT CCCAGCATTCCAAGAGTGTATCAAAT TAAAGCAACCCATGATGGTGGAGAAC AGATACATTAAAGTTCCTTGAAAATGA CAGAGTGGCTCTCAGACCAGACCTTG	
--	--	--	--

		ATTGTGGGTATAATCGGAGTGTTGCT ACCACACCCTAACACTGCATTTCCCG TGTTTTATTGGTCCATGGAATTCTGAA AGTTTGCCTTTCGGGATGCTTCTAAA AACAAATTCCATGGACCAGTAAGTTTG GAAAGTCCTGCGTGCCTCACTTCTCT TCAAAGGCAAAAGGCTCTGGAGAGG CCTTCATGAAGACATCTGTGTTTAATG CTGCCCTTCCCAAAGGTCTGTTTTTG ACTGTCTTTTGAGAAATGATCCTCTGA TCTCTAGGCAGAATGCCAGTGAGCCA AGGAATCCCAGTTAGCAGGAGGGGT GCACTCATGGGAAGACTGAAGAAGTT AAAAGTTCCCGCCAAGTGAAGGAGAC CTATCTTGGGACACTTCCCCTTGTCC TCTCCCTTGCCCCTCTTGCTGGAGTA AAAGGATGGAAGTGGGACTTGATAGG TTAAAGGAGGTGTGGAGAAGTGTCTT AGACCAGCTCTCCTGTTGTGGGCCTT AGGGAGAAGCACTCTCTTTCTTCGGG ATCATTTTCCAAACATGCATTTTGGGA TGGATAGGGTGGATCAGGGTGAGGG AAGGGAAACCAAACCTCTCTAACCT TGCCCTTACAGCAATACCTGTGATGT AAGTTACAAAACCACCTGTGATGAAA GTGCTCCAGGATGCTTCATGCACCAG GGAGGGGTGCCCTGTTTCTCTTCTGC TAGCTTCTCCTTTCTTTTTTTTTTTCT TCTTTTTTTTGAGACAGTGTCTCACTC TGTTGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGT GAGATCTCAGCTCACTGCAGCCTCTG CCTCCCAGGTTCAAGCAATTCTTCTG CCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGTGT GTCTGGAGTTGGTTCCTTCTGGTGGG TTCTTGGTCTCGCTGACTTCAAGAAT GAAGCCACAGACCTTCGCAGTGAGT	
--	--	--	--

		GTTACAGCTCTTAAAGGTGGCACGGA CCCAAAGTGAGCAGTAGCAAGATTTA TTGTGGAGAGCGAAAGAACAAGCTT CGGAAGGGGACCCAAATGGGCTGCT GCTGCTGGCTGGGGTGGCCACCTTT TATTCCTTATTTGTCCCTGCCCATGT CCTGCTGATTGCTCCATTTTACAGAG TGCTGATTGGTCCATTTTACAGAGTG CTGATTGGTGCATTTACAATCCTTTAG CTAGACACAGAGTGCCGATTGGTGAG TTTTTACAGTGCTGATTGGTGCATTTA CAATCCTTTAGCTAGACACAGAACAC TGA CTGGTGCATTTATAATCCTCTAGC TAGAAAGAAAAGTTCTCCAAGTCCCC ACTAGACCCAGGAAGTCCAGCTGGCT TCACCTCTCACTGGGACTACAGGTGC ACACCACCACACCCAGCTAATTTTTG TATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCAC CATGTTGTT CAGGATGGTCTCGAACT CTTGATCTCGTGATCTGCCCCGCTCG GCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGT TGTGAGCCACCACGCCCGGCCCTAG CTTTTCCTTTCTGTTGCAAGTCCTCTC AACTAGTGTTGCCTTCCACCCTACAA AGCAGAATTACCTCAGAAGTCCTATG GCCCTGACTCTATCTATGTCTGCACA AAGCACTACTGTGCTTTGCTGTCTGC AAGAACAGAGATTGTTTGCTTCAACC ACTTTCTCTGAATGGATGAATGAGTTA TGATGATATCTAAAGTTACCCAATTC AAGCAAGAGGAAGAATCTGGCTCGGT ACCACAGATGTTCTTGGAATTGGGAT AGTAAAAAAGTCCCTGAGGCATCCCT TGGTCTGCTCTGACCACACTCTCTTC ACAGGAAGAGGCTTGGGCCACAGCT CTGACTATAACTCTGCTCTTCCTCCAA	
--	--	---	--

		ACACAGCTGAGGAATTGGGTGGTGG GGCACCTGCTCCCATGCTCTGTGGC CTGGCTCAGAGAGAAGAGTTGCCTTA ATTACATTATTATTCTTCCTGGACAGG CTGTAGGTTGTGTAAAGTAACAAAAA GGA CTGAGAAGTGACTTCCCATT CAG CCTCTTCCAAGGCCATTTTTGATAGG CAGGTCAAATTCAC TCACTTGGTTA TTTGTTGGCCAGTCTAGTGCATT CAC CCTTGCTGGTCCTCAGTCATGCTCCT TTACCTTTACAGAGCATCCTAGACTG CTCTTCCTCTTACCTTCCTTGTGAAAC CCACAACCCCTAGTCCCTCCCCTTCC CTGGCATTGTGTTATGCCCTCTACCAAT CCCTGACCTGGTATTGGTCAGTCTCC AATCCTGGTGGATCCCTGTGGGAACT AAGTTAAGTCTAACTTTTGTCTCCCTC TTTAGAATTTACTGGGAGTACTGTAAA TAAACTATTGTTGTTATAATTATTTCTG ATTAACATTTTTACACCTAACAAAGTC TCAGAGAGATTGAATTTACTGGGTTG AAGGGAGGAGCACCTTCCACATGAC CTGCCCAGCAATTAAGCCGCTTGTT AGTCCGAGGCCAGGACGGCCGAGG ACAGCTGGAGAGCTCTTCGTTGCAGG CAGCTCTGGTTAACATCAACCGGGAA AGCTCTTTGTAAACACATGAATAATTG ATCGTCCAGCGCTCACATAGCTACCG CGGATCTGAGCCCGTATGACTCATTT GCGAGCCATTCTGTCTGTCTGGATGC CATAACATTGGAGGAATGATGATCGT TTCTTGAGGTTCTTCTGTGGCCAGA GTTGCCAAGACCAAGGCTGTAATGGT TTGTTATGATGACCTTTGTTATTCCAT TAGGCTCAATTGCTTTAAAAAATGATG TGTGCATACTTTAGGAACGTTTTTACC	
--	--	---	--

		CTTTATGTTGACCTGACATCATAGTTT ATATTATAAAATGTATTAATGACAGAA GAGTGTTTTTCATGTCCCAAGGACAAA TTTTAACAACCATAATCTGCCCTCAGT CATCATAAATATAAATGTATTGGTCAA ACAGATCTCGTTAATGTGGCCAAGAT AAATGCAAGTCTATATTTTAAGGCAGT CGAAGTCCTAGAGAATATATCTGGAG CTTTTGTGGGGCTAAGAGATCTTGTA TATATGCTATCAAAAGGCTGAGAAAAT TAACATGTTCCCCCTCTGATTTTGCA TTGGACAGATATAAATGTCTTGGGGA TGTCAGTAAGATTGTTACATAGTTT CTGGACACCATTAATGCCTGATGGGG TGAATCTTAGTTCTTAAAGCTATATTC TGCTCATTATGCTCACAGGGCTTTTG AAAAGAGAACAAAATAAAGATTTCAAG TCTTAGCAA	
кДНК MARC1 Macaca fascicularis (XM_005540898. 2)		AAAAAAAAAGTGGTAAGTGAGCTGTA GCCCTGGGTAAATTCTGGAAGTGATG AAATGGAAGAATCAGAACTTTAAAGT CAACCATTAAAATAGGGGAGCCATTT TTTCCTCTTAAATTTTCAAAGAGGAAT TCAGGAGGGAGATAAACAGAAACACA TATTTGGTGCCCCGGAGCTGCCTTTC CGAGGAGGATCAAGTGGTACGTCCT GCGGAGCTGTGTCCTTTACAGACAGG GTGTGACCTGGGGTTGGAAGAGAAG AGAAGAGAGCAGAAAAGCAGGACAG ATAAGTGTTCAAGGCCAGTAAAGACAG AGCCTCCCTGAGCACGGAAGTCTCT GCAGTGAGTTGCCATCTGGAGGAGA GGGTTGTTCTTTTCTCTTGGCGAACT CCCGCTTCTCTCTTCCAAGGCACCCT TGCCCTGCATGGACAATTCTGGCTGA GTCTTGAAATGTACACTCCTGGCTCA	1693

		GGGGACCATGGCTGAGCTGCGGATG ACACAGGCTCTCGACCAAACCTTCAGT CTCCTCTGAGCCCTTTTCTTCGTGAG GCCTTGACCTTGCCACCCTACTCCCT GCAGAGCCCAGTTTAGCAAGAATCCT GCTTAGTCAGTTTCCAGAGTATTCTC CCATCCTTGATATCTGATCATCCTTGA TATCTGCTCAGATTCCTCATCTGTAC CCTCAGTGTGTAAGTCCTTGCCTAGT TCAGTAGAATCCTGTTAAGTGGGTTT ATCAAGAATCCTCTACACTTGATGTCT CCTCTTAGAGATTTTTTCAATCACTGAC CCCCAGGAACCTTGCTCTTTGGCTAT AAACCCCCAGCAGTCTTCGCTGTAAT ACAGAGCTGAGCCTAATCTCTTTCCC CTATTGTGATGCCCTGTTACAATAG CCGTGAATAGTCTTCCTTACCTTTTTA ATAAGCGTTTGAGTAATTTTTTCCTTT GATAGCTTGGTACATCAAACAGGAGC CTGACTCCTAAACCATGCTGTTCGGG TGTGCTGATATTGTTGACTGGAATATA ACCTGATTTGGAAGTGACAAGTGACT GAGGTGAGTGCCTGCAGGACCAGGT GACATTCCCTCCCGCCAGAAGCAGC CTGGGGACCTTGTGCAGTGCTGAACT TCTGAGCCAAGGCCTTGCCAATGCAG CTGCAGCTGAGGCTCCCCGCCGGGA GCGTAGAAGGCGCTCTCAGACGCCC ATTGCCGCTCCGAAGTGCCGCTGGG AGAACTCTGGCCTTGTCTCGCTGGCG CAGAGGGCCTGGTAGCATCCTCCTC CACCAGACCCCCACTCTTTGGAACCT CCCTAAACCCTGGGCAGCCTGCGGG GACGGCGGCGCGCAGCAGAGAGCTGG ACACTGCGCAGGCCAGGCAGGGCCA ACCCGCTCTCTACTATTCTGCGGAGA	
--	--	--	--

		AGCTGCTGCCCCGCTGTCTGATTTT ATTTCAAAATCACGCTTTGTCCTGCAA ATGTTGTCTATTGTTTATTTTAGGTCA AATAACCCCATAAATACGTAAGTAAAT AAACTGGTCACTTGCAGAGATCGTGG GGGAGGGCACGGCGCCCTGAGCTGC AGGCGACGGAAGGTTGCAGAAGCCA TGGGGCGCAGACCAAGTGGAAGCTG AGCCGCCACCTCCCCTCCCCGCGC CGCCCCCAAAGGACGCACTGCTC TGATTGGCCCGGAAGGGTTTGGGAA CTGCCCACCCTTTGGGCTCAGGGCC AAAGGCCGCACCTTCCCCAGCTGC CCGGGGCTACCAGCGCGCTGCGGCC TTGCCGCCGGCACCTCGCGGAGAAG CCAGCCATGGGCGCCGCGGTTCTCT CCGCGCTGGCCGGCTTTGTCCTCCT CGCTCAGCCCCGGCCCGGGTGGCTC GGGGTCGCCGTGCTGGGACTGACCG CGGTGGCGCTGGGGGCTGTCGCCTG GCGCCGCGCATGGCCACGCAGCGC CGGCGGCTGCTGCAGCAGGTGGGCA CAGTGGCGCAGCTCTGGATCTACCCT GTGAAATCCTGCAAGGGGGTGCCAG TGAGCGAGGCCGAGTGCCTGCCAT GGGGCTGCGCAGCGGCAACCTGCGG GACAGGTTTTGGCTTGTGATCAACCA GGAGGGAAACATGGTTACCGCTCGC CAGGAACCTCGCCTGGTCCTGATTTC CCTGACCTGTGATGGTGACACCCTGA CTCTCAGTGCAGCCTACACAAAGGAT CTACTACTGCCCATCAAAACGCCCAC CACAAATGCAGTGCGCAAGTGCAGA GTCCATGGCCTGGAGATTGAGGGCA GAGACTGTGGTGAGGCCGCCGCCCA GTGGATAACCAGCTTCCTGAAGTCAC	
--	--	--	--

		AGTCCTACCGCCTGGTGCACTTCGAG CCTCACATGCGACCGAGACATCCTCA CCAAATAGCAGACTTGTTCCGACCCA AGGACCAGATTGCTTACTCAGACACC AGCCCATTGATGATCCTTTCTGAGGC GTCGCTAGCGGATCTCAACTCCAGGC TAGAGAAGAAAGTTAAAGCAACCAAC TTCAGGCCCAATATTGTAATTTAGGA TGCGATGTCTATGCAGAGGTAACGCT ATGCCCCCTTTGCATCTTTCCTTGATT TGACTTCTTTTTTAAGGATTCTTGGGA CGAGCTTCTTATTGGTGACGTGGAAC TGAAAAGGTTGATGGCTTGTTCCAGA TGCATTTTAACCACAGTGGACCCAGA CACCGGCGTCATGAGCAGGAAGGAG CCGCTGGAAACACTGAAGAGTTATCG CCAGTGTGACCCTTCAGAACGAAAGT TATATGGAAAATCACCACTCTTTGGG CAGTATTTTGTGCTGGAAAACCCAGG GACCATCAAAGTGGGAGACCCTGTGT ACCTGCTGGGCCAGTAATGGGAACT GTATGTCCTGGAATATTAGATGCCTTT AAAAAATGTTCTCAAAAATGACAACAC TTGAAGCATGGTGTTTCAGAACTGAG ACCTCAACATTTTCTTTAAATTTGTGA TTTTCACATTTTCTCTTTTGGACTT CTCGTGTCTCAATGCTTCAATGTCCC AGTGCACAAAGCAAAGAAATATAGTC TTGATAACTTAGTAGGCTTTCAGTAAG ACACTTAAGTGACAAGACAGGATTCT GAAAACCTCCCTGTTTAACTGATTATGG AATAGTTCTTTCTCCTGCTTTGCCATT TATCTACCAAGAGTGCAGACTTCCAT CCTGTCACTACCACTCATGAGGGAAA GAGAAGAAGAGAAAGAGGAAGAGTG GGTAGGCCAGAAGAATGTCCTAGAAT	
--	--	---	--

		GTGTTATTACCCCTGTGCATGAGGTA TGCAATGAAAATTAAATAGCTCCCCAA ATATGGCTGGAATGTCACTTGCCTTTT CTTCTGAAGCCCCGGGCTAGCTTTTG AAATGGCATGAAGACTGAGGTGACCT TCAGGAAGCACTTCAGATATTAATTTT CCATAGATCTGGATCTGGCCCCGCTG CTTCTCAGACAGCATTGGATTTCTTAA AGGTGCTCAGGAGGGTGGTTGTGTA GTCACGGAGGACCCCTGGATCCTTG CCATTCCCCTCAGCTAATGACTGAGT GCTCCTTCTCCAGTTCTGGGTGAAAA AGTTCTGAAGTCTGTGGAGGAGAAGA AAAGTGATTCAGTGATTTCAAATGGAT ACTGAAAACCTTTAAAGGGGGAAAAG GAAAGCGTATGTCAGTTGTTTAAAC CCAATATCTACTTTTTTAACTGATTGC ATA ACTCTAAGATCTGATGAAGTATAT TTTTATTGCCATTTTGTCTTTTGATT GTATTGGGAAGTTGACTAACTTGAA AAATGTTTTTAAACTGTGAATAAATG GAAGCTACTTTGACTAGTT	
Зонд		CAGGAGGATGGTTGT	1694
Зонд		CCACCACAAATGCA	1695
Зонд		GTCGCAAGCTTGCTGGT	1696

ПЕРЕЧЕНЬ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить
5 содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.
2. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 1, где
10 смысловая нить имеет длину от 15 до 50 нуклеотидов.
3. Олигонуклеотид для RNAi согласно вариантам осуществления 1 или 2, где смысловая нить имеет длину от 18 до 36 нуклеотидов.
4. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—3, где антисмысловая нить имеет длину от 15 до 30 нуклеотидов.
- 15 5. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—4, где антисмысловая нить имеет длину 22 нуклеотида, и где антисмысловая нить и смысловая нить образуют дуплексный участок длиной по меньшей мере 19 нуклеотидов, необязательно длиной по меньшей мере 20 нуклеотидов.
- 20 6. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—5, где участок комплементарности имеет длину по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов, необязательно длиной по меньшей мере 20 нуклеотидов.
7. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—6, где 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-
25 петля, представленную в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3—5 нуклеотидов.
8. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 15—50 нуклеотидов и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют
30 дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.
- 35 9. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 15—50 нуклеотидов и

антисмысловую нить длиной 15—30 нуклеотидов, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.

10. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 15—50 нуклеотидов и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину 19 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.

11. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 18—36 нуклеотидов и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину 19 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.

12. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 18—36 нуклеотидов и антисмысловую нить длиной 22 нуклеотида, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину 19 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.

13. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 18—36 нуклеотидов и антисмысловую нить длиной 22 нуклеотида, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, представленную в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3—5 нуклеотидов, где антисмысловая нить

содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину 19 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.

14. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 36 нуклеотидов и антисмысловую нить длиной 22 нуклеотида, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, представленную в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3—5 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину 19 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.

15. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить длиной 36 нуклеотидов и антисмысловую нить длиной 22 нуклеотида, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок длиной по меньшей мере 19 нуклеотидов, необязательно длиной 20 нуклеотидов, где 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, представленную в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3—5 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину 19 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.

16. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит:

(i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1*, где участок комплементарности выбран из SEQ ID NO: 385—768, и

(ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, имеющий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

17. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 16, где 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, представленную в виде S1-L-S2, где S1 комплементарен S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3—5 нуклеотидов.

18. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 7 и 13—17, где L представляет собой трипетлю или тетрапетлю.

19. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 18, где L представляет собой тетрапетлю.

20. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 19, где тетрапетля содержит последовательность 5'-GAAA-3'.

21. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 18—20, где S1 и S2 имеют длину 1—10 нуклеотидов и имеют одинаковую длину.

22. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 21, где S1 и S2 имеют длину 1 нуклеотид, 2 нуклеотида, 3 нуклеотида, 4 нуклеотида, 5 нуклеотидов, 6 нуклеотидов, 7 нуклеотидов, 8 нуклеотидов, 9 нуклеотидов или 10 нуклеотидов.

23. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 22, где S1 и S2 имеют длину 6 нуклеотидов.

24. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 18—23, где структура стебель-петля содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1681).

25. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—24, содержащий тетрапетлевую структуру с одонитевым разрывом.

26. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—24, содержащий одонитевой разрыв между 3'-концом смысловой нити и 5'-концом антисмысловой нити.

27. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—26, где антисмысловая и смысловая нити не связаны ковалентно.

28. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—15 и 17—27, где антисмысловая нить содержит последовательность выступа длиной один или более нуклеотидов на 3'-конце.

29. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 16—28, где выступ содержит пуриновые нуклеотиды.

30. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 29, где последовательность 3'-выступа имеет длину 2 нуклеотида.

31. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 30, где 3'-выступ выбран из AA, GG, AG и GA.

5 32. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 31, где выступ представляет собой GG или AA.

33. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 31, где выступ представляет собой GG.

10 34. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

35. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 34, где модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию.

15 36. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 35, где 2'-модификация представляет собой модификацию, выбранную из 2'-аминоэтила, 2'-фтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила и 2'-дезоксигуанозил-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты.

20 37. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 34—36, где все нуклеотиды, составляющие олигонуклеотид, являются модифицированными, где необязательно модификация представляет собой 2'-модификацию, выбранную из 2'-фтора и 2'-О-метила.

38. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 34—37, где приблизительно 10—15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% нуклеотидов смысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию.

25 39. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 34—38, где приблизительно 25—35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов антисмысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию.

30 40. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 34—39, где приблизительно 25—35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов олигонуклеотида содержат 2'-фтор-модификацию.

35 41. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 34—40, где смысловая нить содержит 36 нуклеотидов в положениях 1—36 в направлении 5'—3', где в положениях 8—11 содержится 2'-фтор-модификация.

42. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 34—41, где антисмысловая нить содержит 22 нуклеотида в положениях 1—22 в направлении 5'—3', и где в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 содержится 2'-фтор-модификация.

5 43. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 34—42, где остальные нуклеотиды содержат 2'-О-метил-модификацию.

44. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну
10 модифицированную межнуклеотидную связь.

45. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 44, где по меньшей мере одна модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную связь.

46. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 45, где
15 антисмысловая нить содержит фосфотиоатную связь (i) между положениями 1 и 2 и между положениями 2 и 3 или (ii) между положениями 1 и 2, между положениями 2 и 3 и между положениями 3 и 4, где положения пронумерованы как 1—4 в направлении 5'—3'.

47. Олигонуклеотид для RNAi согласно вариантам осуществления 45 или
20 64, где антисмысловая нить имеет длину 22 нуклеотида, и где антисмысловая нить содержит фосфотиоатную связь между положениями 20 и 21 и между положениями 21 и 22, где положения пронумерованы как 1—22 в направлении 5'—3'.

48. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—47, где антисмысловая нить содержит фосфорилированный
25 нуклеотид на 5'-конце, где фосфорилированный нуклеотид выбран из уридина и аденозина.

49. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 48, где фосфорилированный нуклеотид представляет собой уридин.

50. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из предыдущих вариантов
30 осуществления, где 4'-атом углерода сахара 5'-нуклеотида антисмысловой нити содержит аналог фосфата.

51. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 50, где аналог фосфата представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат, где необязательно аналог фосфата представляет собой 4'-
35 аналог фосфата, предусматривающий 5'-метоксифосфонат-4'-окси.

52. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где по меньшей мере один нуклеотид олигонуклеотида конъюгирован с одним или более нацеливающими лигандами.

53. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 42, где
5 каждый нацеливающий лиганд предусматривает углевод, аминсахар, холестерин, полипептид или липид.

54. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 17—53, где структура стебель-петля содержит один или более нацеливающих лигандов, конъюгированных с одним или более нуклеотидами
10 структуры стебель-петля.

55. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 54, где один или более нацеливающих лигандов конъюгированы с одним или более нуклеотидами петли.

56. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 55, где
15 петля содержит 4 нуклеотида, пронумерованных как 1—4 в направлении 5'—3', где каждый из нуклеотидов в положениях 2, 3 и 4 содержит один или более нацеливающих лигандов, где нацеливающие лиганды являются одинаковыми или разными.

57. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 52—56, где каждый нацеливающий лиганд содержит N-ацетилгалактозаминовый (GalNAc) фрагмент.
20

58. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 57, где GalNAc-фрагмент представляет собой моновалентный GalNAc-фрагмент, бивалентный GalNAc-фрагмент, тривалентный GalNAc-фрагмент или
25 тетравалентный GalNAc-фрагмент.

59. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 17—58, где каждый из вплоть до 4 нуклеотидов L структуры стебель-петля конъюгирован с моновалентным GalNAc-фрагментом.

60. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—59, где участок комплементарности полностью комплементарен
30 последовательности-мишени мРНК *MARC1* в нуклеотидных положениях 2—8 антисмысловой нити, где нуклеотидные положения пронумерованы в направлении 5'—3'.

61. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—59, где участок комплементарности полностью комплементарен
35 последовательности-мишени мРНК *MARC1* в нуклеотидных положениях 2—11

антисмысловой нити, где нуклеотидные положения пронумерованы в направлении 5'—3'.

62. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—61, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность под любым из SEQ ID NO: 1537—1570.

63. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—62, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность под любым из SEQ ID NO: 1573—1606.

64. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—63, где смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно;

- (z) SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно.

5

10

65. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—64, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1543, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1579.

15

66. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—64, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1560, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1596.

20

67. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—64, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1568, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1604.

25

68. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—64, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1553, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1589.

30

69. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—61, где антисмысловая нить имеет длину 22 нуклеотида.

70. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 69, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1579, 1596, 1604 и 1589.

71. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—61 и 69—70, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 234, 298, 356 и 376.

72. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—61 и 69—71, где смысловая нить имеет длину 36 нуклеотидов.

73. Олигонуклеотид для RNAi согласно варианту осуществления 72, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1543, 1560, 1568 и 1553.

74. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где все нуклеотиды, составляющие смысловую нить и антисмысловую нить, являются модифицированными, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.

75. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где все нуклеотиды, составляющие смысловую нить и антисмысловую нить, являются модифицированными, где 4'-атом углерода сахара 5'-нуклеотида антисмысловой нити содержит аналог фосфата, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.

76. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где все нуклеотиды, составляющие смысловую нить и антисмысловую нить, являются модифицированными, где 4'-атом углерода сахара 5'-нуклеотида антисмысловой нити содержит аналог фосфата, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину по

меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.

77. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии *MARC1*, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где все нуклеотиды, составляющие смысловую нить и антисмысловую нить, являются модифицированными, где антисмысловая нить и смысловая нить содержат один или более 2'-фтор- и 2'-О-метил-модифицированных нуклеотидов и по меньшей мере одну фосфотиоатную связь, где 4'-атом углерода сахара 5'-нуклеотида антисмысловой нити содержит аналог фосфата, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.

78. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—77, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность под любым из SEQ ID NO: 1609—1642.

79. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—78, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность под любым из SEQ ID NO: 1645—1678.

80. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—79, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1609 и 1645 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1610 и 1646 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1611 и 1647 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1612 и 1648 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 1613 и 1649 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 1614 и 1650 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 1615 и 1651 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 1616 и 1652 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 1617 и 1653 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 1618 и 1654 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 1619 и 1655 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 1620 и 1656 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 1621 и 1657 соответственно;

- (n) SEQ ID NO: 1622 и 1658 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 1623 и 1659 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 1624 и 1660 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 1625 и 1661 соответственно;
- 5 (r) SEQ ID NO: 1626 и 1662 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 1627 и 1663 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 1628 и 1664 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 1628 и 1665 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 1630 и 1666 соответственно;
- 10 (w) SEQ ID NO: 1631 и 1667 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 1632 и 1668 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 1633 и 1669 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 1634 и 1670 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 1635 и 1671 соответственно;
- 15 (bb) SEQ ID NO: 1636 и 1672 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 1637 и 1673 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 1638 и 1674 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1639 и 1675 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1640 и 1676 соответственно;
- 20 (gg) SEQ ID NO: 1641 и 1677 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1642 и 1678 соответственно.

81. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—80, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1615 и 1651
25 соответственно.

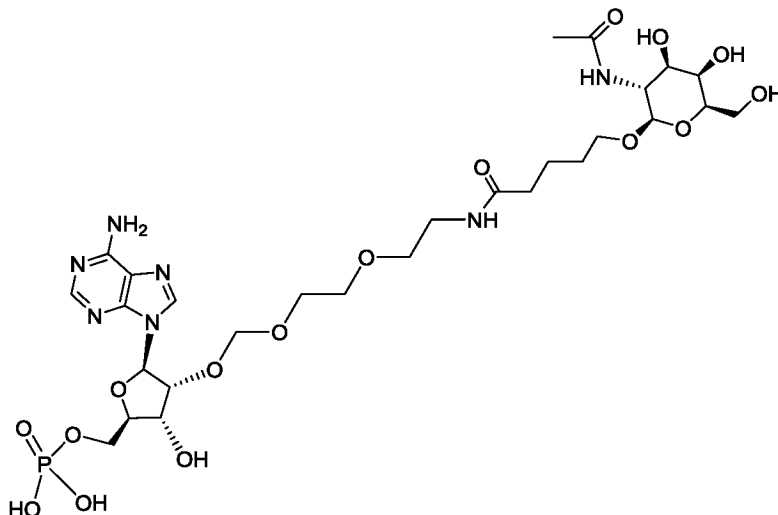
82. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—80, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1632 и 1668
соответственно.

30 83. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—80, где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1640 и 1676
соответственно.

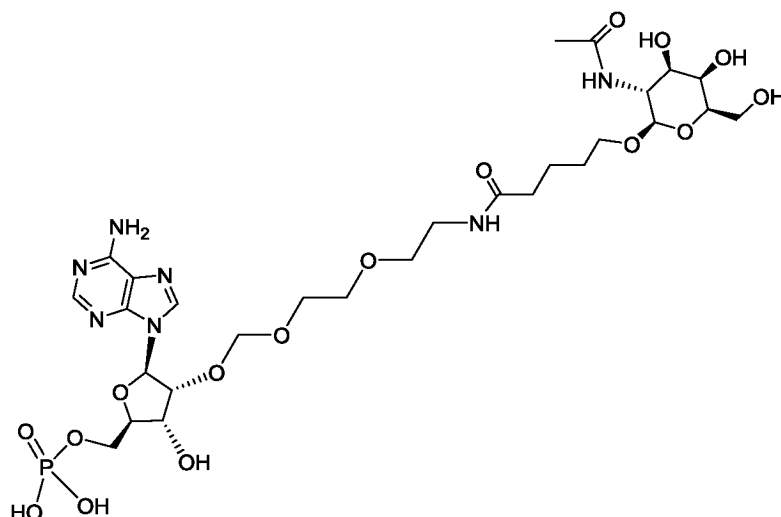
84. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов
35 осуществления 1—80, где смысловая и антисмысловая нити содержат

нуклеотидные последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1625 и 1661 соответственно.

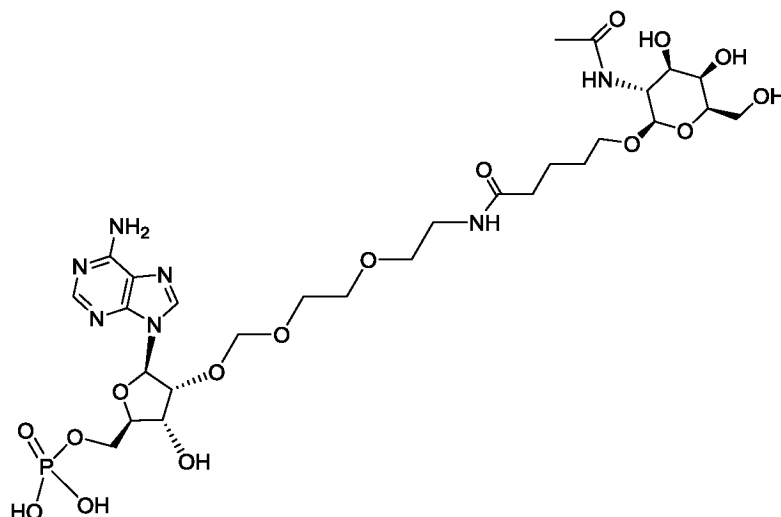
85. Олигонуклеотид для RNAi для ингибирования экспрессии MARC1, где указанная dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к РНК-транскрипту MARC1, где смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mGs-mG-mC-mU-mA-mG-mA-fG-fA-fA-fG-mA-mA-mA-mG-mU-mU-mA-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1615), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-Me-фосфонат-4O-mUs-fUs-fUs-fA-fA-mC-fU-mU-mU-fC-mU-mU-mC-fU-mC-mU-mA-mG-mC-mCs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1651), где mC, mA, mG и mU = 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU = 2'-F-рибонуклеозиды; s = фосфотиоат, и где ademA-GalNAc =



86. Олигонуклеотид для RNAi для ингибирования экспрессии MARC1, где указанная dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к РНК-транскрипту MARC1, где смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mAs-mG-mA-mA-mC-mG-mA-fA-fA-fG-fU-mU-mA-mU-mA-mU-mG-mG-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1632), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-Me-фосфонат-4O-mUs-fUs-fCs-fC-fA-mU-fA-mU-mA-fA-mC-mU-mU-fU-mC-mG-mU-mU-mC-mUs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1668), где mC, mA, mG и mU = 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU = 2'-F-рибонуклеозиды; s = фосфотиоат, и где ademA-GalNAc =

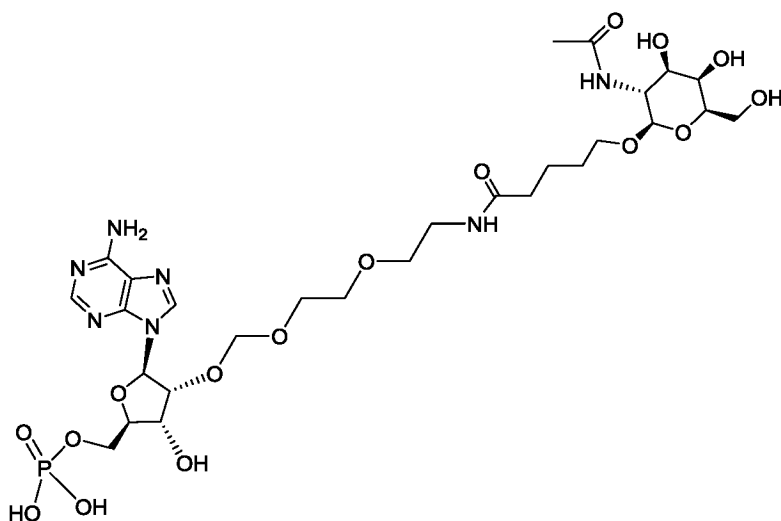


87. Олигонуклеотид для RNAi для ингибирования экспрессии MARC1, где указанная dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к РНК-транскрипту MARC1, где смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mAs-mA-mG-mU-mU-mG-mA-fC-fU-fA-fA-mA-mC-mU-mU-mG-mA-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1640), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-Me-фосфонат-4O-mUs-fUs-fUs-fU-fC-mA-fA-mG-mU-fU-mU-mA-mG-fU-mC-mA-mA-mC-mU-mUs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1676), где mC, mA, mG и mU = 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU = 2'-F-рибонуклеозиды; s = фосфотиоат, и где ademA-GalNAc =



88. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для ингибирования экспрессии MARC1, где указанная dsRNA содержит смысловую нить и антисмысловую нить, при этом антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к РНК-транскрипту MARC1, где смысловая нить

содержит последовательность и все модификации из 5'-mUs-mG-mU-mG-mA-mA-mU-fA-fA-fA-fU-mG-mG-mA-mA-mG-mC-mU-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1625), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-Me-фосфонат-4O-mUs-fUs-fAs-fG-fC-mU-fU-mC-mC-fA-mU-mU-mU-fA-mU-mU-mC-mA-mC-mAs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1661), где mC, mA, mG и mU = 2'-OMe-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU = 2'-F-рибонуклеозиды; s = фосфотиоат, и где ademA-GalNAc =



89. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—88, где олигонуклеотид представляет собой субстрат для Dicer.

90. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—88, где олигонуклеотид представляет собой субстрат для Dicer, который при эндогенном процессинге под действием Dicer дает двухнитевые нуклеиновые кислоты длиной 19—23 нуклеотида, способные восстанавливать экспрессию *MARC1* в клетке млекопитающего.

91. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi согласно любому из предыдущих вариантов осуществления или фармацевтической композиции на его основе, за счет чего осуществляется лечение субъекта.

92. Фармацевтическая композиция, содержащая олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—90 и фармацевтически приемлемый носитель, средство доставки или наполнитель.

93. Способ доставки олигонуклеотида субъекту, при этом способ включает введение субъекту фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 92.

94. Способ снижения экспрессии *MARC1* в клетке, популяции клеток или у субъекта, при этом способ включает стадию:

i. приведения клетки или популяции клеток в контакт с олигонуклеотидом для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—90 или фармацевтической композицией согласно варианту осуществления 92 или

ii. введения субъекту олигонуклеотида для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—90 или фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 92.

95. Способ согласно варианту осуществления 94, где снижение экспрессии *MARC1* включает снижение количества или уровня мРНК *MARC1*, количества или уровня белка *MARC1* или и того, и другого.

96. Способ согласно вариантам осуществления 94 или 95, где у субъекта имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, например, экспрессией *MARC1* в печени.

97. Способ согласно варианту осуществления 96, где у субъекта имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1* в печени.

98. Способ согласно варианту осуществления 97, где у субъекта имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1* в гепатоцитах.

99. Способ согласно вариантам осуществления 91 или 96—98, где заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) и алкогольный стеатогепатит (ASH).

100. Способ согласно любому из вариантов осуществления 91 и 94—99, где олигонуклеотид для RNAi или фармацевтическую композицию вводят в комбинации со второй композицией или терапевтическим средством.

101. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi, содержащего смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к

последовательности-мишени мРНК *MARC1* под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК *MARC1*.

102. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi, содержащего смысловую нить и антисмысловую нить, выбранные из ряда, представленного в таблице 4 или таблице 6, или фармацевтической композиции на его основе, за счет чего осуществляется лечение субъекта.

103. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi, содержащего смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно;

- (t) SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно;
- 5 (x) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно;
- 10 (cc) SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
- 15 (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно.

104. Способ согласно варианту осуществления 103, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1543, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1579.

- 20 105. Способ согласно варианту осуществления 103, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1560, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1596.

- 25 106. Способ согласно варианту осуществления 103, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1568, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1604.

- 30 107. Способ согласно варианту осуществления 103, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1553, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1589.

- 35 108. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида для RNAi, содержащего смысловую нить и антисмысловую нить,

где смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- | | | |
|----|------|---|
| | (a) | SEQ ID NO: 1609 и 1645 соответственно; |
| | (b) | SEQ ID NO: 1610 и 1646 соответственно; |
| 5 | (c) | SEQ ID NO: 1611 и 1647 соответственно; |
| | (d) | SEQ ID NO: 1612 и 1648 соответственно; |
| | (e) | SEQ ID NO: 1613 и 1649 соответственно; |
| | (f) | SEQ ID NO: 1614 и 1650 соответственно; |
| | (g) | SEQ ID NO: 1615 и 1651 соответственно; |
| 10 | (h) | SEQ ID NO: 1616 и 1652 соответственно; |
| | (i) | SEQ ID NO: 1617 и 1653 соответственно; |
| | (j) | SEQ ID NO: 1618 и 1654 соответственно; |
| | (k) | SEQ ID NO: 1619 и 1655 соответственно; |
| | (l) | SEQ ID NO: 1620 и 1656 соответственно; |
| 15 | (m) | SEQ ID NO: 1621 и 1657 соответственно; |
| | (n) | SEQ ID NO: 1622 и 1658 соответственно; |
| | (o) | SEQ ID NO: 1623 и 1659 соответственно; |
| | (p) | SEQ ID NO: 1624 и 1660 соответственно; |
| | (q) | SEQ ID NO: 1625 и 1661 соответственно; |
| 20 | (r) | SEQ ID NO: 1626 и 1662 соответственно; |
| | (s) | SEQ ID NO: 1627 и 1663 соответственно; |
| | (t) | SEQ ID NO: 1628 и 1664 соответственно; |
| | (u) | SEQ ID NO: 1628 и 1665 соответственно; |
| | (v) | SEQ ID NO: 1630 и 1666 соответственно; |
| 25 | (w) | SEQ ID NO: 1631 и 1667 соответственно; |
| | (x) | SEQ ID NO: 1632 и 1668 соответственно; |
| | (y) | SEQ ID NO: 1633 и 1669 соответственно; |
| | (z) | SEQ ID NO: 1634 и 1670 соответственно; |
| | (aa) | SEQ ID NO: 1635 и 1671 соответственно; |
| 30 | (bb) | SEQ ID NO: 1636 и 1672 соответственно; |
| | (cc) | SEQ ID NO: 1637 и 1673 соответственно; |
| | (dd) | SEQ ID NO: 1638 и 1674 соответственно; |
| | (ee) | SEQ ID NO: 1639 и 1675 соответственно; |
| | (ff) | SEQ ID NO: 1640 и 1676 соответственно; |
| 35 | (gg) | SEQ ID NO: 1641 и 1677 соответственно и |
| | (hh) | SEQ ID NO: 1642 и 1678 соответственно. |

109. Способ согласно варианту осуществления 108, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1615, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1651.

5 110. Способ согласно варианту осуществления 108, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1632, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1668.

10 111. Способ согласно варианту осуществления 108, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1640, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1676.

15 112. Способ согласно варианту осуществления 108, где смысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1625, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1661.

20 113. Способ согласно любому из вариантов осуществления 101—112, где заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) или алкогольный стеатогепатит (ASH).

25 114. Применение олигонуклеотида для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—90 или фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 92 в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *MARC1*, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH) или алкогольного стеатогепатита (ASH).

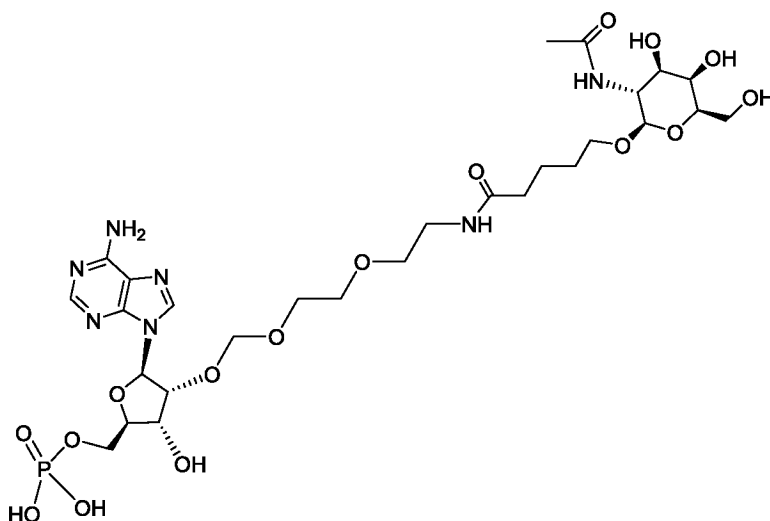
30 115. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—90 или фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 92, предназначенные для применения или адаптируемые для применения в лечении заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *MARC1*, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH) или алкогольного стеатогепатита (ASH).

35 116. Олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—90 или фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 92, предназначенные для применения или адаптируемые для

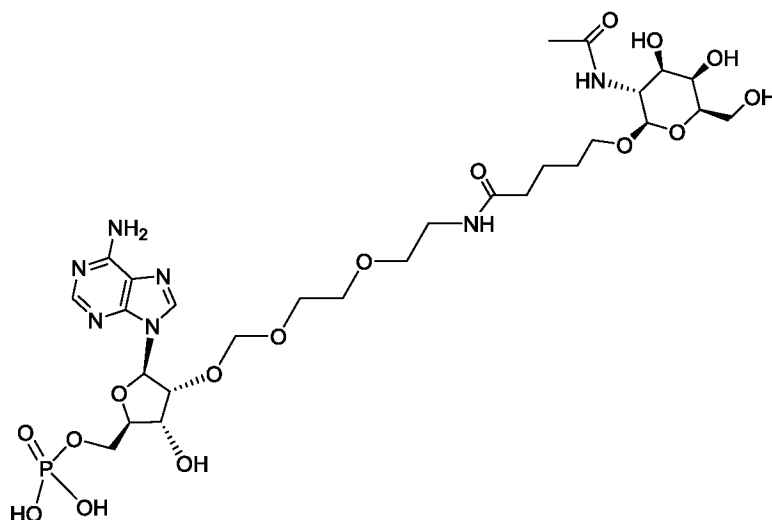
применения в лечении заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией *MARC1* в печени, для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH) или алкогольного стеатогепатита (ASH).

- 5 117. Набор, содержащий олигонуклеотид для RNAi согласно любому из вариантов осуществления 1—90, необязательный фармацевтически приемлемый носитель и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по введению субъекту, у которого имеется заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*.
- 10 118. Применение согласно варианту осуществления 114, олигонуклеотид для RNAi или фармацевтическая композиция, предназначенные для применения или адаптируемые для применения, согласно варианту осуществления 115 или набор согласно варианту осуществления 116, где заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с экспрессией *MARC1*, представляет собой
- 15 неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) или алкогольный стеатогепатит (ASH).

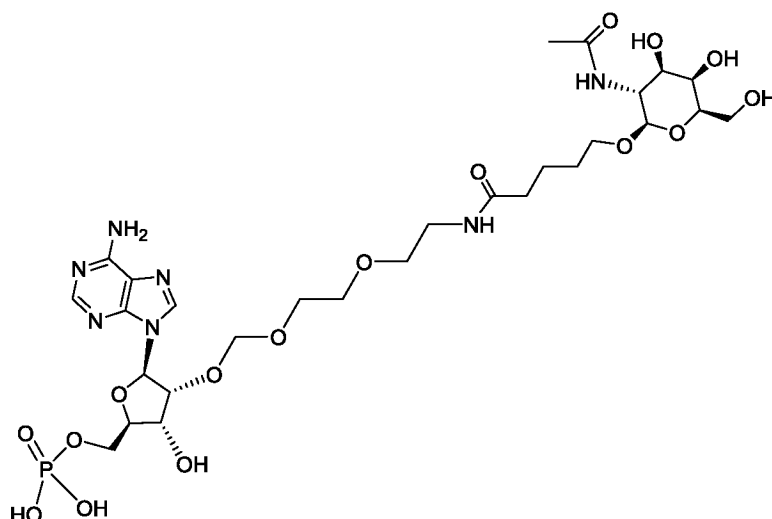
5
10



15
20
25

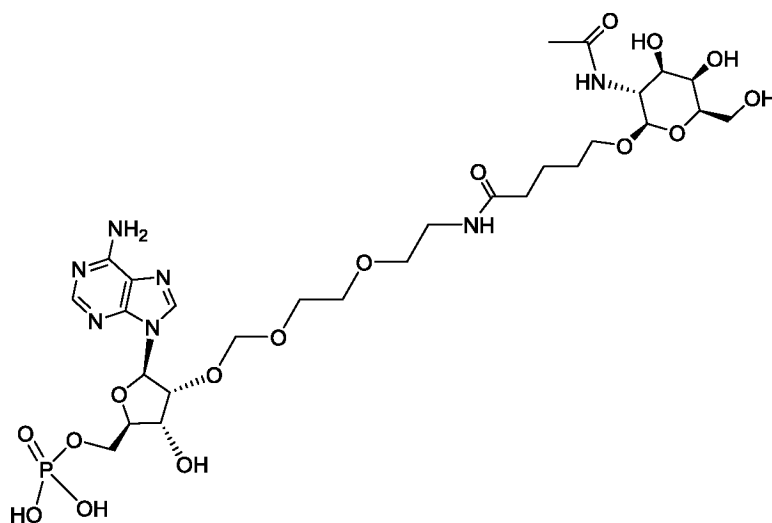


3. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для ингибирования экспрессии MARC1, где указанный dsRNAi содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-mAs-mA-mG-mU-mU-mG-mA-fC-fU-fA-fA-mA-mC-mU-mU-mG-mA-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1640), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-Me-фосфонат-4O-mUs-fUs-fUs-fU-fC-mA-fA-mG-mU-fU-mU-mA-mG-fU-mC-mA-mA-mC-mU-mUs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1676), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфотиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой



4. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для ингибирования экспрессии MARC1, где указанный dsRNAi содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить содержит последовательность и все

модификации из 5'-mUs-mG-mU-mG-mA-mA-mU-fA-fA-fA-fU-mG-mG-mA-mA-mG-mC-mU-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 1625), и где антисмысловая нить содержит последовательность и все модификации из 5'-Me-фосфонат-4O-mUs-fUs-fAs-fG-fC-mU-fU-mC-mC-fA-mU-mU-mU-fA-mU-mU-mC-mA-mC-mAs-mGs-mG-3' (SEQ ID NO: 1661), где mC, mA, mG и mU представляют собой 2'-ОМе-рибонуклеозиды; fA, fC, fG и fU представляют собой 2'-F-рибонуклеозиды; s представляет собой фосфотиоат, и где ademA-GalNAc представляет собой



5. Олигонуклеотид для RNAi для снижения экспрессии MARC1, при этом олигонуклеотид содержит смысловую нить и антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплексный участок, где антисмысловая нить содержит участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК MARC1 под любым из SEQ ID NO: 1—384, и где участок комплементарности имеет длину по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от последовательности-мишени мРНК MARC1.

6. Олигонуклеотид для RNAi по п. 5, содержащий:

(i) антисмысловую нить длиной 19—30 нуклеотидов, где антисмысловая нить содержит нуклеотидную последовательность, содержащую участок комплементарности по отношению к последовательности-мишени мРНК MARC1, где участок комплементарности выбран из SEQ ID NO: 385—768, и

(ii) смысловую нить длиной 19—50 нуклеотидов, содержащую участок комплементарности по отношению к антисмысловой нити, где антисмысловая и смысловая нити представляют собой отдельные нити, которые образуют асимметричный дуплексный участок, имеющий выступ из 1—4 нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой нити.

7. Олигонуклеотид для RNAi по п. 5, где:

(i) смысловая нить имеет длину от 15 до 50 или от 18 до 36 нуклеотидов, необязательно имеет длину 36 нуклеотидов; необязательно

(ii) антисмысловая нить имеет длину от 15 до 30 нуклеотидов, необязательно имеет длину 22 нуклеотида; и необязательно

(iii) дуплексный участок имеет длину по меньшей мере 19 нуклеотидов или по меньшей мере 20 нуклеотидов.

8. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 5—7, где 3'-конец смысловой нити содержит структуру стебель-петля, представленную в виде S1-L-S2, где

(i) S1 комплементарен S2, где необязательно каждый из S1 и S2 имеет длину 1—10 нуклеотидов, и они имеют одинаковую длину, где необязательно каждый из S1 и S2 имеет длину 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, где дополнительно необязательно S1 и S2 имеют длину 6 нуклеотидов; и

(ii) L образует петлю между S1 и S2 длиной 3—5 нуклеотидов, где необязательно L представляет собой трипетлю или тетрапетлю, где необязательно тетрапетля содержит последовательность 5'-GAAA-3', где необязательно структура стебель-петля содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1681).

9. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 5—8, где по меньшей мере один нуклеотид олигонуклеотида конъюгирован с одним или более нацеливающими лигандами, где необязательно:

(a) каждый нацеливающий лиганд содержит углевод, аминсахар, холестерин, полипептид или липид;

(b) структура стебель-петля содержит один или более нацеливающих лигандов, конъюгированных с одним или более нуклеотидами структуры стебель-петля;

(c) один или более нацеливающих лигандов конъюгированы с одним или более нуклеотидами петли, где необязательно петля содержит 4 нуклеотида, пронумерованных как 1—4 в направлении 5'—3', где каждый из нуклеотидов в положениях 2, 3 и 4 содержит один или более нацеливающих лигандов, где нацеливающие лиганды являются одинаковыми или разными;

(d) нацеливающий лиганд представляет собой лиганд, нацеливающийся на гепатоциты, и каждый нацеливающий лиганд содержит N-ацетилгалактозаминный фрагмент (GalNAc), где необязательно GalNAc-фрагмент представляет собой

моновалентный GalNAc-фрагмент, бивалентный GalNAc-фрагмент, тривалентный GalNAc-фрагмент или тетравалентный GalNAc-фрагмент; и/или

(е) нацеливающий лиганд представляет собой лиганд, нацеливающийся на гепатоциты, и каждый из вплоть до 4 нуклеотидов L структуры стебель-петля конъюгирован с моновалентным GalNAc-фрагментом.

10. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 5—9, где:

(i) олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, где необязательно модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию, где необязательно:

(a) 2'-модификация представляет собой модификацию, выбранную из 2'-аминоэтила, 2'-фтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты, где необязательно модификация выбрана из 2'-фтора и 2'-О-метила, где необязательно все нуклеотиды олигонуклеотида являются модифицированными, где модификация представляет собой 2'-фтор и 2'-О-метил;

(b) приблизительно 10—15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% нуклеотидов смысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию;

(c) приблизительно 25—35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов антисмысловой нити содержат 2'-фтор-модификацию;

(d) приблизительно 25—35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов олигонуклеотида содержат 2'-фтор-модификацию;

(e) смысловая нить содержит 36 нуклеотидов в положениях 1—36 в направлении 5'—3', где в положениях 8—11 содержится 2'-фтор-модификация;

(f) антисмысловая нить содержит 22 нуклеотида в положениях 1—22 в направлении 5'—3', и где в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 содержится 2'-фтор-модификация, и/или

(g) остальные нуклеотиды содержат 2'-О-метил-модификацию, и/или

(ii) олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь, где необязательно по меньшей мере одна модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, где необязательно:

(a) антисмысловая нить содержит фосфотиоатную связь (i) между положениями 1 и 2 и между положениями 2 и 3 или (ii) между положениями 1 и 2, между положениями 2 и 3 и между положениями 3 и 4, где положения пронумерованы как 1—4 в направлении 5'—3'; и/или

(b) антисмысловая нить имеет длину 22 нуклеотида, и где антисмысловая нить содержит фосфотиоатную связь между положениями 20 и 21 и между положениями 21 и 22, где положения пронумерованы как 1—22 в направлении 5'—3', и/или

5 (iii) антисмысловая нить содержит фосфорилированный нуклеотид на 5'-конце, где фосфорилированный нуклеотид выбран из уридина и аденозина, где необязательно фосфорилированный нуклеотид представляет собой уридин, и/или

(iv) 4'-атом углерода сахара 5'-нуклеотида антисмысловой нити содержит аналог фосфата, где необязательно аналог фосфата представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат, где необязательно аналог фосфата представляет собой 4'-аналог фосфата, предусматривающий 5'-метоксифосфонат-4'-окси, и/или

(v) антисмысловая нить содержит последовательность выступа длиной один или более нуклеотидов на 3'-конце, где необязательно выступ содержит пуриновые нуклеотиды, где необязательно последовательность выступа имеет длину 2 нуклеотида, где необязательно выступ выбран из AA, GG, AG и GA, где необязательно выступ представляет собой GG.

11. Олигонуклеотид для RNAi по любому из пп. 5—10, где смысловая нить и антисмысловые нити содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 1537 и 1573 соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 1538 и 1574 соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 1539 и 1575 соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 1540 и 1576 соответственно;
- 25 (e) SEQ ID NO: 1541 и 1577 соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 1542 и 1578 соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 1543 и 1579 соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 1544 и 1580 соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 1545 и 1581 соответственно;
- 30 (j) SEQ ID NO: 1546 и 1582 соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 1547 и 1583 соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 1548 и 1584 соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 1549 и 1585 соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 1550 и 1586 соответственно;
- 35 (o) SEQ ID NO: 1551 и 1587 соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 1552 и 1588 соответственно;

- (q) SEQ ID NO: 1553 и 1589 соответственно;
 (r) SEQ ID NO: 1554 и 1590 соответственно;
 (s) SEQ ID NO: 1555 и 1591 соответственно;
 (t) SEQ ID NO: 1556 и 1592 соответственно;
 5 (u) SEQ ID NO: 1557 и 1593 соответственно;
 (v) SEQ ID NO: 1558 и 1594 соответственно;
 (w) SEQ ID NO: 1559 и 1595 соответственно;
 (x) SEQ ID NO: 1560 и 1596 соответственно;
 (y) SEQ ID NO: 1561 и 1597 соответственно;
 10 (z) SEQ ID NO: 1562 и 1598 соответственно;
 (aa) SEQ ID NO: 1563 и 1599 соответственно;
 (bb) SEQ ID NO: 1564 и 1600 соответственно;
 (cc) SEQ ID NO: 1565 и 1601 соответственно;
 (dd) SEQ ID NO: 1566 и 1602 соответственно;
 15 (ee) SEQ ID NO: 1567 и 1603 соответственно;
 (ff) SEQ ID NO: 1568 и 1604 соответственно;
 (gg) SEQ ID NO: 1569 и 1605 соответственно и
 (hh) SEQ ID NO: 1570 и 1606 соответственно; или
 где смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные
 20 последовательности, выбранные из группы, состоящей из:
 (a) SEQ ID NO: 1609 и 1645 соответственно;
 (b) SEQ ID NO: 1610 и 1646 соответственно;
 (c) SEQ ID NO: 1611 и 1647 соответственно;
 (d) SEQ ID NO: 1612 и 1648 соответственно;
 25 (e) SEQ ID NO: 1613 и 1649 соответственно;
 (f) SEQ ID NO: 1614 и 1650 соответственно;
 (g) SEQ ID NO: 1615 и 1651 соответственно;
 (h) SEQ ID NO: 1616 и 1652 соответственно;
 (i) SEQ ID NO: 1617 и 1653 соответственно;
 30 (j) SEQ ID NO: 1618 и 1654 соответственно;
 (k) SEQ ID NO: 1619 и 1655 соответственно;
 (l) SEQ ID NO: 1620 и 1656 соответственно;
 (m) SEQ ID NO: 1621 и 1657 соответственно;
 (n) SEQ ID NO: 1622 и 1658 соответственно;
 35 (o) SEQ ID NO: 1623 и 1659 соответственно;
 (p) SEQ ID NO: 1624 и 1660 соответственно;

- (q) SEQ ID NO: 1625 и 1661 соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 1626 и 1662 соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 1627 и 1663 соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 1628 и 1664 соответственно;
- 5 (u) SEQ ID NO: 1628 и 1665 соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 1630 и 1666 соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 1631 и 1667 соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 1632 и 1668 соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 1633 и 1669 соответственно;
- 10 (z) SEQ ID NO: 1634 и 1670 соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 1635 и 1671 соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 1636 и 1672 соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 1637 и 1673 соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 1638 и 1674 соответственно;
- 15 (ee) SEQ ID NO: 1639 и 1675 соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 1640 и 1676 соответственно;
- (gg) SEQ ID NO: 1641 и 1677 соответственно и
- (hh) SEQ ID NO: 1642 и 1678 соответственно.

12. Двухнитевой олигонуклеотид для RNAi (dsRNAi) для ингибирования
 20 экспрессии MARC1, где указанный dsRNAi содержит смысловую нить и
 антисмысловую нить, где смысловая нить и антисмысловая нить образуют
 дуплексный участок, и где

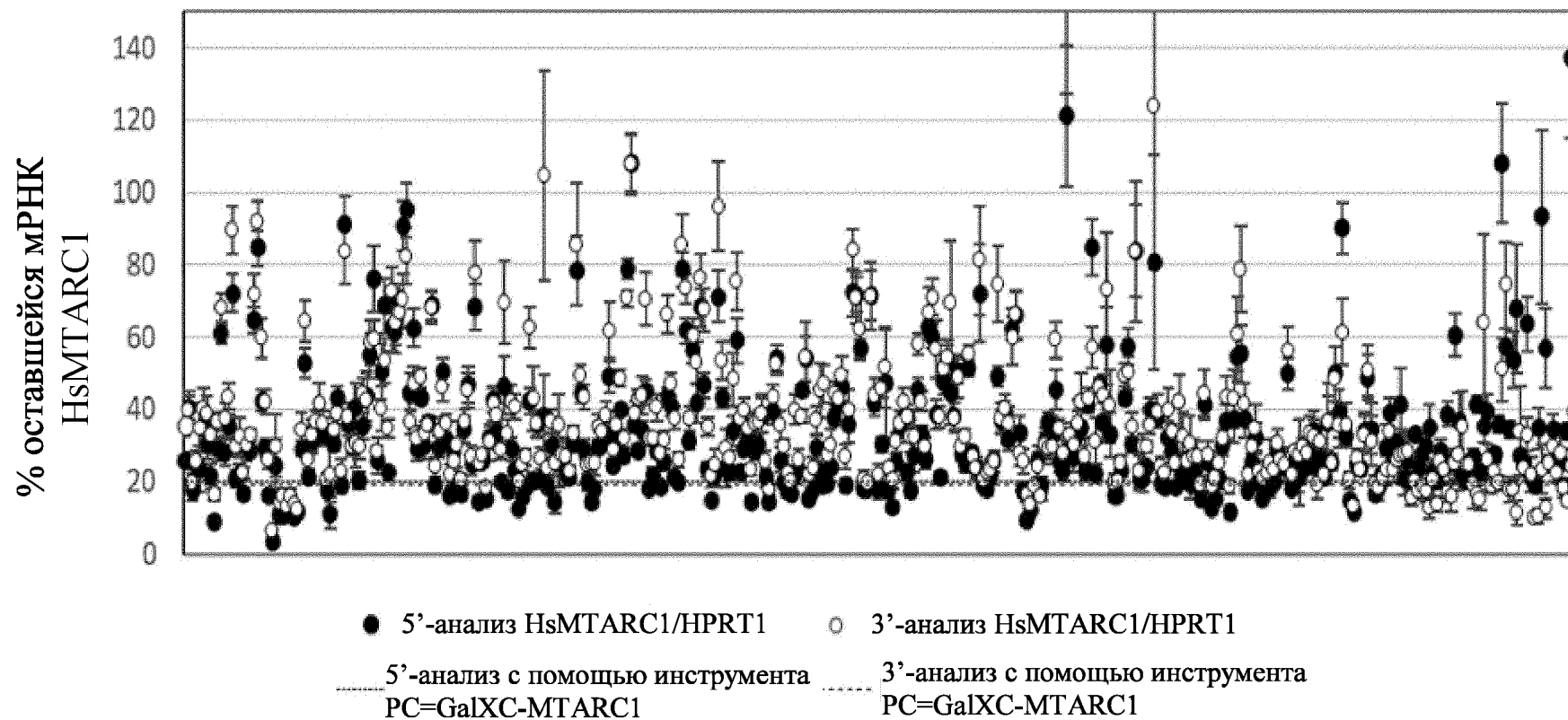
- (i) смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные
 последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1615 и 1651 соответственно;
- 25 (ii) смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные
 последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1632 и 1668 соответственно;
- (iii) смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные
 последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1640 и 1676 соответственно;
 или
- 30 (iv) смысловая и антисмысловая нити содержат нуклеотидные
 последовательности, представленные под SEQ ID NO: 1625 и 1661 соответственно.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая олигонуклеотид для RNAi
 по любому из пп. 1—12 и фармацевтически приемлемый носитель, средство
 доставки или наполнитель.

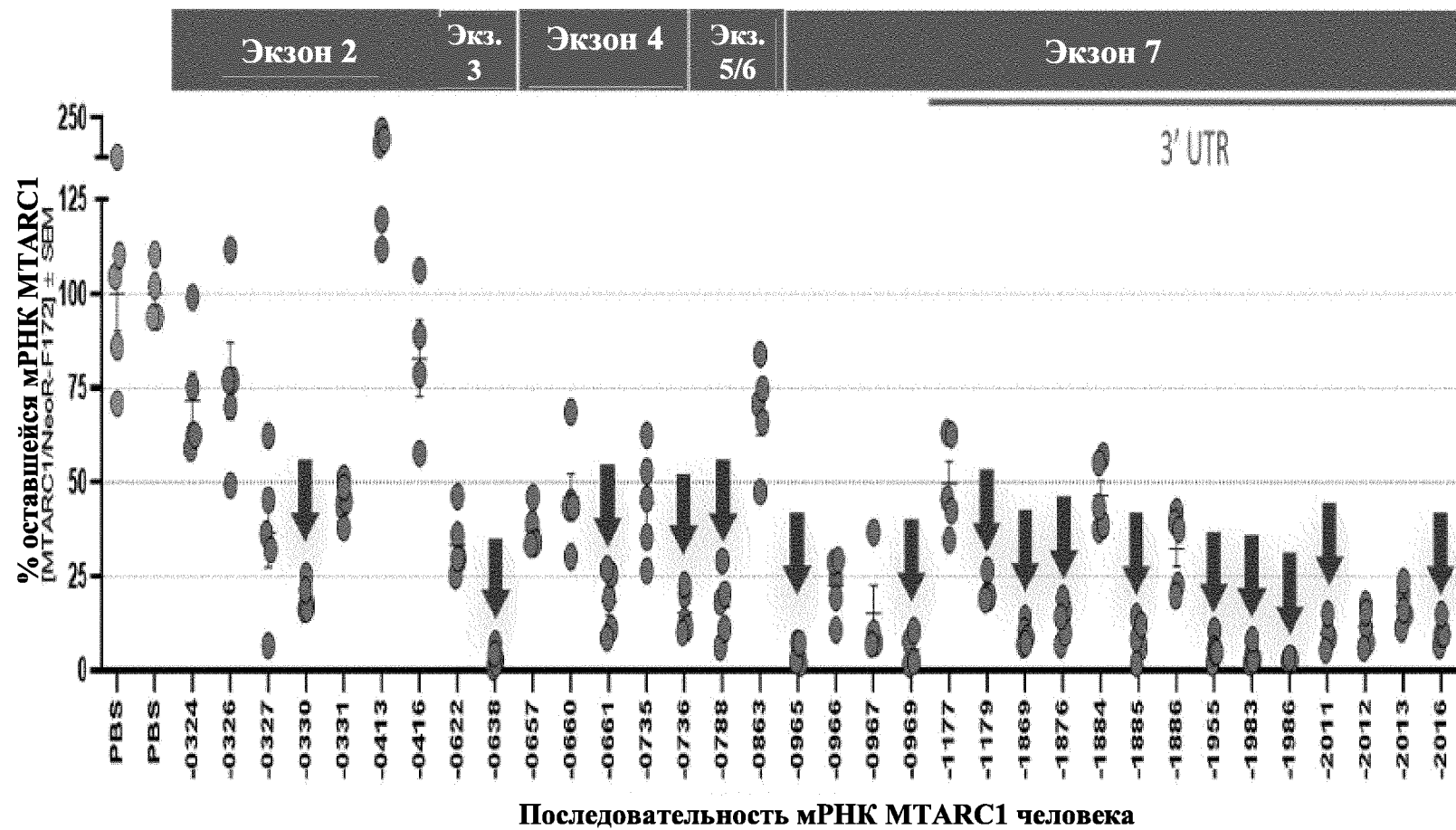
35 14. Применение олигонуклеотида для RNAi по любому из пп. 1—12 или
 фармацевтической композиции по п. 13 в качестве лекарственного препарата для

лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с экспрессией MARC1, необязательно для лечения заболевания или состояния, ассоциированного с экспрессией MARC1 в гепатоцитах.

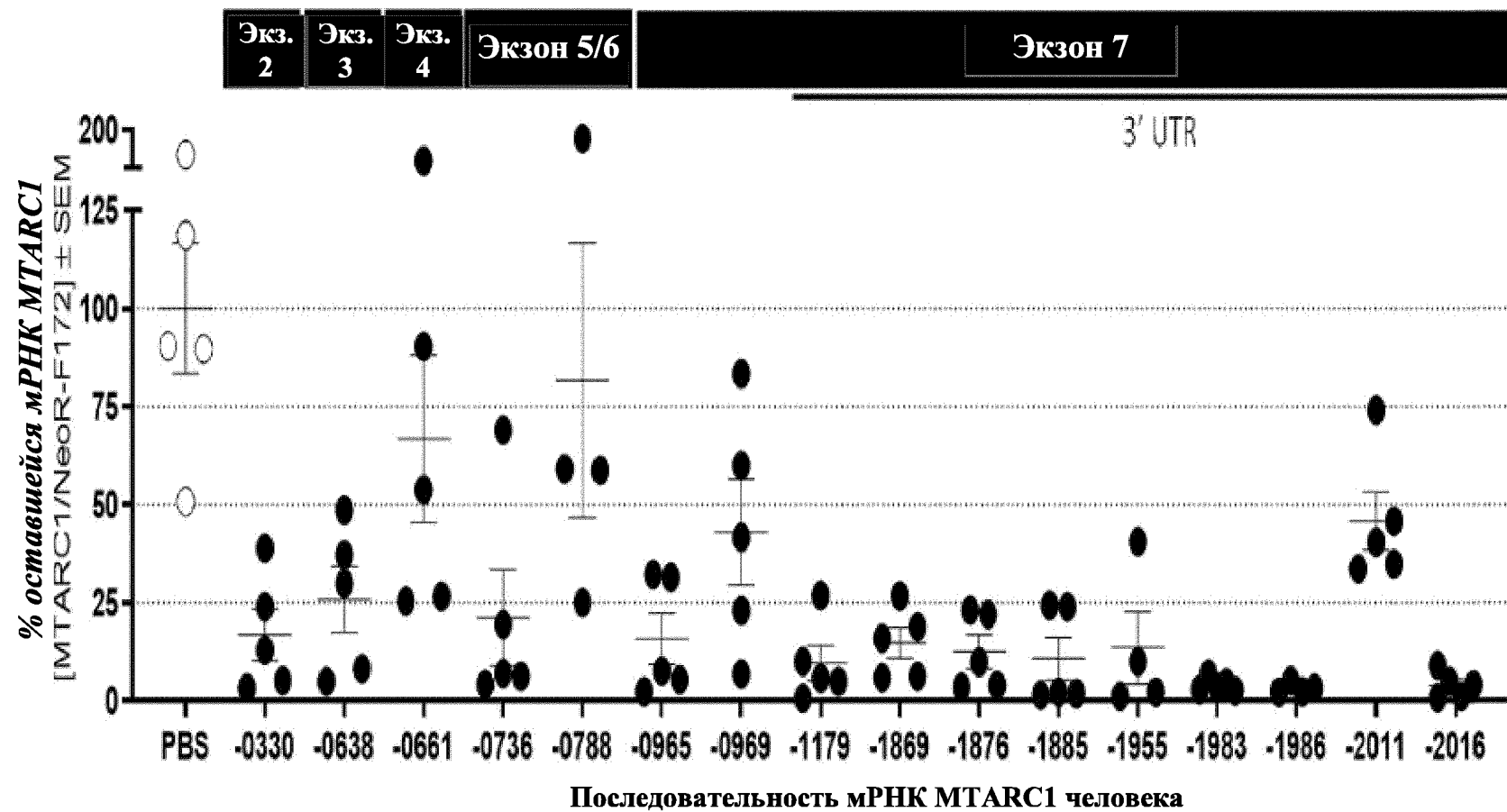
- 5 **15.** Применение олигонуклеотида для RNAi по п. 14 в качестве лекарственного препарата для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH) и алкогольного стеатогепатита (ASH).



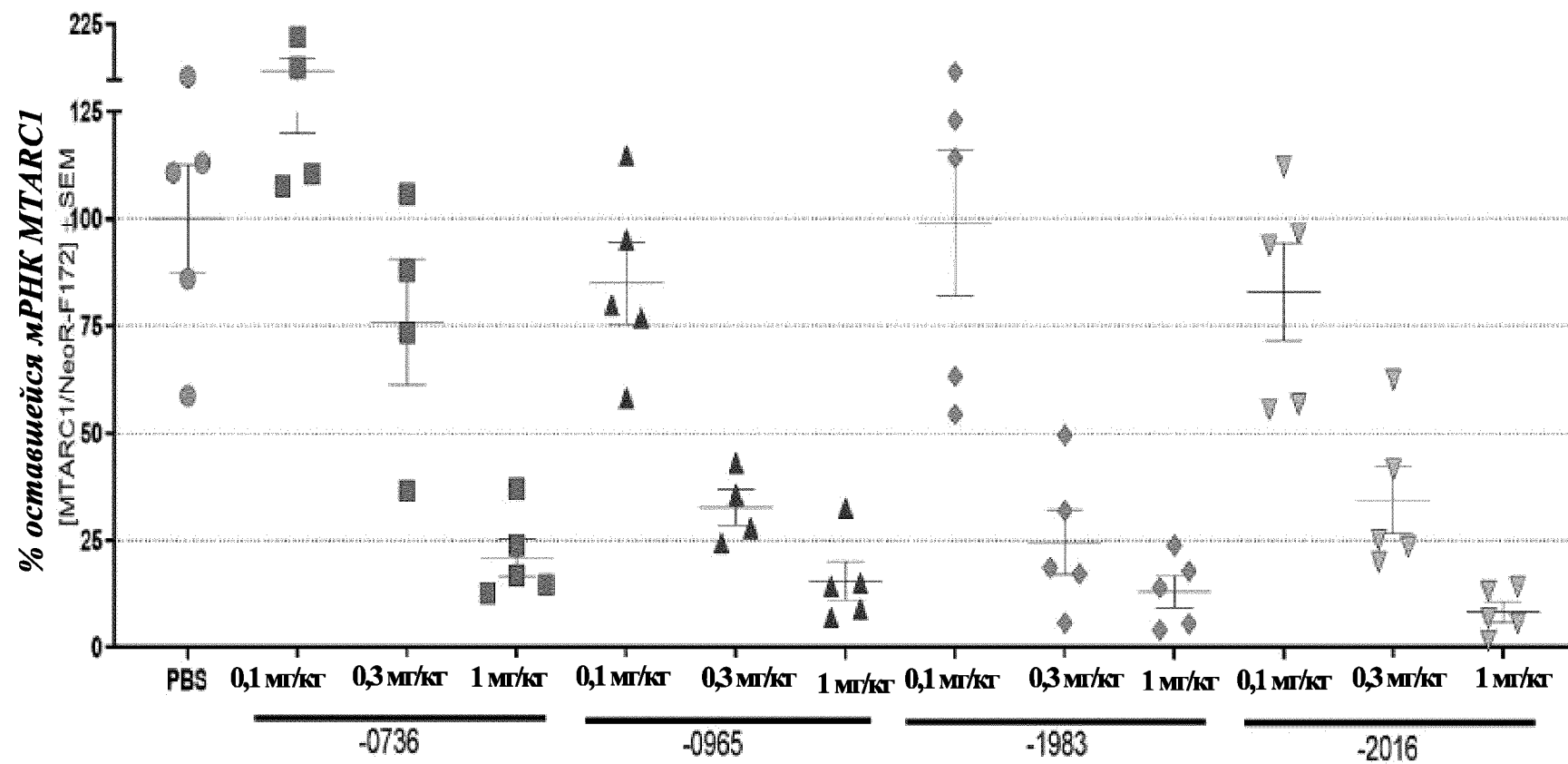
ФИГ. 1



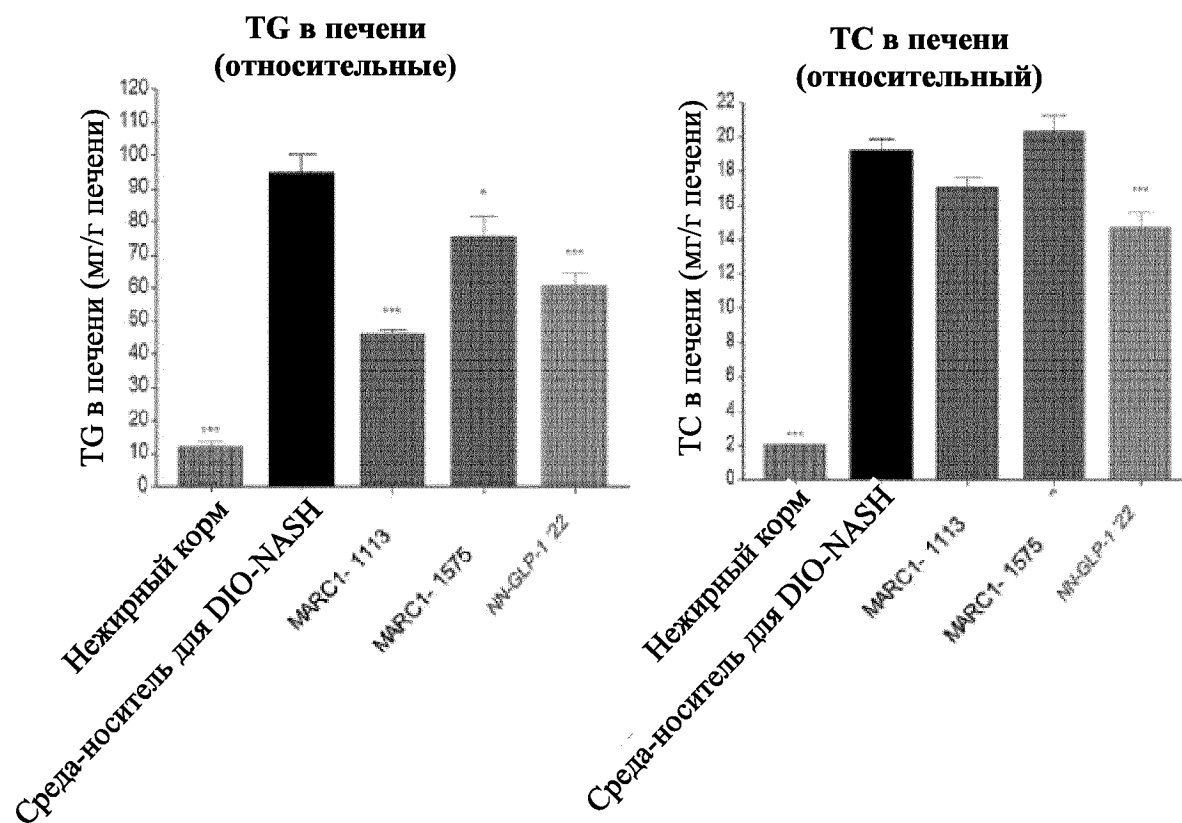
ФИГ. 2



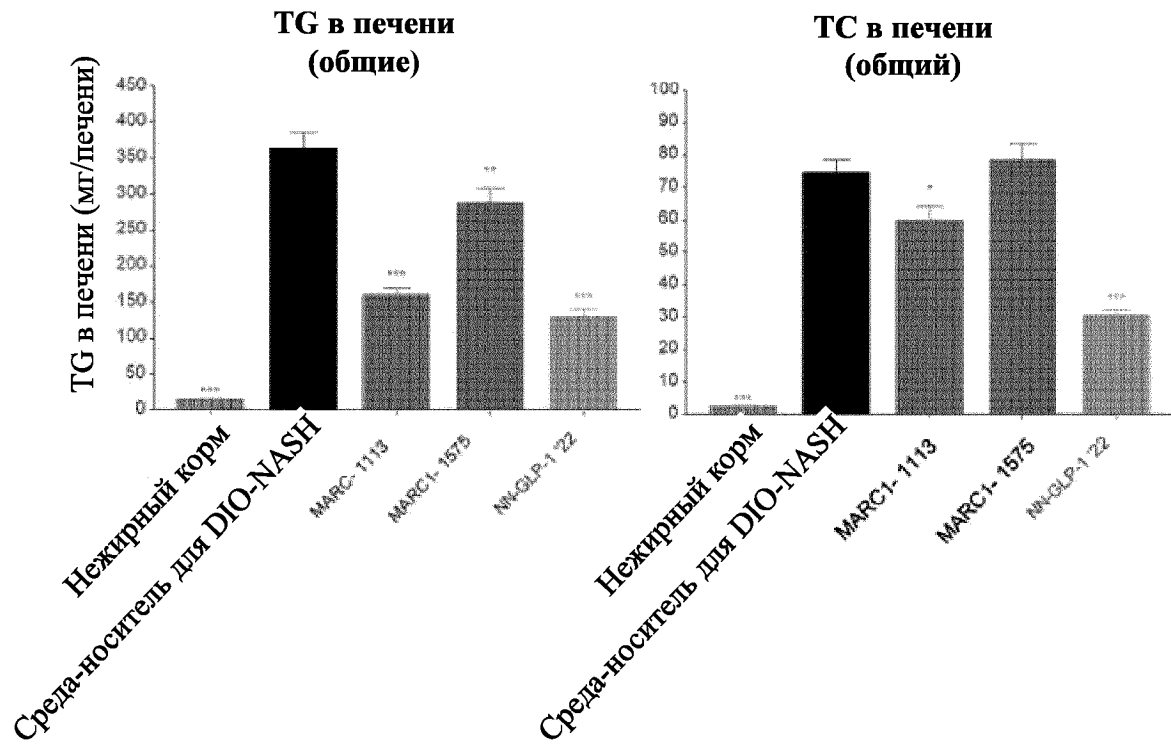
ФИГ. 3



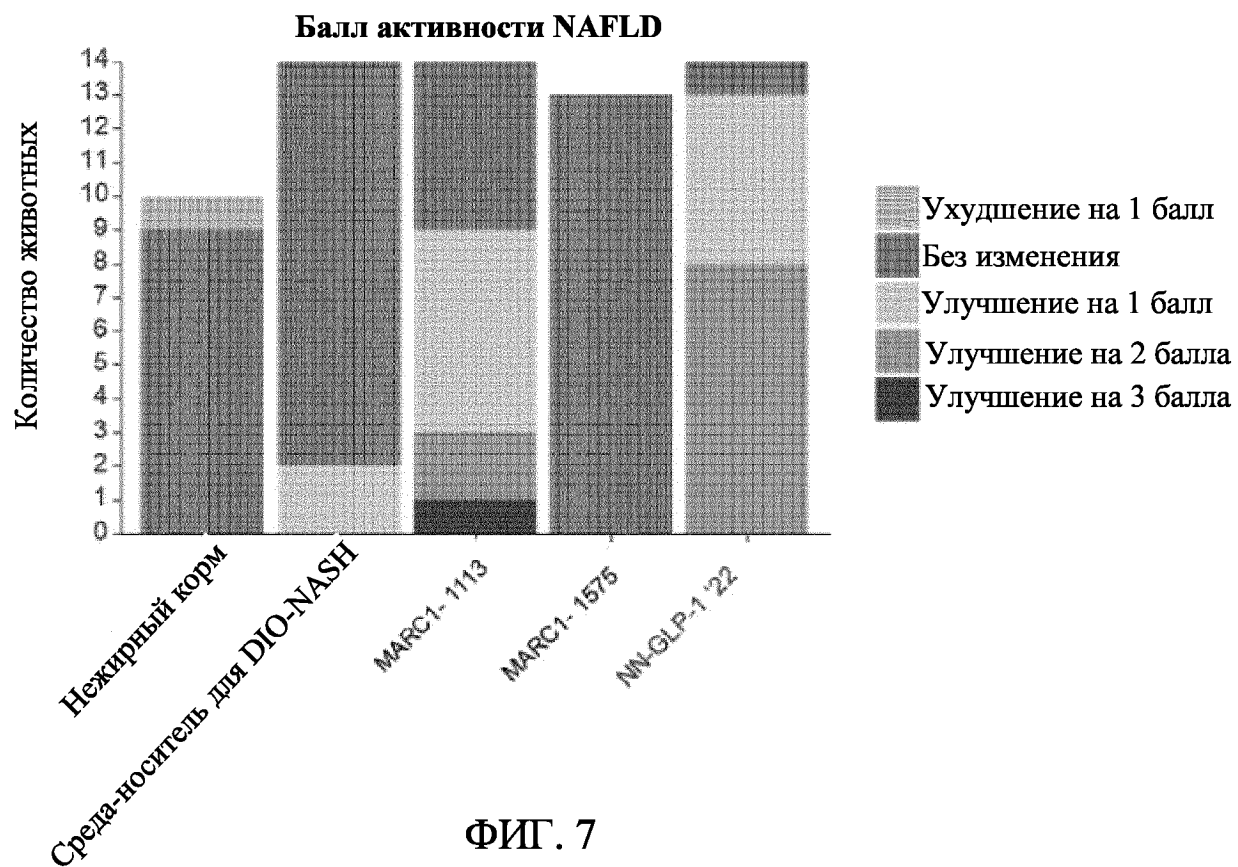
ФИГ. 4

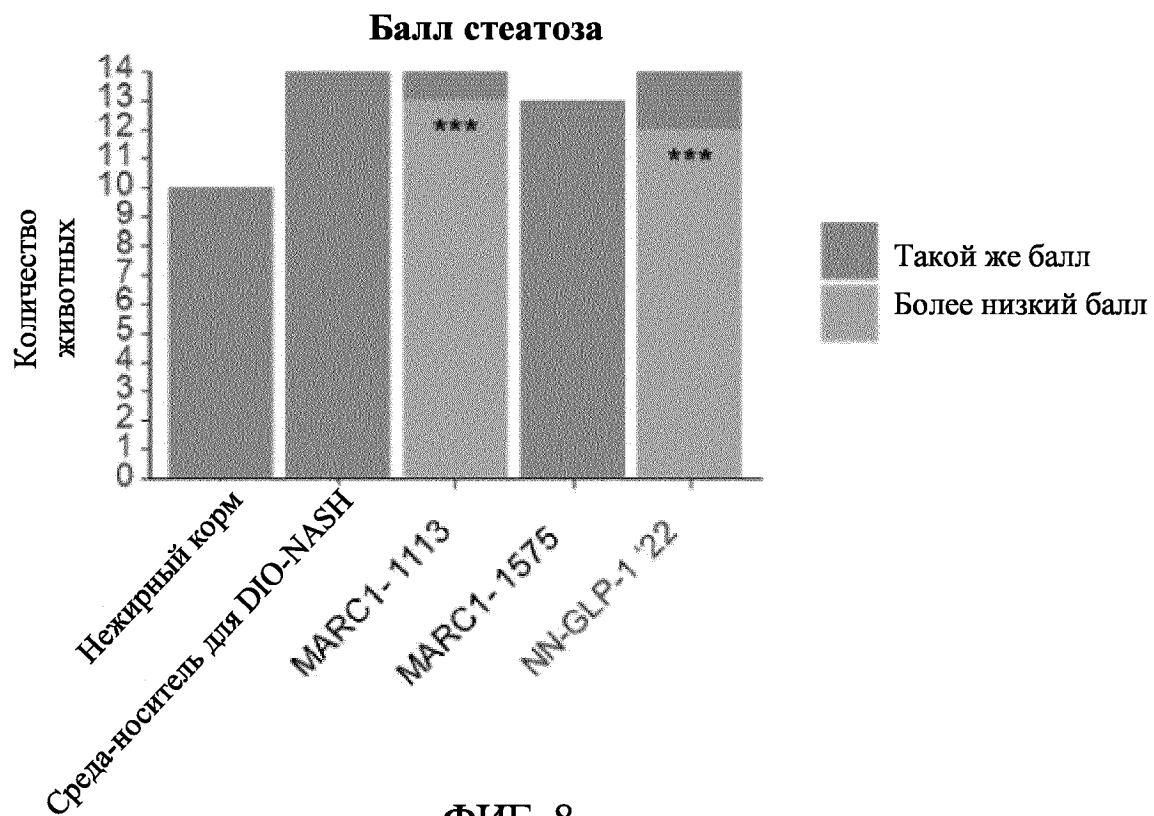


ФИГ. 5

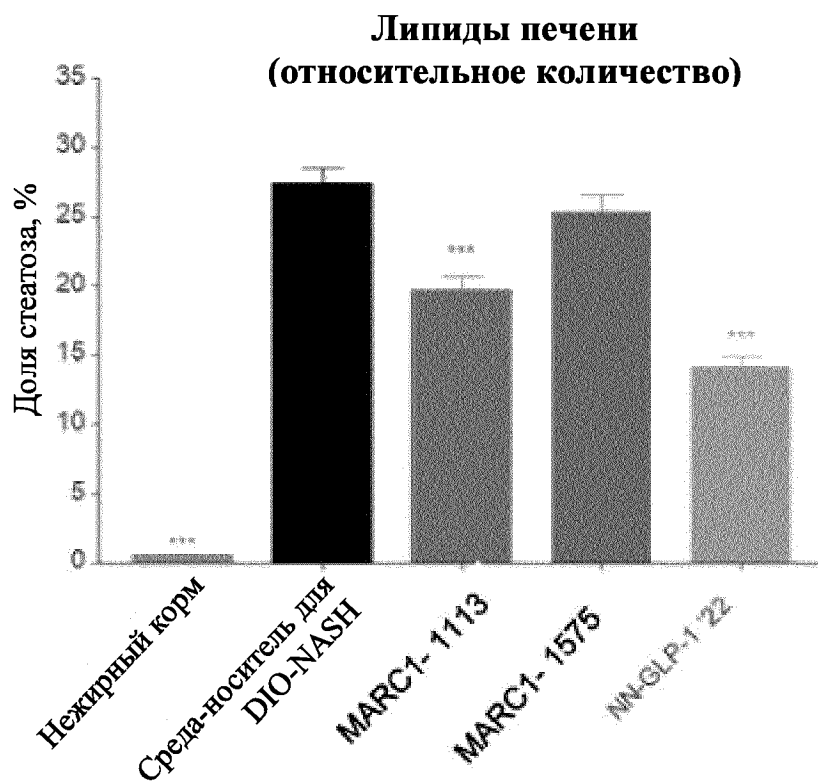


ФИГ. 6

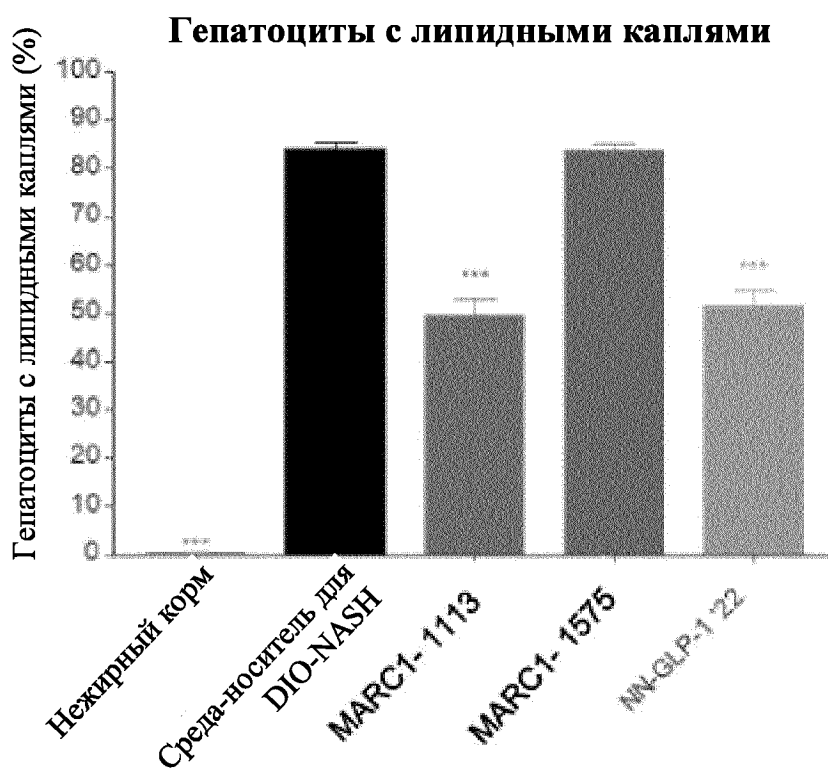




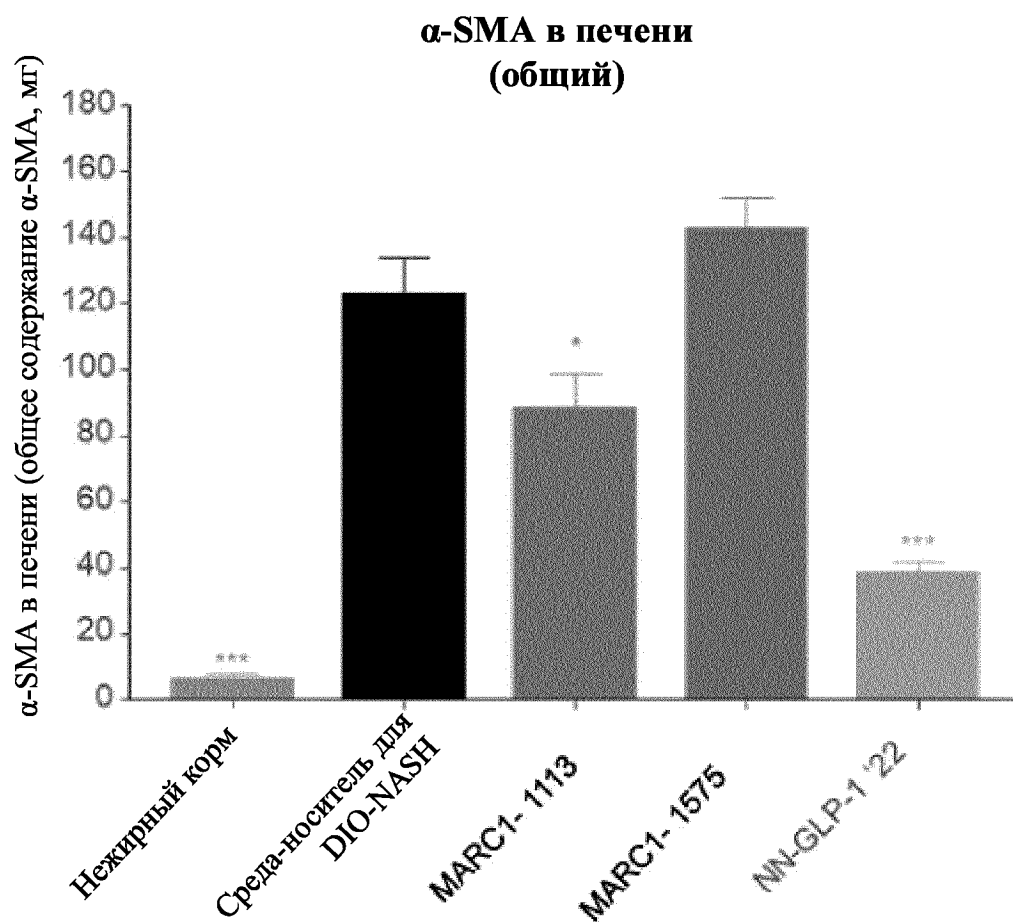
ФИГ. 8



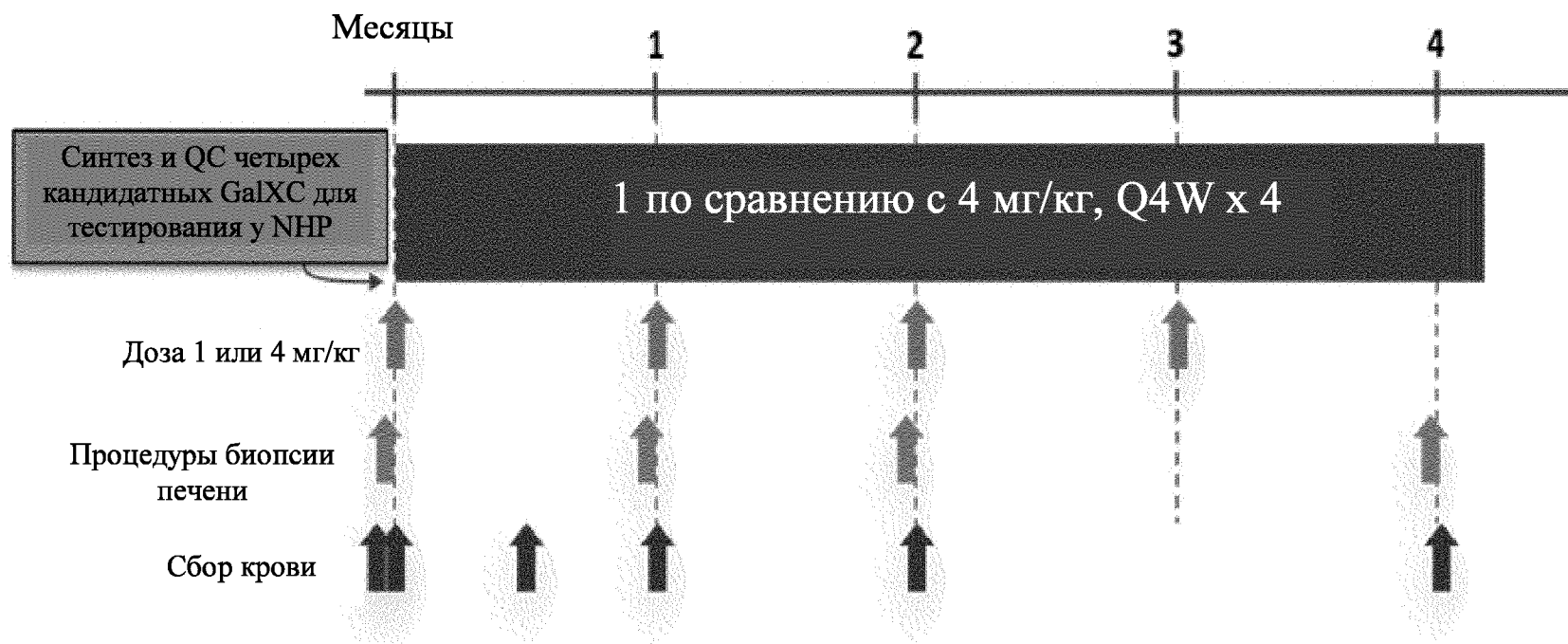
ФИГ. 9А



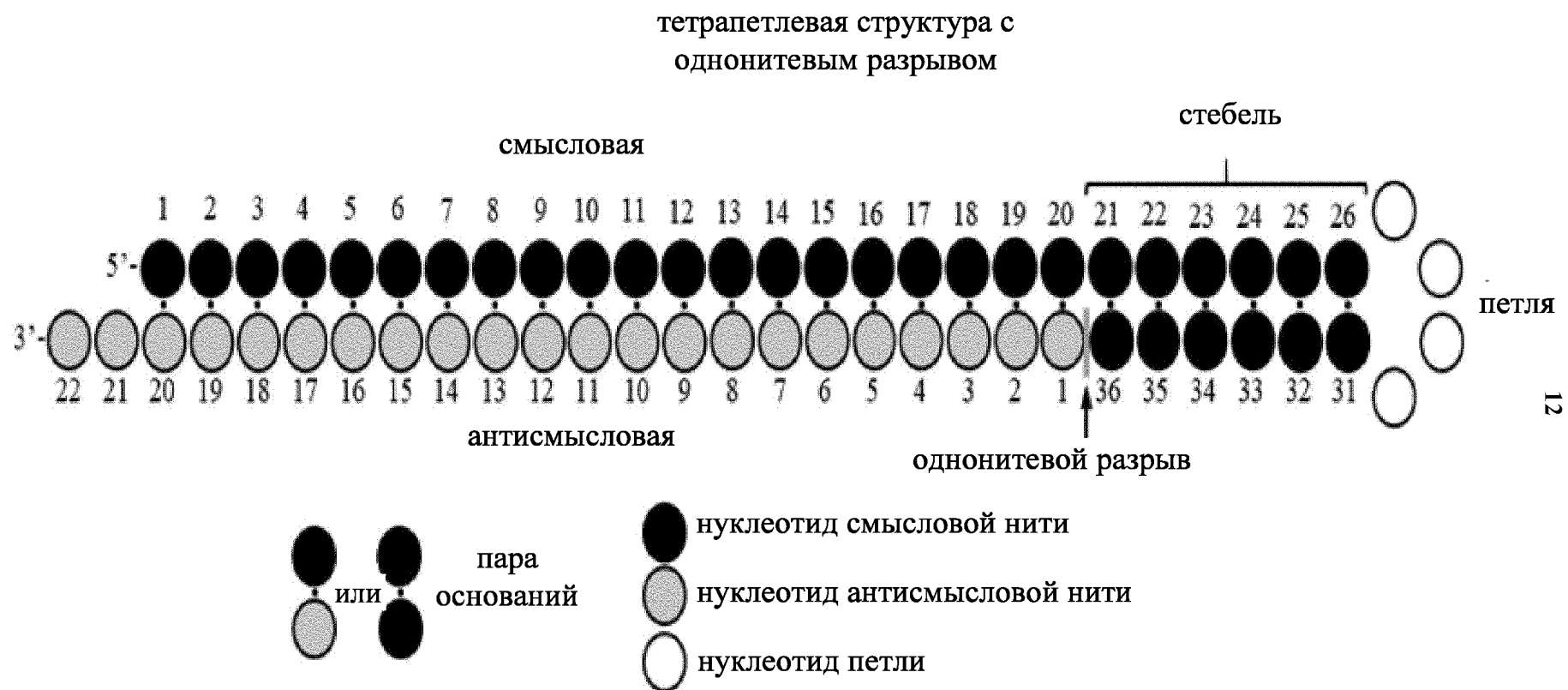
ФИГ. 9В



ФИГ. 10



ФИГ. 11



ФИГ. 12