(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202490385 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.03

(22) Дата подачи заявки
2022.08.03

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

(54) КОМПОЗИЦИИ иРНК И СПОСОБЫ САЙЛЕНСИНГА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА (AGT)

(31) **63/229,085; 63/272,769**
(32) **2021.08.04; 2021.10.28**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/039242**
(87) **WO 2023/014765 2023.02.09**

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

(72) Изобретатель:
Найои Пол, Макининч Джеймс Д., Шлегель Марк К., Касторено Адам, Барри Джозеф (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к агентам на основе РНКи, например к агентам на основе двухцепочечной РНК (дцРНК), нацеленным на ген ангиотензиногена (AGT). Настоящее изобретение также относится к способам применения таких агентов на основе РНКи для ингибирования экспрессии гена AGT, и к способам предотвращения и лечения AGT-ассоциированного нарушения, например гипертензии.

202490385 A1

202490385 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580442EA/061

КОМПОЗИЦИИ иРНК И СПОСОБЫ САЙЛЕНСИНГА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА (AGT)

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/229085, поданной 4 августа 2021 г., и предварительной заявки на патент США № 63/272769, поданной 28 октября 2021 г. Полное содержание каждой из вышеуказанных заявок включено в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) имеет критическое значение для регуляции кровяного давления. Каскад РААС начинается с высвобождения ангиотензиногена из печени и ренина юкстагломерулярными клетками почки в кровоток. Секреция ренина стимулируется несколькими факторами, включая загрузку Na+ в дистальных канальцах, β-симпатическую стимуляцию или сниженную почечную перфузию. Активный ренин в плазме крови расщепляет ангиотензиноген (продуцируемый печенью) до ангиотензина I, который затем превращается циркулирующим в крови и локально экспрессируемым ангиотензинпревращающим ферментом (ACE) в ангиотензин II. Большинство эффектов аргинина II на РААС обусловлены его связыванием с рецепторами ангиотензина II 1 типа (AT_1R), что приводит к вазоконстрикции артерий, канальцевым и клубочковым эффектам, таким как усиленная реабсорбция Na+ или модуляция скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, вместе с другими стимулами, такими как адренокортикотропин, антидиуретический гормон, катехоламины, эндотелин, серотонин и уровни Mg2+ и K+, стимуляция AT_1R приводит к высвобождению альдостерона, что, в свою очередь, способствует экскреции Na+ и K+ в дистальном извилистом канальце почки.

Нарушение регуляции РААС, приводящее, например, к избыточной продукции ангиотензина II или стимуляции AT_1R, приводит к гипертензии, которая может приводить, например, к повышенному окислительному стрессу, стимуляции воспаления, гипертрофии и фиброзу сердца, почек и артерий и приводит, например, к фиброзу левого желудочка, ремоделированию артерий и гломерулосклерозу.

Гипертензия является наиболее распространенным контролируемым заболеванием в развитых странах, поражающим 20-50% взрослых. Гипертензия является основным фактором риска различных заболеваний, нарушений и патологических состояний, таких как укороченная ожидаемая продолжительность жизни, хроническая болезнь почек, инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, аневризмы (например, аневризма аорты), заболевание периферических артерий, повреждение сердца (например, увеличение или гипертрофия сердца) и другие заболевания, нарушения или патологические состояния, связанные с сердечно-сосудистой системой. Кроме того, было показано, что гипертензия является важным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности,

служащим причиной или способствующим развитию 62% всех инсультов и 49% всех случаев заболевания сердца. В 2017 году были разработаны изменения в рекомендациях по диагностике, предотвращению и лечению гипертензии, в которых были поставлены цели еще более низкого кровяного давления для дополнительного снижения риска развития заболеваний и нарушений, связанных с гипертонией (см., например, Reboussin *et al.* Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Nov 7. pii: S0735-1097(17)41517-8. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.004; и Whelton *et al.* (2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Nov 7. pii: S0735-1097(17)41519-1. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006).

Несмотря на количество антигипертензивных лекарственных средств, доступных для лечения гипертензии, более двух третей субъектов не контролируются одним антигипертензивным средством и требуют двух или более антигипертензивных средств, выбранных из разных классов лекарственных средств. Это дополнительно уменьшает количество пациентов с контролируемым кровяным давлением, поскольку с увеличением количества лекарственных препаратов снижается соблюдение режима лечения и возрастает количество побочных эффектов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению предложены композиции иРНК, которые осуществляют опосредуемое РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC) расщепление РНК-транскриптов гена, кодирующего ангиотензиноген (AGT). Ген AGT может находиться в клетке, например, в клетке в организме субъекта, такого как субъект-человек. Согласно настоящему изобретению также предложены способы применения композиций на основе иРНК согласно изобретению для ингибирования экспрессии гена AGT и/или для лечения субъекта, на которого положительно повлияло бы ингибирование или снижение экспрессии гена AGT, например, субъекта, страдающего от AGT-ассоциированного нарушения, например, гипертензии, или предрасположенного к его развитию.

Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения предложен агент на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии ангиотензиногена (AGT) в клетке, где указанный агент на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15, например, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 0, 1, 2, или 3 нуклеотида от нуклеотидной

последовательности SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:3, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15, например, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 1, 2, или 3 нуклеотида от соответствующей части нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:4.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен агент на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии ангиотензиногена (AGT) в клетке, где указанный агент на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности мРНК, кодирующей AGT, и где указанная область комплементарности содержит по меньшей мере 15, например, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 0, 1, 2 или 3 нуклеотида от любой из антисмысловых нуклеотидных последовательностей в любой из таблиц 2-7.

В одном из вариантов осуществления агент на основе дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей смысловых цепей в любой из таблиц 2-7, и антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловых цепей в любой из таблиц 2-7.

В одном из вариантов осуществления агент на основе дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на два нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей смысловых цепей в любой из таблиц 2-7, и антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на два нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловых цепей в любой из таблиц 2-7.

В одном из вариантов осуществления агент на основе дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на один нуклеотид от любой из нуклеотидных последовательностей смысловых цепей в любой из таблиц 2-7, и антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на один нуклеотид от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловых цепей в любой из таблиц 2-7.

В одном из вариантов осуществления агент на основе дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из любой из нуклеотидных последовательностей смысловых цепей в любой из таблиц 2-7, или состоящую из нее, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловых цепей в любой из таблиц 2-7, или состоящую из нее.

В одном из вариантов осуществления агент на основе дцРНК содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

В одном из вариантов осуществления по существу все нуклеотиды смысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды; по существу все нуклеотиды

антисмысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды; или по существу все нуклеотиды смысловой цепи и по существу все нуклеотиды антисмысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды.

В одном из вариантов осуществления все нуклеотиды смысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды; все нуклеотиды антисмысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды; или все нуклеотиды смысловой цепи и все нуклеотиды антисмысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды.

В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 3'-концевого дезокситимидинового (dT) нуклеотида, 2'-O-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, замкнутого нуклеотида, незамкнутого (разомкнутого) нуклеотида, конформационно ограниченного нуклеотида, конформационно ограниченного этилом нуклеотида, нуклеотида с удаленным азотистым основанием, 2'-амино-модифицированного нуклеотида, 2'-O-аллил-модифицированного нуклеотида, 2'-C-алкил-модифицированного нуклеотида, 2'-гидрокси-модифицированного нуклеотида, 2'-метоксиэтил-модифицированного нуклеотида, 2'-O-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинового нуклеотида, фосфорамидата, нуклеотида, содержащего неприродное основание, тетрагидропиран-модифицированного нуклеотида, 1,5-ангидрогексит-модифицированного нуклеотида, циклогексенил-модифицированного нуклеотида, нуклеотида, содержащего фосфоротиоатную группу, нуклеотида, содержащего метилфосфонатную группу, винилфосфонатного нуклеотида, нуклеотида, содержащего 5'-фосфат, нуклеотида, содержащего миметик 5'-фосфата, термически дестабилизирующего нуклеотида, гликоль-модифицированного нуклеотида (GNA), нуклеотида, содержащего 2'-фосфат, и 2-O-(N-метилацетамид)-модифицированного нуклеотида; и их комбинаций.

В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтила, 2'-O-алкила, 2'-O-аллила, 2'-C-аллила, 2'-фтора, 2'-дезокси, 2'-гидроксила и гликоля; и их комбинаций.

В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 2'-O-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, гликоль-модифицированного нуклеотида (GNA), например, Ggn, Cgn, Tgn или Agn, нуклеотида с 2'-фосфатом, например, G2p, C2p, A2p или U2p, и нуклеотида, содержащего фосфоротиоатную группу, и их комбинаций.

В другом варианте осуществления по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов представляет собой нуклеотид с термически дестабилизирующей нуклеотидной модификацией.

В одном из вариантов осуществления термически дестабилизирующая нуклеотидная модификация выбрана из группы, состоящей из модификации с удаленным азотистым

основанием; ошибки спаривания с противоположным нуклеотидом в дуплексе; дестабилизирующей модификации сахара, 2'-дезокси-модификации, ациклического нуклеотида, незамкнутой нуклеиновой кислоты (UNA) и глицериновой нуклеиновой кислоты (GNA).

В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид содержит короткую последовательность 3'-концевых дезокситимидиновых нуклеотидов (dT).

В некоторых вариантах осуществления агент на основе дцРНК дополнительно содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления агент на основе дцРНК содержит 6-8 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей. В одном из вариантов осуществления фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 3'-конце одной цепи. Необязательно указанная цепь представляет собой антисмысловую цепь. В другом варианте осуществления указанная цепь представляет собой смысловую цепь. В связанном варианте осуществления фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5'-конце одной цепи. Необязательно указанная цепь представляет собой антисмысловую цепь. В другом варианте осуществления указанная цепь представляет собой смысловую цепь. В другом варианте осуществления фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится как на 5'-, так и на 3'-конце одной цепи. Необязательно указанная цепь представляет собой антисмысловую цепь. В другом варианте осуществления указанная цепь представляет собой смысловую цепь.

Двухцепочечная область может иметь длину 19-30 пар нуклеотидов; длину 19-25 пар нуклеотидов; длину 19-23 пары нуклеотидов; длину 23-27 пар нуклеотидов или длину 21-23 пары нуклеотидов.

В одном из вариантов осуществления каждая цепь независимо имеет длину не более 30 нуклеотидов.

В одном из вариантов осуществления смысловая цепь имеет длину 21 нуклеотид, а антисмысловая цепь имеет длину 23 нуклеотида.

Область комплементарности может иметь длину по меньшей мере 17 нуклеотидов; длину от 19 до 23 нуклеотидов; или длину 19 нуклеотидов.

В одном из вариантов осуществления по меньшей мере одна цепь содержит 3'-выступающий конец из по меньшей мере 1 нуклеотида. В другом варианте осуществления по меньшей мере одна цепь содержит 3'-выступающий конец из по меньшей мере 2 нуклеотидов.

В одном из вариантов осуществления агент на основе дцРНК дополнительно содержит лиганд.

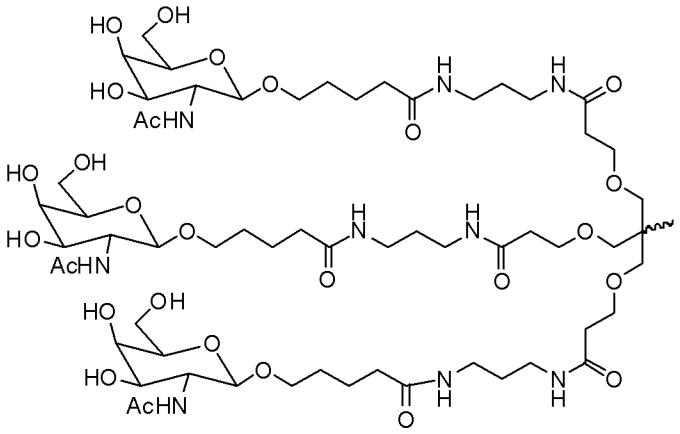
В одном из вариантов осуществления лиганд конъюгирован с 3'-концом смысловой цепи агента на основе дцРНК.

В одном из вариантов осуществления лиганд представляет собой производное N-ацетилгалактозамина (GalNAc).

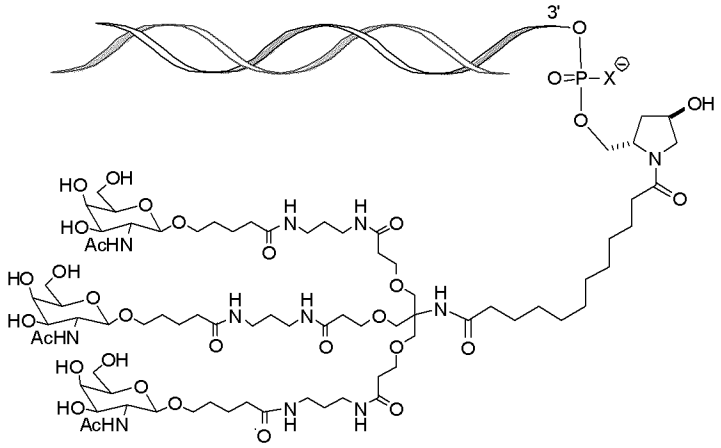
В одном из вариантов осуществления лиганд представляет собой одно или более

производных GalNAc, присоединенных посредством одновалентного, двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

В одном из вариантов осуществления лиганд представляет собой



В одном из вариантов осуществления агент на основе дцРНК конъюгирован с лигандом, как показано на следующем схематическом изображении



и где X представляет собой O или S.

В одном из вариантов осуществления X представляет собой O.

В одном из вариантов осуществления агент на основе дцРНК дополнительно содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь.

В одном из вариантов осуществления фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 3’-конце одной цепи, например, антисмысловой цепи или смысловой цепи.

В другом варианте осуществления фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5’-конце одной цепи, например, антисмысловой цепи или смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится как на 5’-, так и на 3’-конце одной цепи. В одном из вариантов осуществления указанная цепь представляет собой антисмысловую цепь.

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

Согласно настоящему изобретению также предложены клетки, содержащие любой из агенов на основе дцРНК согласно изобретению, и фармацевтические композиции, содержащие любой из агентов на основе дцРНК согласно изобретению.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению может содержать агент на основе дцРНК в незабуференном растворе, например, солевом растворе или воде, или фармацевтическая композиция согласно изобретению может содержать агент на основе дцРНК в буферном растворе, например, буферном растворе, содержащем ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат, или любую их комбинацию; или натрий-фосфатном буфере (PBS).

В одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ ингибирования экспрессии гена ангиотензиногена (AGT) в клетке. Способ включает приведение клетки в контакт с любой из дцРНК согласно изобретению или любой из фармацевтических композиций согласно изобретению, с осуществлением, таким образом, ингибирования экспрессии гена AGT в клетке.

В одном из вариантов осуществления клетка находится в организме субъекта, например, субъекта-человека, например, субъекта, имеющего ангиотензиноген (AGT)-ассоциированное нарушение, такое как высокое кровяное давление, гипертензия, пограничная гипертензия, первичная гипертензия, вторичная гипертензия, изолированная систолическая или диастолическая гипертензия, гипертензия беременных, диабетическая гипертензия, резистентная гипертензия, рефрактерная гипертензия, пароксизмальная гипертензия, вазоренальная гипертензия, гипертензия Голдблатта, глазная гипертензия, глаукома, легочная гипертензия, портальная гипертензия, системная венозная гипертензия, систолическая гипертензия, лабильная гипертензия; гипертоническая болезнь сердца, гипертоническая нефропатия, атеросклероз, артериосклероз, васкулопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, диабетическая кардиомиопатия, гломерулосклероз, коарктация аорты, аневризма аорты, фиброз желудочка, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, заболевание почек, почечная недостаточность, системный склероз, задержка внутриутробного развития (IUGR), задержка развития плода, ожирение, стеатоз печени/жировая дистрофия печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП); нарушение толерантности к глюкозе, диабет 2 типа (инсулиннезависимый диабет) и метаболический синдром.

В отдельных вариантах осуществления систолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 130 мм рт. ст., или диастолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 80 мм рт. ст. В отдельных вариантах осуществления систолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 140 мм рт. ст., и диастолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 80 мм рт. ст. В отдельных вариантах осуществления субъект является частью группы, подверженной

солевой чувствительности, имеет избыточный вес, ожирение или является беременным.

В отдельных вариантах осуществления приведение клетки в контакт с агентом на основе дцРНК ингибирует экспрессию AGT на по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% (например, по сравнению с уровнем экспрессии AGT перед первым приведением клетки в контакт с агентом на основе дцРНК; например, перед введением субъекту первой дозы агента на основе дцРНК). В отдельных вариантах осуществления ингибирование экспрессии AGT снижает уровень белка AGT в образце (образцах) сыворотки крови субъекта на по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%, например, по сравнению с уровнем экспрессии AGT перед первым приведением клетки в контакт с агентом на основе дцРНК.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ лечения субъекта, имеющего нарушение, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии ангиотензиногена (AGT). Способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества любой из дцРНК согласно изобретению или любой из фармацевтических композиций согласно изобретению, с осуществлением, таким образом, лечения указанного субъекта, имеющего нарушение, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии AGT.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ предотвращения по меньшей мере одного симптома у субъекта, имеющего нарушение, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии ангиотензиногена (AGT). Способ включает введение указанному субъекту профилактически эффективного количества любой из дцРНК согласно изобретению или любой из фармацевтических композиций согласно изобретению, с осуществлением, таким образом, предотвращения по меньшей мере одного симптома у указанного субъекта, имеющего нарушение, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии ангиотензиногена (AGT).

В отдельных вариантах осуществления нарушение представляет собой ангиотензиноген (AGT)-ассоциированное нарушение.

В отдельных вариантах осуществления систолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 130 мм рт. ст., или диастолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 80 мм рт. ст. В отдельных вариантах осуществления систолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 140 мм рт. ст., и диастолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 80 мм рт. ст. В отдельных вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В отдельных вариантах осуществления субъект является частью группы, подверженной солевой чувствительности, имеет избыточный вес, ожирение или является беременным.

В некоторых вариантах осуществления AGT-ассоциированное нарушение выбрано из группы, состоящей из высокого кровяного давления, гипертензии, пограничной гипертензии, первичной гипертензии, вторичной гипертензии, изолированной систолической или диастолической гипертензии, гипертензии беременных, диабетической гипертензии, резистентной гипертензии, рефрактерной гипертензии, пароксизмальной

гипертензии, вазоренальной гипертензии, гипертензии Голдблатта, глазной гипертензии, глаукомы, легочной гипертензии, портальной гипертензии, системной венозной гипертензии, систолической гипертензии, лабильной гипертензии; гипертонической болезни сердца, гипертонической нефропатии, атеросклероза, артериосклероза, васкулопатии, диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии, хронической сердечной недостаточности, кардиомиопатии, диабетической кардиомиопатии, гломерулосклероза, коарктации аорты, аневризмы аорты, фиброза желудочка, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, заболевания почек, почечной недостаточности, системного склероза, задержки внутриутробного развития (IUGR), задержки развития плода, ожирения, стеатоза печени/жировой дистрофии печени, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП); нарушения толерантности к глюкозе, диабета 2 типа (инсулиннезависимого диабета) и метаболического синдрома.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения также предложены способы ингибирования экспрессии ангиотензиногена (AGT) у субъекта. Способы включают введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества любой из дцРНК, предложенных в настоящем документе, с осуществлением, таким образом, ингибирования экспрессии AGT у указанного субъекта.

В одном из вариантов осуществления субъект представляет собой человека.

В одном из вариантов осуществления введение агента на основе дцРНК субъекту вызывает снижение накопления белка AGT у субъекта.

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

В одном из вариантов осуществления агент на основе дцРНК вводят субъекту подкожно.

В одном из вариантов осуществления способы согласно изобретению дополнительно включают определение уровня AGT в образце (образцах) субъекта, который представляет собой уровень белка AGT в образце (образцах) крови, или сыворотки крови, или мочи, или ткани печени.

В некоторых вариантах осуществления способы согласно изобретению дополнительно включают определение уровня брадикинина, прокалликреина или кровяного давления у субъекта.

В отдельных вариантах осуществления способы согласно изобретению дополнительно включают введение субъекту дополнительного терапевтического агента.

В отдельных вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из диуретика, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), антагониста рецепторов ангиотензина II, бета-блокатора, вазодилататора, блокатора кальциевых каналов, антагониста альдостерона, альфа-2-агониста, ингибитора ренина, альфа-блокатора, адренергического агента периферического действия, селективного частичного агониста D1-рецепторов, неселективного альфа-

адренергического антагониста, синтетического препарата и стероидного антиминералокортикоидного агента; или комбинации любого из вышеуказанных, и терапевтического агента для лечения гипертензии, представленного в виде комбинации агентов. В отдельных вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент включает антагонист рецепторов ангиотензина II, например, лозартан, валсартан, олмесартан, эпросартан и азилсартан. В отдельных вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ), например, Entresto®, сакубитрил/валсартан; или антагонист рецепторов эндотелина (АРЭ), например, ситаксентан, амбризентан, атразентан, BQ-123, зиботентан, бозентан, мацитентан и тезосентан.

Согласно настоящему изобретению также предложены наборы, содержащие любую из дцРНК согласно изобретению или любую из фармацевтических композиций согласно изобретению и необязательно инструкции по применению. В одном из вариантов осуществления изобретения предложен набор для осуществления способа ингибирования экспрессии гена AGT в клетке путем приведения клетки в контакт с агентом на основе двухцепочечной РНКи согласно изобретению в количестве, эффективном для ингибирования экспрессии AGT в указанной клетке. Набор содержит агент на основе РНКи и инструкции по применению, и необязательно средства для введения агента на основе РНКи субъекту.

Согласно настоящему изобретению также предложены флаконы, содержащие агент на основе дцРНК согласно изобретению или фармацевтическую композицию согласно изобретению. Согласно настоящему изобретению также предложены шприцы, содержащие агент на основе дцРНК согласно изобретению или фармацевтическую композицию согласно изобретению.

Согласно настоящему изобретению также предложен РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), содержащий антисмысловую цепь любого из агентов на основе дцРНК согласно изобретению.

В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи представляет собой его фармацевтически приемлемую соль. «Фармацевтически приемлемые соли» каждого из агентов на основе РНКи в настоящем документе включают, не ограничиваясь перечисленным, натриевую соль, кальциевую соль, литиевую соль, калиевую соль, соль аммония, магниевую соль и их смеси. Специалисту в данной области техники будет ясно, что агент на основе РНКи может быть представлен в виде поликатионной соли, имеющей один катион на группу свободной кислоты необязательно модифицированного фосфодиэфирного остова и/или любые другие кислотные модификации (например, 5'-концевые фосфонатные группы). Например, олигонуклеотид длиной «n» нуклеотидов содержит n-1 необязательно модифицированных фосфодиоэфиров, так что олигонуклеотид длиной 21 нуклеотид может быть представлен в виде соли, содержащей до 20 катионов (например, 20 катионов натрия). Аналогичным образом агенты на основе РНКи, имеющие смысловую цепь длиной 21 нуклеотид и антисмысловую цепь длиной 23

нуклеотида, могут быть представлены в виде соли, имеющей до 42 катионов (например, 42 катиона натрия). В предыдущем примере, если агент на основе РНКи также включает 5'-концевой фосфат или 5'-концевую винилфосфонатную группу, агент на основе РНКи может быть представлен в виде соли, имеющей до 44 катионов (например, 44 катиона натрия).

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующим подробным описанием.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению предложены композиции на основе иРНК, которые осуществляют опосредуемое РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC) расщепление РНК-транскриптов гена ангиотензиногена (AGT). Указанный ген может находиться в клетке, например, в клетке в организме субъекта, такого как человек. Применение этих иРНК обеспечивает направленную деградацию мРНК соответствующего гена (AGT) у млекопитающих.

иРНК согласно изобретению были сконструированы для нацеливания на ген ангиотензиногена (AGT) человека, включая части гена, которые консервативны в ортологах AGT у других видов млекопитающих. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, полагают, что комбинация или подкомбинация вышеуказанных свойств и конкретных сайтов-мишеней или конкретных модификаций в этих иРНК придают иРНК согласно изобретению улучшенную эффективность, стабильность, активность, устойчивость и безопасность.

Соответственно, согласно настоящему изобретению предложены способы лечения и предотвращения ангиотензиноген (AGT)-ассоциированного нарушения, например, высокого кровяного давления, гипертензии, пограничной гипертензии, первичной гипертензии, вторичной гипертензии, изолированной систолической или диастолической гипертензии, гипертензии беременных, диабетической гипертензии, резистентной гипертензии, рефрактерной гипертензии, пароксизмальной гипертензии, вазоренальной гипертензии, гипертензии Голдблатта, глазной гипертензии, глаукомы, легочной гипертензии, портальной гипертензии, системной венозной гипертензии, систолической гипертензии, лабильной гипертензии; гипертонической болезни сердца, гипертонической нефропатии, атеросклероза, артериосклероза, васкулопатии, диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии, хронической сердечной недостаточности, кардиомиопатии, диабетической кардиомиопатии, гломерулосклероза, коарктации аорты, аневризмы аорты, фиброза желудочка, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, заболевания почек, почечной недостаточности, системного склероза, задержки внутриутробного развития (IUGR), задержки развития плода, ожирения, стеатоза печени/жировой дистрофии печени, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП); нарушения толерантности к глюкозе, диабета 2 типа (инсулиннезависимого диабета) и метаболического синдрома, с применением композиций на основе иРНК, которые осуществляют опосредуемое РНК-

индуцированным комплексом сайленсинга (RISC) расщепление РНК-транскриптов гена AGT.

иРНК согласно изобретению включают цепь РНК (антисмысловую цепь), имеющую область длиной не более приблизительно 30 нуклеотидов или менее, например, длиной 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 нуклеотида, причем указанная область по существу комплементарна по меньшей мере части мРНК-транскрипта гена AGT.

В отдельных вариантах осуществления одна или обе цепи агентов на основе двухцепочечной РНКи согласно изобретению имеют длину не более 66 нуклеотидов, например, длину 36-66, 26-36, 25-36, 31-60, 22-43, 27-53 нуклеотида, с областью из по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов, которая по существу комплементарна по меньшей мере части мРНК-транскрипта гена AGT. В некоторых вариантах осуществления такие агенты на основе иРНК, имеющие более длинные антисмысловые цепи, могут, например, включать вторую цепь РНК (смысловую цепь) длиной 20-60 нуклеотидов, где смысловая и антисмысловая цепи образуют дуплекс из 18-30 смежных нуклеотидов.

Применение иРНК согласно изобретению обеспечивает направленную деградацию мРНК соответствующего гена (гена AGT) у млекопитающих. С помощью анализов *in vitro* авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что иРНК, нацеленные на ген AGT, могут эффективно опосредовать РНКи, что приводит к значительному ингибированию экспрессии гена AGT. Таким образом, способы и композиции, включающие эти иРНК, пригодны для лечения субъекта, имеющего AGT-ассоциированное нарушение, например, высокое кровяное давление, гипертензию, пограничную гипертензию, первичную гипертензию, вторичную гипертензию, изолированную систолическую или диастолическую гипертензию, гипертензию беременных, диабетическую гипертензию, резистентную гипертензию, рефрактерную гипертензию, пароксизмальную гипертензию, вазоренальную гипертензию, гипертензию Голдблатта, гипертензию, связанную с низкой активностью ренина в плазме крови или концентрацией ренина в плазме крови, глазную гипертензию, глаукому, легочную гипертензию, портальную гипертензию, системную венозную гипертензию, систолическую гипертензию, лабильную гипертензию; гипертоническую болезнь сердца, гипертоническую нефропатию, атеросклероз, артериосклероз, васкулопатию, диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию, хроническую сердечную недостаточность, кардиомиопатию, диабетическую кардиомиопатию, гломерулосклероз, коарктацию аорты, аневризму аорты, фиброз желудочка, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, стенокардию, инсульт, заболевание почек, почечную недостаточность, системный склероз, задержку внутриутробного развития (IUGR), задержку развития плода, ожирение, стеатоз печени/жировую дистрофию печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП); нарушение толерантности к глюкозе, диабет 2 типа (инсулиннезависимый диабет) и метаболический синдром.

Соответственно, согласно настоящему изобретению предложены способы и виды комбинированной терапии для лечения субъекта, имеющего нарушение, на которое положительно повлияло бы ингибирование или снижение экспрессии гена AGT, например, ангиотензиноген (AGT)-ассоциированное нарушение, такое как высокое кровяное давление, гипертензия, пограничная гипертензия, первичная гипертензия, вторичная гипертензия, изолированная систолическая или диастолическая гипертензия, гипертензия беременных, диабетическая гипертензия, резистентная гипертензия, рефрактерная гипертензия, пароксизмальная гипертензия, вазоренальная гипертензия, гипертензия Голдблатта, глазная гипертензия, глаукома, легочная гипертензия, портальная гипертензия, системная венозная гипертензия, систолическая гипертензия, лабильная гипертензия; гипертоническая болезнь сердца, гипертоническая нефропатия, атеросклероз, артериосклероз, васкулопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, диабетическая кардиомиопатия, гломерулосклероз, коарктация аорты, аневризма аорты, фиброз желудочка, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, заболевание почек, почечная недостаточность, системный склероз, задержка внутриутробного развития (IUGR), задержка развития плода, ожирение, стеатоз печени/жировая дистрофия печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП); нарушение толерантности к глюкозе, диабет 2 типа (инсулиннезависимый диабет) и метаболический синдром, с применением композиций на основе иРНК, которые осуществляют опосредуемое РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC) расщепление РНК-транскриптов гена AGT.

Согласно настоящему изобретению также предложены способы предотвращения по меньшей мере одного симптома у субъекта, имеющего нарушение, на которое положительно повлияло бы ингибирование или снижение экспрессии гена AGT, такое как высокое кровяное давление, гипертензия, пограничная гипертензия, первичная гипертензия, вторичная гипертензия, изолированная систолическая или диастолическая гипертензия, гипертензия беременных, диабетическая гипертензия, резистентная гипертензия, рефрактерная гипертензия, пароксизмальная гипертензия, вазоренальная гипертензия, гипертензия Голдблатта, глазная гипертензия, глаукома, легочная гипертензия, портальная гипертензия, системная венозная гипертензия, систолическая гипертензия, лабильная гипертензия; гипертоническая болезнь сердца, гипертоническая нефропатия, атеросклероз, артериосклероз, васкулопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, диабетическая кардиомиопатия, гломерулосклероз, коарктация аорты, аневризма аорты, фиброз желудочка, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, заболевание почек, почечная недостаточность, системный склероз, задержка внутриутробного развития (IUGR), задержка развития плода, ожирение, стеатоз печени/жировая дистрофия печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП); нарушение толерантности к глюкозе, диабет 2 типа

(инсулиннезависимый диабет) и метаболический синдром.

В следующем подробном описании раскрыто получение и применение композиций, содержащих иРНК, для ингибирования экспрессии гена AGT, а также композиции, применения и способы лечения субъектов, на которых положительно повлияло бы ингибирование и/или снижение экспрессии гена AGT, например, субъектов, предрасположенных к развитию AGT-ассоциированного нарушения, или субъектов, у которых оно диагностировано.

I. Определения

Для того, чтобы настоящее изобретение было более понятно, сначала приводятся определения некоторых терминов. Кроме того, следует отметить, что всякий раз при упоминании значения или диапазона значений параметра, подразумевается, что значения и диапазоны, промежуточные по отношению к указанным значениям, также являются частью настоящего изобретения.

Формы единственного числа используются в настоящем документе для обозначения одного или более чем одного (т.е., по меньшей мере одного) грамматического объекта. В качестве примера «элемент» означает один элемент или более одного элемента, например, множество элементов.

Термин «включающий» используется в настоящем документе в значении и взаимозаменяемо с фразой «включающий, не ограничиваясь перечисленным».

Термин «или» используется в настоящем документе в значении и взаимозаменяемо с термином «и/или», если из контекста явно не следует иное. Например, под формулировкой «смысловая цепь или антисмысловая цепь» подразумевается «смысловая цепь или антисмысловая цепь или смысловая цепь и антисмысловая цепь».

Термин «приблизительно» используется в настоящем документе в значении в пределах типичных диапазонов допусков в данной области техники. Например, «приблизительно» можно понимать как приблизительно 2 стандартных отклонения от среднего значения. В отдельных вариантах осуществления приблизительно означает +10%. В отдельных вариантах осуществления приблизительно означает +5%. Если «приблизительно» присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «приблизительно» может относиться к каждому из чисел в указанном ряду или диапазоне.

Подразумевается, что термин «по меньшей мере», «не менее чем» или «или более» перед числом или рядом чисел включает число, следующее за термином «по меньшей мере», и все последующие числа или целые числа, которые логически могут быть включены, как следует из контекста. Например, количество нуклеотидов в молекуле нуклеиновой кислоты должно быть целым числом. Например, «по меньшей мере 19 нуклеотидов 21-нуклеотидной молекулы нуклеиновой кислоты» означает, что 19, 20 или 21 нуклеотид обладают указанным свойством. Если «по меньшей мере» присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «по меньшей мере» может относиться к каждому из чисел в указанном ряду или диапазоне.

В контексте настоящего документа под «не более» или «или менее» подразумевается

значение, следующее за этой фразой, и логичные более низкие значения или целые числа, как следует из контекста, до нуля. Например, дуплекс с выступающим концом из «не более 2 нуклеотидов» имеет выступающий конец из 2, 1 или 0 нуклеотидов. Если «не более» присутствует перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «не более» может относиться к каждому из чисел в указанном ряду или диапазоне. В контексте настоящего документа диапазоны включают как верхний, так и нижний предел.

В контексте настоящего документа способы обнаружения могут включать определение того, что присутствующее количество аналита находится ниже предела обнаружения способа.

В случае противоречия между указанным сайтом-мишенью и нуклеотидной последовательностью для смысловой или антисмысловой цепи указанная последовательность имеет первостепенное значение.

В случае противоречия между последовательностью и ее указанным сайтом в транскрипте или другой последовательности нуклеотидная последовательность, указанная в описании, имеет первостепенное значение.

В контексте настоящего документа термин «ангиотензиноген», используемый взаимозаменяемо с термином «AGT», относится к хорошо известным гену и полипептиду, также известному в данной области техники как серпиновый ингибитор пептидазы, член 8 клады A; альфа-1-антипротеиназа; антитрипсин; SERPINA8; ангиотензин I; серпин A8; ангиотензин II; альфа-1-антипротеиназа ангиотензиноген; антитрипсин; преангиотензиноген 2; ANHU; ингибитор сериновых протеаз и ингибитор цистеиновых протеаз.

Последовательность мРНК-транскрипта AGT человека представлена, например, под регистрационным номером в GenBank GI: 1813757520 (NM_000505.4; SEQ ID NO:1; обратный комплемент, SEQ ID NO: 2) и NM_001384479.1 (SEQ ID NO:3; обратный комплемент, SEQ ID NO:4). Последовательность мРНК AGT *Macaca fascicularis* представлена, например, под регистрационным номером в GenBank GI: 90075391 (NM_000029.1; SEQ ID NO:5; обратный комплемент, SEQ ID NO:6). Последовательность мРНК AGT мыши представлена, например, под регистрационным номером в GenBank GI: 113461997 (NM_007428.3; SEQ ID NO:7; обратный комплемент, SEQ ID NO:8). Последовательность мРНК AGT крысы представлена, например, под регистрационным номером в GenBank GI: 51036672 (NM_134432.2; SEQ ID NO:9; обратный комплемент, SEQ ID NO: 10). Последовательность мРНК AGT *Macaca mulatta* представлена, например, под номером в GenBank XM_015126038 (SEQ ID NO:11; обратный комплемент, SEQ ID NO:12).

Дополнительные примеры последовательностей мРНК AGT легко доступны из общедоступных баз данных, например, GenBank, UniProt, OMIM и веб-сайта проекта «Геном *Macaca*».

Дополнительную информацию об AGT можно найти, например, по ссылке www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=AGT.

Содержание каждого из вышеуказанных регистрационных номеров GenBank и

номеров в базе данных Gene включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме на дату подачи настоящей заявки.

В контексте настоящего документа термин «AGT» также относится к встречающимся в природе вариациям последовательности ДНК гена AGT, таким как однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в гене AGT. Иллюстративные SNP можно найти в базе данных dbSNP, доступной по ссылке www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp¬_ref.cgi?geneId=183. Неограничивающие примеры вариаций последовательности в гене AGT включают, например, описанные в патенте США № 5589584, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Например, варианты последовательности в гене AGT могут включать C→T в положении -532 (относительно сайта начала транскрипции); G→A в положении -386; G→A в положении -218; C→T в положении -18; G→A и A→C в положениях -6 и -10; C→T в положении +10 (нетранслируемый); C→T в положении +521 (T174M); T→C в положении +597 (P199P); T→C в положении +704 (M235T; см. также, например, Справочный отчет о кластере SNP (refSNP): rs699, доступный по ссылке www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP); A→G в положении +743 (Y248C); C→T в положении +813 (N271N); G→A в положении +1017 (L339L); C→A в положении +1075 (L359M); и/или G→A в положении +1162 (V388M).

В контексте настоящего документа «последовательность-мишень» относится к непрерывной части нуклеотидной последовательности молекулы мРНК, образованной во время транскрипции гена AGT, включая мРНК, которая является продуктом процессинга РНК первичного продукта транскрипции. В одном из вариантов осуществления целевая часть последовательности будет по меньшей мере достаточно длинной, чтобы служить в качестве субстрата для иРНК-направленного расщепления в этой части нуклеотидной последовательности молекулы мРНК, образованной во время транскрипции гена AGT, или вблизи нее.

Последовательность-мишень может иметь длину приблизительно 19-36 нуклеотидов, например, длину приблизительно 19-30 нуклеотидов. Например, последовательность-мишень может иметь длину приблизительно 19-30 нуклеотидов, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24, 20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 нуклеотида. В отдельных вариантах осуществления последовательность-мишень имеет длину 19-23 нуклеотида, необязательно длину 21-23 нуклеотида. Предполагается, что диапазоны и длины, промежуточные по отношению к вышеуказанным диапазонам и длинам, также являются частью настоящего изобретения.

В контексте настоящего документа термин «цепь, содержащая последовательность» относится к олигонуклеотиду, содержащему цепь нуклеотидов, которая описана последовательностью, обозначенной с использованием стандартной номенклатуры нуклеотидов.

Каждый из «G», «C», «A», «T» и «U» в целом означает нуклеотид, который содержит гуанин, цитозин, аденин, тимидин и урацил в качестве основания, соответственно. Однако

следует исходить из того, что термины «рибонуклеотид» или «нуклеотид» также могут относиться к модифицированному нуклеотиду, как более подробно описано ниже, или имитирующему замещающему фрагменту (см., например, таблицу 1). Специалисту в данной области техники хорошо известно, что гуанин, цитозин, аденин и урацил могут быть заменены другими фрагментами без существенного изменения свойств спаривания оснований олигонуклеотида, содержащего нуклеотид, несущий такой замещающий фрагмент. Например, не ограничиваясь перечисленным, нуклеотид, содержащий инозин в качестве своего основания, может образовывать пару оснований с нуклеотидами, содержащими аденин, цитозин или урацил. Следовательно, нуклеотиды, содержащие урацил, гуанин или аденин, могут быть заменены в нуклеотидных последовательностях дцРНК, представленных в настоящем изобретении, нуклеотидом, содержащим, например, инозин. В другом примере аденин и цитозин в любой части олигонуклеотида могут быть заменены гуанином и урацилом соответственно, с образованием неоднозначных («Wobble») пар оснований G-U с мРНК-мишенью. Последовательности, содержащие такие заменяющие фрагменты, подходят для композиций и способов, представленных в настоящем изобретении.

Термины «иРНК», «агент на основе РНКи», «агент на основе иРНК», «агент на основе РНК-интерференции», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к агенту, который содержит РНК, соответствующую определению этого термина в настоящем документе, и который опосредует направленное расщепление РНК-транскрипта по пути РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (RISC). иРНК управляет сиквенс-специфичной деградацией мРНК посредством процесса, известного как РНК-интерференция (РНКи). иРНК модулирует, например, ингибирует экспрессию гена AGT в клетке, например, клетке печени в организме субъекта, такого как субъект-млекопитающее.

В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи согласно изобретению включает одноцепочечную РНК, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени, например, последовательностью мРНК-мишени AGT, управляя расщеплением РНК-мишени. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, полагают, что длинная двухцепочечная РНК, вводимая в клетки, расщепляется на миРНК с помощью эндонуклеазы III типа, известной как Dicer (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485). Dicer, рибонуклеаза III-подобный фермент, осуществляет процессинг дцРНК на малые интерферирующие РНК из 19-23 пар оснований с характерными 3'-выступающими концами из двух оснований (Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363). Затем миРНК включаются в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), где одна или более хеликаз раскручивают дуплекс миРНК, что позволяет комплементарной антисмысловой цепи управлять распознаванием мишени (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). При связывании с соответствующей мРНК-мишенью одна или более эндонуклеаз в RISC расщепляют мишень, индуцируя сайленсинг (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188). Таким образом, в одном из аспектов изобретение относится к одноцепочечной РНК (миРНК), генерируемой

в клетке, которая способствует образованию комплекса RISC для осуществления сайленсинга гена-мишени, т. е. гена AGT. Соответственно, термин «миРНК» также используется в настоящем документе для обозначения иРНК, описанной выше.

В отдельных вариантах осуществления агент на основе РНКи может представлять собой одноцепочечную миРНК (оцРНКи), которую вводят в клетку или организм для ингибирования мРНК-мишени. Одноцепочечные агенты на основе РНКи могут связываться с эндонуклеазой RISC Argonaute 2, которая затем расщепляет мРНК-мишень. Одноцепочечные миРНК обычно состоят из 15-30 нуклеотидов и являются химически модифицированными. Конструирование и тестирование одноцепочечных миРНК описаны в патенте США № 8101348 и в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894, содержание каждого из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Любая из антисмысловых нуклеотидных последовательностей, описанных в настоящем документе, может быть использована в виде одноцепочечной миРНК, описанной в настоящем документе, или будучи химически модифицированной способами, описанными в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894.

В отдельных вариантах осуществления «иРНК» для применения в композициях, применениях и способах согласно изобретению представляет собой двухцепочечную РНК и называется в настоящем документе «агентом на основе двухцепочечной РНК», «молекулой двухцепочечной РНК (дцРНК), «агентом на основе дцРНК» или «дцРНК». Термин «дцРНК» относится к комплексу молекул рибонуклеиновой кислоты, имеющему дуплексную структуру, содержащую две антипараллельные и по существу комплементарные цепи нуклеиновой кислоты, называемые имеющими «смысловую» и «антисмысловую» ориентации относительно РНК-мишени, т. е. гена AGT. В некоторых вариантах осуществления изобретения двухцепочечная РНК (дцРНК) инициирует деградацию РНК-мишени, например, мРНК, посредством механизма посттранскрипционного сайленсинга генов, называемого в настоящем документе РНК-интерференцией или РНКи.

Как правило, большинство нуклеотидов каждой цепи молекулы дцРНК представляют собой рибонуклеотиды, но, как подробно описано в настоящем документе, каждая или обе цепи также могут включать один или более нерибонуклеотидов, например, дезоксирибонуклеотид или модифицированный нуклеотид. Кроме того, в контексте данного описания «иРНК» может включать рибонуклеотиды с химическими модификациями; иРНК может включать значительные модификации в нескольких нуклеотидах. В контексте настоящего документа термин «модифицированный нуклеотид» относится к нуклеотиду, независимо содержащему модифицированный сахарный фрагмент, модифицированную межнуклеотидную связь или модифицированное азотистое основание, или любую их комбинацию. Таким образом, термин «модифицированный нуклеотид» охватывает замены, добавления или удаление, например, функциональной группы или атома, в межнуклеозидных связях, сахарных фрагментах или азотистых основаниях. Модификации, подходящие для применения в агентах согласно изобретению,

включают все типы модификаций, раскрытых в настоящем документе или известных из уровня техники. Любые такие модификации, используемые в молекуле типа миРНК, охватываются термином «иРНК» или «агент на основе РНКи» для целей настоящего описания и формулы изобретения.

В отдельных вариантах осуществления настоящего изобретения включение дезоксинуклеотида, если он присутствует в агенте на основе РНКи, можно рассматривать как представляющее собой модифицированный нуклеотид.

Дуплексная область может иметь любую длину, которая обеспечивает специфичную деградацию требуемой РНК-мишени по пути RISC, и может находиться в диапазоне от приблизительно 19 до 36 пар оснований в длину, например, приблизительно 19-30 пар оснований в длину, например, приблизительно 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 пар оснований в длину, например, приблизительно 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 пары оснований в длину. В отдельных вариантах осуществления дуплексная область имеет длину 19-21 пару оснований, например, длину 21 пару оснований. Предполагается, что диапазоны и длины, промежуточные по отношению к вышеуказанным диапазонам и длинам, также являются частью настоящего изобретения.

Две цепи, образующие дуплексную структуру, могут представлять собой разные части одной более крупной молекулы РНК, или они могут представлять собой отдельные молекулы РНК. Если две цепи являются частью одной более крупной молекулы и, следовательно, соединены непрерывной цепью нуклеотидов между 3’-концом одной цепи и 5’-концом соответствующей другой цепи, образующих дуплексную структуру, соединительная цепь РНК называется «шпилечной петлей». Шпилечная петля может содержать по меньшей мере один неспаренный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления шпилечная петля может содержать по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 23 или более неспаренных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления шпилечная петля может составлять 10 или менее нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления шпилечная петля может составлять 8 или менее неспаренных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления шпилечная петля может составлять 4-10 неспаренных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления шпилечная петля может составлять 4-8 нуклеотидов.

Если две по существу комплементарные цепи дцРНК состоят из отдельных молекул РНК, эти молекулы не обязательно должны быть, но могут быть ковалентно связаны. Если две цепи ковалентно связаны с помощью способа, отличного от непрерывной цепи нуклеотидов между 3’-концом одной цепи и 5’-концом соответствующей другой цепи, образующих дуплексную структуру, соединительная структура называется «линкером». Цепи РНК могут иметь одинаковое или разное количество нуклеотидов. Максимальное количество пар оснований представляет собой количество нуклеотидов в самой короткой цепи дцРНК за вычетом любых выступающих концов, которые присутствуют в дуплексе.

В дополнение к дуплексной структуре РНКи может содержать один или более нуклеотидных выступающих концов. В одном из вариантов осуществления агента на основе РНКи по меньшей мере одна цепь содержит 3’-выступающий конец из по меньшей мере 1 нуклеотида. В другом варианте осуществления по меньшей мере одна цепь содержит 3’-выступающий конец из по меньшей мере 2 нуклеотидов, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 нуклеотидов. В других вариантах осуществления по меньшей мере одна цепь агента на основе РНКи содержит 5’-выступающий конец из по меньшей мере 1 нуклеотида. В отдельных вариантах осуществления по меньшей мере одна цепь содержит 5’-выступающий конец из по меньшей мере 2 нуклеотидов, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 нуклеотидов. В других вариантах осуществления как 3’-конец, так и 5’-конец одной цепи агента на основе РНКи содержат выступающий конец из по меньшей мере 1 нуклеотида.

В отдельных вариантах осуществления агент на основе иРНК согласно изобретению представляет собой дцРНК, каждая цепь которой содержит 19-23 нуклеотида, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени, например, геном AGT, управляя расщеплением РНК-мишени.

В некоторых вариантах осуществления иРНК согласно изобретению представляет собой дцРНК из 24-30 нуклеотидов, которая взаимодействует с последовательностью РНК-мишени, например, последовательностью мРНК-мишени AGT, управляя расщеплением РНК-мишени.

В контексте настоящего документа термин «нуклеотидный выступающий конец» относится к по меньшей мере одному неспаренному нуклеотиду, который выступает из дуплексной структуры двухцепочечной иРНК. Например, если 3'-конец одной цепи дцРНК проходит за пределы 5'-конца другой цепи, или наоборот, имеется нуклеотидный выступающий конец. дцРНК может содержать выступающий конец из по меньшей мере одного нуклеотида; в качестве альтернативы, выступающий конец может содержать по меньшей мере два нуклеотида, по меньшей мере три нуклеотида, по меньшей мере четыре нуклеотида, по меньшей мере пять нуклеотидов или более. Нуклеотидный выступающий конец может содержать или состоять из аналога нуклеотида/нуклеозида, в том числе дезоксинуклеотида/нуклеозида. Выступающий конец (концы) может находиться на смысловой цепи, антисмысловой цепи или любой их комбинации. Кроме того, нуклеотид(ы) выступающего конца может присутствовать на 5'-конце, 3'-конце или на обоих концах либо антисмысловой, либо смысловой цепи дцРНК.

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

В отдельных вариантах осуществления антисмысловая цепь дцРНК имеет

выступающий конец из 1-10 нуклеотидов, например, 0-3, 1-3, 2-4, 2-5, 4-10, 5-10, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, на 3'-конце или 5'-конце. В одном из вариантов осуществления смысловая цепь дцРНК имеет выступающий конец из 1-10 нуклеотидов, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, на 3'-конце или 5'-конце. В другом варианте осуществления один или более нуклеотидов в выступающем конце заменены нуклеозидтиофосфатом.

В отдельных вариантах осуществления антисмысловая цепь дцРНК имеет выступающий конец из 1-10 нуклеотидов, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, на 3'-конце или 5'-конце. В отдельных вариантах осуществления выступающий конец на смысловой цепи или антисмысловой цепи, или оба из них, может иметь увеличенную длину, составляющую более 10 нуклеотидов, например, длину 1-30 нуклеотидов, 2-30 нуклеотидов, 10-30 нуклеотидов, 10-25 нуклеотидов, 10-20 нуклеотидов или 10-15 нуклеотидов. В отдельных вариантах осуществления удлиненный выступающий конец находится на смысловой цепи дуплекса. В отдельных вариантах осуществления удлиненный выступающий конец находится на 3'-конце смысловой цепи дуплекса. В отдельных вариантах осуществления удлиненный выступающий конец находится на 5'-конце смысловой цепи дуплекса. В отдельных вариантах осуществления удлиненный выступающий конец находится на антисмысловой цепи дуплекса. В отдельных вариантах осуществления удлиненный выступающий конец находится на 3'-конце антисмысловой цепи дуплекса. В отдельных вариантах осуществления удлиненный выступающий конец находится на 5'-конце антисмысловой цепи дуплекса. В отдельных вариантах осуществления один или более нуклеотидов в удлиненном выступающем конце заменены нуклеозидтиофосфатом. В отдельных вариантах осуществления выступающий конец содержит самокомплементарную часть, так что выступающий конец способен образовывать шпилечную структуру, которая является стабильной в физиологических условиях.

«Тупой» или «тупой конец» означает, что на этом конце двухцепочечного агента на основе РНК нет неспаренных нуклеотидов, т. е. нет нуклеотидного выступающего конца. Агент на основе двухцепочечной РНК «с тупыми концами» является двухцепочечным по всей своей длине, т. е. не имеет нуклеотидного выступающего конца ни на одном конце молекулы. Агенты на основе РНКи согласно изобретению включают агенты на основе РНКи без нуклеотидного выступающего конца на одном конце (т. е. агенты с одним выступающим концом и одним тупым концом) или без нуклеотидных выступающих концов ни на одном из концов. Чаще всего такая молекула будет двухцепочечной по всей своей длине.

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

В контексте настоящего документа термин «область комплементарности» относится к области на антисмысловой цепи, которая по существу комплементарна

последовательности, например, последовательности-мишени, например, нуклеотидной последовательности AGT, как определено в настоящем документе. Если область комплементарности не полностью комплементарна последовательности-мишени, ошибки спаривания могут находиться во внутренней или концевых областях молекулы. Как правило, наиболее допустимые ошибки спаривания находятся в концевых областях, например, в пределах 5, 4 или 3 нуклеотидов с 5'- или 3'-конца иРНК. В некоторых вариантах осуществления агент на основе двухцепочечной РНК согласно изобретению содержит ошибку спаривания нуклеотидов в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь агента на основе двухцепочечной РНК согласно изобретению содержит не более 4 ошибок спаривания с мРНК-мишенью, например, антисмысловая цепь содержит 4, 3, 2, 1 или 0 ошибок спаривания с мРНК-мишенью. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь агента на основе двухцепочечной РНК согласно изобретению содержит не более 4 ошибок спаривания со смысловой цепью, например, антисмысловая цепь содержит 4, 3, 2, 1 или 0 ошибок спаривания со смысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления агент на основе двухцепочечной РНК согласно изобретению содержит ошибку спаривания нуклеотидов в смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь агента на основе двухцепочечной РНК согласно изобретению содержит не более 4 ошибок спаривания с антисмысловой цепью, например, смысловая цепь содержит 4, 3, 2, 1 или 0 ошибок спаривания с антисмысловой цепью. В некоторых вариантах осуществления ошибка спаривания нуклеотидов находится, например, в пределах 5, 4, 3 нуклеотидов с 3'-конца иРНК. В другом варианте осуществления ошибка спаривания нуклеотидов находится, например, при 3'-концевом нуклеотиде агента на основе иРНК. В некоторых вариантах осуществления ошибка (ошибки) спаривания не находится в области узнавания мишени.

Таким образом, агент на основе РНКи, описанный в настоящем документе, может содержать одну или более ошибок спаривания с последовательностью-мишенью. В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи, описанный в настоящем документе, содержит не более 3 ошибок спаривания (т. е. 3, 2, 1 или 0 ошибок спаривания). В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи, описанный в настоящем документе, содержит не более 2 ошибок спаривания. В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи, описанный в настоящем документе, содержит не более 1 ошибки спаривания. В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи, описанный в настоящем документе, содержит 0 ошибок спаривания. В отдельных вариантах осуществления, если антисмысловая цепь агента на основе РНКи содержит ошибки спаривания с последовательностью-мишенью, расположение ошибок спаривания необязательно может быть ограничено в пределах последних 5 нуклеотидов либо с 5'-, либо с 3'-конца области комплементарности. Например, в таких вариантах осуществления для 23-нуклеотидного агента на основе РНКи цепь, которая комплементарна области гена AGT, как правило, не содержит никаких ошибок спаривания в пределах центральных 13 нуклеотидов. Способы, описанные в настоящем документе, или способы, известные из уровня техники, могут быть

использованы для определения того, является ли агент на основе РНКи, содержащий ошибку спаривания с последовательностью-мишенью, эффективным в отношении ингибирования экспрессии гена AGT. Принятие во внимание эффективности агентов на основе РНКи с ошибками спаривания в отношении ингибирования экспрессии гена AGT является важным, особенно если известно, что определенная область комплементарности в гене AGT характеризуется полиморфной вариацией последовательности в пределах популяции.

В контексте настоящего документа «смысловая цепь» или «пассажирская цепь» относится к цепи иРНК, которая содержит область, которая по существу комплементарна области антисмысловой цепи, соответствующей определению этого термина в настоящем документе.

В контексте настоящего документа «по существу все нуклеотиды модифицированы» являются в основном, но не полностью модифицированными, и могут включать не более 5, 4, 3, 2 или 1 немодифицированного нуклеотида.

В контексте настоящего документа термин «область расщепления» относится к области, которая является непосредственно смежной с сайтом расщепления. Сайт расщепления представляет собой сайт на мишени, в котором происходит расщепление. В некоторых вариантах осуществления область расщепления содержит три основания с обеих концов сайта расщепления и непосредственно смежных с ним. В некоторых вариантах осуществления область расщепления содержит два основания с обеих концов сайта расщепления и непосредственно смежных с ним. В некоторых вариантах осуществления сайт расщепления, в частности, расположен в сайте, ограниченном нуклеотидами 10 и 11 антисмысловой цепи, и область расщепления содержит нуклеотиды 11, 12 и 13.

В контексте настоящего документа, если не указано иное, термин «комплементарный» при использовании для описания первой нуклеотидной последовательности относительно второй нуклеотидной последовательности относится к способности олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего указанную первую нуклеотидную последовательность, гибридизироваться и образовывать дуплексную структуру в определенных условиях с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим указанную вторую нуклеотидную последовательность, как будет понятно специалисту в данной области техники. Такие условия могут представлять собой, например, жесткие условия, которые могут включать: 400 мМ NaCl, 40 мМ PIPES, pH 6,4, 1 мМ EDTA, 50°C или 70°C в течение 12-16 часов с последующим промыванием (см., например, “Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, *et al.* (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press). Могут применяться другие условия, такие как физиологически релевантные условия, которые могут иметь место внутри организма. Специалист сможет определить набор условий, наиболее подходящих для тестирования комплементарности двух последовательностей в соответствии с конечным применением гибридизированных нуклеотидов.

Комплементарные последовательности в иРНК, например, в дцРНК, описанной в

настоящем документе, включают спаривание оснований олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащих первую нуклеотидную последовательность, с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную последовательность, по всей длине одной или обеих нуклеотидных последовательностей. Такие последовательности могут называться в настоящем документе «полностью комплементарными» относительно друг друга. Однако, если первая последовательность называется «по существу комплементарной» по отношению ко второй последовательности в настоящем документе, эти две последовательности могут быть полностью комплементарными, или они могут образовывать одно или более, но обычно не более 5, 4, 3 или 2 ошибочно спаренных пар оснований при гибридизации для дуплекса, состоящего из не более чем 30 пар оснований, сохраняя при этом способность гибридизироваться в условиях, наиболее соответствующих их конечному применению, например, ингибированию экспрессии генов, *in vitro* или *in vivo*. Однако, если два олигонуклеотида предназначены для образования при гибридизации одного или более одноцепочечных выступающих концов, такие выступающие концы не должны рассматриваться как ошибки спаривания в отношении определения комплементарности. Например, дцРНК, содержащая один олигонуклеотид длиной 21 нуклеотид и другой олигонуклеотид длиной 23 нуклеотида, где более длинный олигонуклеотид содержит последовательность из 21 нуклеотида, которая полностью комплементарна более короткому олигонуклеотиду, все еще может называться «полностью комплементарной» для целей, описанных в настоящем документе.

«Комплементарные» последовательности в контексте настоящего документа также могут включать пары оснований, отличные от пар по Уотсон-Крику, или пары оснований, образованные из неприродных и модифицированных нуклеотидов, или быть образованы полностью из них, если выполняются вышеуказанные требования в отношении их способности к гибридизации. Такие пары оснований, отличные от пар по Уотсон-Крику, включают, не ограничиваясь перечисленным, неоднозначные («Wobble») пары оснований G:U или хугстиновские пары оснований.

Термины «комплементарный», «полностью комплементарный» и «по существу комплементарный» в настоящем документе могут использоваться в отношении соответствия оснований между смысловой цепью и антисмысловой цепью дцРНК, или между двумя олигонуклеотидами или полинуклеотидами, такими как антисмысловая цепь агента на основе двухцепочечной РНК и последовательность-мишень, как будет понятно из контекста, в котором они используются.

В контексте настоящего документа полинуклеотид, «по существу комплементарный по меньшей мере части» матричной РНК (мРНК), относится к полинуклеотиду, который по существу комплементарен непрерывной части представляющей интерес мРНК (например, мРНК, кодирующей ген AGT). Например, полинуклеотид комплементарен по меньшей мере части мРНК AGT, если последовательность по существу комплементарна не прерывающейся части мРНК, кодирующей ген AGT.

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

В других вариантах осуществления антисмысловые полинуклеотиды, раскрытые в настоящем документе, по существу комплементарны последовательности-мишени AGT и содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80% комплементарна по всей своей длине любой из нуклеотидных последовательностей смысловой цепи в любой из таблиц 2-7, или фрагменту любой из нуклеотидных последовательностей смысловой цепи в любой из таблиц 2-7, например, на приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или на 100% комплементарна.

В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи согласно изобретению включает смысловую цепь, которая по существу комплементарна антисмысловому полинуклеотиду, который, в свою очередь, является таким же, как и последовательность-мишень AGT, и где полинуклеотид смысловой цепи содержит непрерывную нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80% комплементарна по всей своей длине эквивалентной области нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10 или 12, или фрагменту любой из SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10 или 12, например, на приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или на 100% комплементарна.

В некоторых вариантах осуществления иРНК согласно изобретению включает смысловую цепь, которая по существу комплементарна антисмысловому полинуклеотиду, который, в свою очередь, комплементарен последовательности-мишени AGT, и где полинуклеотид смысловой цепи содержит непрерывную нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 80% комплементарна по всей своей длине любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи в любой из таблиц 2-7, или фрагменту любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловой цепи в любой из таблиц 2-7, например, на приблизительно 85%,

приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или на 100% комплементарна.

Как правило, «иРНК» включает рибонуклеотиды с химическими модификациями. Такие модификации могут включать все типы модификаций, раскрытых в настоящем документе или известных из уровня техники. Любые такие модификации, используемые в молекуле дцРНК, охватываются термином «иРНК» для целей настоящего описания и формулы изобретения.

В отдельных вариантах осуществления настоящего изобретения включение дезоксинуклеотида, если он присутствует в агенте на основе РНКи, можно рассматривать как представляющее собой модифицированный нуклеотид.

В одном аспекте изобретения агент для применения в способах и композициях согласно изобретению представляет собой молекулу одноцепочечного антисмыслового олигонуклеотида, которая ингибирует мРНК-мишень посредством механизма антисмыслового ингибирования. Молекула одноцепочечного антисмыслового олигонуклеотида комплементарна последовательности в мРНК-мишени. Одноцепочечные антисмысловые олигонуклеотиды могут ингибировать трансляцию стехиометрическим образом путем спаривания оснований с мРНК и физического препятствования механизму трансляции, см. Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355. Молекула одноцепочечного антисмыслового олигонуклеотида может иметь длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов и иметь последовательность, которая комплементарна последовательности-мишени. Например, молекула одноцепочечного антисмыслового олигонуклеотида может содержать последовательность, которая представляет собой по меньшей мере приблизительно 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более смежных нуклеотидов из любой из антисмысловых последовательностей, описанных в настоящем документе.

Формулировка «приведение клетки в контакт с иРНК», такой как дцРНК, в контексте настоящего документа включает приведение клетки в контакт любыми возможными способами. Приведение клетки в контакт с иРНК включает приведение клетки в контакт с иРНК *in vitro* или приведение клетки в контакт с иРНК *in vivo*. Приведение в контакт может быть осуществлено непосредственно или опосредованно. Таким образом, например, иРНК может быть приведена в физический контакт с клеткой индивидуумом, осуществляющим способ, или, в качестве альтернативы, иРНК может быть помещена в ситуацию, которая позволит или приведет к ее последующему вхождению в контакт с клеткой.

Приведение клетки в контакт *in vitro* может быть осуществлено, например, путем инкубирования клетки с иРНК. Приведение клетки в контакт *in vivo* может быть осуществлено, например, путем инъекции иРНК в ткань, где расположена клетка, или вблизи нее, или путем инъекции иРНК в другую область, например, кровоток или подкожное пространство, так что агент впоследствии достигнет ткани, где расположена клетка, с которой необходим контакт. Например, иРНК может содержать лиганд, например,

GalNAc, который направляет иРНК в представляющий интерес участок, например печень, или быть связана с ним. Также возможны комбинации способов приведения в контакт *in vitro* и *in vivo*. Например, клетка также может быть приведена в контакт с иРНК *in vitro* и впоследствии трансплантирована субъекту.

В отдельных вариантах осуществления приведение клетки в контакт с иРНК включает «введение» или «доставку иРНК в клетку» путем облегчения или осуществления поглощения или абсорбции в клетку. Абсорбция или поглощение иРНК может происходить посредством самостоятельно протекающей диффузии или активных клеточных процессов, или с помощью вспомогательных агентов или устройств. Введение иРНК в клетку может быть осуществлено *in vitro* или *in vivo*. Например, для введения *in vivo* иРНК может быть введена в участок ткани или введена системно. Введение *in vitro* в клетку включает способы, известные из уровня техники, такие как электропорация и липофекция. Дополнительные подходы описаны в настоящем документе ниже или известны из уровня техники.

Термин «липидная наночастица» или «LNP» представляет собой везикулу, содержащую липидный слой, инкапсулирующий фармацевтически активную молекулу, такую как молекула нуклеиновой кислоты, например, иРНК или плазмида, с которой транскрибируется иРНК. LNP описаны, например, в патентах США № 6858225, 6815432, 8158601 и 8058069, содержание которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

В контексте настоящего документа «субъект» представляет собой животное, такое как млекопитающее, включая примата (такого как человек, примат, отличный от человека, например, обезьяна и шимпанзе), животное, отличное от примата (такое как корова, свинья, лошадь, коза, кролик, овца, хомяк, морская свинка, кошка, собака, крыса или мышь) или птицу, которая экспрессирует ген-мишень либо эндогенно, либо гетерологично. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, такого как человек, которого лечат или оценивают в отношении заболевания или нарушения, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии AGT; человек, подверженный риску развития заболевания или нарушения, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии AGT; человек, имеющий заболевание или нарушение, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии AGT; или человек, которого лечат от заболевания или нарушения, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии AGT, как описано в настоящем документе. Диагностические критерии AGT-ассоциированного нарушения, например, гипертензии, приведены ниже. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека женского пола. В других вариантах осуществления субъект представляет собой человека мужского пола. В отдельных вариантах осуществления субъект является частью группы, подверженной солевой чувствительности, например, представителем негроидной расы или пожилым человеком (> 65 лет). В отдельных вариантах осуществления субъект имеет избыточный вес или ожирение, например, субъект страдает центральным ожирением. В отдельных вариантах осуществления субъект ведет

малоподвижный образ жизни. В отдельных вариантах осуществления субъект является беременным. В другом варианте осуществления субъект представляет собой субъекта детского возраста.

В контексте настоящего документа термины «лечить» или «лечение» относятся к благоприятному или желаемому результату, такому как уменьшение по меньшей мере одного признака или симптома AGT-ассоциированного нарушения у субъекта. Лечение также включает уменьшение одного или более признаков или симптомов, связанных с нежелательной экспрессией AGT; уменьшение степени нежелательной активации или стабилизации AGT; облегчение или ослабление нежелательной активации или стабилизации AGT. Лечение также включает уменьшение одного или более признаков или симптомов, ассоциированных с нежелательной экспрессией AGT, например, активации рецептора ангиотензина II 1 типа (AT1R) (например, гипертензии, хронической болезни почек, инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, аневризм, заболевания периферических артерий, заболевания сердца, повышенного окислительного стресса, например, повышенного образования супероксида, воспаления, вазоконстрикции, задержки натрия и воды, потери калия и магния, подавления ренина, гипертрофии миоцитов и гладких мышц, повышенного синтеза коллагена, стимуляции фиброза сосудов, миокарда и почек, повышения частоты и силы сердечных сокращений, измененной частоты сердечных сокращений, например, усиленной аритмии, стимуляции ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI1), активации симпатической нервной системы и повышенной секреции эндотелина), симптомов гипертензии беременных (например, преэклампсии и эклампсии), включая, не ограничиваясь перечисленным, задержку внутриутробного развития (IUGR) или задержку развития плода, симптомов, ассоциированных со злокачественной гипертензией, симптомов, ассоциированных с гиперальдостеронизмом; уменьшения степени нежелательной активации AT1R; стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния хронической активации AT1R; облегчение или ослабление нежелательной активации AT1R (например, гипертензии, хронической болезни почек, инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, аневризм, заболевания периферических артерий, заболевания сердца, повышенного окислительного стресса, например, повышенного образования супероксида, воспаления, вазоконстрикции, задержки натрия и воды, потери калия и магния, подавления ренина, гипертрофии миоцитов и гладких мышц, повышенного синтеза коллагена, стимуляции фиброза сосудов, миокарда и почек, повышения частоты и силы сердечных сокращений, измененной частоты сердечных сокращений, например, усиленной аритмии, стимуляции ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI1), активации симпатической нервной системы и повышенной секреции эндотелина), поддающихся или не поддающихся обнаружению. AGT-ассоциированные нарушения также могут включать ожирение, стеатоз печени/жировую дистрофию печени, например, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), нарушение толерантности к глюкозе, диабет 2 типа (инсулиннезависимый диабет) и метаболический синдром. В отдельных вариантах

осуществления гипертензия включает гипертензию, связанную с низкой активностью ренина в плазме крови или концентрацией ренина в плазме крови. «Лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в отсутствие лечения.

Термин «более низкий» в контексте уровня AGT у субъекта или маркера или симптома заболевания относится к статистически значимому снижению такого уровня. Снижение может составлять, например, по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, %, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более. В отдельных вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере 20%. В отдельных вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере 50% снижение маркера заболевания, например, уровня экспрессии белка или гена. «Более низкий» в контексте уровня AGT у субъекта представляет собой снижение до уровня, считающегося находящимся в пределах нормы для индивидуума без такого нарушения. В отдельных вариантах осуществления «более низкий» представляет собой уменьшение разницы между уровнем маркера или симптома у субъекта, страдающего от заболевания, и уровнем, считающимся находящимся в пределах нормы для индивидуума. Термин «более низкий» также может использоваться в связи с нормализацией симптома заболевания или состояния, т. е. уменьшением разницы между уровнем у субъекта, страдающего от AGT-ассоциированного нарушения, в направлении или до уровня у нормального субъекта, не страдающего от AGT-ассоциированного нарушения. В контексте настоящего документа, если заболевание ассоциировано с повышенным значением симптома, «нормальный» считается верхней границей нормы. Если заболевание ассоциировано со сниженным значением симптома, «нормальный» считается нижней границей нормы.

В контексте настоящего документа термин «предотвращение» или «предотвращать» используется применительно к заболеванию или нарушению, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии гена AGT или продукции белка agt, например, у субъекта, предрасположенного к развитию AGT-ассоциированного нарушения вследствие, например, старения, генетических факторов, гормональных изменений, рациона питания и малоподвижного образа жизни. В отдельных вариантах осуществления указанное заболевание или нарушение представляет собой, например, симптомом нежелательной активации AT1R, например, гипертензию, хроническую болезнь почек, инсульт, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, аневризмы, заболевание периферических артерий, заболевание сердца, повышенный окислительный стресс, например, повышенное образование супероксида, воспаление, вазоконстрикцию, задержку натрия и воды, потерю калия и магния, подавление ренина, гипертрофию миоцитов и гладких мышц, повышенный синтез коллагена, стимуляцию фиброза сосудов, миокарда и почек, повышение частоты и силы сердечных сокращений, измененную частоту сердечных сокращений, например, усиленную аритмию, стимуляцию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI1), активацию симпатической нервной системы и повышенную секрецию эндотелина. AGT-ассоциированные нарушения также могут включать ожирение, стеатоз печени/жировую

дистрофию печени, например, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), нарушение толерантности к глюкозе, диабет 2 типа (инсулиннезависимый диабет) и метаболический синдром. В отдельных вариантах осуществления гипертензия включает гипертензию, связанную с низкой активностью ренина в плазме крови или концентрацией ренина в плазме крови. Вероятность развития, например, гипертензии, снижается, например, когда у индивидуума, имеющего один или более факторов риска гипертензии, либо не развивается гипертензия, либо развивается гипертензия с меньшей степенью тяжести по сравнению с популяцией, имеющей те же факторы риска и не получающей лечение, описанное в настоящем документе. Не развившееся AGT-ассоциированное нарушение, например, гипертензия, или отсрочка во времени развития гипертензии на месяцы или годы считаются эффективным предотвращением. Предотвращение может потребовать введения более чем одной дозы агента на основе иРНК.

В контексте настоящего документа термин «ангиотензиноген-ассоциированное заболевание» или «AGT-ассоциированное заболевание» относится к заболеванию или нарушению, которое вызвано активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) или ассоциировано с ней, или заболевание или нарушение, симптомы которого или прогрессирование которого отвечают на инактивацию РААС. Термин «ангиотензиноген-ассоциированное заболевание» включает заболевание, нарушение или патологическое состояние, на которые положительно повлияло бы снижение экспрессии AGT. Такие заболевания, как правило, ассоциированы с высоким кровяным давлением. Неограничивающие примеры ангиотензиноген-ассоциированных заболеваний включают гипертензию, например, пограничную гипертензию (также известную как предгипертензия), первичную гипертензию (также известную как эссенциальная гипертензия или идиопатическая гипертензия), вторичную гипертензию (также известную как неэссенциальная гипертония), изолированную систолическую или диастолическую гипертензию, гипертензию беременных (например, преэклампсию, эклампсию и послеродовую преэклампсию), диабетическую гипертензию, резистентную гипертензию, рефрактерную гипертензию, пароксизмальную гипертензию, вазоренальную гипертензию (также известную как почечная гипертензия), гипертензию Голдблатта, глазную гипертензию, глаукому, легочную гипертензию, портальную гипертензию, системную венозную гипертензию, систолическую гипертензию, лабильную гипертензию; гипертоническую болезнь сердца, гипертоническую нефропатию, атеросклероз, артериосклероз, васкулопатию (включая заболевание периферических сосудов), диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию, хроническую сердечную недостаточность, кардиомиопатию, диабетическую кардиомиопатию, гломерулосклероз, коарктацию аорты, аневризму аорты, фиброз желудочка, апноэ во сне, сердечную недостаточность (например, систолическую дисфункцию левого желудочка), инфаркт миокарда, стенокардию, инсульт, заболевание почек, например, хроническую болезнь почек или диабетическую нефропатию, необязательно в контексте беременности, почечную

недостаточность, например, хроническую почечную недостаточность, и системный склероз (например, склеродермический почечный криз). В отдельных вариантах осуществления AGT-ассоциированное заболевание включает задержку внутриутробного развития (IUGR) или задержку развития плода. В отдельных вариантах осуществления AGT-ассоциированные нарушения также включают ожирение, стеатоз печени/жировую дистрофию печени, например, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), нарушение толерантности к глюкозе, диабет 2 типа (инсулиннезависимый диабет) и метаболический синдром. В отдельных вариантах осуществления гипертензия включает гипертензию, связанную с низкой активностью ренина в плазме крови или концентрацией ренина в плазме крови.

Пороговые значения высокого кровяного давления и стадий гипертензии подробно обсуждаются ниже.

В одном из вариантов осуществления ангиотензиноген-ассоциированное заболевание представляет собой первичную гипертензию. «Первичная гипертензия» является результатом воздействия окружающей среды или генетических причин (например, результатом, для которого не выявлено очевидной медицинской первопричины).

В одном из вариантов осуществления ангиотензиноген-ассоциированное заболевание представляет собой вторичную гипертензию. «Вторичная гипертония» имеет выявляемое первопричинное нарушение, которое может иметь различные этиологии, включая почечную, сосудистую и эндокринную причины, например, паренхиматозное заболевание почек (например, поликистоз почек, клубочковое или интерстициальное заболевание), заболевание сосудов почек (например, стеноз почечной артерии, фиброзно-мышечная дисплазия), эндокринные нарушения (например, избыток адренокортикостероидов или минералокортикоидов, феохромоцитома, гипертиреоз или гипотиреоз, избыток гормона роста, гиперпаратиреоз), коарктацию аорты или прием оральных контрацептивов.

В одном из вариантов осуществления ангиотензиноген-ассоциированное заболевание представляет собой гипертензию беременных, например, хроническую гипертензию беременных, гестационную гипертензию, преэклампсию, эклампсию, наложившуюся на хроническую гипертензию, HELLP-синдром и гестационную гипертензию (также известную как транзиторная гипертензия беременных, хроническая гипертензия, диагностированная во второй половине беременности, и гипертензия, вызванная беременностью (PIH)). Диагностические критерии гипертензии беременных приведены ниже.

В одном из вариантов осуществления ангиотензиноген-ассоциированное заболевание представляет собой резистентную гипертензию. «Резистентная гипертензия» представляет собой кровяное давление, которое остается выше целевого значения (например, систолическое, превышающее 130 мм рт. ст., или диастолическое, превышающее 90), несмотря на одновременное применение трех антигипертензивных средств различных классов, одним из которых является тиазидный диуретик. Субъекты,

кровяное давление которых контролируется четырьмя или более лекарственными препаратами, также считаются имеющими резистентную гипертензию.

В контексте настоящего документа подразумевается, что «терапевтически эффективное количество» включает количество агента на основе РНКи, которое при введении субъекту, имеющему AGT-ассоциированное нарушение, является достаточным для осуществления лечения заболевания (например, путем уменьшения, облегчения или поддержания существующего заболевания или одного или более симптомов заболевания). «Терапевтически эффективное количество» может варьироваться в зависимости от агента на основе РНКи, способа введения агента, заболевания и его тяжести, а также анамнеза, возраста, веса, семейного анамнеза, генетической характеристики, типов предыдущего или сопутствующего лечения, если таковое имеется, и других индивидуальных особенностей субъекта, подлежащего лечению.

В контексте настоящего документа подразумевается, что «профилактически эффективное количество» включает количество агента на основе РНКи, которое при введении субъекту, имеющему AGT-ассоциированное нарушение, является достаточным для предотвращения или облегчения нарушения или одного или более симптомов нарушения. Облегчение заболевания включает замедление течения заболевания или уменьшение тяжести заболевания, которое разовьется позже. «Профилактически эффективное количество» может варьироваться в зависимости от агента на основе РНКи, способа введения агента, степени риска развития заболевания, а также анамнеза, возраста, веса, семейного анамнеза, генетической характеристики, типов предыдущего или сопутствующего лечения, если таковое имеется, и других индивидуальных особенностей пациента, подлежащего лечению.

«Терапевтически эффективное количество» или «профилактически эффективное количество» также включает количество агента на основе РНКи, которое оказывает некоторый желаемый эффект при приемлемом соотношении польза/риск, применимом к любому лечению. иРНК, используемая в способах согласно изобретению, может быть введена в количестве, достаточном для получения приемлемого соотношения польза/риск, применимого к такому лечению.

Формулировка «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов (включая соли), композиций или лекарственных форм, которые в рамках тщательного медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями субъектов-людей и субъектов-животных и не вызывают чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Формулировка «фармацевтически приемлемый носитель» в контексте настоящего документа означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду-носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, добавка для производства (например, смазывающее средство, тальк, стеарат магния, кальция или цинка или стериновая кислота) или материал, инкапсулирующий

растворитель, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого соединения из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами состава и не являться вредным для субъекта, подвергаемого лечению. Такие носители известны из уровня техники. Фармацевтически приемлемые носители включают носители для введения посредством инъекции.

Термин «образец» в контексте настоящего документа включает набор однотипных жидкостей, клеток или тканей, выделенных из организма субъекта, а также жидкостей, клеток или тканей, присутствующих в организме субъекта. Примеры биологических жидкостей включают кровь, сыворотку крови и серозные жидкости, плазму крови, спинномозговую жидкость, глазные жидкости, лимфу, мочу, слюну и т. п. Образцы ткани могут включать образцы тканей, органов или локализованных областей. Например, образцы могут быть получены из конкретных органов, частей органов, жидкостей или клеток в этих органах. В отдельных вариантах осуществления образцы могут быть получены из печени (например, всей печени или определенных сегментов печени или определенных типов клеток в печени, таких как, например, гепатоциты). В некоторых вариантах осуществления «образец, полученный от субъекта» относится к моче, полученной от субъекта. «Образец, полученный от субъекта» может относиться к крови или полученной из крови сыворотке крови или плазме крови, полученной от субъекта.

II. иРНК согласно изобретению

Согласно настоящему изобретению предложены иРНК, которые ингибируют экспрессию гена AGT. В отдельных вариантах осуществления иРНК включает молекулы двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии гена AGT в клетке, такой как клетка в организме субъекта, например, млекопитающего, такого как человек, предрасположенного к развитию AGT-ассоциированного нарушения, например, гипертензии. Агент на основе дцРНКи содержит антисмысловую цепь, имеющую область комплементарности, которая комплементарна по меньшей мере части мРНК, образуемой при экспрессии гена AGT. Область комплементарности имеет длину приблизительно 19-30 нуклеотидов (например, длину приблизительно 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20 или 19 нуклеотидов).

При контакте с клеткой, экспрессирующей ген AGT, иРНК ингибирует экспрессию гена AGT (например, гена AGT человека, примата, животного, отличного от примата, или крысы) на по меньшей мере приблизительно 50%, при анализе, например, способом на основе ПЦР или разветвленной ДНК (bDNA) или способом на основе белка, таким как иммунофлуоресцентный анализ, с применением, например, методик вестерн-блоттинга или проточной цитометрии. В отдельных вариантах осуществления ингибирование экспрессии определяют с помощью метода qPCR, представленного в примерах в настоящем документе, с миРНК в концентрации, например, 10 нМ в линии клеток подходящего организма, предложенной в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления ингибирование экспрессии *in vivo* определяют посредством нокдауна гена человека у

грызуна, экспрессирующего ген человека, например, мыши или инфицированной AAV мыши, экспрессирующей ген человека-мишень, например, при введении в виде разовой дозы, например, при 3 мг/кг на наименьшем уровне экспрессии РНК.

дцРНК содержит две цепи РНК, которые являются комплементарными и гибридизуются с образованием дуплексной структуры в условиях, в которых будет использоваться дцРНК. Одна цепь дцРНК (антисмысловая цепь) содержит область комплементарности, которая является по существу комплементарной и, как правило, полностью комплементарной последовательности-мишени. Последовательность-мишень может быть получена из последовательности мРНК, образованной во время экспрессии гена AGT. Другая цепь (смысловая цепь) содержит область, которая является комплементарной антисмысловой цепи, так что эти две цепи гибридизируются и образуют дуплексную структуру при объединении в подходящих условиях. Как описано в других местах настоящего документа и известно из уровня техники, комплементарные последовательности дцРНК также могут содержаться в качестве самокомплементарных областей одной молекулы нуклеиновой кислоты, а не находиться на отдельных олигонуклеотидах.

Как правило, дуплексная структура имеет длину от 15 до 30 пар оснований, например, длину 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 пары оснований. В отдельных вариантах осуществления дуплексная структура имеет длину от 18 до 25 пар оснований, например, длину 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-25, 21-24, 21-23, 21-22, 22-25, 22-24, 22-23, 23-25, 23-24 или 24-25 пар оснований, например, длину 19-21 пару оснований. Предполагается, что диапазоны и длины, промежуточные по отношению к вышеуказанным диапазонам и длинам, также являются частью настоящего изобретения.

Аналогичным образом, область комплементарности последовательности-мишени имеет длину от 15 до 30 нуклеотидов, например, длину 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 нуклеотида, например, длину 19-23 нуклеотида или длину 21-23 нуклеотида. Предполагается, что диапазоны и длины, промежуточные по отношению к вышеуказанным диапазонам и длинам, также являются частью настоящего изобретения.

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

В некоторых вариантах осуществления дцРНК имеет длину от приблизительно 19 до приблизительно 23 нуклеотидов или длину от приблизительно 25 до приблизительно 30 нуклеотидов. Как правило, дцРНК является достаточно длинной, чтобы служить субстратом для фермента Dicer. Например, в данной области техники хорошо известно, что дцРНК длиной более приблизительно 21-23 нуклеотидов могут служить субстратами для Dicer. Как также будет ясно обычному специалисту в данной области техники, область РНК, выступающая мишенью для расщепления, чаще всего будет частью более крупной молекулы РНК, часто молекулы мРНК. В соответствующих случаях «часть» мРНК-мишени представляет собой непрерывную последовательность мРНК-мишени длиной, достаточной для того, чтобы быть субстратом для РНКи-направленного расщепления (т. е. расщепления по пути RISC).

Специалисту в данной области техники также будет ясно, что дуплексная область представляет собой первичную функциональную часть дцРНК, например, дуплексную область из от приблизительно 19 до приблизительно 30 пар оснований, например, приблизительно 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24,20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23 или 21-22 пар оснований. Таким образом, в одном из вариантов осуществления в той степени, в которой она подвергается процессингу в функциональный дуплекс из, например, 15-30 пар оснований, нацеленный на требуемую РНК для расщепления, молекула РНК или комплекс молекул РНК, имеющих дуплексную область, превышающую 30 пар оснований, представляет собой дцРНК. Таким образом, обычно специалисту в данной области будет ясно, что в одном из вариантов осуществления микроРНК представляет собой дцРНК. В другом варианте осуществления дцРНК не представляет собой встречающуюся в природе микроРНК. В другом варианте осуществления агент на основе иРНК, пригодный для целенаправленного воздействия на экспрессию гена AGT, не образуется в клетке-мишени путем расщепления более крупной дцРНК.

дцРНК, описанная в настоящем документе, может дополнительно включать один или более одноцепочечных нуклеотидных выступающих концов, например, из 1-4, 2-4, 1-3, 2-3, 1, 2, 3 или 4 нуклеотидов. дцРНК, имеющие по меньшей мере один нуклеотидный выступающий конец, обладают лучшими ингибирующими свойствами по сравнению с их аналогами с тупыми концами. Нуклеотидный выступающий конец может содержать или состоять из аналога нуклеотида/нуклеозида, в том числе дезоксинуклеотида/нуклеозида. Выступающий конец (концы) может находиться на смысловой цепи, антисмысловой цепи или любой их комбинации. Кроме того, нуклеотид(ы) выступающего конца может присутствовать на 5'-конце, 3'-конце или на обоих концах антисмысловой или смысловой цепи дцРНК.

дцРНК может быть синтезирована стандартными способами, известными из уровня техники. Соединения двухцепочечной РНКи согласно изобретению могут быть получены с помощью двухстадийной процедуры. Сначала по отдельности получают отдельные цепи

молекулы двухцепочечной РНК. Затем цепи-компоненты отжигают. Отдельные цепи соединения миРНК могут быть получены с помощью жидкофазного или твердофазного органического синтеза, или и того, и другого. Органический синтез обеспечивает преимущество, состоящее в возможности легкого получения олигонуклеотидных цепей, содержащих неприродные или модифицированные нуклеотиды. Аналогичным образом, одноцепочечные олигонуклеотиды согласно настоящему изобретению могут быть получены с помощью жидкофазного или твердофазного органического синтеза, или и того, и другого.

В одном аспекте дцРНК согласно изобретению включает по меньшей мере две нуклеотидные последовательности: смысловую последовательность и антисмысловую последовательность. Смысловая цепь выбрана из группы последовательностей, представленных в любой из таблиц 2-7, и соответствующая антисмысловая цепь смысловой цепи выбрана из группы последовательностей из любой из таблиц 2-7. В этом аспекте одна из этих двух последовательностей комплементарна другой из этих двух последовательностей, при этом одна из этих последовательностей по существу комплементарна последовательности мРНК, генерируемой при экспрессии гена AGT. Таким образом, в этом аспекте дцРНК будет включать два олигонуклеотида, где один олигонуклеотид описан как смысловая цепь в любой из таблиц 2-7, а второй олигонуклеотид описан как соответствующая антисмысловая цепь смысловой цепи в любой из таблиц 2-7.

В отдельных вариантах осуществления по существу комплементарные последовательности дцРНК содержатся в отдельных олигонуклеотидах. В других вариантах осуществления по существу комплементарные последовательности дцРНК содержатся в одном олигонуклеотиде.

Следует принимать во внимание, что, хотя последовательности в, например, таблице 2 не описаны как модифицированные или конъюгированные последовательности, РНК в составе иРНК согласно изобретению, например, дцРНК согласно изобретению, может содержать любую из последовательностей, представленных в любой из таблиц 2-7, которая является немодифицированной, неконъюгированной или модифицированной или конъюгированной иначе, чем описано в указанных таблицах. Другими словами, настоящее изобретение охватывает дцРНК из таблиц 2-7, которые являются немодифицированными, неконъюгированными, модифицированными или конъюгированными, как описано в настоящем документе.

Специалисту хорошо известно, что дцРНК, имеющие дуплексную структуру из от приблизительно 20 до 23 пар оснований, например, 21 пары оснований, были признаны особенно эффективными в индукции РНК-интерференции (Elbashir *et al.*, *EMBO* 2001, 20:6877-6888). Однако другие исследователи обнаружили, что более короткие или более длинные дуплексные структуры РНК также могут быть эффективными (Chu and Rana (2007) *RNA* 14:1714-1719; Kim *et al.* (2005) *Nat Biotech* 23:222-226). В вариантах осуществления, описанных выше, благодаря природе олигонуклеотидных последовательностей,

представленных в любой из таблиц 2-7. дцРНК, описанные в настоящем документе, могут включать по меньшей мере одну цепь длиной не менее 21 нуклеотида. Можно обоснованно ожидать, что более короткие дуплексы, имеющие любую из последовательностей в любой из таблиц 2-7 за вычетом лишь нескольких нуклеотидов на одном или обоих концах, могут аналогичным образом быть эффективны по сравнению с дцРНК, описанными выше. Следовательно, предполагается, что дцРНК, имеющие последовательность из по меньшей мере 19, 20 или более смежных нуклеотидов, полученных из любой из последовательностей из любой из таблиц 2-7, и отличающиеся по их способности ингибировать экспрессию гена AGT на не более чем приблизительно 5, 10, 15, 20, 25 или 30% ингибирования от дцРНК, содержащей полную последовательность, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Кроме того, в РНК, представленных в таблицах 2-7, идентифицирован сайт (сайты) в транскрипте AGT, который восприимчив к RISC-опосредуемому расщеплению. Таким образом, согласно настоящему изобретению дополнительно предусмотрены иРНК, которые нацелены на один из этих сайтов. В контексте настоящего документа иРНК считается нацеленной на определенный сайт РНК-транскрипта, если указанная иРНК способствует расщеплению транскрипта где-либо в этом конкретном сайте. Такая иРНК обычно будет включать по меньшей мере приблизительно 19 смежных нуклеотидов из любой из последовательностей, представленных в любой из таблиц 2-7, связанных с дополнительными нуклеотидными последовательностями, взятыми из области, смежной с выбранной последовательностью в гене AGT.

III. Модифицированные иРНК согласно изобретению

В отдельных вариантах осуществления РНК в составе иРНК согласно изобретению, например, дцРНК, является немодифицированной и не содержит, например, химических модификаций или конъюгаций, известных из уровня техники и описанных в настоящем документе. В других вариантах осуществления РНК в составе иРНК согласно изобретению, например, дцРНК, химически модифицирована для повышения стабильности или других полезных характеристик. В отдельных вариантах осуществления изобретения по существу все нуклеотиды иРНК согласно изобретению модифицированы. В других вариантах осуществления изобретения все нуклеотиды иРНК или по существу все нуклеотиды иРНК модифицированы, т. е. в цепи иРНК присутствует не более 5, 4, 3, 2 или 1 немодифицированного нуклеотида.

Нуклеиновые кислоты, представленные в изобретении, могут быть синтезированы или модифицированы способами, хорошо известными в данной области техники, такими как описанные в источнике «Текущих протоколах в химии нуклеиновых кислот», Beaucage, S.L. *et al.* (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, который настоящим включен в настоящий документ посредством ссылки. Модификации включают, например, концевые модификации, например, 5'-концевые модификации (фосфорилирование, конъюгацию, инвертированные связи) или 3'-концевые модификации (конъюгацию, нуклеотиды ДНК, инвертированные связи и т. д.); модификации оснований, например, замену

стабилизирующими основаниями, дестабилизирующими основаниями, или основаниями, которые спариваются с расширенным репертуаром партнеров, удаление оснований (нуклеотиды с удаленными азотистыми основаниями) или конъюгированные основания; модификации сахара (например, в 2'-положении или 4'-положении) или замену сахара; или модификации остова, включая модификацию или замену фосфодиэфирных связей. Конкретные примеры соединений иРНК, применимых в вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленным, РНК, содержащие модифицированные остовы или не содержащие природных межнуклеозидных связей. РНК, имеющие модифицированные остовы, включают, среди прочего, РНК, которые не содержат атом фосфора в остове. Для целей настоящего описания и как иногда упоминается в данной области техники, модифицированные РНК, которые не содержат атом фосфора в своем межнуклеозидном остове, также можно считать олигонуклеозидами. В некоторых вариантах осуществления модифицированная иРНК будет содержать атом фосфора в своем межнуклеозидном остове.

Модифицированные остовы РНК включают например, фосфоротиоаты, хиральные фосфоротиоаты, фосфородитиоаты, фосфотриэфиры, аминоалкилфосфотриэфиры, метил- и другие алкилфосфонаты, в том числе 3'-алкиленфосфонаты и хиральные фосфонаты, фосфинаты, фосфорамидаты, в том числе 3'-аминофосфорамидат и аминоалкилфосфорамидаты, тионофосфорамидаты, тионоалкилфосфонаты, тионоалкилфосфотриэфиры и боранофосфаты, имеющие нормальные 3'-5'-связи, их 2'-5'-связанные аналоги и имеющие инвертированную полярность, где смежные пары нуклеозидных звеньев связаны 3'-5' с 5'-3' или 2'-5' с 5'-2'. Также включены различные соли, смешанные соли и формы свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения агенты на основе дцРНК согласно изобретению находятся в форме свободной кислоты. В других вариантах осуществления изобретения агенты на основе дцРНК согласно изобретению находятся в солевой форме. В одном из вариантов осуществления агенты на основе дцРНК согласно изобретению находятся в форме натриевой соли. В отдельных вариантах осуществления, если агенты на основе дцРНК согласно изобретению находятся в форме натриевой соли, ионы натрия присутствуют в агенте в качестве противоионов по существу для всех фосфодиэфирных и/или фосфоротиотатных групп, присутствующих в агенте. Агенты, в которых по существу все фосфодиэфирные и/или фосфоротиоатные связи имеют противоион натрия, включают не более 5, 4, 3, 2 или 1 фосфодиэфирной и/или фосфоротиоатной связи без противоиона натрия. В некоторых вариантах осуществления, если агенты на основе дцРНК согласно изобретению находятся в форме натриевой соли, ионы натрия присутствуют в агенте в качестве противоионов для всех фосфодиэфирных и/или фосфоротиотатных групп, присутствующих в агенте.

Иллюстративные патенты США, в которых описано получение вышеуказанных фосфорсодержащих связей, включают, не ограничиваясь перечисленным, патенты США № 3687808, 4469863, 4476301, 5023243, 5177195, 5188897, 5264423, 5276019, 5278302, 5286717, 5321131, 5399676, 5405939, 5453496, 5455233, 5466677, 5476925, 5519126,

5536821, 5541316, 5550111, 5563253, 5571799, 5587361, 5625050, 6028188, 6124445, 6160109, 6169170, 6172209, 6 239265, 6277603, 6326199, 6346614, 6444423, 6531590, 6534639, 6608035, 6683167, 6858715, 6867294, 6878805, 7015315, 7041816, 7273933; 7321029 и патент США RE39464, содержание каждого из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Модифицированные остовы РНК, которые не содержат в себе атом фосфора, имеют остовы, которые образованы короткоцепочечными алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями, смешанными гетероатомными и алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями или одной или более короткоцепочечными гетероатомными или гетероциклическими межнуклеозидными связями. Они включают остовы с морфолиновыми связями (образованные частично из сахарной части нуклеозида); силоксановые остовы; сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые остовы; формацетильные и тиоформацетильные остовы; метиленформацетильные и тиоформацетильные остовы; алкенсодержащие остовы; сульфаматные остовы; метиленимино- и метиленгидразиновые остовы; сульфонатные и сульфонамидные остовы; амидные остовы и другие, содержащие смешанные N, O, S и CH_2-компоненты.

Иллюстративные патенты США, в которых описано получение вышеуказанных олигонуклеотидов, включают, не ограничиваясь перечисленным, патенты США № 5034506, 5166315, 5185444, 5214134, 5216141, 5235033, 564562, 5264564, 5405938, 5434257, 5466677, 5470967, 5489677, 5541307, 5561225, 5596086, 5602240, 5608046, 5610289, 5618704, 5623070, 5663312, 5633360, 5677437 и 5677439, содержание каждого из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Подходящие миметики РНК предусмотрены для применения в иРНК, предложенных в настоящем документе, в которых как сахар, так и межнуклеозидная связь, т. е. остов, нуклеотидных звеньев заменены новыми группами. Звенья оснований сохраняют для гибридизации с соответствующим соединением-мишенью нуклеиновой кислоты. Одно такое олигомерное соединение, в котором миметик РНК, который, как было показано, обладает превосходными свойствами гибридизации, называется пептидной нуклеиновой кислотой (PNA). В соединениях PNA сахарный остов РНК заменен амидсодержащим остовом, в частности, аминоэтилглициновым остовом. Азотистые основания сохраняются и непосредственно или опосредованно связываются с атомами азота азагрупп амидной части остова. Иллюстративные патенты США, в которых раскрыто получение соединений PNA, включают, не ограничиваясь перечисленным, патенты США № 5539082, 5714331 и 5719262, содержание каждого из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Дополнительные соединения PNA, подходящие для применения в иРНК согласно изобретению, описаны, например, в Nielsen *et al.*, *Science*, 1991, 254, 1497-1500.

Некоторые варианты осуществления, представленные в настоящем изобретении, включают РНК с фосфоротиоатными остовами и олигонуклеозиды с гетероатомными остовами, и, в частности, --CH_2--NH--CH_2-, --CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--[известный как

метиленовый (метилимино) или MMI-остов], --CH_2--O--$N(CH_3)$--CH_2--, --CH_2--$N(CH_3)$--$N(CH_3)$--CH_2-- и --$N(CH_3)$--CH_2--CH_2-- из вышеупомянутого патента США № 5489677, и амидные остовы из вышеупомянутого патента США № 5602240. В некоторых вариантах осуществления РНК, представленные в настоящем документе, имеют морфолиновые структуры остовов из вышеупомянутого патента США № 5034506. Нативный фосфодиэфирный остов может быть представлен как O-P(O)(OH)-OCH2-.

Модифицированные РНК также могут содержать один или более замещенных сахарных фрагментов. иРНК, например, дцРНК, представленные в настоящем документе, могут включать одно из следующего в 2'-положении: OH; F; O-, S- или N-алкил; O-, S- или N-алкенил; O-, S- или N-алкинил; или O-алкил-O-алкил, где алкил, алкенил и алкинил могут быть замещенными или незамещенными C_1-C_{10} алкилом или C_2-C_{10} алкенилом и алкинилом. Иллюстративные подходящие модификации включают $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$ и $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$, где n и m равны от 1 до приблизительно 10. В других вариантах осуществления дцРНК включают одно из следующего в 2'-положении: C_1-C_{10} низший алкил, замещенный низший алкил, алкиларил, арилалкил, O-алкиларил или O-арилалкил, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, гетероциклоалкил, гетероциклоалкиларил, аминоалкиламино, полиалкиламино, замещенный силил, группа, расщепляющая РНК, репортерная группа, интеркалятор, группа для улучшения фармакокинетических свойств иРНК или группа для улучшения фармакодинамических свойств иРНК, и другие заместители, характеризующиеся схожими свойствами. В некоторых вариантах осуществления модификация включает 2'-метоксиэтокси (2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$, также известный как 2'-O-(2-метоксиэтил) или 2'-MOE) (Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504), т. е. алкоксиалкоксигруппу. Другая иллюстративная модификация представляет собой 2'-диметиламинооксиэтокси, т. е. группу $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, также известную как 2'-DMAOE, как описано в примерах, приведенных ниже в настоящем документе, и 2'-диметиламиноэтоксиэтокси (также известную из уровня техники как 2'-O-диметиламиноэтоксиэтил или 2'-DMAEOE), т. е. 2'-O--CH_2--O--CH_2--$N(CH_3)_2$. Дополнительные иллюстративные модификации включают: 5'-Me-2'-F-нуклеотиды, 5'-Me-2'-OMe-нуклеотиды, 5'-Me-2'-дезоксинуклеотиды (как R-, так и S-изомеры в этих трех семействах); 2'-алкоксиалкил и 2'-NMA (N-метилацетамид).

Другие модификации включают 2'-метокси (2'-OCH_3), 2'-аминопропокси (2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$) и 2'-фтор (2'-F). Аналогичные модификации также могут быть осуществлены в других положениях РНК в составе иРНК, в частности, в 3'-положении сахара на 3'-концевом нуклеотиде или в 2'-5'-связанных дцРНК и 5'-положении 5'-концевого нуклеотида. иРНК также могут иметь миметики сахаров, такие как циклобутильные фрагменты, вместо пентофуранозильного сахара. Иллюстративные патенты США, в которых раскрыто получение таких модифицированных сахарных структур, включают, не ограничиваясь перечисленным, патенты США № 4981957, 5118800, 5319080, 5359044, 5393878, 5446137, 5466786, 5514785, 5519134, 5567811, 5576427, 5591722, 5597909,

5610300, 5627053, 5639873, 5646265, 5658873, 5670633 и 5700920, некоторые из которых имеют общих с настоящей заявкой патентообладателей. Содержание каждого из вышеуказанных документов настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

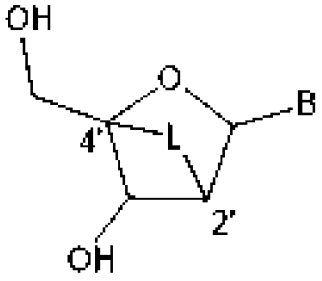
иРНК может также содержать модификации или замены азотистых оснований (часто называемых в данной области техники просто «основаниями»). В контексте настоящего документа «немодифицированные» или «природные» азотистые основания включают пуриновые основания аденин (A) и гуанин (G), и пиримидиновые основания тимин (T), цитозин (C) и урацил (U). Модифицированные азотистые основания включают другие синтетические и природные азотистые основания, такие как дезокситимидин (dT), 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метильное и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-пропильное и другие алкильные производные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин и 2-тиоцитозин, 5-галогенурацил и цитозин, 5-пропинилурацил и цитозин, 6-азоурацил, цитозин и тимин, 5-урацил (псевдоурацил), 4-тиоурацил, 8-галоген-, 8-амино-, 8-тиол-, 8-тиоалкил-, 8-гидроксил- и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-галоген-, в частности, 5-бром-, 5-трифторметил- и другие 5-замещенные урацилы и цитозины, 7-метилгуанин и 7-метиладенин, 8-азагуанин и 8-азааденин, 7-деазагуанин и 7-дазааденин и 3-деазагуанин и 3-деазааденин. Дополнительные азотистые основания включают азотистые основания, раскрытые в патенте США № 3687808, раскрытые в Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008; раскрытые в The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, стр. 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990, раскрытые в Englisch *et al.*, Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613, и раскрытые в Sanghvi, Y S., глава 15, dsRNA Research and Applications, стр. 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Некоторые из этих азотистых оснований особенно подходят для повышения аффинности связывания олигомерных соединений, представленных в настоящем изобретении. Они включают 5-замещенные пиримидины, 6-азапиримидины и N-2, N-6 и 0-6 замещенные пурины, в том числе 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил и 5-пропинилцитозин. Было показано, что замены 5-метилцитозином повышают стабильность дуплекса нуклеиновой кислоты на 0,6-1,2°C (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, стр. 276-278) и представляют собой иллюстративные замены оснований, в частности, при объединении с 2'-O-метоксиэтильными модификациями сахара.

Иллюстративные патенты США, в которых описано получение некоторых из вышеуказанных модифицированных азотистых оснований, а также других модифицированных азотистых оснований, включают, не ограничиваясь перечисленным, вышеупомянутые патенты США № 3687808, 4845205, 513030, 5134066, 5175273, 5367066, 5432272, 5457187, 5459255, 5484908, 5502177, 5525711, 5552540, 5587469, 5594121 5596091, 5614617, 5681941, 5750692, 6015886, 6147200, 6166197, 6222025, 6235887, 6380368,

6528640, 6639062, 6617438, 7045610, 7427672 и 7495088, содержание каждого из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления агент на основе РНКи согласно изобретению также может быть модифицирован таким образом, чтобы он включал один или более бициклических сахарных фрагментов. «Бициклический сахар» представляет собой фуранозильное кольцо, модифицированное кольцом, образованным мостиковым соединением двух атомов углерода, как смежных, так и несмежных. «Бициклический нуклеозид» («BNA») представляет собой нуклеозид, имеющий сахарный фрагмент, содержащий кольцо, образованное мостиковым соединением двух атомов углерода, как смежных, так и несмежных, сахарного кольца, с образованием тем самым бициклической кольцевой системы. В отдельных вариантах осуществления мостик соединяет 4′-углерод и 2′-углерод сахарного кольца, необязательно посредством 2’-ациклического атома кислорода. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления агент согласно изобретению может включать одну или более замкнутых нуклеиновых кислот (LNA). Замкнутая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеотид, имеющий модифицированный рибозный фрагмент, в котором рибозный фрагмент содержит дополнительный мостик, соединяющий 2'- и 4'-атомы углерода. Другими словами, LNA представляет собой нуклеотид, содержащий бициклический сахарный фрагмент, содержащий 4'-CH_2-O-2'-мостик. Эта структура эффективно «запирает» рибозу в 3'-эндоструктурной конформации. Было показано, что добавление замкнутых нуклеиновых кислот к миРНК повышает стабильность миРНК в сыворотке крови и снижает нецелевые эффекты (Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, OR. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193). Примеры бициклических нуклеозидов для применения в полинуклеотидах согласно изобретению включают, не ограничиваясь перечисленным, нуклеозиды, содержащие мостик между 4′- и 2′-атомами рибозильного кольца. В отдельных вариантах осуществления антисмысловые полинуклеотидные агенты согласно изобретению включают один или более бициклических нуклеозидов, содержащих 4′-2′-мостик.

Замкнутый нуклеозид может быть представлен структурой (стереохимия не показана),



где B представляет собой азотистое основание или модифицированное азотистое основание, и L представляет собой связывающую группу, которая соединяет 2’-углерод с 4’-углеродом рибозного кольца. Примеры таких бициклических нуклеозидов с 4′-2′-мостиками включают, не ограничиваясь перечисленным, 4′-(CH_2)-O-2′ (LNA); 4′-(CH_2)-S-

2′; 4′-$(CH_2)_2$-O-2′ (ENA); 4′-$CH(CH_3)$-O-2′ (также называемый «конформационно ограниченным этилом» или «cEt») и 4′-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2′ (и его аналоги; см., например, патент США № 7399845); 4′-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2′ (и его аналоги; см., например, патент США № 8278283); 4′-CH_2-$N(OCH_3)$-2′ (и его аналоги; см., например, патент США № 8278425); 4′-CH_2-O-$N(CH_3)$-2′ (см., например, публикацию заявки на патент США № 2004/0171570); 4′-CH_2-N(R)-O-2′, где R представляет собой H, C1-C12 алкил или защитную группу для азота (см., например, патент США № 7427672); 4′-CH_2-$C(H)(CH_3)$-2′ (см., например, Chattopadhyaya *et al., J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134); и 4′-CH_2-$C(=CH_2)$-2′ (и его аналоги; см., например, патент США № 8278426). Содержание каждого из вышеуказанных документов настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Дополнительные иллюстративные патенты США и публикации заявок на патенты США, в которых раскрыто получение нуклеотидов замкнутых нуклеиновых кислот, включают, не ограничиваясь перечисленным, следующие: патенты США № 6268490, 6525191, 6670461, 6770748, 6794499, 6998484, 7053207, 7034133,7084125, 7399845, 7427672, 7569686, 7741457, 8022193, 8030467, 8278425, 8278426, 8278283, US 2008/0039618 и US 2009/0012281, содержание каждого из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Любой из вышеупомянутых бициклических нуклеозидов может быть получен в одной или более стереохимических конфигурациях сахара, включая, например, α-L-рибофуранозу и β-D-рибофуранозу (см. WO 99/14226).

РНК в составе иРНК также может быть модифицирована таким образом, чтобы она включала один или более конформационно ограниченных этилом нуклеотидов. В контексте настоящего документа термин «конформационно ограниченный этилом нуклеотид» или «cEt» представляет собой замкнутую нуклеиновую кислоту, содержащую бициклический сахарный фрагмент, содержащий 4'-$CH(CH_3)$-O-2'-мостик (т. е. L в предыдущей структуре). В одном из вариантов осуществления конформационно ограниченный этилом нуклеотид находится в S-конформации, называемой в настоящем документе «S-cEt».

иРНК согласно изобретению может также включать один или более «конформационно ограниченных нуклеотидов» («CRN»). CRN представляют собой аналоги нуклеотидов с линкером, соединяющим атомы углерода C2’ и C4’ рибозы или атомы углерода C3 и -C5’ рибозы. CRN запирает рибозное кольцо в стабильной конформации и повышает аффинность гибридизации с мРНК. Линкер имеет достаточную длину для размещения кислорода в оптимальном положении для стабильности и аффинности, что приводит к меньшему отклонению от плоскости рибозного кольца.

Иллюстративные публикации, в которых описано получение некоторых из вышеуказанных CRN, включают, не ограничиваясь перечисленным, публикация заявки на патент США № 2013/0190383 и публикация заявки PCT WO 2013/036868, содержание каждой из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления иРНК согласно изобретению содержит один или более мономеров, которые представляют собой нуклеотиды UNA (незамкнутая нуклеиновая кислота). UNA представляет собой незамкнутую ациклическую нуклеиновую кислоту, где любая из связей сахара была удалена с образованием незамкнутого остатка «сахара». В одном примере UNA также охватывает мономер с удаленными связями между C1'-C4' (т. е. ковалентной углерод-кислород-углеродной связью между атомами углерода C1' и C4'). В другом примере C2'-C3'-связь (т. е. ковалентная углерод-углеродная связь между атомами углерода C2' и C3') сахара была удалена (см. *Nuc. Acids Symp. Series,* 52, 133-134 (2008) и Fluiter *et al.*, *Mol. Biosyst.,* 2009, 10, 1039, настоящим включенные посредством ссылки).

Иллюстративные публикации США, в которых раскрыто получение UNA, включают, не ограничиваясь перечисленным, патент США № 8314227 и публикации заявок на патент США № 2013/0096289, 2013/0011922 и 2011/0313020, содержание каждой из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Потенциально стабилизирующие модификации концов молекул РНК могут включать N-(ацетиламинокапроил)-4-гидроксипролинол (Hyp-C6-NHAc), N-(капроил-4-гидроксипролинол (Hyp-C6), N-(ацетил-4-гидроксипролинол (Hyp-NHAc), тимидин-2'-O-дезокситимидин (простой эфир), N-(аминокапроил)-4-гидроксипролинол (Hyp-C6-амино), 2-докозаноилуридин-3'-фосфат, инвертированный 2'-дезокси-модифицированный рибонуклеотид, такой как инвертированный dT (idT), инвертированный dA (idA) и инвертированный 2'-дезоксирибонуклеотид (iAb) с удаленным азотистым основанием, и другие. Эта модификация раскрыта в WO 2011/005861.

В одном примере 3'- или 5'-конец олигонуклеотида связан с инвертированным 2'-дезокси-модифицированным рибонуклеотидом, таким как инвертированный dT (idT), инвертированный dA (idA) или инвертированный 2'-дезоксирибонуклеотид (iAb). В одном конкретном примере инвертированный 2'-дезокси-модифицированный рибонуклеотид связан с 3'-концом олигонуклеотида, таким как 3'-конец смысловой цепи, описанной в настоящем документе, где связывание осуществляется посредством 3'-3' фосфодиэфирной связи или 3'-3'-фосфоротиоатной связи.

В другом примере 3'-конец смысловой цепи связан посредством 3'-3'-фосфоротиоатной связи с инвертированным рибонуклеотидом (iAb) с удаленным азотистым основанием. В другом примере 3'-конец смысловой цепи связан посредством 3'-3'-фосфоротиоатной связи с инвертированным dA (idA).

В одном конкретном примере инвертированный 2'-дезокси-модифицированный рибонуклеотид связан с 3'-концом олигонуклеотида, таким как 3'-конец смысловой цепи, описанной в настоящем документе, где связывание осуществляется посредством 3'-3' фосфодиэфирной связи или 3'-3'-фосфоротиоатной связи.

В другом примере 3'-концевые нуклеотиды смысловой цепи представляют собой инвертированный dA (idA) и связаны с предыдущим нуклеотидом посредством 3'-3'-связи

(например, 3’-3’-фосфоротиоатной связи).

Другие модификации нуклеотидов иРНК согласно изобретению включают 5’-фосфат или миметик 5’-фосфата, например, 5’-концевой фосфат или миметик фосфата на антисмысловой цепи иРНК. Подходящие миметики фосфата раскрыты, например, в публикации заявки на патент США № 2012/0157511, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

А. Модифицированные иРНК, содержащие мотивы согласно изобретению

В отдельных аспектах изобретения агенты на основе двухцепочечной РНК согласно изобретению включают агенты с химическими модификациями, раскрытыми, например, в заявке PCT № PCT/US2021/057016 под названием «Модифицированные двухцепочечные олигонуклеотиды», поданной 28 октября 2021 г. (номер дела патентного поверенного ALN-384WO), содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

В отдельных аспектах изобретения агенты на основе двухцепочечной РНК согласно изобретению включают агенты с химическими модификациями, раскрытыми, например, в WO2013/075035, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Как показано в настоящем документе и в WO2013/075035, один или более мотивов из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах могут быть введены в смысловую цепь или антисмысловую цепь агента на основе дцРНКи, в частности, в сайте расщепления или вблизи него. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь и антисмысловая цепь агента на основе дцРНКи в ином случае могут быть полностью модифицированы. Введение этих мотивов прерывает характер модификации смысловой или антисмысловой цепи, если он присутствует. Агент на основе дцРНКи может быть необязательно конъюгирован с лигандом, представляющим собой производное GalNAc, например, на смысловой цепи.

Более конкретно, когда смысловая цепь и антисмысловая цепь агента на основе двухцепочечной РНК полностью модифицированы таким образом, чтобы они имели один или более мотивов из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах в сайте расщепления по меньшей мере одной цепи агента на основе дцРНКи или вблизи него, наблюдалась активность сайленсинга генов агента на основе дцРНКи.

Соответственно, согласно изобретению предложены агенты на основе двухцепочечной РНК, способные ингибировать экспрессию гена-мишени (т. е. гена AGT) *in vivo*. Агент на основе РНКи содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь. Каждая цепь агента на основе РНКи может иметь длину, например, 17-30 нуклеотидов, длину 25-30 нуклеотидов, длину 27-30 нуклеотидов, длину 19-25 нуклеотидов, длину 19-23 нуклеотида, длину 19-21 нуклеотид, длину 21-25 нуклеотидов или длину 21-23 нуклеотида.

Смысловая цепь и антисмысловая цепь обычно образуют дуплексную двухцепочечную РНК («дцРНК»), также называемую в настоящем документе «агентом на основе дцРНКи». Дуплексная область агента на основе дцРНКи может иметь длину, например, 27-30 пар нуклеотидов, длину 19-25 пар нуклеотидов, длину 19-23 пары

нуклеотидов, длину 19-21 пару нуклеотидов, длину 21-25 пар нуклеотидов или длину 21-23 пары нуклеотидов. В другом примере длина дуплексной области выбрана из 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 и 27 нуклеотидов.

В отдельных вариантах осуществления агент на основе дцРНКи может содержать одну или более областей выступающих концов или кэп-групп на 3'-конце, 5'-конце или на обоих концах одной или обеих цепей. Выступающий конец может иметь длину 1-6 нуклеотидов, например, длину 2-6 нуклеотидов, длину 1-5 нуклеотидов, длину 2-5 нуклеотидов, длину 1-4 нуклеотида, длину 2-4 нуклеотида, длину 1-3 нуклеотида, длину 2-3 нуклеотида или длину 1-2 нуклеотида. В отдельных вариантах осуществления области выступающих концов могут включать области удлиненных выступающих концов, как описано выше. Выступающие концы могут быть результатом того, что одна цепь длиннее другой, или результатом того, что две цепи одинаковой длины расположены со смещением друг относительно друга. Выступающий конец может образовывать ошибку спаривания с мРНК-мишенью, или он может быть комплементарным последовательностям генов, выступающим в качестве мишеней, или может представлять собой другую последовательность. Первая и вторая цепи также могут быть соединены, например, с помощью дополнительных оснований с образованием шпилечного элемента или с помощью других линкеров, отличных от оснований.

В отдельных вариантах осуществления каждый нуклеотид в области выступающего конца агента на основе дцРНКи может независимо представлять собой модифицированный или немодифицированный нуклеотид, включая, не ограничиваясь перечисленным, с модифицированным 2'-сахаром, например, 2'-F, 2'-O-метил, тимидин (T), 2′-O-метоксиэтил-5-метилуридин (Teo), 2′-O-метоксиэтиладенозин (Aeo), 2′-O-метоксиэтил-5-метилцитидин (m5Ceo) и любые их комбинации.

Например, TT может представлять собой последовательность выступающего конца для любого конца на любой цепи. Выступающий конец может образовывать ошибку спаривания с мРНК-мишенью, или он может быть комплементарным последовательностям генов, выступающим в качестве мишеней, или может представлять собой другую последовательность.

5'- или 3'-выступающие концы на смысловой цепи, антисмысловой цепи или обеих цепях агента на основе дцРНКи могут быть фосфорилированы. В некоторых вариантах осуществления область (области) выступающего конца содержит два нуклеотида, имеющих фосфоротиоат между этими двумя нуклеотидами, где два нуклеотида могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления выступающий конец присутствует на 3'-конце смысловой цепи, антисмысловой цепи или обеих цепей. В некоторых вариантах осуществления этот 3'-выступающий конец присутствует в антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления этот 3'-выступающий конец присутствует в смысловой цепи.

Агент на основе дцРНКи может содержать только один выступающий конец, который может усиливать интерференционную активность РНКи, не влияя на ее общую

стабильность. Например, одноцепочечный выступающий конец может быть расположен на 3'-конце смысловой цепи или, в качестве альтернативы, на 3'-конце антисмысловой цепи. РНКи также могут иметь тупой конец, расположенный на 5'-конце антисмысловой цепи (т. е. 3'-конце смысловой цепи), или наоборот. Как правило, антисмысловая цепь агента на основе дцРНКи имеет нуклеотидный выступающий конец на 3'-конце, и 5'-конец является тупым. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, полагают, что асимметричный тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи и 3'-концевой выступающий конец антисмысловой цепи способствуют загрузке направляющей цепи в процесс RISC.

В отдельных вариантах осуществления агент на основе дцРНКи имеет два тупых конца длиной 19 нуклеотидов, где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций в трех последовательных нуклеотидах в положениях 7, 8, 9 с 5'-конца. Антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-O-метильных модификаций в трех последовательных нуклеотидах в положениях 11, 12 и 13 с 5'-конца.

В других вариантах осуществления агент на основе дцРНКи имеет два тупых конца длиной 20 нуклеотидов, где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций в трех последовательных нуклеотидах в положениях 8, 9 и 10 с 5'-конца. Антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-O-метильных модификаций в трех последовательных нуклеотидах в положениях 11, 12 и 13 с 5'-конца.

В других вариантах осуществления агент на основе дцРНКи имеет два тупых конца длиной 21 нуклеотид, где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций в трех последовательных нуклеотидах в положениях 9, 10 и 11 с 5'-конца. Антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-O-метильных модификаций в трех последовательных нуклеотидах в положениях 11, 12 и 13 с 5'-конца.

В отдельных вариантах осуществления агент на основе дцРНКи содержит смысловую цепь из 21 нуклеотида и антисмысловую цепь из 23 нуклеотидов, где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций в трех последовательных нуклеотидах в положениях 9, 10 и 11 с 5'-конца; антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-O-метильных модификаций в трех последовательных нуклеотидах в положениях 11, 12 и 13 с 5'-конца, где один конец агента на основе РНКи является тупым, тогда как другой конец содержит 2-нуклеотидный выступающий конец. В одном из вариантов осуществления 2-нуклеотидный выступающий конец находится на 3'-конце антисмысловой цепи.

Если 2-нуклеотидный выступающий конец находится на 3'-конце антисмысловой цепи, между тремя концевыми нуклеотидами могут присутствовать по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи, где два из трех нуклеотидов представляют собой нуклеотиды выступающего конца, а третий нуклеотид представляет собой спаренный нуклеотид рядом с нуклеотидом выступающего конца. В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи дополнительно имеет две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между тремя концевыми нуклеотидами как на 5'-конце смысловой цепи, так и на 5'-конце антисмысловой цепи. В отдельных вариантах осуществления

каждый нуклеотид в смысловой цепи и антисмысловой цепи агента на основе дцРНКи, включая нуклеотиды, которые являются частью мотивов, представляет собой модифицированные нуклеотиды. В отдельных вариантах осуществления каждый остаток независимо модифицирован посредством 2'-О-метила или 3'-фтора, например, в виде чередующегося мотива. Необязательно агент на основе дцРНКи дополнительно содержит лиганд (такой как $GalNAc_3$).

В отдельных вариантах осуществления агент на основе дцРНКи содержит смысловую и антисмысловую цепь, где смысловая цепь имеет длину 25-30 нуклеотидных остатков, где, начиная с 5'-концевого нуклеотида (положение 1), положения 1-23 первой цепи содержат по меньшей мере 8 рибонуклеотидов; антисмысловая цепь имеет длину 36-66 нуклеотидных остатков, и, начиная с 3'-концевого нуклеотида, содержит по меньшей мере 8 рибонуклеотидов в положениях, спаренных с положениями 1-23 смысловой цепи, с образованием дуплекса; где по меньшей мере 3'-концевой нуклеотид антисмысловой цепи не спарен со смысловой цепью, и не более 6 последовательных 3'-концевых нуклеотидов не спарены со смысловой цепью, тем самым образуя 3'-одноцепочечный выступающий конец из 1-6 нуклеотидов; где 5'-конец антисмысловой цепи содержит 10-30 последовательных нуклеотидов, которые не спарены со смысловой цепью, тем самым образуя 10-30-нуклеотидный одноцепочечный 5'-выступающий конец; где по меньшей мере 5'-концевые и 3'-концевые нуклеотиды спарены с нуклеотидами антисмысловой цепи, когда смысловая и антисмысловая цепи выровнены для максимальной комплементарности, тем самым образуя по существу дуплексную область между смысловой и антисмысловой цепями; и антисмысловая цепь является достаточно комплементарной РНК-мишени по меньшей мере по 19 рибонуклеотидам антисмысловой цепи для снижения экспрессии гена-мишени при введении двухцепочечной нуклеиновой кислоты в клетку млекопитающего; и где смысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций на трех последовательных нуклеотидах, где по меньшей мере один из мотивов присутствует в сайте расщепления или вблизи него. Антисмысловая цепь содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-О-метильных модификаций в трех последовательных нуклеотидах в сайте расщепления или вблизи него.

В отдельных вариантах осуществления агент на основе дцРНКи содержит смысловую и антисмысловую цепи, где агент на основе дцРНКи содержит первую цепь, имеющую длину, которая составляет по меньшей мере 25 и не более 29 нуклеотидов, и вторую цепь, имеющую длину, которая составляет не более 30 нуклеотидов, с по меньшей мере одним мотивом из трех 2'-О-метильных модификаций в трех последовательных нуклеотидах в положении 11, 12, 13 с 5'-конца; при этом 3'-конец первой цепи и 5'-конец второй цепи образуют тупой конец, а вторая цепь на 1-4 нуклеотида длиннее на своем 3'-конце, чем первая цепь, где дуплексная область имеет длину по меньшей мере 25 нуклеотидов, и вторая цепь является достаточно комплементарной мРНК-мишени по меньшей мере по 19 нуклеотидам второй цепи для снижения экспрессии гена-мишени при введении агента на основе РНКи в клетку млекопитающего, и при этом расщепление Dicer

агента на основе дцРНКи приводит к получению миРНК, содержащей 3’-конец второй цепи, тем самым снижая экспрессию гена-мишени у млекопитающего. Необязательно агент на основе дцРНКи дополнительно содержит лиганд.

В отдельных вариантах осуществления смысловая цепь агента на основе дцРНКи содержит по меньшей мере один мотив из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах, где один из мотивов присутствует в сайте расщепления в смысловой цепи.

В отдельных вариантах осуществления антисмысловая цепь агента на основе дцРНКи может также содержать по меньшей мере один мотив из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах, где один из мотивов присутствует в сайте расщепления в антисмысловой цепи или вблизи него.

Для агента на основе дцРНКи, имеющего дуплексную область длиной 19-23 нуклеотида, сайт расщепления антисмысловой цепи обычно находится приблизительно в положениях 10, 11 и 12 с 5’-конца. Таким образом, мотивы из трех идентичных модификаций могут присутствовать в положениях 9, 10, 11; положениях 10, 11, 12; положениях 11, 12, 13; положениях 12, 13, 14; или положениях 13, 14, 15 антисмысловой цепи, причем отсчет начинается с первого нуклеотида с 5’-конца антисмысловой цепи, или отсчет начинается с первого спаренного нуклеотида в дуплексной области с 5’-конца антисмысловой цепи. Сайт расщепления в антисмысловой цепи может также изменяться в зависимости от длины дуплексной области агента на основе дцРНКи с 5’-конца.

Смысловая цепь агента на основе дцРНКи может содержать по меньшей мере один мотив из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах в сайте расщепления цепи; и антисмысловая цепь может иметь по меньшей мере один мотив из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах в сайте расщепления цепи или вблизи него. Когда смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплекс дцРНК, смысловая цепь и антисмысловая цепь могут быть выровнены таким образом, что один мотив из трех нуклеотидов на смысловой цепи и один мотив из трех нуклеотидов на антисмысловой цепи имеют перекрытие в по меньшей мере один нуклеотид, т. е. по меньшей мере один из трех нуклеотидов мотива в смысловой цепи образует пару оснований с по меньшей мере одним из трех нуклеотидов мотива в антисмысловой цепи. В качестве альтернативы, по меньшей мере два нуклеотида могут перекрываться, или все три нуклеотида могут перекрываться.

В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь агента на основе дцРНКи может содержать более одного мотива из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах. Первый мотив может присутствовать в сайте расщепления цепи или вблизи него, а другие мотивы могут представлять собой фланкирующую модификацию. Термин «фланкирующая модификация» в настоящем документе относится к мотиву, присутствующему в другой части цепи, которая отделена от мотива в сайте расщепления той же цепи или вблизи него. Фланкирующая модификация либо является смежной с первым мотивом, либо отделена по меньшей мере одним или более

нуклеотидами. Если мотивы непосредственно примыкают друг к другу, то химические составы мотивов отличаются друг от друга, и если мотивы разделены одним или более нуклеотидами, то химические составы могут быть одинаковыми или разными. Могут присутствовать две или более фланкирующих модификаций. Например, при наличии двух фланкирующих модификаций каждая фланкирующая модификация может присутствовать на одном конце относительно первого мотива, который находится в сайте расщепления или вблизи него, или с обеих сторон от основного мотива.

Как и смысловая цепь, антисмысловая цепь агента на основе дцРНКи может содержать более одного мотива из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах, при этом по меньшей мере один из мотивов присутствует в сайте расщепления цепи или вблизи него. Эта антисмысловая цепь может также содержать одну или более фланкирующих модификаций при выравнивании, аналогичных фланкирующим модификациям, которые могут присутствовать на смысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления фланкирующая модификация на смысловой цепи или антисмысловой цепи агента на основе дцРНКи, как правило, не включает первые один или два концевых нуклеотида на 3’-конце, 5’-конце или на обоих концах цепи.

В других вариантах осуществления фланкирующая модификация на смысловой цепи или антисмысловой цепи агента на основе дцРНКи, как правило, не включает первые один или два спаренных нуклеотида в дуплексной области на 3’-конце, 5’-конце или на обоих концах цепи.

Если каждая из смысловой цепи и антисмысловой цепи агента на основе дцРНКи содержит по меньшей мере одну фланкирующую модификацию, фланкирующие модификации могут попадать на один и тот же конец дуплексной области и перекрываться на один, два или три нуклеотида.

Если каждая из смысловой цепи и антисмысловой цепи агента на основе дцРНКи содержит по меньшей мере две фланкирующие модификации, смысловая цепь и антисмысловая цепь могут быть выровнены таким образом, что две модификации, каждая из одной цепи, попадают на один конец дуплексной области, с перекрытием в один, два, или три нуклеотида; две модификации, каждая из одной цепи, попадают на другой конец дуплексной области, с перекрытием в один, два или три нуклеотида; две модификации одной цепи попадают с каждой стороны от основного мотива, с перекрытием в один, два или три нуклеотида в дуплексной области.

В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеотид в смысловой цепи и антисмысловой цепи агента на основе дцРНКи, включая нуклеотиды, которые являются частью мотивов, может быть модифицирован. Каждый нуклеотид может быть модифицирован посредством одной и той же или разных модификаций, которая может включать одно или более изменений одного или обоих из несвязывающих фосфатных атомов кислорода или одного или более из связывающих фосфатных атомов кислорода; изменение компонента рибозного сахара, например, 2‘-гидроксила в рибозном сахаре; полную замену фосфатного фрагмента «дефосфо» линкерами; модификацию или замену

встречающегося в природе основания; и замену или модификацию рибозофосфатного остова.

Поскольку нуклеиновые кислоты представляют собой полимеры из субъединиц, многие из модификаций присутствуют в положении, которое повторяется в нуклеиновой кислоте, например, модификации основания или фосфатного фрагмента, или несвязывающего О фосфатного фрагмента. В некоторых случаях модификация будет присутствовать во всех рассматриваемых положениях в нуклеиновой кислоте, но во многих случаях этого не происходит. Например, модификация может присутствовать только в 3'- или 5'-концевом положении, может присутствовать только в концевой области, например, в положении на концевом нуклеотиде или в последних 2, 3, 4, 5 или 10 нуклеотидах цепи. Модификация может присутствовать в двухцепочечной области, одноцепочечной области или в обеих из них. Модификация может присутствовать только в двухцепочечной области РНК или может присутствовать только в одноцепочечной области РНК. Например, фосфоротиоатная модификация в положении несвязывающего О может присутствовать на одном или обоих концах, может присутствовать только в концевой области, например, в положении на концевом нуклеотиде или в последних 2, 3, 4, 5 или 10 нуклеотидах цепи, или может присутствовать в двухцепочечной и одноцепочечной областях, в частности, на концах. 5'-конец или концы могут быть фосфорилированы

Может быть возможно, например, чтобы повысить стабильность, включить определенные основания в выступающие концы, или включить модифицированные нуклеотиды или имитаторы нуклеотидов, в выступающие концы одной цепи, например, в 5'- или 3'-выступающий конец, или в оба из них. Например, может быть желательным включение пуриновых нуклеотидов в выступающие концы. В некоторых вариантах осуществления все или некоторые из оснований в 3'- или 5'-выступающем конце могут быть модифицированы, например, посредством модификации, описанной в настоящем документе. Модификации могут включать, например, использование модификаций в 2'-положении рибозного сахара с модификациями, известными из уровня техники, например, использование дезоксирибонуклеотидов, 2'-дезокси-2'-фтор- (2'-F-) или 2'-О-метил-модифицированных вместо рибозного сахара азотистого основания, и модификации в фосфатной группе, например, фосфоротиоатные модификации. Выступающие концы не обязательно должны быть гомологичными последовательности-мишени.

В некоторых вариантах осуществления каждый остаток смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо модифицирован посредством LNA, CRN, cET, UNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтила, 2'-О-метила, 2'-О-аллила, 2'-С-аллила, 2'-дезокси, 2'-гидроксила или 2'-фтора. Цепи могут содержать более одной модификации. В одном из вариантов осуществления каждый остаток смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо модифицирован 2'-О-метилом или 2'-фтором.

На смысловой цепи и антисмысловой цепи, как правило, присутствуют по меньшей мере две разные модификации. Эти две модификации могут представлять собой 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации, или другие.

В отдельных вариантах осуществления N_a или N_b содержат модификации чередующегося характера. В контексте настоящего документа термин «чередующийся мотив» относится к мотиву, имеющему одну или более модификаций, при этом каждая модификация присутствует на чередующихся нуклеотидах одной цепи. Чередующийся нуклеотид может относиться к каждому второму нуклеотиду или одному на каждые три нуклеотида, или аналогичному характеру. Например, если каждый из A, B и C представляет один тип модификации нуклеотида, чередующийся мотив может представлять собой «ABABABABABAB…», «AABBAABBAABB…», «AABAABAABAAB…», «AAABAAABAAAB…», «AAABBBAAABBB…» или «ABCABCABCABC…» и т. д.

Тип модификаций, содержащихся в чередующемся мотиве, может быть одинаковым или разным. Например, если каждый из A, B, C, D представляет один тип модификации нуклеотида, чередующийся характер, т. е. модификации каждого второго нуклеотида, может быть одинаковым, но каждая из смысловой цепи или антисмысловой цепи может быть выбрана из нескольких возможных модификаций в пределах чередующегося мотива, таких как «ABABAB…», «ACACAC…», «BDBDBD…» или «CDCDCD…» и т. д.

В некоторых вариантах осуществления агент на основе дцРНКи согласно изобретению содержит характер модификаций для чередующего мотива на смысловой цепи, смещенный относительно характера модификаций для чередующего мотива на антисмысловой цепи. Смещение может быть таким, что модифицированная группа нуклеотидов смысловой цепи соответствует отличающимся образом модифицированной группе нуклеотидов антисмысловой цепи, и наоборот. Например, когда смысловая цепь спарена с антисмысловой цепью в дуплексе дцРНК, чередующийся мотив в смысловой цепи может начинаться с «ABABAB» в направлении от 5’- к 3’-концу цепи, а чередующийся мотив в антисмысловой цепи может начинаться с «BABABA» в направлении от 5’- к 3’-концу цепи в пределах дуплексной области. В качестве другого примера, чередующийся мотив в смысловой цепи может начинаться с «AABBAABB» в направлении от 5’- к 3’-концу цепи, а чередующийся мотив в антисмысловой цепи может начинаться с «BBAABBAA» в направлении от 5’- к 3’-концу цепи в пределах дуплексной области, так что происходит полное или частичное смещение характера модификации между смысловой цепью и антисмысловой цепью.

В одном конкретном примере чередующийся мотив в смысловой цепи представляет собой «ABABAB» в направлении от 5’- к 3’-концу цепи, где каждый A представляет собой немодифицированный рибонуклеотид, и каждый B представляет собой 2’-O-метил-модифицированный нуклеотид.

В одном конкретном примере чередующийся мотив в смысловой цепи представляет собой «ABABAB» в направлении от 5’- к 3’-концу цепи, где каждый A представляет собой 2’-дезокси-2’-фтор-модифицированный нуклеотид, и каждый B представляет собой 2’-O-метил-модифицированный нуклеотид.

В другом конкретном примере чередующийся мотив в антисмысловой цепи представляет собой «BABABA» в направлении от 3’- к 5’-концу цепи, где каждый A

представляет собой 2’-дезокси-2’-фтор-модифицированный нуклеотид, и каждый B представляет собой 2’-O-метил-модифицированный нуклеотид.

В одном конкретном примере чередующийся мотив в смысловой цепи представляет собой «ABABAB» в направлении от 5’- к 3’-концу цепи, и чередующийся мотив в антисмысловой цепи представляет собой «BABABA» в направлении от 3’- к 5’-концу цепи, где каждый A представляет собой немодифицированный рибонуклеотид, и каждый B представляет собой 2’-O-метил-модифицированный нуклеотид.

В одном конкретном примере чередующийся мотив в смысловой цепи представляет собой «ABABAB» в направлении от 5’- к 3’-концу цепи, и чередующийся мотив в антисмысловой цепи представляет собой «BABABA» в направлении от 3’- к 5’-концу цепи, где каждый A представляет собой 2’-дезокси-2’-фтор-модифицированный нуклеотид, и каждый B представляет собой 2’-O-метил-модифицированный нуклеотид.

В некоторых вариантах осуществления агент на основе дцРНКи содержит характер чередующегося мотива 2'-O-метильной модификации и 2'-F-модификации на смысловой цепи, изначально имеющий смещение относительно характера чередующегося мотива 2'-O-метильной модификации и 2'-F-модификации на антисмысловой цепи, т. е. 2'-O-метил-модифицированный нуклеотид на смысловой цепи спаривается с 2'-F-модифицированным нуклеотидом на антисмысловой цепи, и наоборот. Положение 1 смысловой цепи может начинаться с 2'-F-модификации, а положение 1 антисмысловой цепи может начинаться с 2'-O-метильной модификации.

Введение одного или более мотивов из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах в смысловую цепь или антисмысловую цепь прерывает первоначальный характер модификаций, присутствующий в смысловой цепи или антисмысловой цепи. Такое прерывание характера модификаций смысловой или антисмысловой цепи путем введения одного или более мотивов из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах в смысловую или антисмысловую цепь может повысить активность сайленсинга генов в отношении гена-мишени.

В некоторых вариантах осуществления, если мотив из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах введен в любую из цепей, модификация нуклеотида рядом с мотивом является другой модификацией, отличной от модификации мотива. Например, часть последовательности, содержащая мотив, представляет собой «…N_aYYYN_b…», где «Y» представляет собой модификацию мотива из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах, и «N_a» и «N_b» представляют собой модификацию нуклеотида рядом с мотивом «YYY», которая отличается от модификации Y, и где N_a и N_b могут представлять собой одинаковые или разные модификации. В качестве альтернативы, N_a или N_b могут присутствовать или отсутствовать, если присутствует фланкирующая модификация.

иРНК может дополнительно содержать по меньшей мере одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь. Фосфоротиоатная или метилфосфонатная модификация межнуклеотидной связи может присутствовать на любом

нуклеотиде смысловой цепи, антисмысловой цепи или в обеих цепях, в любом положении цепи. Например, модификация межнуклеотидной связи может присутствовать при каждом нуклеотиде на смысловой цепи или антисмысловой цепи; каждая модификация межнуклеотидной связи может присутствовать чередующимся образом на смысловой цепи или антисмысловой цепи; или смысловая цепь или антисмысловая цепь обе могут содержать модификации межнуклеотидной связи чередующимся образом. Чередующийся характер модификации межнуклеотидной связи на смысловой цепи может быть таким же или отличным от антисмысловой цепи, и чередующийся характер модификации межнуклеотидной связи на смысловой цепи может иметь смещение относительно чередующегося характера модификации межнуклеотидной связи на антисмысловой цепи. В одном из вариантов осуществления агент на основе двухцепочечной РНКи содержит 6-8 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь содержит две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце и две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 3'-конце, и смысловая цепь содержит по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи либо на 5'-конце, либо на 3'-конце.

В некоторых вариантах осуществления агент на основе дцРНКи содержит фосфоротиоатную или метилфосфонатную модификацию межнуклеотидной связи в области выступающего конца. Например, область выступающего конца может содержать два нуклеотида, имеющих фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь между этими двумя нуклеотидами. Также могут быть осуществлены модификации межнуклеотидных связей для связывания нуклеотидов выступающего конца с концевыми спаренными нуклеотидами в дуплексной области. Например, по меньшей мере 2, 3, 4 или все нуклеотиды выступающего конца могут быть связаны посредством фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи, и необязательно могут присутствовать дополнительные фосфоротиоатные или метилфосфонатные межнуклеотидные связи, связывающие нуклеотид выступающего конца со спаренным нуклеотидом, который находится рядом с нуклеотидом выступающего конца. Например, могут присутствовать по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между тремя концевыми нуклеотидами, где два из трех нуклеотидов представляют собой нуклеотиды выступающего конца, а третий представляет собой спаренный нуклеотид рядом с нуклеотидом выступающего конца. Эти три концевых нуклеотида могут находиться на 3'-конце антисмысловой цепи, 3'-конце смысловой цепи, 5'-конце антисмысловой цепи или 5'-конце антисмысловой цепи.

В некоторых вариантах осуществления 2-нуклеотидный выступающий конец находится на 3'-конце антисмысловой цепи, и между тремя концевыми нуклеотидами присутствуют по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи, где два из трех нуклеотидов представляют собой нуклеотиды выступающего конца, а третий нуклеотид представляет собой спаренный нуклеотид рядом с нуклеотидом выступающего конца. Необязательно, агент на основе дцРНКи может дополнительно иметь две

фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между тремя концевыми нуклеотидами как на 5’-конце смысловой цепи, так и на 5’-конце антисмысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления агент на основе дцРНКи содержит ошибку (ошибки) спаривания с мишенью в дуплексе, или их комбинации. Ошибка спаривания может присутствовать в области выступающего конца или дуплексной области. Пару оснований можно ранжировать на основании их склонности к способствованию диссоциации или плавлению (например, на основании свободной энергии ассоциации или диссоциации конкретного спаривания, самый простой подход заключается в изучении пар на основе отдельной пары, хотя также может быть использован анализ ближайшего соседа или аналогичный анализ). С точки зрения способствования диссоциации: A:U является предпочтительным по сравнению с G:C; G:U является предпочтительным по сравнению с G:C; и I:C является предпочтительным по сравнению с G:C (I=инозин). Ошибки спаривания, например, неканонические или отличные от канонических спаривания (как описано в других местах настоящего документа), являются предпочтительными по сравнению с каноническими (A:T, A:U, G:C) спариваниями; и спаривания, которые содержат универсальное основание, являются предпочтительными по сравнению с каноническими спариваниями.

В отдельных вариантах осуществления агент на основе дцРНКи содержит по меньшей мере одну из первых 1, 2, 3, 4 или 5 пар оснований в дуплексных областях с 5’-конца антисмысловой цепи, независимо выбранную из группы: A:U, G:U, I:C и ошибочно спаренных пар, например, неканонических или отличных от канонических спариваний или спариваний, которые содержат универсальное основание, для способствования диссоциации антисмысловой цепи на 5’-конце дуплекса.

В отдельных вариантах осуществления нуклеотид в положении 1 в дуплексной области с 5’-конца в антисмысловой цепи выбран из A, dA, dU, U и dT. В качестве альтернативы, по меньшей мере одна из первых 1, 2 или 3 пар оснований в дуплексной области с 5’-конца антисмысловой цепи представляет собой пару оснований AU. Например, первая пара оснований в дуплексной области с 5’-конца антисмысловой цепи представляет собой пару оснований AU.

В других вариантах осуществления нуклеотид на 3’-конце смысловой цепи представляет собой дезокситимидин (dT), или нуклеотид на 3’-конце антисмысловой цепи представляет собой дезокситимидин (dT). Например, имеется короткая последовательность дезокситимидиновых нуклеотидов, например, двух dT нуклеотидов на 3’-конце смысловой, антисмысловой цепи или обеих цепей.

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

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

(I)

где:

каждый из i и j независимо равен 0 или 1;

каждый из p и q независимо равен 0-6;

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

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

каждый n_p и n_q независимо представляет собой нуклеотид выступающего конца;

где Nb и Y не имеют одной и той же модификации; и

каждый из XXX, YYY и ZZZ независимо представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах. В одном из вариантов осуществления весь YYY представляет собой 2'-F-модифицированные нуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления N_a или N_b содержит модификации чередующегося характера.

В некоторых вариантах осуществления мотив YYY присутствует в сайте расщепления смысловой цепи или вблизи него. Например, если агент на основе дцРНКи имеет дуплексную область длиной 17-23 нуклеотида, мотив YYY может присутствовать в сайте расщепления или вблизи него (например, может присутствовать в положениях 6, 7, 8; 7, 8, 9; 8, 9, 10; 9, 10, 11; 10, 11, 12 или 11, 12, 13) смысловой цепи, причем отсчет начинается с первого нуклеотида с 5'-конца; или, необязательно, отсчет начинается с первого спаренного нуклеотида в дуплексной области с 5'-конца.

В одном из вариантов осуществления i равен 1 и j равен 0, или i равен 0 и j равен 1, или как i, так и j равны 1. Следовательно, смысловая цепь может быть представлена следующими формулами:

5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3'

(Ib);

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3'

(Ic); или

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3'

(Id).

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

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

Если смысловая цепь представлена формулой (Id), каждый N_b независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. В одном из вариантов осуществления N_b равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Каждый N_a может независимо представлять собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

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

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

5' n_p-N_a-YYY- N_a-n_q 3'

(Ia).

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

В одном из вариантов осуществления последовательность антисмысловой цепи РНКи может быть представлена формулой (II):

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

(II)

где:

каждый из k и l независимо равен 0 или 1;

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

каждый N_a′ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, причем каждая последовательность содержит по меньшей мере два различным образом модифицированных нуклеотида;

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

каждый n_p′ и n_q′ независимо представляет собой нуклеотид выступающего конца;

где N_b’ и Y’ не имеют одной и той же модификации; и

каждый из X′X′X′, Y′Y′Y′ и Z′Z′Z′ независимо представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах.

В некоторых вариантах осуществления N_a’ или N_b’ содержит модификации чередующегося характера.

Мотив Y′Y′Y′ присутствует в сайте расщепления антисмысловой цепи или вблизи него. Например, если агент на основе дцРНКи имеет дуплексную область длиной 17-23 нуклеотида, мотив Y′Y′Y′ может присутствовать в положениях 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; или 13, 14, 15 антисмысловой цепи, причем отсчет начинается с первого нуклеотида с 5’-конца; или, необязательно, отсчет начинается с первого спаренного нуклеотида в дуплексной области с 5’-конца. В одном из вариантов осуществления мотив Y′Y′Y′ присутствует в положениях 11, 12, 13.

В отдельных вариантах осуществления весь мотив Y′Y′Y′ представляет собой 2’-OMe-модифицированные нуклеотиды.

В отдельных вариантах осуществления k равен 1 и l равен 0, или k равен 0 и l равен 1, или как k, так и l равны 1.

Следовательно, антисмысловая цепь может быть представлена следующими формулами:

5' $n_{q'}$-N_a′-Z′Z′Z′-N_b′-Y′Y′Y′-N_a′-n_p, 3'

(IIb);

5' $n_{q'}$-N_a′-Y′Y′Y′-N_b′-X′X′X′-n_p, 3'

(IIc); или

5' $n_{q'}$-N_a′- Z′Z′Z′-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′- X′X′X′-N_a′-n_p, 3'

(IId).

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

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

Если антисмысловая цепь представлена формулой (IId), каждый N_b’ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a’ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов. В одном из вариантов осуществления N_b равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

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

5' $n_{p'}$-$N_{a'}$-Y’Y’Y’- $N_{a'}$-$n_{q'}$, 3'

(Ia).

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

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

Каждый нуклеотид смысловой цепи и антисмысловой цепи может быть независимо модифицирован посредством LNA, CRN, UNA, cEt, HNA, CeNA, 2’-метоксиэтила, 2’-O-метила, 2’-O-аллила, 2’-C-аллила, 2’-гидроксила или 2’-фтора. Например, каждый нуклеотид смысловой цепи и антисмысловой цепи независимо модифицирован 2’-O-

метилом или 2’-фтором. Каждый X, Y, Z, X′, Y′ и Z′, в частности, может представлять собой 2’-O-метильную модификацию или 2’-фтор-модификацию.

В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь агента на основе дцРНКи может содержать мотив YYY, присутствующий в положениях 9, 10 и 11 цепи, когда дуплексная область составляет 21 нуклеотид, причем отсчет начинается с первого нуклеотида с 5’-конца; или, необязательно, отсчет начинается с первого спаренного нуклеотида в дуплексной области с 5’-конца; и Y представляет собой 2’-F-модификацию. Смысловая цепь может дополнительно содержать мотив XXX или мотивы ZZZ в виде фланкирующих модификаций на противоположном конце дуплексной области; и каждый из XXX и ZZZ независимо представляет собой 2’-OMe-модификацию или 2’-F-модификацию.

В некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь может содержать мотив Y′Y′Y′, присутствующий в положениях 11, 12, 13 цепи, причем отсчет начинается с первого нуклеотида с 5’-конца; или, необязательно, отсчет начинается с первого спаренного нуклеотида в дуплексной области с 5’-конца; и Y′ представляет собой 2’-O-метильную модификацию. Антисмысловая цепь может дополнительно содержать мотив X′X′X′ или мотивы Z′Z′Z′ в виде фланкирующих модификаций на противоположном конце дуплексной области; и каждый из X′X′X′ и Z′Z′Z′ независимо представляет собой 2’-OMe-модификацию или 2’-F-модификацию.

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

Соответственно, агенты на основе дцРНКи для применения в способах согласно изобретению могут содержать смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом каждая цепь имеет от 14 до 30 нуклеотидов и дуплекс иРНК представлен формулой (III):

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

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

(III)

где:

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

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

каждый N_a и N_a’ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, причем каждая последовательность содержит по меньшей мере два различным образом модифицированных нуклеотида;

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

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

каждый из XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′ и Z′Z′Z′ независимо представляет собой

один мотив из трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах.

В одном из вариантов осуществления i равен 0 и j равен 0; или i равен 1 и j равен 0; или i равен 0 и j равен 1; или как i, так и j равны 0; или как i, так и j равны 1. В другом варианте осуществления k равен 0 и l равен 0; или k равен 1 и l равен 0; k равен 0 и l равен 1; или как k, так и l равны 0; или как k, так и l равны 1.

Иллюстративные комбинации смысловой цепи и антисмысловой цепи, образующие дуплекс иРНК, включают формулы ниже:

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

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

(IIIa)

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

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

(IIIb)

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

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

(IIIc)

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

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

(IIId)

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

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

Если агент на основе дцРНКи представлен формулой (IIIc), каждый N_b, N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Если агент на основе дцРНКи представлен формулой (IIId), каждый N_b, N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a, N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов. Каждый из N_a, N_a', N_b, и N_b' независимо содержит модификации чередующегося характера.

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

Если агент на основе дцРНКи представлен формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), по меньшей мере один из нуклеотидов Y может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов Y′. В качестве альтернативы, по меньшей мере два нуклеотида Y образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Y′; или все три нуклеотида Y образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Y′.

Если агент на основе дцРНКи представлен формулой (IIIb) или (IIId), по меньшей мере один из нуклеотидов Z может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов Z′. В качестве альтернативы, по меньшей мере два нуклеотида Z образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Z′; или все три нуклеотида Z образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Z′.

Если агент на основе дцРНКи представлен формулой (IIIc) или (IIId), по меньшей мере один из нуклеотидов X может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов X′. В качестве альтернативы, по меньшей мере два нуклеотида X образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами X′; или все три нуклеотида X образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами X′.

В отдельных вариантах осуществления модификация нуклеотида Y отличается от модификации нуклеотида Y’, модификация нуклеотида Z отличается от модификации нуклеотида Z’, или модификация нуклеотида X отличается от модификации нуклеотида X’.

В отдельных вариантах осуществления, если агент на основе дцРНКи представлен формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2‘-O-метильные или 2‘-фтор-модификации. В других вариантах осуществления, если агент на основе РНКи представлен формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2‘-O-метильные или 2‘-фтор-модификации, и $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи. В других вариантах осуществления, если агент на основе РНКи представлен формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2‘-O-метильные или 2‘-фтор-модификации, $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи, и смысловая цепь конъюгирована с одним или более производными GalNAc, присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера (описанного ниже). В других вариантах осуществления, если агент на основе РНКи представлен формулой (IIId), модификации N_a представляют собой 2‘-O-метильные или 2‘-фтор-модификации, $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи, смысловая цепь содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь конъюгирована с одним или более производными GalNAc, присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

В некоторых вариантах осуществления, если агент на основе дцРНКи представлен формулой (IIIa), модификации N_a представляют собой 2‘-O-метильные или 2‘-фтор-модификации, $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи, смысловая цепь содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, и смысловая цепь конъюгирована с одним или более

производными GalNAc, присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

В некоторых вариантах осуществления агент на основе дцРНКи представляет собой мультимер, содержащий по меньшей мере два дуплекса, представленные формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или нерасщепляемым. Необязательно, мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген или два разных гена; или каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген по двум разным сайтам-мишеням.

В некоторых вариантах осуществления агент на основе дцРНКи представляет собой мультимер, содержащий три, четыре, пять, шесть или более дуплексов, представленных формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или нерасщепляемым. Необязательно, мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген или два разных гена; или каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген по двум разным сайтам-мишеням.

В одном из вариантов осуществления два агента на основе дцРНКи, представленные по меньшей мере одной из формул (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId), связаны друг с другом на 5'-конце, и одном или обоих из 3'-концов, и необязательно конъюгированы с лигандом. Каждый из агентов может быть нацелен на один и тот же ген или два разных гена; или каждый из агентов может быть нацелен на один и тот же ген по двум разным сайтам-мишеням.

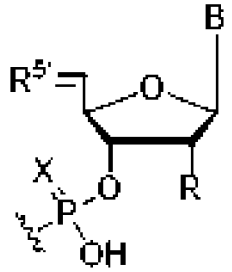
В отдельных вариантах осуществления агент на основе РНКи согласно изобретению может содержать малое количество нуклеотидов, содержащих 2'-фтор-модификацию, например, 10 или менее нуклеотидов с 2'-фтор-модификацией. Например, агент на основе РНКи может содержать 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 нуклеотидов с 2'-фтор-модификацией. В конкретном варианте осуществления агент на основе РНКи согласно изобретению содержит 10 нуклеотидов с 2'-фтор-модификацией, например, 4 нуклеотида с 2'-фтор-модификацией в смысловой цепи и 6 нуклеотидов с 2'-фтор-модификацией в антисмысловой цепи. В другом конкретном варианте осуществления агент на основе РНКи согласно изобретению содержит 6 нуклеотидов с 2'-фтор-модификацией, например, 4 нуклеотида с 2'-фтор-модификацией в смысловой цепи и 2 нуклеотида с 2'-фтор-модификацией в антисмысловой цепи.

В других вариантах осуществления агент на основе РНКи согласно изобретению может содержать очень малое количество нуклеотидов, содержащих 2'-фтор-модификацию, например, 2 или менее нуклеотидов, содержащих 2'-фтор-модификацию. Например, агент на основе РНКи может содержать 2, 1 или 0 нуклеотидов с 2'-фтор-модификацией. В конкретном варианте осуществления агент на основе РНКи может содержать 2 нуклеотида с 2'-фтор-модификацией, например, 0 нуклеотидов с 2'-фтор-модификацией в смысловой цепи и 2 нуклеотида с 2'-фтор-модификацией в антисмысловой

цепи.

В различных публикациях описаны мультимерные иРНК, которые можно применять в способах согласно изобретению. Такие публикации включают WO2007/091269, патент США № 7858769, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 и WO2011/031520, содержание каждой из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

В отдельных вариантах осуществления композиции и способы согласно настоящему изобретению включают винилфоспонатную (VP) модификацию агента на основе РНКи, как описано в настоящем документе. В иллюстративных вариантах осуществления 5'-винилфосфонат-модифицированный нуклеотид согласно изобретению имеет структуру:



где X представляет собой O или S;

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

$R^{5'}$ представляет собой =C(H)-P(O)$(OH)_2$, и двойная связь между углеродом C5' и $R^{5'}$ находится в *E*- или *Z*-ориентации (например, *E*-ориентации); и

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

В одном из вариантов осуществления $R^{5'}$ представляет собой =C(H)-P(O)$(OH)_2$, и двойная связь между углеродом C5' и R5' находится в E-ориентации. В другом варианте осуществления R представляет собой метокси, и $R^{5'}$ представляет собой =C(H)-P(O)$(OH)_2$, и двойная связь между углеродом C5' и R5' находится в E-ориентации. В другом варианте осуществления X представляет собой S, R представляет собой метокси, и $R^{5'}$ представляет собой =C(H)-P(O)$(OH)_2$, и двойная связь между углеродом C5' и R5' находится в E-ориентации.

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

Винилфосфатные модификации также предусмотрены для композиций и способов согласно настоящему изобретению. Иллюстративная винилфосфонатная структура включает предыдущую структуру, где R5' представляет собой =C(H)-OP(O)(OH)2, и двойная связь между углеродом C5' и R5' находится в E- или Z-ориентации (например, E-

ориентации).

Как более подробно описано ниже, иРНК, которая содержит конъюгации одного или более углеводных фрагментов с иРНК, может оптимизировать одно или более свойств иРНК. Во многих случаях углеводный фрагмент будет присоединен к модифицированной субъединице иРНК. Например, рибозный сахар одной или более рибонуклеотидных субъединиц иРНК может быть заменен другим фрагментом, например, неуглеводным (например, циклическим) носителем, к которому присоединен углеводный лиганд. Рибонуклеотидная субъединица, в которой рибозный сахар субъединицы был заменен таким образом, называется в настоящем документе субъединицей модификации замены рибозы (RRMS). Циклический носитель может представлять собой карбоциклическую кольцевую систему, т. е. все атомы в кольце представляют собой атомы углерода, или гетероциклическую кольцевую систему, т. е. один или более атомов в кольце могут представлять собой гетероатом, например, азот, кислород, серу. Циклический носитель может представлять собой моноциклическую кольцевую систему или может содержать два или более колец, например, конденсированные кольца. Циклический носитель может представлять собой полностью насыщенную кольцевую систему, или он может содержать одну или более двойных связей.

Лиганд может быть присоединен к полинуклеотиду посредством носителя. Носители включают (i) по меньшей мере одну «точку присоединения к остову», например, две «точки присоединения к остову» и (ii) по меньшей мере одну «точку присоединения связи». В контексте настоящего документа «точка присоединения к остову» относится к функциональной группе, например, гидроксильной группе, или в целом связи, доступной и подходящей для включения носителя в остов, например, например, содержащий фосфат или модифицированный фосфат, например, серу, остов рибонуклеиновой кислоты. Термин «точка присоединения связи» (TAP) в некоторых вариантах осуществления относится к атому, входящему в состав кольца циклического носителя, например, атому углерода или гетероатому (отличному от атома, который обеспечивает точку присоединения к остову), который присоединяет выбранный фрагмент. Фрагмент может представлять собой, например, углевод, например, моносахарид, дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, олигосахарид или полисахарид. Необязательно выбранный фрагмент соединен промежуточной связью с циклическим носителем. Таким образом, циклический носитель часто будет содержать функциональную группу, например, аминогруппу, или в целом обеспечивать связь, которая подходит для включения или связывания другого химического объекта, например, лиганда, с составляющим носитель кольцом.

иРНК может быть конъюгирована с лигандом посредством носителя, где носитель может представлять собой циклическую группу или ациклическую группу. В одном из вариантов осуществления циклическая группа выбрана из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]диоксолана, оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофурила и декалина. В

одном из вариантов осуществления ациклическая группа представляет собой сериноловый остов или диэтаноламиновый остов.

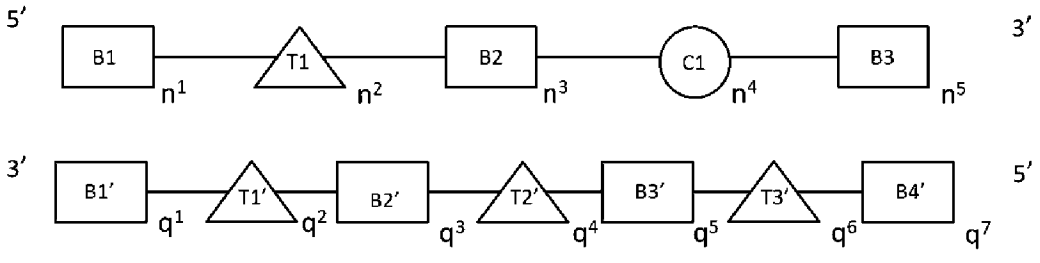
i. Термически дестабилизирующие модификации

В отдельных вариантах осуществления молекула дцРНК может быть оптимизирована для РНК-интерференции путем включения термически дестабилизирующих модификаций в области узнавания мишени антисмысловой цепи. В контексте настоящего документа «область узнавания мишени» означает в положениях 2-9 5'-конца указанной цепи или в положениях 2-8 5'-конца указанной цепи. Например, термически дестабилизирующие модификации могут быть включены в область узнавания мишени антисмысловой цепи для снижения или подавления сайленсинга нецелевых генов.

Термин «термически дестабилизирующая модификация (модификации)» включает модификацию (модификации), которая будет приводить к получению дцРНК с более низкой общей температурой плавления (T_m), чем T_m дцРНК без такой модификации (модификаций). Например, термически дестабилизирующая модификация (модификации) может снижать T_m дцРНК на 1-4°C, например, на один, два, три или четыре градуса Цельсия. И термин «термически дестабилизирующий нуклеотид» относится к нуклеотиду, содержащему одну или более термически дестабилизирующих модификаций.

Было обнаружено, что дцРНК с антисмысловой цепью, содержащей по меньшей мере одну термически дестабилизирующую модификацию дуплекса в пределах первых 9 нуклеотидных положений, считая с 5'-конца, антисмысловой цепи, характеризуются сниженной активностью сайленсинга нецелевых генов. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления антисмысловая цепь содержит по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять или более) термически дестабилизирующую модификацию дуплекса в пределах первых 9 нуклеотидных положений 5'-области антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления одна или более термически дестабилизирующих модификаций дуплекса расположены в положениях 2-9, например, положениях 4-8 с 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых дополнительных вариантах осуществления термически дестабилизирующая модификация (модификации) дуплекса расположена (расположены) в положении 6, 7 или 8 с 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых дополнительных вариантах осуществления термически дестабилизирующая модификация дуплекса расположена в положении 7 с 5'-конца антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления термически дестабилизирующая модификация дуплекса расположена в положении 2, 3, 4, 5 или 9 с 5'-конца антисмысловой цепи.

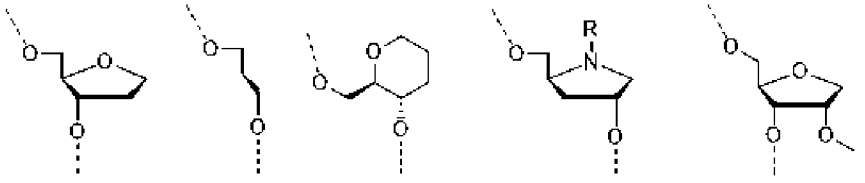
Агент на основе иРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, при этом каждая цепь имеет от 14 до 40 нуклеотидов. Агент на основе РНКи может быть представлен формулой (L):



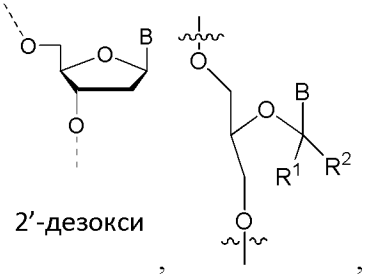
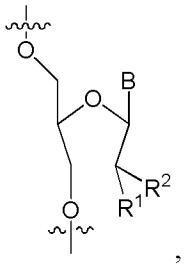
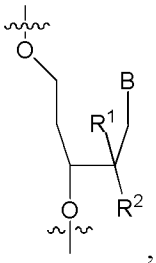
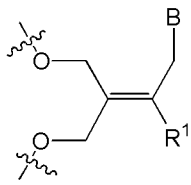
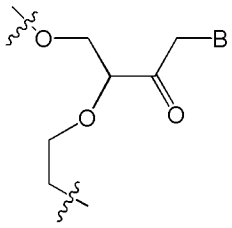
(L).

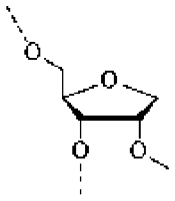
В формуле (L) каждый из B1, B2, B3, B1’, B2’, B3’ и B4’ независимо представляет собой нуклеотид, содержащий модификацию, выбранную из группы, состоящей из 2’-O-алкила, 2’-замещенного алкокси, 2’-замещенного алкила, 2’-галогена, ENA и BNA/LNA. В одном из вариантов осуществления каждый из B1, B2, B3, B1’, B2’, B3’ и B4’ содержит 2’-OMe-модификации. В одном из вариантов осуществления каждый из B1, B2, B3, B1’, B2’, B3’ и B4’ содержит 2’-OMe- или 2’-F-модификации. В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один из B1, B2, B3, B1’, B2’, B3’ и B4’ содержит 2’-O-N-метилацетамидо (2'-O-NMA, 2’O-CH2C(O)N(Me)H) модификацию.

C1 представляет собой термически дестабилизирующий нуклеотид, размещенный в сайте, противоположном области узнавания мишени антисмысловой цепи (т. е. в положениях 2-8 5’-конца антисмысловой цепи или в положениях 2-9 5’-конца антисмысловой цепи). Например, C1 находится в положении смысловой цепи, которое спаривается с нуклеотидом в положениях 2-8 5’-конца антисмысловой цепи. В одном примере C1 находится в положении 15 с 5’-конца смысловой цепи. Нуклеотид C1 несет термически дестабилизирующую модификацию, которая может включать модификацию с удаленным азотистым основанием; ошибку спаривания с противоположным нуклеотидом в дуплексе; и модификацию сахара, такую как 2’-дезокси-модификация или ациклический нуклеотид, например, незамкнутые нуклеиновые кислоты (UNA), глицериновая нуклеиновая кислота (GNA) или 2’-5’-связанные рибонуклеотиды («3’-РНК»). В одном из вариантов осуществления C1 имеет термически дестабилизирующую модификацию, выбранную из группы, состоящей из: i) ошибки спаривания с противоположным нуклеотидом в антисмысловой цепи; ii) модификации с удаленным азотистым основанием, выбранной из группы, состоящей из:



; и iii) модификации сахара, выбранной из группы, состоящей из:

2'-дезокси  , ,  ,  ,  и  ,

где B представляет собой модифицированное или немодифицированное азотистое основание, R^1 и R^2 независимо представляют собой H, галоген, OR_3 или алкил; и R_3 представляет собой H, алкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил или сахар). В одном из вариантов осуществления термически дестабилизирующая модификация в C1 представляет собой ошибку спаривания, выбранную из группы, состоящей из G:G, G:A, G:U, G:T, A:A, A:C, C:C, C:U, C:T, U:U, T:T и U:T; и необязательно по меньшей мере одно азотистое основание в ошибочно спаренной паре представляет собой 2'-дезокси-азотистое основание. В одном примере термически дестабилизирующая модификация в C1 представляет собой GNA или  .

Каждый из T1, T1', T2' и T3' независимо представляет собой нуклеотид, содержащий модификацию, обеспечивающую нуклеотид стерическим объемом, который меньше или равен стерическому объему 2'-OMe-модификации. Стерический объем относится к сумме стерических эффектов модификации. Способы определения стерических эффектов модификации нуклеотида известны специалисту в данной области техники. Модификация может находиться в 2'-положении рибозного сахара нуклеотида или представлять собой модификацию нуклеотида, не содержащего рибозу, ациклического нуклеотида или остова нуклеотида, которая аналогична или эквивалентна 2'-положению рибозного сахара, и обеспечивает нуклеотид стерическим объемом, который меньше или равен стерическому объему 2'-OMe-модификации. Например, каждый из T1, T1', T2' и T3' независимо выбран из ДНК, РНК, LNA, 2'-F и 2'-F-5'-метила. В одном из вариантов осуществления T1 представляет собой ДНК. В одном из вариантов осуществления T1' представляет собой ДНК, РНК или LNA. В одном из вариантов осуществления T2' представляет собой ДНК или РНК. В одном из вариантов осуществления T3' представляет собой ДНК или РНК.

n^1, n^3 и q^1 независимо имеют длину от 4 до 15 нуклеотидов.

n^5, q^3 и q^7 независимо имеют длину 1-6 нуклеотидов.

n^4, q^2 и q^6 независимо имеют длину 1-3 нуклеотида; в качестве альтернативы, n^4 равен 0.

q^5 независимо имеет длину 0-10 нуклеотидов.

n^2 и q^4 независимо имеют длину 0-3 нуклеотида.

В качестве альтернативы, n^4 имеет длину 0-3 нуклеотида.

В одном из вариантов осуществления n^4 может быть равен 0. В одном примере n^4 равен 0, и q^2 и q^6 равны 1. В другом примере n^4 равен 0, и q^2 и q^6 равны 1, с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи).

В одном из вариантов осуществления каждый из n^4, q^2 и q^6 равен 1.

В одном из вариантов осуществления каждый из n^2, n^4, q^2, q^4 и q^6 равен 1.

В одном из вариантов осуществления C1 находится в положении 14-17 5'-конца смысловой цепи, когда смысловая цепь имеет длину 19-22 нуклеотида, и n^4 равен 1. В одном из вариантов осуществления C1 находится в положении 15 5'-конца смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления T3' начинается в положении 2 с 5'-конца антисмысловой цепи. В одном примере T3' находится в положении 2 с 5'-конца антисмысловой цепи, и q^6 равен 1.

В одном из вариантов осуществления T1' начинается в положении 14 с 5'-конца антисмысловой цепи. В одном примере T1' находится в положении 14 с 5'-конца антисмысловой цепи, и q^2 равен 1.

В иллюстративном варианте осуществления T3' начинается с положения 2 с 5'-конца антисмысловой цепи, и T1' начинается с положения 14 с 5'-конца антисмысловой цепи. В одном примере T3' начинается с положения 2 с 5'-конца антисмысловой цепи, и q^6 равен 1, и T1' начинается с положения 14 с 5'-конца антисмысловой цепи, и q^2 равен 1.

В одном из вариантов осуществления T1' и T3' разделены 11 нуклеотидами вдоль (т. е. не считая нуклеотиды T1' и T3').

В одном из вариантов осуществления T1' находится в положении 14 с 5'-конца антисмысловой цепи. В одном примере T1' находится в положении 14 с 5'-конца антисмысловой цепи, и q^2 равен 1, и модификация находится в 2'-положении или положениях в нуклеотиде, не содержащем рибозу, ациклическом или остове, который обеспечивает меньший стерический объем, чем 2'-OMe-рибоза.

В одном из вариантов осуществления T3' находится в положении 2 с 5'-конца антисмысловой цепи. В одном примере T3' находится в положении 2 с 5'-конца антисмысловой цепи, и q^6 равен 1, и модификация находится в 2'-положении или положениях в нуклеотиде, не содержащем рибозу, ациклическом или остове, который обеспечивает стерический объем, который меньше или равен, чем 2'-OMe-рибоза.

В одном из вариантов осуществления T1 находится в сайте расщепления смысловой цепи. В одном примере T1 находится в положении 11 с 5'-конца смысловой цепи, когда смысловая цепь имеет длину 19-22 нуклеотида, и n^2 равен 1. В иллюстративном варианте осуществления T1 находится в сайте расщепления смысловой цепи в положении 11 с 5'-

конца смысловой цепи, когда смысловая цепь имеет длину 19-22 нуклеотида, и n^2 равен 1.

В одном из вариантов осуществления T2' начинается в положении 6 с 5'-конца антисмысловой цепи. В одном примере T2' находится в положениях 6-10 с 5'-конца антисмысловой цепи, и q^4 равен 1.

В иллюстративном варианте осуществления T1 находится в сайте расщепления смысловой цепи, например, в положении 11 с 5'-конца смысловой цепи, если смысловая цепь имеет длину 19-22 нуклеотида, и n^2 равен 1; T1' находится в положении 14 с 5'-конца антисмысловой цепи, и q^2 равен 1, и модификация T1' находится в 2'-положении рибозного сахара или в положениях в нуклеотиде, не содержащем рибозу, ациклическом или остове, который обеспечивает стерический объем, который меньше или равен, чем 2'-OMe-рибоза; T2' находится в положениях 6-10 с 5'-конца антисмысловой цепи, и q^4 равен 1; и T3' находится в положении 2 с 5'-конца антисмысловой цепи, и q^6 равен 1, и модификация T3' находится в 2'-положении или в положениях в нуклеотиде, не содержащем рибозу, ациклическом или остове, который обеспечивает стерический объем, который меньше или равен, чем 2'-OMe-рибоза.

В одном из вариантов осуществления T2' начинается в положении 8 с 5'-конца антисмысловой цепи. В одном примере T2' начинается в положении 8 с 5'-конца антисмысловой цепи, и q^4 равен 2.

В одном из вариантов осуществления T2' начинается в положении 9 с 5'-конца антисмысловой цепи. В одном примере T2' находится в положении 9 с 5'-конца антисмысловой цепи, и q^4 равен 1.

В одном из вариантов осуществления B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 1, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 6, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи).

В одном из вариантов осуществления n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 1, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 6, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи).

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1

равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe и q^7 равен 1.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 6, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 7, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe и q^7 равен 1.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 6, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 7, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи).

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 1, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 6, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe и

q^7 равен 1.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 1, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 6, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи).

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 5, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 1, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; необязательно с по меньшей мере 2 дополнительными TT на 3'-конце антисмысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 5, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 1, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; необязательно с по меньшей мере 2 дополнительными TT на 3'-конце антисмысловой цепи; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи).

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 7, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7,

n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца).

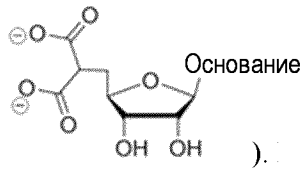
В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, T2’ представляет собой 2’-F, q^4 равен 2, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 5, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1.

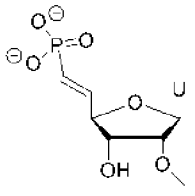
В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, T2’ представляет собой 2’-F, q^4 равен 2, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 5, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи).

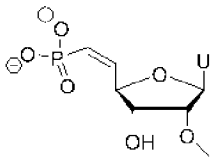
В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями

межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи).

Агент на основе РНКи может содержать фосфорсодержащую группу на 5'-конце смысловой цепи или антисмысловой цепи. 5'-концевая фосфорсодержащая группа может представлять собой 5'-концевой фосфат (5'-P), 5'-концевой фосфоротиоат (5'-PS), 5'-концевой фосфородитиоат (5'-PS_2), 5'-концевой винилфосфонат (5'-VP), 5'-концевой метилфосфонат (MePhos) или 5'-дезокси-5'-*C*-малонил (

). Если 5'-концевая фосфорсодержащая группа представляет собой 5'-концевой винилфосфонат (5'-VP), 5'-VP может представлять собой изомер 5'-*E*-VP (т. е. *транс*-винилфосфонат, 

), изомер 5'-*Z*-VP (т. е. *цис*-винилфосфонат, 

), либо их смеси.

В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит фосфорсодержащую группу на 5'-конце смысловой цепи. В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит фосфорсодержащую группу на 5'-конце антисмысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит 5'-P. В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит 5'-P в антисмысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит 5'-PS. В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит 5'-PS в антисмысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит 5'-VP. В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит 5'-VP в антисмысловой цепи. В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит 5'-*E*-VP в антисмысловой цепи. В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит 5'-*Z*-VP в антисмысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит 5'-PS_2. В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит 5'-PS_2 в антисмысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит 5'-PS_2. В одном из вариантов осуществления агент на основе РНКи содержит 5'-дезокси-5'-*C*-малонил в антисмысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7,

n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5'-PS.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5'-P.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5'-VP. 5'-VP может представлять собой 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP или их комбинацию.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5'-PS_2.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5'-дезокси-5'-*C*-малонил.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и

q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-P.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-PS.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-VP. 5'-VP может представлять собой 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP или их комбинацию.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23

антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-PS_2.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, T2’ представляет собой 2’-F, q^4 равен 2, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 5, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-дезокси-5’-*C*-малонил. В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5’-P.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1. Агент на основе дцРНК также содержит 5’-PS.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5’-VP. 5’-VP может представлять собой 5’-*E*-VP, 5’-*Z*-VP или их комбинацию.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’

представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5’-PS_2.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5’-дезокси-5’-*C*-малонил.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца). Агент на основе РНКи также содержит 5’-P.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца). Агент на основе РНКи также содержит 5’-PS.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной

связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца). Агент на основе РНКи также содержит 5’-VP. 5’-VP может представлять собой 5’-*E*-VP, 5’-*Z*-VP или их комбинацию.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца). Агент на основе РНКи также содержит 5’-PS_2.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца). Агент на основе РНКи также содержит 5’-дезокси-5’-*C*-малонил.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, T2’ представляет собой 2’-F, q^4 равен 2, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 5, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5’-P.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, T2’ представляет собой 2’-F, q^4 равен 2, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 5, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5’-PS.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1

равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5'-VP. 5'-VP может представлять собой 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP или их комбинацию.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и q^7 равен 1. РНК-агент на основе дцРНКи также содержит 5'-PS_2.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5'-дезокси-5'-*C*-малонил.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-P.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными

модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-PS.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-VP. 5'-VP может представлять собой 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP или их комбинацию.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-PS_2.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-дезокси-5'-*C*-малонил.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7,

n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5’-P.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5’-PS.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5’-VP. 5’-VP может представлять собой 5’-*E*-VP, 5’-*Z*-VP или их комбинацию.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5’-PS_2.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1. Агент на основе РНКи также содержит 5’-дезокси-5’-*C*-малонил.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1; с двумя

фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-P.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 7, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-PS.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 7, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-VP. 5'-VP может представлять собой 5'-*E*-VP, 5'-*Z*-VP или их комбинацию.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 7, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-PS_2.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1

равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 7, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-дезокси-5'-*C*-малонил.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-P и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5'-P находится на 5'-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3'-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-PS и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5'-PS находится на 5'-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3'-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7,

n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, T2’ представляет собой 2’-F, q^4 равен 2, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 5, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-VP (например, 5’-*E*-VP, 5’-*Z*-VP или их комбинацию) и нацеливающий лиганд.

В одном из вариантов осуществления 5’-VP находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, T2’ представляет собой 2’-F, q^4 равен 2, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 5, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-PS_2 и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-PS_2 находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, T2’ представляет собой 2’-F, q^4 равен 2, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 5, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-дезокси-5’-*C*-малонил и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-дезокси-5’-*C*-малонил находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца). Агент на основе РНКи также содержит 5’-P и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-P находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца). Агент на основе РНКи также содержит 5’-PS и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-PS находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца). Агент на основе РНКи также содержит 5’-VP (например, 5’-*E*-VP, 5’-*Z*-VP или их комбинацию) и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-VP находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1

равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 7, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца). Агент на основе РНКи также содержит 5'-PS_2 и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5'-PS_2 находится на 5'-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3'-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 7, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-OMe, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца). Агент на основе РНКи также содержит 5'-дезокси-5'-*C*-малонил и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5'-дезокси-5'-*C*-малонил находится на 5'-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3'-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2'-OMe, n^5 равен 3, B1' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^1 равен 9, T1' представляет собой 2'-F, q^2 равен 1, B2' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^3 равен 4, T2' представляет собой 2'-F, q^4 равен 2, B3' представляет собой 2'-OMe или 2'-F, q^5 равен 5, T3' представляет собой 2'-F, q^6 равен 1, B4' представляет собой 2'-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5'-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5'-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5'-P и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5'-P находится на 5'-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3'-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2'-OMe или 2'-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2'F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2'-OMe, n^3 равен 7,

n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, T2’ представляет собой 2’-F, q^4 равен 2, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 5, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-PS и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-PS находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, T2’ представляет собой 2’-F, q^4 равен 2, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 5, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-VP (например, 5’-*E*-VP, 5’-*Z*-VP или их комбинацию) и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-VP находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, T2’ представляет собой 2’-F, q^4 равен 2, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 5, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-PS_2 и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-PS_2 находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7,

n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, T2’ представляет собой 2’-F, q^4 равен 2, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 5, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-дезокси-5’-*C*-малонил и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-дезокси-5’-*C*-малонил находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-P и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-P находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-PS и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-PS находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7,

n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-VP (например, 5’-*E*-VP, 5’-*Z*-VP или их комбинацию) и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-VP находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-PS_2 и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-PS_2 находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В одном из вариантов осуществления B1 представляет собой 2’-OMe или 2’-F, n^1 равен 8, T1 представляет собой 2’F, n^2 равен 3, B2 представляет собой 2’-OMe, n^3 равен 7, n^4 равен 0, B3 представляет собой 2’-OMe, n^5 равен 3, B1’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^1 равен 9, T1’ представляет собой 2’-F, q^2 равен 1, B2’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^3 равен 4, q^4 равен 0, B3’ представляет собой 2’-OMe или 2’-F, q^5 равен 7, T3’ представляет собой 2’-F, q^6 равен 1, B4’ представляет собой 2’-F, и q^7 равен 1; с двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положении 1-5 смысловой цепи (считая с 5’-конца смысловой цепи), и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 1 и 2 и двумя фосфоротиоатными модификациями межнуклеотидной связи в положениях 18-23 антисмысловой цепи (считая с 5’-конца антисмысловой цепи). Агент на основе РНКи также содержит 5’-дезокси-5’-*C*-малонил и нацеливающий лиганд. В одном из вариантов осуществления 5’-дезокси-5’-*C*-малонил находится на 5’-конце антисмысловой цепи, и нацеливающий лиганд находится на 3’-конце смысловой цепи.

В частном варианте осуществления агент на основе РНКи согласно настоящему

изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3’-концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных посредством трехвалентного разветвленного линкера; и

(iii) 2’-F-модификации в положениях 1, 3, 5, 7, 9-11, 13, 17, 19 и 21 и 2’-OMe-модификации в положениях 2, 4, 6, 8, 12, 14-16, 18 и 20 (считая с 5’-конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) 2’-OMe-модификации в положениях 1, 3, 5, 9, 11-13, 15, 17, 19, 21 и 23 и 2’F-модификации в положениях 2, 4, 6-8, 10, 14, 16, 18, 20 и 22 (считая с 5’-конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 21 и 22 и между нуклеотидными положениями 22 и 23 (считая с 5’-конца);

где агенты на основе дцРНК имеют выступающий конец из двух нуклеотидов на 3’-конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5’-конце антисмысловой цепи.

В другом частном варианте осуществления агент на основе РНКи согласно настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3’-концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных посредством трехвалентного разветвленного линкера;

(iii) 2’-F-модификации в положениях 1, 3, 5, 7, 9-11, 13, 15, 17, 19 и 21 и 2’-OMe-модификации в положениях 2, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 18 и 20 (считая с 5’-конца); и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2 и между нуклеотидными положениями 2 и 3 (считая с 5’-конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) 2’-OMe-модификации в положениях 1, 3, 5, 7, 9, 11-13, 15, 17, 19 и 21-23 и 2’F-модификации в положениях 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18 и 20 (считая с 5’-конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2, между нуклеотидными положениями 2 и 3, между нуклеотидными положениями 21 и 22 и между нуклеотидными положениями 22 и 23 (считая с 5’-конца);

где агенты на основе РНКи имеют выступающий конец из двух нуклеотидов на 3’-конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5’-конце антисмысловой цепи.

В другом частном варианте осуществления агент на основе РНКи согласно настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3’-концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных посредством трехвалентного разветвленного линкера;

(iii) 2’-OMe-модификации в положениях 1-6, 8, 10 и 12-21, 2’-F-модификации в положениях 7 и 9 и дезоксинуклеотид (например, dT) в положении 11 (считая с 5’-конца); и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2 и между нуклеотидными положениями 2 и 3 (считая с 5’-конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) 2’-OMe-модификации в положениях 1, 3, 7, 9, 11, 13, 15, 17 и 19-23 и 2’-F-модификации в положениях 2, 4-6, 8, 10, 12, 14, 16 и 18 (считая с 5’-конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2, между нуклеотидными положениями 2 и 3, между нуклеотидными положениями 21 и 22 и между нуклеотидными положениями 22 и 23 (считая с 5’-конца);

где агенты на основе РНКи имеют выступающий конец из двух нуклеотидов на 3’-конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5’-конце антисмысловой цепи.

В другом частном варианте осуществления агент на основе РНКи согласно настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3’-концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных посредством трехвалентного разветвленного линкера;

(iii) 2’-OMe-модификации в положениях 1-6, 8, 10, 12, 14 и 16-21 и 2’-F-модификации в положениях 7, 9, 11, 13 и 15; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2 и между нуклеотидными положениями 2 и 3 (считая с 5’-конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) 2’-OMe-модификации в положениях 1, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 и 21-23 и 2’-F-модификации в положениях 2-4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 и 20 (считая с 5’-конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2, между нуклеотидными положениями 2 и 3, между нуклеотидными положениями 21 и 22 и между нуклеотидными положениями 22 и 23 (считая с 5’-конца);

где агенты на основе РНКи имеют выступающий конец из двух нуклеотидов на 3’-

конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5’-конце антисмысловой цепи.

В другом частном варианте осуществления агент на основе РНКи согласно настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3’-концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных посредством трехвалентного разветвленного линкера;

(iii) 2’-OMe-модификации в положениях 1-9 и 12-21 и 2’-F-модификации в положениях 10 и 11; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2 и между нуклеотидными положениями 2 и 3 (считая с 5’-конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) 2’-OMe-модификации в положениях 1, 3, 5, 7, 9, 11-13, 15, 17, 19 и 21-23 и 2’-F-модификации в положениях 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18 и 20 (считая с 5’-конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2, между нуклеотидными положениями 2 и 3, между нуклеотидными положениями 21 и 22 и между нуклеотидными положениями 22 и 23 (считая с 5’-конца);

где агенты на основе РНКи имеют выступающий конец из двух нуклеотидов на 3’-конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5’-конце антисмысловой цепи.

В другом частном варианте осуществления агент на основе РНКи согласно настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3’-концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных посредством трехвалентного разветвленного линкера;

(iii) 2’-F-модификации в положениях 1, 3, 5, 7, 9-11 и 13 и 2’-OMe-модификации в положениях 2, 4, 6, 8, 12 и 14-21; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2 и между нуклеотидными положениями 2 и 3 (считая с 5’-конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) 2’-OMe-модификации в положениях 1, 3, 5-7, 9, 11-13, 15, 17-19 и 21-23 и 2’-F-модификации в положениях 2, 4, 8, 10, 14, 16 и 20 (считая с 5’-конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2, между нуклеотидными положениями 2 и 3, между нуклеотидными

положениями 21 и 22 и между нуклеотидными положениями 22 и 23 (считая с 5’-конца);

где агенты на основе РНКи имеют выступающий конец из двух нуклеотидов на 3’-конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5’-конце антисмысловой цепи.

В другом частном варианте осуществления агент на основе РНКи согласно настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3’-концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных посредством трехвалентного разветвленного линкера;

(iii) 2’-OMe-модификации в положениях 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14, 15, 17 и 19-21 и 2’-F-модификации в положениях 3, 5, 7, 9-11, 13, 16 и 18; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2 и между нуклеотидными положениями 2 и 3 (считая с 5’-конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 25 нуклеотидов;

(ii) 2’-OMe-модификации в положениях 1, 4, 6, 7, 9, 11-13, 15, 17 и 19-23, 2’-F-модификации в положениях 2, 3, 5, 8, 10, 14, 16 и 18 и дезоксинуклеотиды (например, dT) в положениях 24 и 25 (считая с 5’-конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2, между нуклеотидными положениями 2 и 3, между нуклеотидными положениями 21 и 22 и между нуклеотидными положениями 22 и 23 (считая с 5’-конца);

где агенты на основе РНКи имеют выступающий конец из четырех нуклеотидов на 3’-конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5’-конце антисмысловой цепи.

В другом частном варианте осуществления агент на основе РНКи согласно настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3’-концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных посредством трехвалентного разветвленного линкера;

(iii) 2’-OMe-модификации в положениях 1-6, 8 и 12-21 и 2’-F-модификации в положениях 7 и 9-11; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2 и между нуклеотидными положениями 2 и 3 (считая с 5’-конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) 2’-OMe-модификации в положениях 1, 3-5, 7, 8, 10-13, 15 и 17-23 и 2’-F-

модификации в положениях 2, 6, 9, 14 и 16 (считая с 5’-конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2, между нуклеотидными положениями 2 и 3, между нуклеотидными положениями 21 и 22 и между нуклеотидными положениями 22 и 23 (считая с 5’-конца);

где агенты на основе РНКи имеют выступающий конец из двух нуклеотидов на 3’-конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5’-конце антисмысловой цепи.

В другом частном варианте осуществления агент на основе РНКи согласно настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3’-концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных посредством трехвалентного разветвленного линкера;

(iii) 2’-OMe-модификации в положениях 1-6, 8 и 12-21 и 2’-F-модификации в положениях 7 и 9-11; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2 и между нуклеотидными положениями 2 и 3 (считая с 5’-конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 23 нуклеотида;

(ii) 2’-OMe-модификации в положениях 1, 3-5, 7, 10-13, 15 и 17-23 и 2’-F-модификации в положениях 2, 6, 8, 9, 14 и 16 (считая с 5’-конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2, между нуклеотидными положениями 2 и 3, между нуклеотидными положениями 21 и 22 и между нуклеотидными положениями 22 и 23 (считая с 5’-конца);

где агенты на основе РНКи имеют выступающий конец из двух нуклеотидов на 3’-конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5’-конце антисмысловой цепи.

В другом частном варианте осуществления агент на основе РНКи согласно настоящему изобретению содержит:

(a) смысловую цепь, имеющую:

(i) длину 19 нуклеотидов;

(ii) лиганд ASGPR, присоединенный к 3’-концу, где указанный лиганд ASGPR содержит три производных GalNAc, присоединенных посредством трехвалентного разветвленного линкера;

(iii) 2’-OMe-модификации в положениях 1-4, 6 и 10-19 и 2’-F-модификации в положениях 5 и 7-9; и

(iv) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2 и между нуклеотидными положениями 2 и 3 (считая с 5’-конца);

и

(b) антисмысловую цепь, имеющую:

(i) длину 21 нуклеотид;

(ii) 2'-OMe-модификации в положениях 1, 3-5, 7, 10-13, 15 и 17-21 и 2'-F-модификации в положениях 2, 6, 8, 9, 14 и 16 (считая с 5'-конца); и

(iii) фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между нуклеотидными положениями 1 и 2, между нуклеотидными положениями 2 и 3, между нуклеотидными положениями 19 и 20 и между нуклеотидными положениями 20 и 21 (считая с 5'-конца);

где агенты на основе РНКи имеют выступающий конец из двух нуклеотидов на 3'-конце антисмысловой цепи и тупой конец на 5'-конце антисмысловой цепи.

В отдельных вариантах осуществления иРНК для применения в способах согласно изобретению представляет собой агент, выбранный из агентов, перечисленных в любой из таблиц 2-7. Эти агенты могут дополнительно содержать лиганд.

III. иРНК, конъюгированные с лигандами

Другая модификация РНК в составе иРНК согласно изобретению включает химическое связывание с иРНК одного или более лигандов, фрагментов или конъюгатов, которые усиливают активность, клеточное распределение или клеточное поглощение иРНК, например, в клетку. Такие фрагменты включают, не ограничиваясь перечисленным, липидные фрагменты, такие как холестериновый фрагмент (Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acid. Sci. USA*, 1989, 86: 6553-6556). В других вариантах осуществления лиганд представляет собой холевую кислоту (Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1994, 4:1053-1060), тиоэфир, например, берил-S-тритилтиол (Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306-309; Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533-538), алифатическую цепь, например, додекандиоловые или ундецильные остатки (Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J*, 1991, 10:1111-1118; Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327-330; Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75:49-54), фосфолипид, например, ди-гексадецил-рац-глицерин или триэтиламмоний 1,2-ди-O-гексадецил-рац-глицеро-3-фосфонат (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654; Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777-3783), полиаминовую или полиэтиленгликолевую цепь (Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969-973) или адамантануксусную кислоту (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654), пальмитиловый фрагмент (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229-237), или октадециламиновый или гексиламино-карбонилоксихолестериновый фрагмент (Crooke *et al.*, J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923-937).

В отдельных вариантах осуществления лиганд изменяет распределение, нацеливание или время жизни агента на основе иРНК, в который он включен. В некоторых вариантах осуществления лиганд обеспечивает повышенную аффинность в отношении выбранной мишени, например, молекулы, клетки или типа клеток, компартмента, например, компартмента клетки или органа, ткани, органа или области организма, как, например, по сравнению с соединением, в котором отсутствует такой лиганд. В некоторых вариантах осуществления лиганды не участвуют в спаривании дуплексов в дуплексной нуклеиновой кислоте.

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

Лиганды также могут включать нацеливающие группы, например, агент, нацеленный на клетку или ткань, например, лектин, гликопротеин, липид или белок, например, антитело, которое связывается с определенным типом клеток, таким как клетка почки. Нацеливающая группа может представлять собой тиротропин, меланотропин, лектин, гликопротеин, поверхностно-активный белок A, углевод муцина, поливалентную лактозу, поливалентную галактозу, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин, поливалентную маннозу, поливалентную фукозу, гликозилированные полиаминокислоты, поливалентную галактозу, трансферрин, бисфосфонат, полиглутамат, полиаспартат, липид, холестерин, стероид, желчную кислоту, фолат, витамин B12, витамин A, биотин или пептид RGD или миметик пептида RGD. В отдельных вариантах осуществления лиганд представляет собой поливалентную галактозу, например, N-ацетилгалактозамин.

Другие примеры лигандов включают красители, интеркалирующие агенты (например, акридины), поперечно-сшивающие агенты (например, псорален, митомицин C), порфирины (TPPC4, тексафирин, сапфирин), полициклические ароматические углеводороды (например, феназин, дигидрофеназин), искусственные эндонуклеазы (например, EDTA), липофильные молекулы, например, холестерин, холевую кислоту, адамантануксусную кислоту, 1-пиренмасляную кислоту, дигидротестостерон, 1,3-бис-O(гексадецил)глицерин, геранилоксигексильную группу, гексадецилглицерин, борнеол, ментол, 1,3-пропандиол, гептадецильную группу, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, O3-(олеоил)литохолевую кислоту, O3-(олеоил)холеновую кислоту, диметокситритил или феноксазин) и пептидные конъюгаты (например, пептид Antennapedia, пептид Tat), алкилирующие агенты, фосфат, амино, меркапто, PEG (например, PEG-40K), MPEG, [MPEG]2, полиамино, алкил, замещенный алкил,

радиоактивно меченые маркеры, ферменты, гаптены (например, биотин), средства, облегчающие транспорт/абсорбцию (например, аспирин, витамин Е, фолиевая кислота), синтетические рибонуклеазы (например, имидазол, бисимидазол, гистамин, имидазольные кластеры, акридин-имидазольные конъюгаты, Eu3+ комплексы тетраазамакроциклов), динитрофенил, HRP или AP.

Лиганды могут представлять собой белки, например, гликопротеины, или пептиды, например, молекулы, обладающие специфичной аффинностью к колиганду, или антитела, например, антитело, которое связывается с определенным типом клеток, таким как клетка почки. Лиганды также могут включать гормоны и рецепторы гормонов. Они также могут включать непептидные соединения, такие как липиды, лектины, углеводы, витамины, кофакторы, поливалентная лактоза, поливалентная галактоза, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин, поливалентная манноза или поливалентная фукоза. Лиганд может представлять собой, например, липополисахарид, активатор MAP-киназы p38 или активатор NF-κB.

Лиганд может представлять собой вещество, например, лекарственное средство, которое может увеличивать поглощение агента на основе иРНК клеткой, например, путем разрушения цитоскелета клетки, например, путем разрушения клеточных микротрубочек, микрофиламентов или промежуточных филаментов. Лекарственное средство может представлять собой, например, таксол, винкристин, винбластин, цитохалазин, нокодазол, джасплакинолид, латрункулин А, фаллоидин, свинхолид А, инданоцин или миосервин.

В некоторых вариантах осуществления лиганд, присоединенный к иРНК, описанной в настоящем документе, действует в качестве модулятора фармакокинетики (модулятора ФК). Модуляторы ФК включают липофильные соединения, желчные кислоты, стероиды, аналоги фосфолипидов, пептиды, связывающие белок агенты, PEG, витамины и т. д. Иллюстративные модуляторы ФК включают, не ограничиваясь перечисленным, холестерин, жирные кислоты, холевую кислоту, литохолевую кислоту, диалкилглицериды, диацилглицерид, фосфолипиды, сфинголипиды, напроксен, ибупрофен, витамин Е, биотин. Также известно, что олигонуклеотиды, которые содержат ряд фосфоротиоатных связей, связываются с сывороточным белком, таким образом, также в рамках настоящего изобретения в качестве лигандов (например, модулирующих ФК лигандов) пригодны короткие олигонуклеотиды, например, олигонуклеотиды из приблизительно 5 оснований, 10 оснований, 15 оснований или 20 оснований, содержащие несколько фосфоротиоатных связей в остове. Кроме того, также для применения в качестве модулирующих ФК лигандов в вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, пригодны аптамеры, которые связывают компоненты сыворотки (например, сывороточные белки).

Конъюгированные с лигандом иРНК согласно изобретению могут быть синтезированы с использованием олигонуклеотида, который содержит боковую реакционноспособную функциональную группу, такую как группа, полученная путем присоединения связывающей молекулы к олигонуклеотиду (как описано ниже). Этот реакционноспособный олигонуклеотид может вступать в реакцию непосредственно с

коммерчески доступными лигандами, лигандами, которые синтезированы так, чтобы они содержали любую из множества защитных групп, или лигандами, которые содержат присоединенный к ним связывающий фрагмент.

Олигонуклеотиды, применяемые в конъюгатах согласно настоящему изобретению, могут быть удобным и обычным способом получены с помощью хорошо известной технологии твердофазного синтеза. Оборудование для такого синтеза продается несколькими поставщиками, включая, например, Applied Biosystems® (Фостер-Сити, Калифорния). Дополнительно или в качестве альтернативы можно использовать любые другие методы для такого синтеза, известные из уровня техники. Также известно применение аналогичных методик для получения других олигонуклеотидов, таких как фосфоротиоаты и алкилированные производные.

В конъюгированных с лигандом иРНК и специфичных к последовательности связанных нуклеозидах, содержащих молекулу лиганда, согласно настоящему изобретению, олигонуклеотиды и олигонуклеозиды могут быть собраны на подходящем синтезаторе ДНК с использованием стандартных нуклеотидных или нуклеозидных предшественников, или нуклеотидных или нуклеозидных предшественников-конъюгатов, которые уже содержат связывающий фрагмент, предшественников лиганд-нуклеотид или нуклеозид-конъюгат, которые уже содержат молекулу лиганда, или ненуклеозидных содержащих лиганд структурных элементов.

При использовании предшественников нуклеотид-конъюгат, которые уже содержат связывающий фрагмент, как правило, осуществляют синтез специфичных к последовательности связанных нуклеозидов, а затем молекулу лиганда подвергают реакции со связывающим фрагментом с образованием конъюгированного с лигандом олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды или связанные нуклеозиды согласно настоящему изобретению синтезируют с помощью автоматического синтезатора с использованием фосфорамидитов, происходящих из конъюгатов лиганд-нуклеозид, в дополнение к стандартным фосфорамидитам и нестандартным фосфорамидитам, которые являются коммерчески доступными и обычно используются в синтезе олигонуклеотидов.

Конъюгаты с липидами

В отдельных вариантах осуществления лиганд или конъюгат представляет собой липид или молекулу на основе липида. В одном из вариантов осуществления такой липид или молекула на основе липида связывает сывороточный белок, например, сывороточный альбумин человека (HSA). Связывающий HSA лиганд обеспечивает возможность распределения конъюгата в ткань-мишень, например, ткань-мишень организма, отличную от почки. Например, ткань-мишень может представлять собой печень, включая паренхиматозные клетки печени. Другие молекулы, которые могут связывать HSA, также могут быть использованы в качестве лигандов. Например, могут быть использованы напроксен или аспирин. Липидный лиганд или лиганд на основе липида может (a) повышать устойчивость конъюгата к деградации, (b) повышать нацеливание или транспорт

в клетку-мишень или клеточную мембрану или (c) может использоваться для регулирования связывания с сывороточным белком, например, HSA.

Лиганд на основе липида может быть использован для ингибирования, например, контроля связывания конъюгата с тканью-мишенью. Например, липидный лиганд или лиганд на основе липида, который связывается с HSA более сильно, будет менее подвержен нацеливанию на почку и, следовательно, менее подвержен выведению из организма. Липидный лиганд или лиганд на основе липида, который связывается с HSA менее сильно, может быть использован для нацеливания конъюгата на почку.

В отдельных вариантах осуществления лиганд на основе липида связывает HSA. В одном из вариантов осуществления он связывает HSA с достаточной аффинностью, так что конъюгат будет распределен в ткань, отличную от ткани почки. Однако предпочтительно, чтобы аффинность не была настолько сильной, чтобы связывание HSA-лиганд было необратимым.

В других вариантах осуществления лиганд на основе липида слабо связывает или вообще не связывает HSA. В одном из вариантов осуществления конъюгат будет распределен в почку. Другие фрагменты, которые нацеливаются на клетки почки, также могут быть использованы вместо лиганда на основе липида или в дополнение к нему.

В другом аспекте лиганд представляет собой фрагмент, например, витамин, который поглощается клеткой-мишенью, например, пролиферирующей клеткой. Они особенно подходят для лечения нарушений, характеризующихся нежелательной пролиферацией клеток, например, злокачественного или незлокачественного типа, например, раковых клеток. Иллюстративные витамины включают витамин A, E и K. Другие иллюстративные витамины включают витамин B, например, фолиевую кислоту, B12, рибофлавин, биотин, пиридоксаль или другие витамины или питательные вещества, поглощаемые клетками-мишенями, такими как клетки печени. Также включены HSA и липопротеин низкой плотности (LDL).

B. Агенты, повышающие проникновение в клетки

В другом аспекте лиганд представляет собой агент, повышающий проникновение в клетки, такой как агент со спиральной структурой, повышающий проникновение в клетки. В одном из вариантов осуществления агент является амфипатическим. Иллюстративный агент представляет собой пептид, такой как tat или antennopedia. Если агент представляет собой пептид, он может быть модифицирован, включая пептидильный миметик, инвертомеры, непептидные или псевдопептидные связи и использование D-аминокислот. В одном из вариантов осуществления агент со спиральной структурой представляет собой агент с альфа-спиральной структурой, который имеет липофильную и липофобную фазы.

Лиганд может представлять собой пептид или пептидомиметик. Пептидомиметик (также называемый в настоящем документе олигопептидомиметиком) представляет собой молекулу, способную сворачиваться с образованием определенной трехмерной структуры, подобной природному пептиду. Присоединение пептида и пептидомиметиков к агентам на основе иРНК может повлиять на фармакокинетическое распределение иРНК, например,

путем усиления распознавания и абсорбции клетками. Пептидный или пептидомиметический фрагмент может иметь длину приблизительно 5-50 аминокислот, например, длину приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислот.

Пептид или пептидомиметик может представлять собой, например, пептид, повышающий проникновение в клетки, катионный пептид, амфипатический пептид или гидрофобный пептид (например, состоящий главным образом из Tyr, Trp или Phe). Пептидный фрагмент может представлять собой дендримерный пептид, конформационно ограниченный пептид или сшитый пептид. В другом альтернативном варианте пептидный фрагмент может содержать гидрофобную последовательность для переноса через мембрану (MTS). Иллюстративный гидрофобный MTS-содержащий пептид представляет собой RFGF, имеющий аминокислотную последовательность AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 14). Аналог RFGF (например, аминокислотная последовательность AALLPVLLAAP (SEQ ID NO:15)), содержащий гидрофобный MTS, также может представлять собой нацеливающий фрагмент. Пептидный фрагмент может представлять собой пептид «доставки», который может переносить большие полярные молекулы, включая пептиды, олигонуклеотиды и белок, через клеточные мембраны. Например, было обнаружено, что последовательности белка Tat ВИЧ (GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO:16)) и белка Drosophila Antennapedia (RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO:17)) способны функционировать в качестве пептидов доставки. Пептид или пептидомиметик может кодироваться случайной последовательностью ДНК, такой как пептид, идентифицированный из библиотеки фагового дисплея или комбинаторной библиотеки одна гранула-одно соединение (OBOC) (Lam *et al.*, Nature, 354:82-84, 1991). Примеры пептида или пептидомиметика, связанного с агентом на основе дцРНК посредством включенной мономерной единицы для нацеливания на клетки, представляют собой пептид аргинин-глицин-аспарагиновую кислоту (RGD) или миметик RGD. Длина пептидного фрагмента может находиться в диапазоне от приблизительно 5 аминокислот до приблизительно 40 аминокислот. Пептидные фрагменты могут иметь структурную модификацию, например, для повышения стабильности или обеспечения конформационных свойств. Может быть использована любая из структурных модификаций, описанных ниже.

Пептид RGD для применения в композициях и способах согласно изобретению может быть линейным или циклическим и может быть модифицирован, например, гликозилирован или метилирован, для способствования нацеливанию на конкретную ткань (ткани). RGD-содержащие пептиды и пептидомиметики могут включать D-аминокислоты, а также синтетические миметики RGD. Помимо RGD можно использовать другие фрагменты, нацеленные на лиганд интегрина, например, PECAM-1 или VEGF.

«Пептид, повышающий проникновение в клетки» способен проникать в клетку, например, микробную клетку, такую как бактериальная клетка или клетка гриба, или клетку млекопитающих, такую как клетка человека. Пептид, повышающий проникновение в микробную клетку, может представлять собой, например, α-спиральный линейный пептид

(например, LL-37 или цекропин P1), пептид, содержащий дисульфидную связь (например, α-дефензин, β-дефензин или бактенецин), или пептид, содержащий только одну или две доминирующих аминокислоты (например, PR-39 или индолицидин). Пептид, повышающий проникновение в клетки, может также содержать сигнал ядерной локализации (NLS). Например, пептид, повышающий проникновение в клетки, может представлять собой амфипатический пептид из двух частей, такой как MPG, который получен из пептидного домена слияния gp41 ВИЧ-1 и NLS большого Т-антигена SV40 (Simeoni *et al.*, Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

С. Конъюгаты с углеводами

В некоторых вариантах осуществления композиций и способов согласно изобретению иРНК дополнительно содержит углевод. Конъюгированная с углеводом иРНК является предпочтительной для доставки нуклеиновых кислот *in vivo*, а также композиций, подходящих для терапевтического применения *in vivo*, как описано в настоящем документе. В контексте настоящего документа «углевод» относится к соединению, которое представляет собой либо углевод как таковой, состоящий из одного или более моносахаридных звеньев, содержащих по меньшей мере 6 атомов углерода (который может быть линейным, разветвленным или циклическим), где с каждым атомом углерода связан атом кислорода, азота или серы; или соединению, содержащему в качестве его части углеводный фрагмент, состоящий из одного или более моносахаридных звеньев, каждое из которых содержит по меньшей мере шесть атомов углерода (который может быть линейным, разветвленным или циклическим), где с каждым атомом углерода связан атом кислорода, азота или серы. Иллюстративные углеводы включают сахара (моно-, ди-, три- и олигосахариды, содержащие от приблизительно 4, 5, 6, 7, 8 или 9 моносахаридных звеньев) и полисахариды, такие как крахмалы, гликоген, целлюлоза и полисахаридные камеди. Конкретные моносахариды включают сахара С5 и выше (например, С5, С6, С7 или С8); ди- и трисахариды включают сахара, имеющие два или три моносахаридных звена (например, С5, С6, С7 или С8).

В отдельных вариантах осуществления конъюгат с углеводом для применения в композициях и способах согласно изобретению представляет собой моносахарид.

В отдельных вариантах осуществления моносахарид представляет собой N-ацетилгалактозамин (GalNAc). Конъюгаты GalNAc, которые содержат одно или более производных N-ацетилгалактозамина (GalNAc), описаны, например, в US 8106022, содержание которого настоящим включено посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления конъюгат GalNAc служит в качестве лиганда, который нацеливает иРНК на конкретные клетки. В некоторых вариантах осуществления конъюгат GalNAc нацеливает иРНК на клетки печени, например, служа в качестве лиганда асиалогликопротеинового рецептора клеток печени (например, гепатоцитов).

В некоторых вариантах осуществления конъюгат с углеводом содержит одно или более производных GalNAc. Производные GalNAc могут быть присоединены посредством линкера, например двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера. В

некоторых вариантах осуществления конъюгат с GalNAc конъюгирован с 3'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления конъюгат с GalNAc конъюгирован с агентом на основе иРНК (например, с 3'-концом смысловой цепи) посредством линкера, например, линкера, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления конъюгат с GalNAc конъюгирован с 5'-концом смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления конъюгат с GalNAc конъюгирован с агентом на основе иРНК (например, с 5'-концом смысловой цепи) посредством линкера, например, линкера, описанного в настоящем документе.

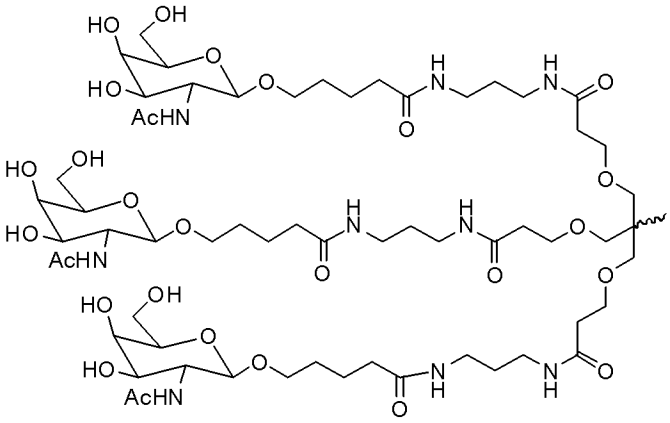
В отдельных вариантах осуществления изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту на основе иРНК согласно изобретению посредством одновалентного линкера. В некоторых вариантах осуществления GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту на основе иРНК согласно изобретению посредством двухвалентного линкера. В других вариантах осуществления изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту на основе иРНК согласно изобретению посредством трехвалентного линкера. В других вариантах осуществления изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту на основе иРНК согласно изобретению посредством четырехвалентного линкера.

В отдельных вариантах осуществления агенты на основе двухцепочечной РНКи согласно изобретению содержат один GalNAc или производное GalNAc, присоединенные к агенту на основе иРНК. В отдельных вариантах осуществления агенты на основе двухцепочечной РНКи согласно изобретению содержат множество (например, 2, 3, 4, 5 или 6) GalNAc или производных GalNAc, каждое из которых независимо присоединено ко множеству нуклеотидов агента на основе двухцепочечной РНКи посредством множества одновалентных линкеров.

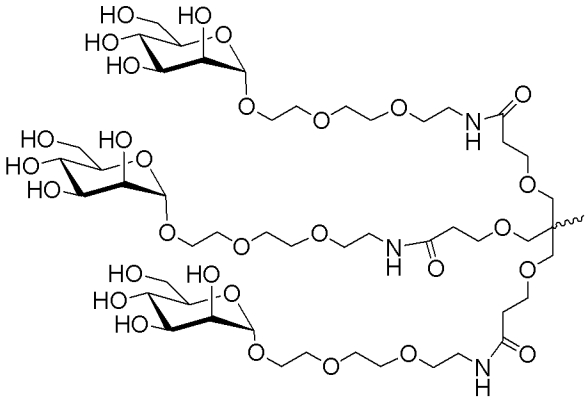
В некоторых вариантах осуществления, например, если две цепи агента на основе иРНК согласно изобретению являются частью одной более крупной молекулы, соединенной непрерывной цепью нуклеотидов между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи с образованием шпилечной петли, содержащей множество неспаренных нуклеотидов, каждый неспаренный нуклеотид в шпилечной петле может независимо содержать GalNAc или производное GalNAc, присоединенные посредством одновалентного линкера. Шпилечная петля также может быть образована удлиненным выступающим концом в одной цепи дуплекса.

В некоторых вариантах осуществления, например, если две цепи агента на основе иРНК согласно изобретению являются частью одной более крупной молекулы, соединенной непрерывной цепью нуклеотидов между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи с образованием шпилечной петли, содержащей множество неспаренных нуклеотидов, каждый неспаренный нуклеотид в шпилечной петле может независимо содержать GalNAc или производное GalNAc, присоединенные посредством одновалентного линкера. Шпилечная петля также может быть образована удлиненным выступающим концом в одной цепи дуплекса.

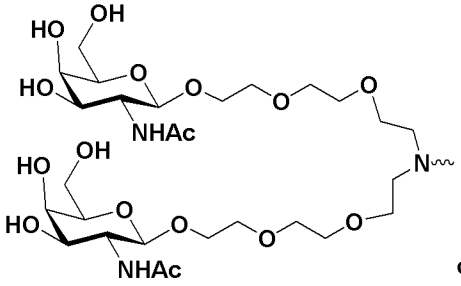
В одном из вариантов осуществления конъюгат с углеводом для применения в композициях и способах согласно настоящему изобретению выбран из группы, состоящей из



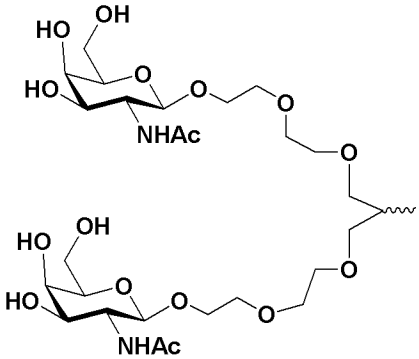
Формулы II,



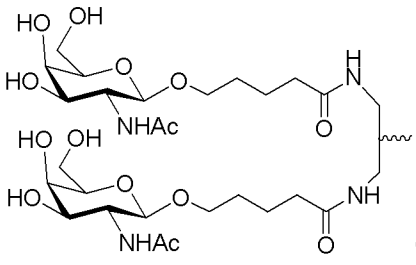
Формулы III,



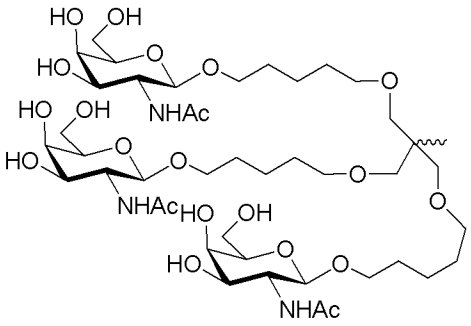
Формулы IV,



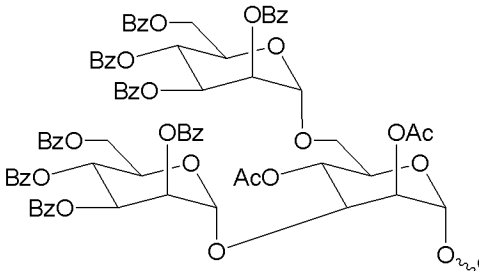
Формулы V,



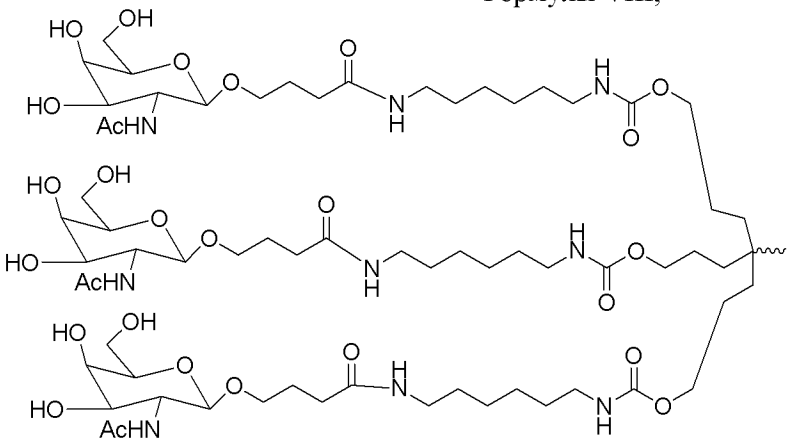
Формулы VI,



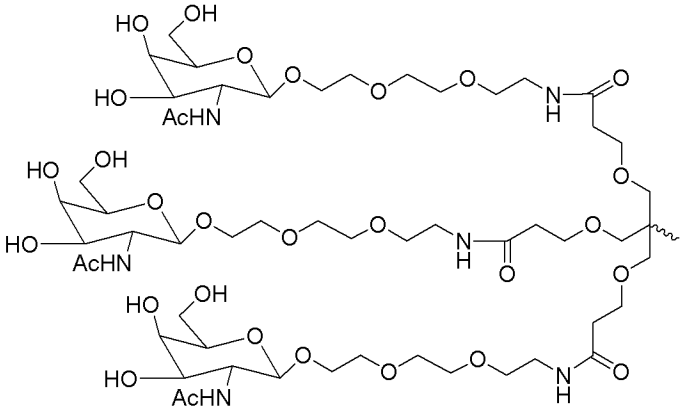
Формулы VII,



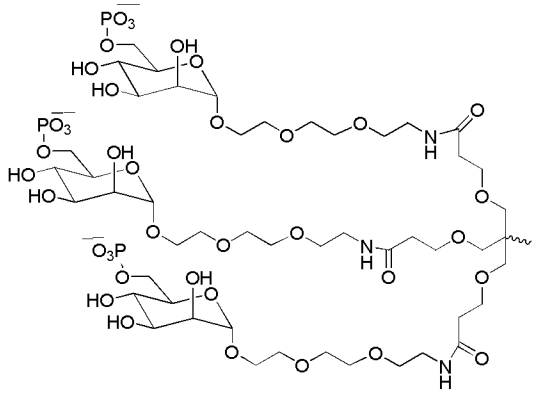
Формулы VIII,



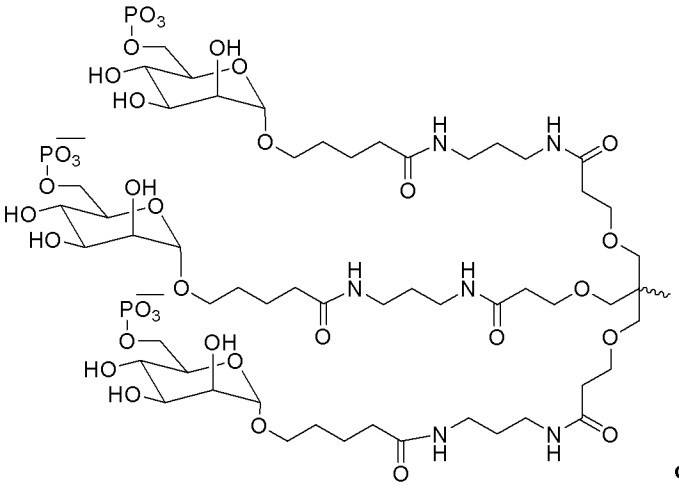
Формулы IX,



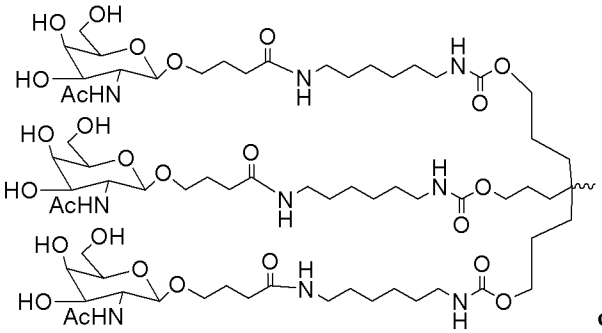
Формулы X,



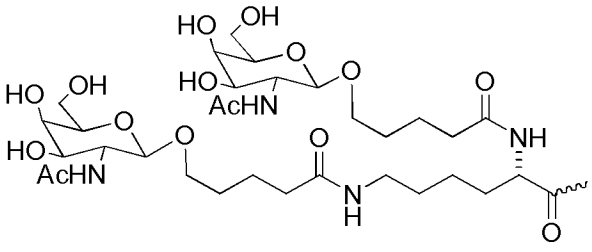
Формулы XI,



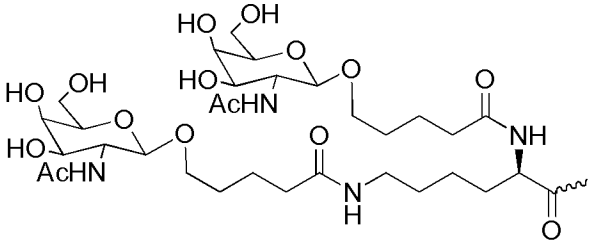
Формулы XII,



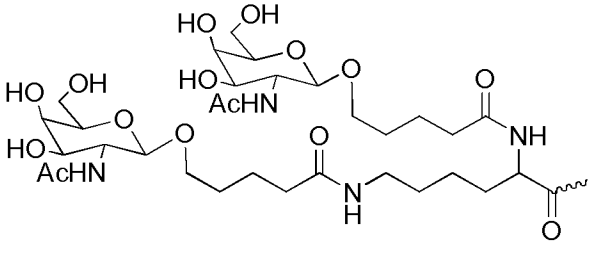
Формулы XIII,



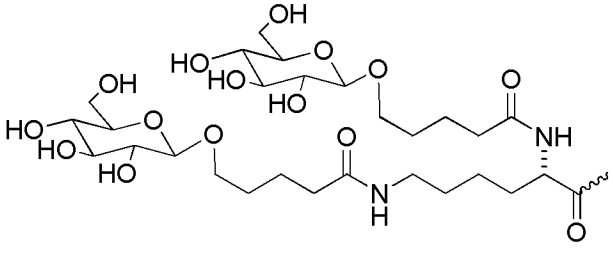
Формулы XIV,



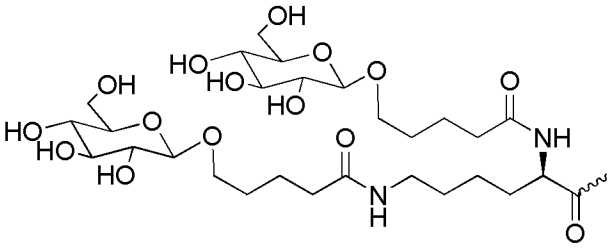
Формулы XV,



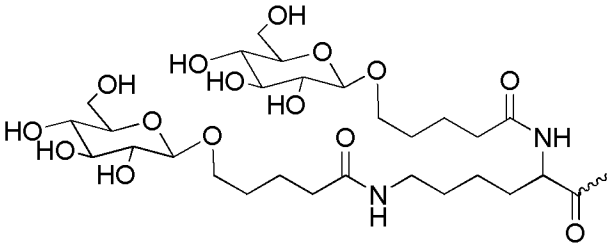
Формулы XVI,



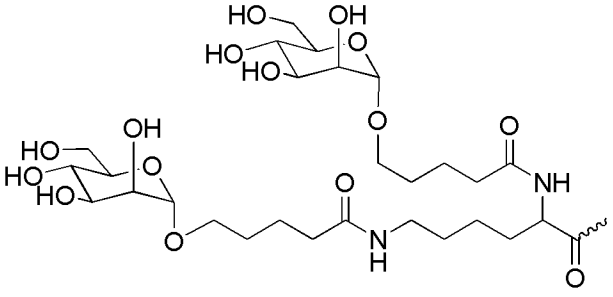
Формулы XVII,



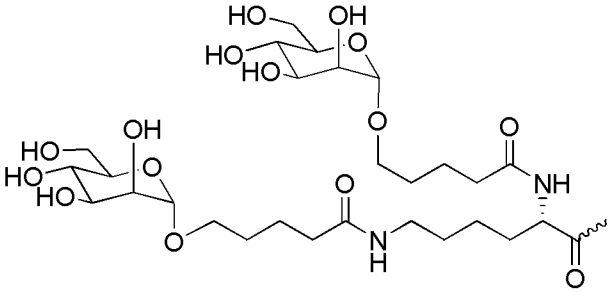
Формулы XVIII,



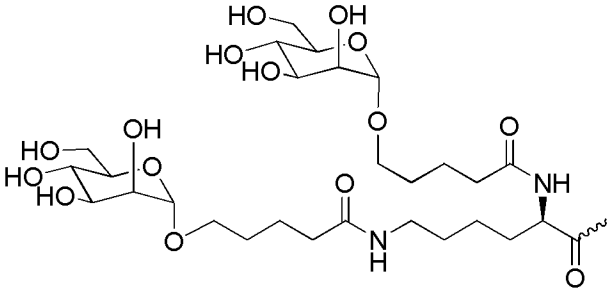
Формулы XIX,



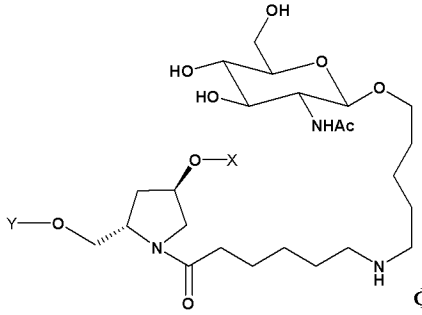
Формулы XX,



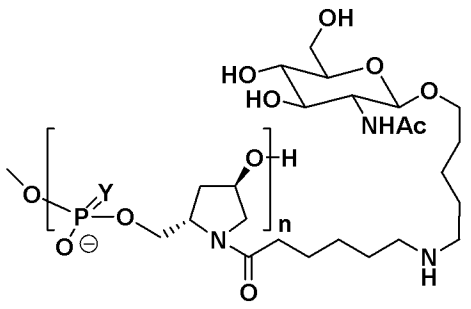
Формулы XXI,



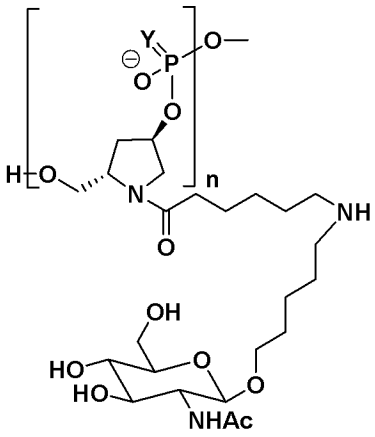
Формулы XXII,



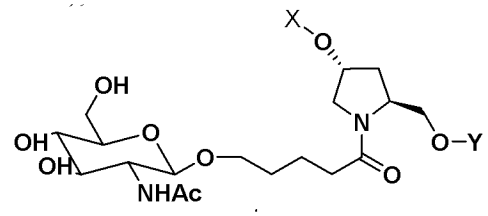
Формулы XXIII;



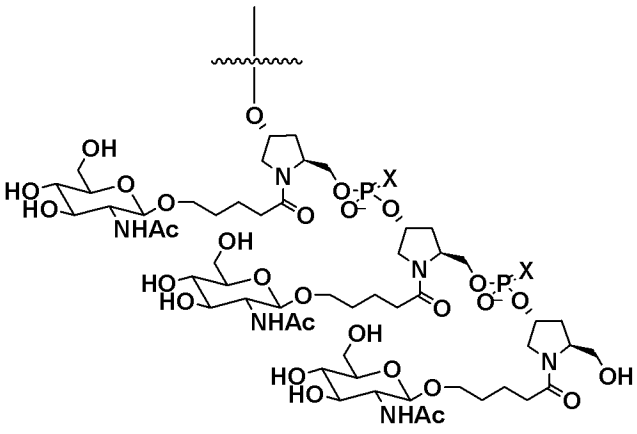
, где Y представляет собой O или S, и n равен 3-6 (Формула XXIV);



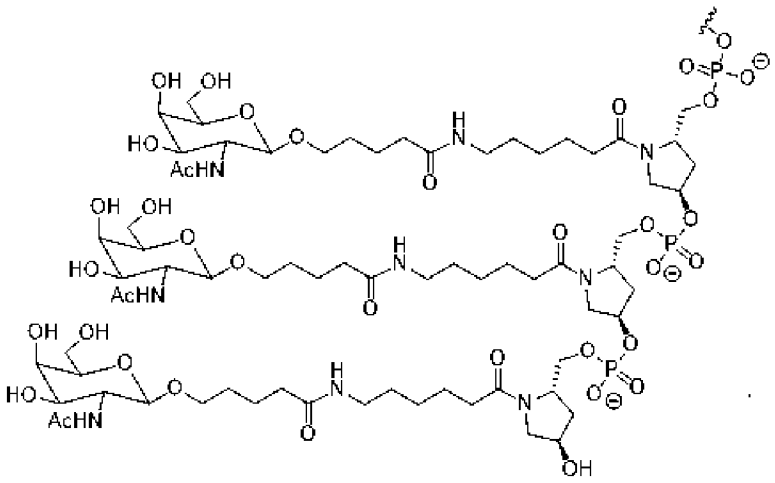
, где Y представляет собой O или S, и n равен 3-6 (Формула XXV);

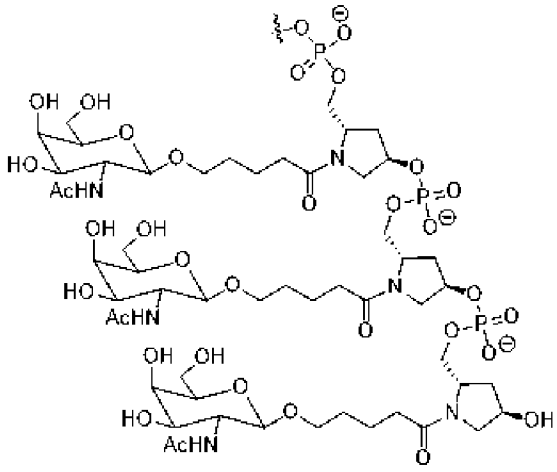


Формулы XXVI;

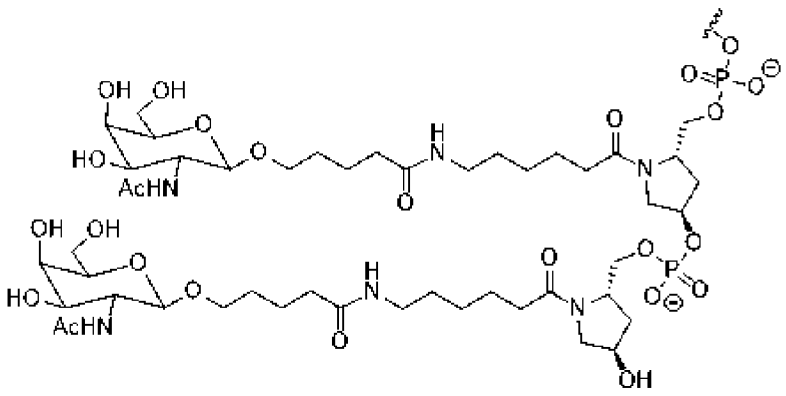


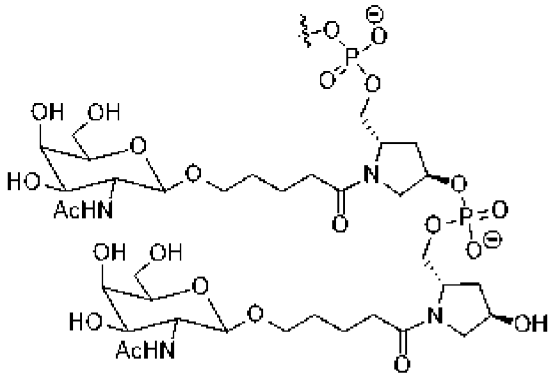
, где X представляет собой O или S (Формула XXVII);



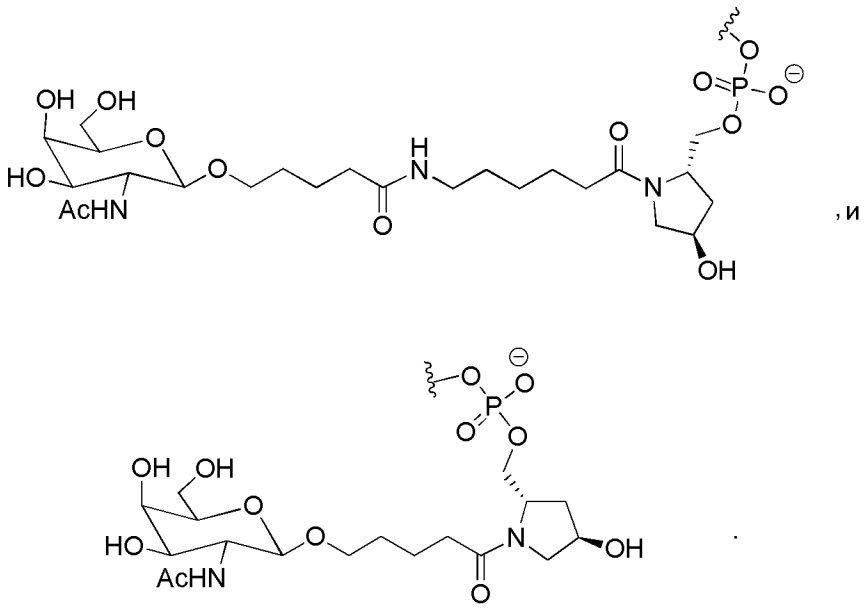


Формулы XXVII; Формулы XXIX;

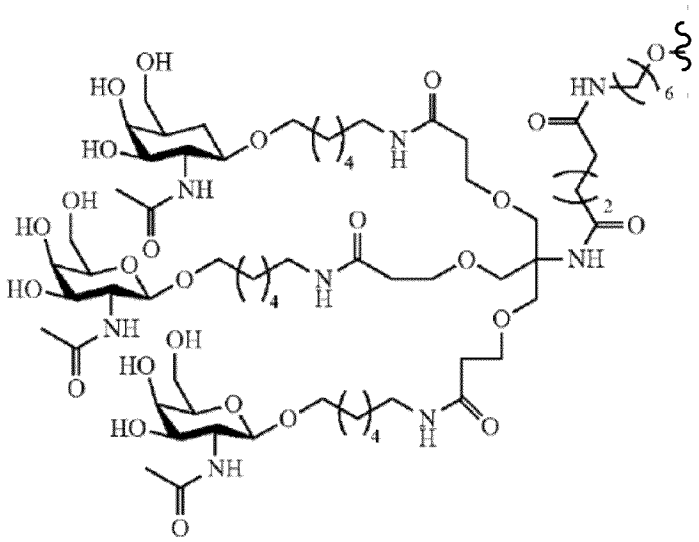




Формулы XXX; Формулы XXXI;

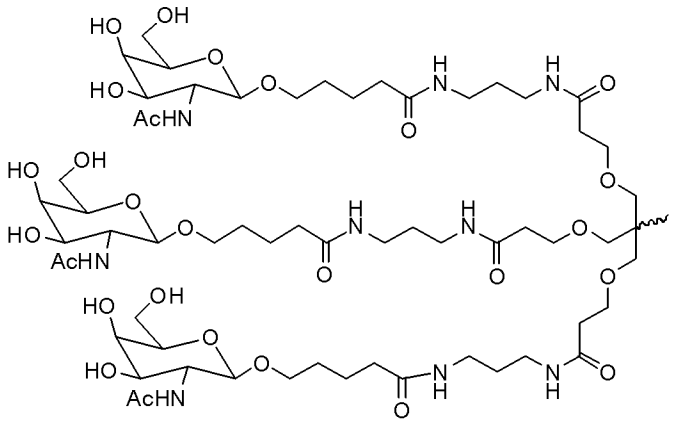


Формулы XXXII; Формулы XXXIII.



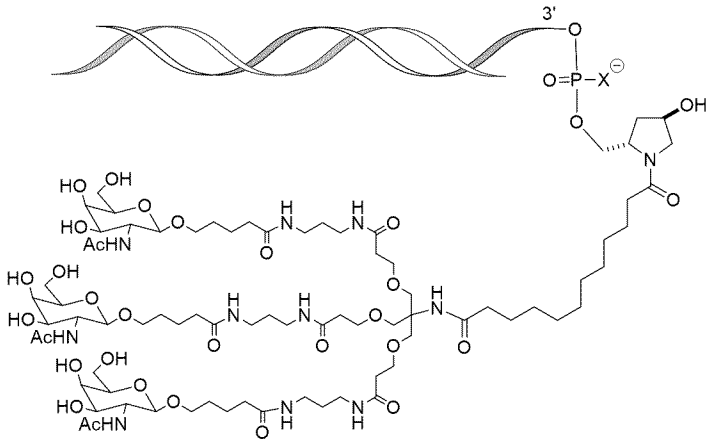
Формулы XXXIV.

В другом варианте осуществления конъюгат с углеводом для применения в композициях и способах согласно изобретению представляет собой моносахарид. В одном из вариантов осуществления моносахарид представляет собой N-ацетилгалактозамин, такой как

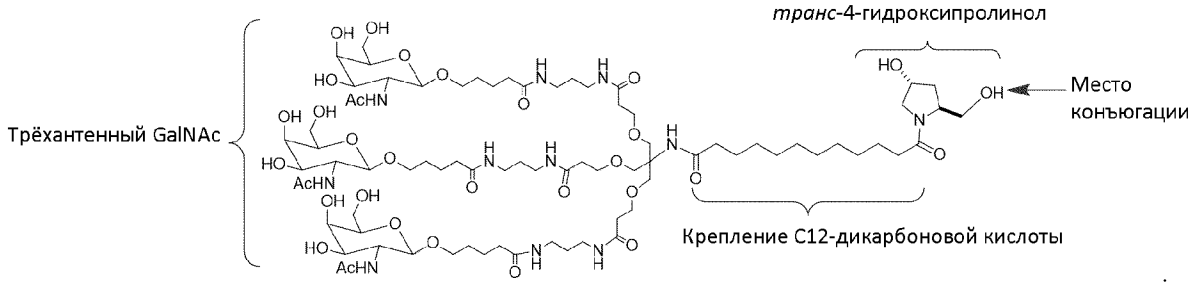


Формула II.

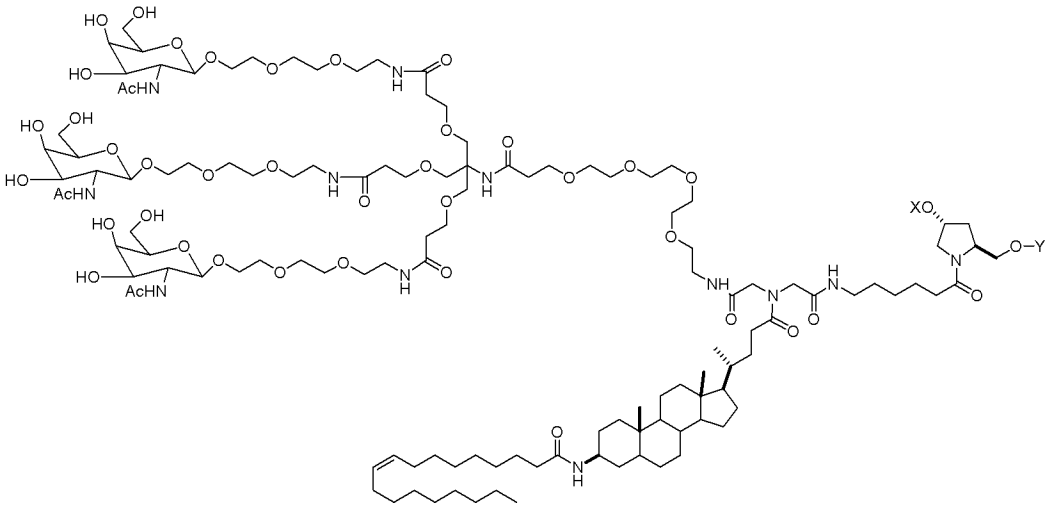
В некоторых вариантах осуществления агент на основе РНКи присоединен к конъюгату с углеводом посредством линкера, как показано на следующей схеме, где X представляет собой O или S:



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

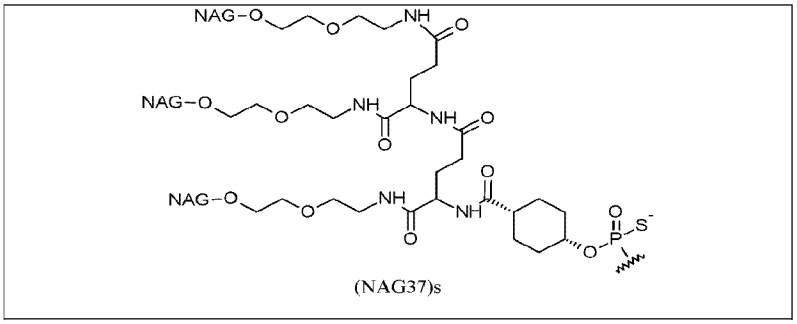


Другой иллюстративный конъюгат с углеводом для применения в вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, включает, не ограничиваясь перечисленным,



(Формула XXXVI), если один из X или Y представляет собой олигонуклеотид, другой представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления подходящий лиганд представляет собой лиганд, раскрытый в WO 2019/055633, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. В одном из вариантов осуществления лиганд содержит приведенную ниже структуру:



В отдельных вариантах осуществления изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту на основе иРНК согласно изобретению посредством одновалентного линкера. В некоторых вариантах осуществления GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту на основе иРНК согласно изобретению посредством двухвалентного линкера. В других вариантах осуществления изобретения GalNAc или производное GalNAc присоединены к агенту на основе иРНК согласно изобретению посредством трехвалентного линкера.

В одном из вариантов осуществления агенты на основе двухцепочечной РНКи согласно изобретению содержат один или более GalNAc или производных GalNAc, присоединенных к агенту на основе иРНК. GalNAc может быть присоединен к любому нуклеотиду посредством линкера на смысловой цепи или антисмысловой цепи. GalNac может быть присоединен к 5’-концу смысловой цепи, 3’-концу смысловой цепи, 5’-концу антисмысловой цепи или 3’-концу антисмысловой цепи. В одном из вариантов осуществления GalNAc присоединен к 3’-концу смысловой цепи, например, посредством

трехвалентного линкера.

В других вариантах осуществления агенты на основе двухцепочечной РНКи согласно изобретению содержат множество (например, 2, 3, 4, 5 или 6) GalNAc или производных GalNAc, каждое из которых независимо присоединено ко множеству нуклеотидов агента на основе двухцепочечной РНКи посредством множества линкеров, например, одновалентных линкеров.

В некоторых вариантах осуществления, например, если две цепи агента на основе иРНК согласно изобретению являются частью одной более крупной молекулы, соединенной непрерывной цепью нуклеотидов между 3'-концом одной цепи и 5'-концом соответствующей другой цепи с образованием шпилечной петли, содержащей множество неспаренных нуклеотидов, каждый неспаренный нуклеотид в шпилечной петле может независимо содержать GalNAc или производное GalNAc, присоединенные посредством одновалентного линкера.

В некоторых вариантах осуществления конъюгат с углеводом дополнительно содержит один или более дополнительных лигандов, описанных выше, таких как, не ограничиваясь перечисленным, модулятор ФК или пептид, повышающий проникновение в клетки.

Дополнительные конъюгаты с углеводами и углеводные линкеры, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают описанные в публикациях заявки PCT WO 2014/179620 и WO 2014/179627, содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

D. Линкеры

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

Термин «линкер» или «связывающая группа» означает органический фрагмент, который соединяет две части соединения, например, ковалентно присоединяет две части соединения. Линкеры, как правило, содержат прямую связь или атом, такой как кислород или сера, элемент, такой как NR8, C(O), C(O)NH, SO, SO_2, SO_2NH или цепь атомов, такую как, не ограничиваясь перечисленным, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, гетероциклилалкил, гетероциклилалкенил, гетероциклилалкинил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил, циклоалкенил, алкиларилалкил, алкиларилалкенил, алкиларилалкинил, алкениларилалкил, алкениларилалкенил, алкениларилалкинил, алкиниларилалкил, алкиниларилалкенил, алкиниларилалкинил, алкилгетероарилалкил, алкилгетероарилалкенил, алкилгетероарилалкинил, алкенилгетероарилалкил, алкенилгетероарилалкенил, алкенилгетероарилалкинил, алкинилгетероарилалкил, алкинилгетероарилалкенил, алкинилгетероарилалкинил, алкилгетероциклилалкил, алкилгетероциклилалкенил, алкилгетероциклилалкинил, алкенилгетероциклилалкил,

алкенилгетероциклилалкенил, алкенилгетероциклилалкинил, алкинилгетероциклилалкил, алкинилгетероциклилалкенил, алкинилгетероциклилалкинил, алкиларил, алкениларил, алкиниларил, алкилгетероарил, алкенилгетероарил, алкинилгетероарил, причем один или более метиленов могут быть прерваны или окончены O, S, S(O), SO_2, N(R8), C(O), замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, или замещенным или незамещенным гетероциклическим соединением; где R8 представляет собой водород, ацил, алифатическую группу или замещенную алифатическую группу. В одном из вариантов осуществления линкер состоит из приблизительно 1-24 атомов, 2-24, 3-24, 4-24, 5-24, 6-24, 6-18, 7-18, 8-18, 7-17, 8-17, 6-16, 7-17 или 8-16 атомов.

Расщепляемая связывающая группа представляет собой группу, которая является достаточно стабильной за пределами клетки, но которая при попадании в клетку-мишень расщепляется с высвобождением двух частей, которые линкер удерживает вместе. В иллюстративном варианте осуществления расщепляемая связывающая группа расщепляется по меньшей мере приблизительно в 10 раз, 20, раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 60 раз, 70 раз, 80 раз, 90 раз или более, или по меньшей мере в 100 раз быстрее в клетке-мишени или при первом эталонном условии (которое может, например, быть выбрано таким образом, чтобы имитировать или представлять собой внутриклеточные условия), чем в крови субъекта, или при втором эталонном условии (которое может, например, быть выбрано таким образом, чтобы имитировать или представлять собой условия, которые имеют место в крови или сыворотке крови).

Расщепляемые связывающие группы восприимчивы к средствам расщепления, например, pH, окислительно-восстановительному потенциалу или присутствию деструктивных молекул. Как правило, средства расщепления более распространены или обнаруживаются на более высоких уровнях или при более высокой активности внутри клеток, чем в сыворотке крови или крови. Примеры таких деструктивных агентов включают: окислительно-восстановительные агенты, которые выбраны для конкретных субстратов или которые не обладают субстратной специфичностью, включая, например, окислительные или восстановительные ферменты или агенты-восстановители, такие как меркаптаны, присутствующие в клетках, которые могут вызывать деградацию расщепляемой в условиях восстановления-окисления связывающей группы путем восстановления; эстеразы; эндосомы или агенты, которые могут создавать кислую среду, например, агенты, которые обеспечивают значение pH, равное пяти или ниже; ферменты, которые могут гидролизовать или расщеплять кислоторасщепляемую связывающую группу, действуя в качестве обычной кислоты, пептидазы (которые могут быть специфичными к субстрату) и фосфатазы.

Расщепляемая связывающая группа, такая как дисульфидная связь, может быть восприимчива к pH. Значение pH сыворотки крови человека составляет 7,4, тогда как среднее внутриклеточное значение pH немного ниже и находится в диапазоне приблизительно 7,1-7,3. Эндосомы характеризуются более кислым значением pH в диапазоне 5,5-6,0, а лизосомы характеризуются еще более кислым значением pH,

составляющим приблизительно 5,0. Некоторые линкеры будут иметь расщепляемую связывающую группу, которая расщепляется при выбранном pH с высвобождением катионного липида из лиганда внутрь клетки или в желаемый компартмент клетки.

Линкер может содержать расщепляемую связывающую группу, которая расщепляется определенным ферментом. Тип расщепляемой связывающей группы, включенной в линкер, может зависеть от клетки, выступающей в качестве мишени. Например, лиганд, нацеленный на печень, может быть связан с катионным липидом посредством линкера, который содержит сложноэфирную группу. Клетки печени богаты эстеразами, и поэтому линкер будет расщепляться более эффективно в клетках печени, чем в типах клеток, которые не богаты эстеразами. Другие типы клеток, богатые эстеразами, включают клетки легкого, коркового вещества почки и яичка.

Линкеры, которые содержат пептидные связи, могут быть использованы при нацеливании на типы клеток, богатые пептидазами, такие как клетки печени и синовиоциты.

Как правило, пригодность расщепляемой связывающей группы-кандидата можно оценить путем тестирования способности деструктивного агента (или условия) расщеплять связывающую группу-кандидата. Также будет желательно проверить расщепляемую связывающую группу-кандидата на способность противостоять расщеплению в крови или при контакте с другой нецелевой тканью. Таким образом, можно определить относительную восприимчивость к расщеплению между первым и вторым условиями, где первое выбрано таким образом, чтобы оно указывало на расщепление в клетке-мишени, а второе выбрано таким образом, чтобы оно указывало на расщепление в других тканях или биологических жидкостях, например, в крови или сыворотке крови. Оценку можно проводить в бесклеточных системах, в клетках, в клеточной культуре, в культуре органа или ткани, или у животных целиком. Может быть полезным проведение первоначальной оценки в бесклеточных условиях или условиях культивирования и подтверждение посредством дальнейшей оценки у животных целиком. В отдельных вариантах осуществления подходящие соединения-кандидаты расщепляются по меньшей мере приблизительно в 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или в 100 раз быстрее в клетке (или в условиях *in vitro*, выбранных так, чтобы они имитировали внутриклеточные условия) по сравнению с кровью или сывороткой крови (или в условиях *in vitro*, выбранных так, чтобы они имитировали внеклеточные условия).

i. Расщепляемые в условиях восстановления-окисления связывающие группы

В отдельных вариантах осуществления расщепляемая связывающая группа представляет собой расщепляемую в условиях восстановления-окисления связывающую группу, которая расщепляется при восстановлении или окислении. Примером расщепляемой в условиях восстановления связывающей группы является дисульфидная связывающая группа (-S-S-). Для определения того, является ли расщепляемая связывающая группа-кандидат подходящей «расщепляемой в условиях восстановления связывающей группой», или, например, является ли она подходящей для применения с

конкретным фрагментом иРНК и конкретным нацеливающим агентом, можно использовать способы, описанные в настоящем документе. Например, кандидат может быть оценен посредством инкубации с дитиотреитолом (DTT), или другим восстановителем с использованием реагентов, известных в данной области техники, которые имитируют скорость расщепления, которая наблюдается в клетке, например, в клетке-мишени. Кандидаты также могут быть оценены в условиях, которые выбраны так, чтобы имитировать условия в крови или сыворотке крови. В одном варианте соединения-кандидаты расщепляются не более чем на 10% в крови. В других вариантах осуществления подходящие соединения-кандидаты подвергаются деградации по меньшей мере приблизительно в 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или приблизительно в 100 раз быстрее в клетке (или в условиях *in vitro*, выбранных так, чтобы они имитировали внутриклеточные условия) по сравнению с кровью (или условиями *in vitro*, выбранными так, чтобы они имитировали внеклеточные условия). Скорость расщепления соединений-кандидатов может быть определена с использованием стандартных ферментативных анализов кинетики в условиях, выбранных так, чтобы они имитировали внутриклеточную среду, и сравнена с условиями, выбранными так, чтобы они имитировали внеклеточную среду.

ii. Расщепляемые связывающие группы на основе фосфата

В других вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит расщепляемую связывающую группу на основе фосфата. Расщепляемая связывающая группа на основе фосфата расщепляется агентами, которые подвергают деградации или гидролизуют фосфатную группу. Примером агента, который расщепляет фосфатные группы в клетках, являются ферменты, такие как фосфатазы, в клетках. Примерами связывающих групп на основе фосфата являются -O-P(O)(ORk)-O-, -O-P(S)(ORk)-O-, -O-P(S)(SRk)-O-, -S-P(O)(ORk)-O-, -O-P(O)(ORk)-S-, -S-P(O)(ORk)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(ORk)-O-, -O-P(O)(Rk)-O-, -O-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-O-, -S-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-S-, -O-P(S)(Rk)-S-, где Rk в каждом случае может представлять собой, независимо, C1-C20 алкил, C1-C20 галогеналкил, C6-C10 арил или C7-C12 арилалкил. Иллюстративные варианты осуществления включают -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -O-P(S)(OH)-S-, -S-P(S)(OH)-O-, -O-P(O)(H)-O-, -O-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-O, -S-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-S- и -O-P(S)(H)-S-. В отдельных вариантах осуществления связывающая группа на основе фосфата представляет собой -O-P(O)(OH)-O-. Эти кандидаты могут быть оценены способами, аналогичными описанным выше.

iii. Кислоторасщепляемые связывающие группы

В других вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит кислоторасщепляемую связывающую группу. Кислоторасщепляемая связывающая группа представляет собой связывающую группу, которая расщепляется в кислых условиях. В отдельных вариантах осуществления кислоторасщепляемые связывающие группы расщепляются в кислой среде с pH приблизительно 6,5 или ниже (например, приблизительно 6,0, 5,5, 5,0 или ниже), или агентами, такими как ферменты, которые могут

действовать в качестве обычной кислоты. В клетке определенные органеллы с низким значением pH, такие как эндосомы и лизосомы, могут обеспечить условия расщепления для кислоторасщепляемых связывающих групп. Примеры кислоторасщепляемых связывающих групп включают, не ограничиваясь перечисленным, гидразоны, сложные эфиры и сложные эфиры аминокислот. Кислоторасщепляемые группы могут иметь общую формулу -C=NN-, C(O)O или -OC(O). Иллюстративный вариант осуществления представляет собой случай, когда атом углерода, связанный с кислородом сложного эфира (алкоксигруппа), представляет собой арильную группу, замещенную алкильную группу или третичную алкильную группу, такую как диметилпентил или трет-бутил. Эти кандидаты могут быть оценены способами, аналогичными описанным выше.

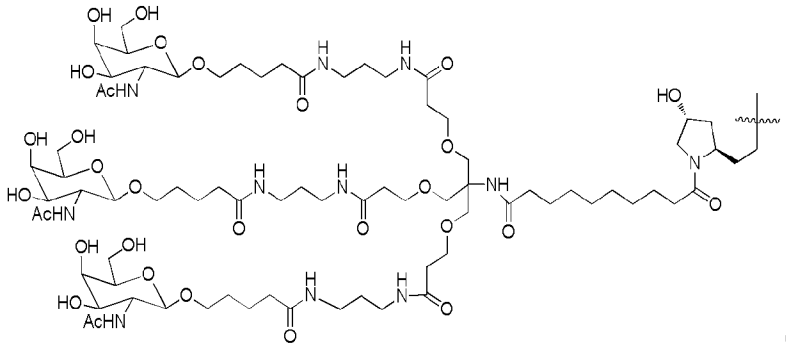
iv. Связывающие группы на основе сложного эфира

В других вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит расщепляемую связывающую группу на основе сложного эфира. Расщепляемая связывающая группа на основе сложного эфира расщепляется ферментами, такими как эстеразы и амидазы, в клетках. Примеры расщепляемых связывающих групп на основе сложного эфира включают, не ограничиваясь перечисленным, сложные эфиры алкиленовой, алкениленовой и алкиниленовой групп. Сложноэфирные расщепляемые связывающие группы имеют общую формулу -C(O)O- или -OC(O)-. Эти кандидаты могут быть оценены способами, аналогичными описанным выше.

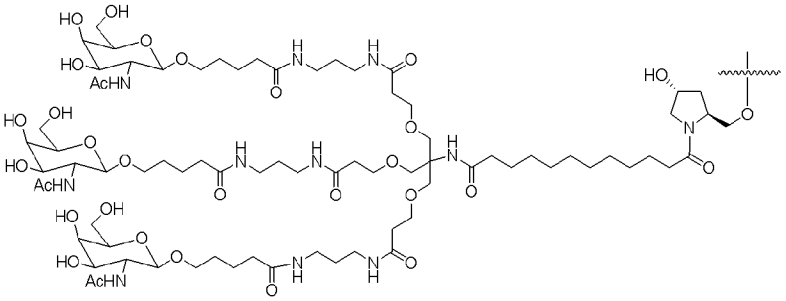
v. Расщепляемые группы на основе пептида

В других вариантах осуществления расщепляемый линкер содержит расщепляемую связывающую группу на основе пептида. Расщепляемая связывающая группа на основе пептида расщепляется ферментами, такими как пептидазы и протеазы, в клетках. Расщепляемые связывающие группы на основе пептида представляют собой пептидные связи, образованные между аминокислотами с получением олигопептидов (например, дипептидов, трипептидов и т. д.) и полипептидов. Расщепляемые группы на основе пептида не включают амидную группу (-C(O)NH-). Амидная группа может быть образована между любым алкиленом, алкениленом или алкиниленом. Пептидная связь представляет собой особый тип амидной связи, образованной между аминокислотами с получением пептидов и белков. Расщепляемая группа на основе пептида обычно ограничена пептидной связью (т. е. амидной связью), образованной между аминокислотами с получением пептидов и белков, и не включает всю амидную функциональную группу. Расщепляемые связывающие группы на основе пептида имеют общую формулу - NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-, где RA и RB представляют собой R-группы двух смежных аминокислот. Эти кандидаты могут быть оценены способами, аналогичными описанным выше.

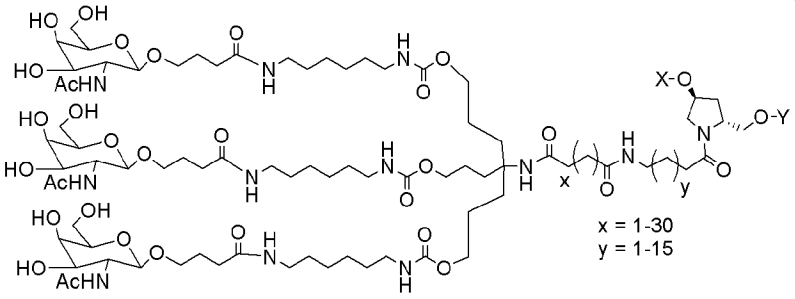
В некоторых вариантах осуществления иРНК согласно изобретению конъюгирована с углеводом посредством линкера. Неограничивающие примеры конъюгатов иРНК с углеводами с линкерами в композициях и способах согласно изобретению включают, не ограничиваясь перечисленным,



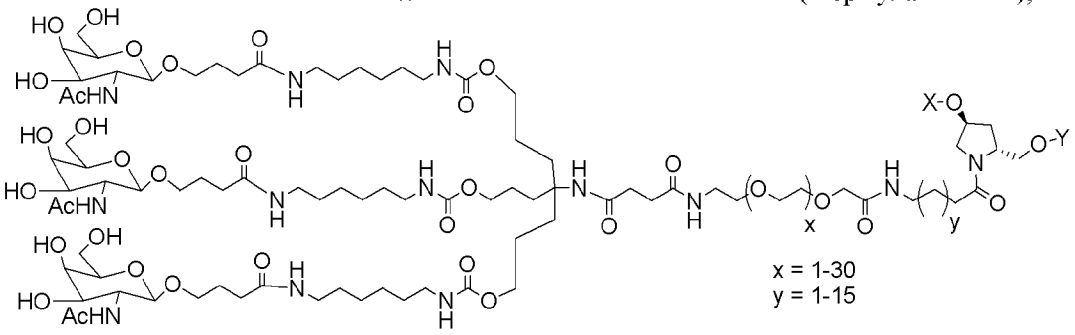
(Формула XXXVII),



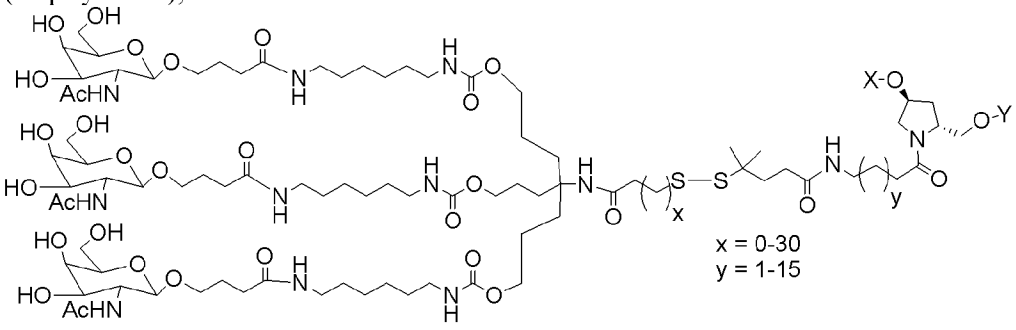
(Формула XXXVIII),



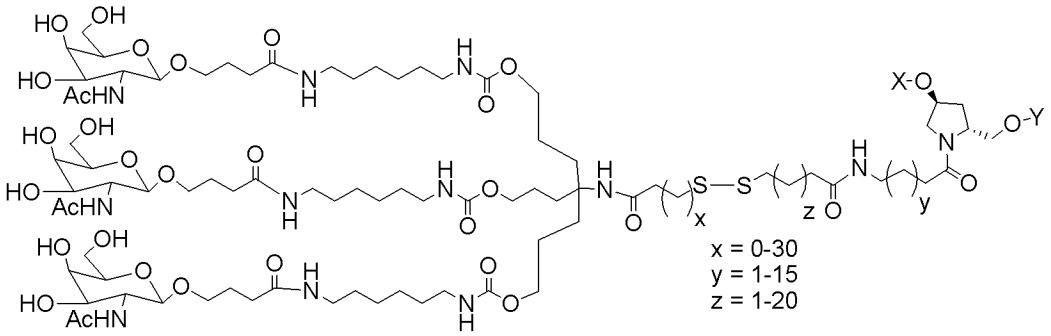
(Формула XXXIX),



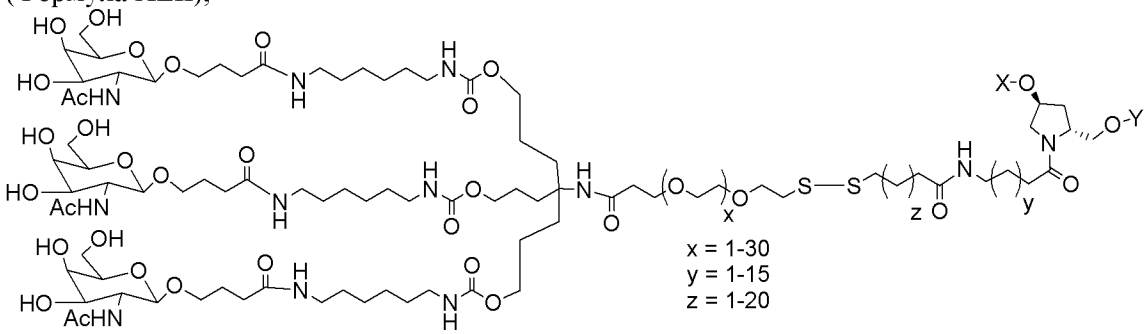
(Формула XL),



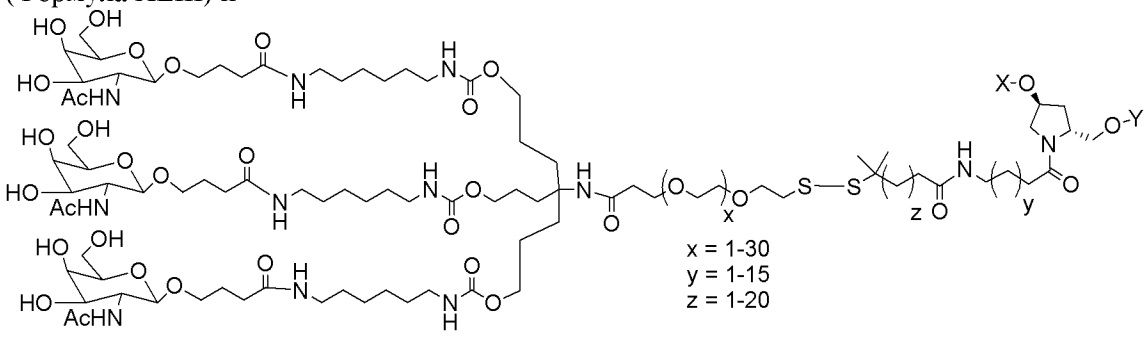
(Формула XLI),



(Формула XLII),



(Формула XLIII) и

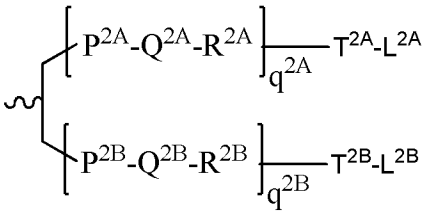


(Формула XLIV), если один из X или Y представляет собой олигонуклеотид, другой представляет собой водород.

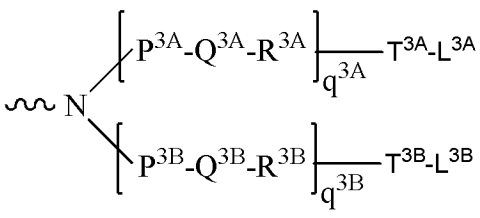
В отдельных вариантах осуществления композиций и способов согласно изобретению лиганд представляет собой одно или более производных «GalNAc» (N-ацетилгалактозамин), присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

В одном из вариантов осуществления дцРНК согласно изобретению конъюгирована с двухвалентным или трехвалентным разветвленным линкером, выбранным из группы структур, представленных в любой из формул (XLV) - (XLVIII):

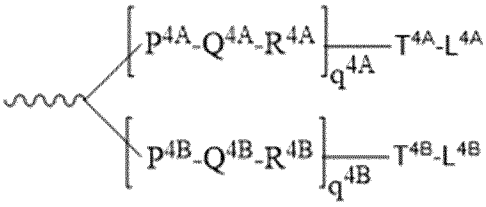
Формула XLV



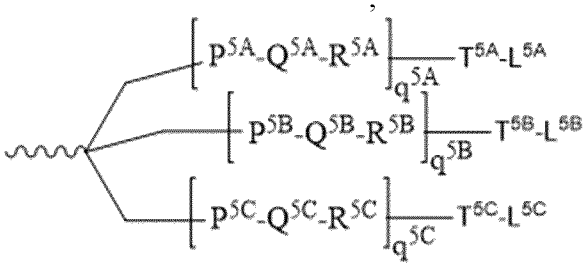
Формула XLVI



,



,



или ;

Формула XLVII

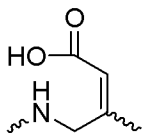
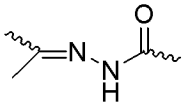
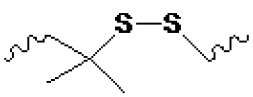
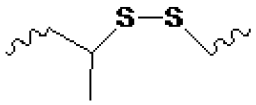
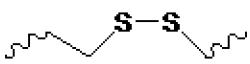
Формула XLVIII

где:

q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B и q5C независимо в каждом случае равны 0-20, и при этом повторяющееся звено может быть одинаковым или разным;

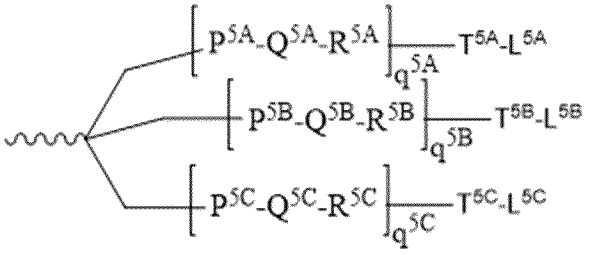
каждый из P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C} независимо в каждом случае отсутствует, представляет собой CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH или CH_2O;

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

каждый из R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C} независимо в каждом случае отсутствует, представляет собой NH, O, S, CH_2, C(O)O, C(O)NH, $NHCH(R^a)C(O)$, -C(O)-$CH(R^a)$-NH-, CO, CH=N-O,  ,  ,  ,  ,  или гетероциклил;

L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} и L^{5C} представляют собой лиганд; т. е. каждый независимо в каждом случае представляет собой моносахарид (такой как GalNAc), дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, олигосахарид или полисахарид; и R^a представляет собой H или боковую цепь аминокислоты. Трехвалентные конъюгирующие производные GalNAc особенно подходят для применения с агентами на основе РНКи для ингибирования экспрессии гена-мишени, такие как имеющие формулу (XLIX):

Формула XLIX



,

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

Примеры подходящих двухвалентных и трехвалентных разветвленных линкерных групп, конъюгирующих производные GalNAc, включают, не ограничиваясь перечисленным, структуры, приведенные выше в формулах II, VII, XI, X и XIII.

Иллюстративные патенты США, в которых описано получение конъюгатов РНК, включают, не ограничиваясь перечисленным, патенты США № 4828979, 4948882; 5218105; 5525465; 5541313; 5545730; 5552538; 5578717, 5580731; 5591584; 5109124; 5118802; 5138045; 5414077; 5486603; 5512439; 5578718; 5608046; 4587044; 4605735; 4667025; 4762779; 4789737; 4824941; 4835263; 4876335; 4904582; 4958013; 5082830; 5112963; 5214136; 5082830; 5112963; 5214136; 5245022; 5254469; 5258506; 5262536; 5272250; 5292873; 5317098; 5371241, 5391723; 5416203, 5451463; 5510475; 5512667; 5514785; 5565552; 5567810; 5574142; 5585481; 5587371; 5595726; 5597696; 5599923; 5599928, 5688941, 6294664, 6320017, 6576752, 6783931, 6900297, 7037646 и 8106022, содержание каждого из которых настоящим включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Не требуется, чтобы все положения в отдельно взятом соединении были модифицированы одинаково, и фактически в одно соединение или даже в один нуклеозид в иРНК может быть включено более одной из вышеупомянутых модификаций. В объем настоящего изобретения также входят соединения иРНК, которые представляют собой химерные соединения.

«Химерные» соединения иРНК или «химеры» в контексте настоящего изобретения представляют собой соединения иРНК, например, агенты на основе дцРНКи, которые содержат две или более химически отличающихся областей, каждая из которых состоит из по меньшей мере одного мономерного звена, т. е. нуклеотида в случае соединения дцРНК. Эти иРНК, как правило, содержат по меньшей мере одну область, где РНК модифицирована таким образом, чтобы придавать иРНК повышенную устойчивость к деградации нуклеазами, повышенное клеточное поглощение или повышенную аффинность связывания с нуклеиновой кислотой-мишенью. Дополнительная область иРНК может служить субстратом для ферментов, способных расщеплять гибриды РНК:ДНК или РНК:РНК. Например, РНКаза Н представляет собой клеточную эндонуклеазу, которая расщепляет цепь РНК дуплекса РНК:ДНК. Таким образом, активация РНКазы Н приводит к расщеплению РНК-мишени, тем самым значительно повышая эффективность

ингибирования экспрессии генов посредством иРНК. Следовательно, сравнимые результаты часто могут быть получены с более короткими иРНК при использовании химерных дцРНК по сравнению с фосфоротиоатными дезокси-дцРНК, гибридизующимися с той же областью-мишенью. Расщепление РНК-мишени может быть обнаружено обычным способом с помощью гель-электрофореза и, при необходимости, связанных методов гибридизации нуклеиновых кислот, известных из уровня техники.

В отдельных случаях РНК в составе иРНК может быть модифицирована группой, отличной от лиганда. Ряд молекул, отличных от лиганда, был конъюгирован с иРНК для усиления активности, клеточного распределения или клеточного поглощения иРНК, и процедуры выполнения таких конъюгаций доступны в научной литературе. Такие фрагменты, отличные от лиганда, включают липидные фрагменты, такие как холестерин (Kubo, T. *et al., Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2007, 365(1):54-61; Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86:6553), холевую кислоту (Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053), тиоэфир, например, гексил-S-тритилтиол (Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306; Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765), тиохолестерин (Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533), алифатическую цепь, например, додекандиоловые или ундецильные остатки (Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J.*, 1991, 10:111; Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327; Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75:49)), фосфолипид, например, ди-гексадецил-рац-глицерин или триэтиламмоний 1,2-ди-O-гексадецил-рац-глицеро-3-фосфонат (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651; Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777), полиаминовую или полиэтиленгликолевую цепь (Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969) или адамантануксусную кислоту (Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651), пальмитиловый фрагмент (Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229), или октадециламиновый или гексиламино-карбонилоксихолестериновый фрагмент (Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923). Иллюстративные патенты США, в которых описано получение таких конъюгатов РНК, перечислены выше. Типичные протоколы конъюгации включают синтез РНК, несущих аминолинкер в одном или более положениях последовательности. Затем аминогруппу подвергают взаимодействию с конъюгируемой молекулой с использованием подходящих реагентов для сочетания или активации. Реакция конъюгации может быть проведена либо с РНК, все еще связанной с твердой подложкой, либо после отщепления РНК, в жидкой фазе. В результате очистки конъюгата РНК с помощью ВЭЖХ, как правило, получают чистый конъюгат.

IV. Доставка иРНК согласно изобретению

Доставка иРНК согласно изобретению в клетку, например, клетку в организме субъекта, такого как субъект-человек (например, субъект, нуждающийся в этом, такой как субъект, предрасположенный к развитию или имеющему диагноз AGT-ассоциированного нарушения, например, гипертензии), может быть достигнута рядом различных способов. Например, доставка может быть осуществлена путем приведения клетки в контакт с иРНК согласно изобретению либо *in vitro*, либо *in vivo*. Доставка *in vivo* также может быть

осуществлена непосредственно путем введения субъекту композиции, содержащей иРНК, например, дцРНК. В качестве альтернативы, доставка *in vivo* может быть осуществлена опосредованно путем введения одного или более векторов, которые кодируют и управляют экспрессией иРНК. Эти альтернативы дополнительно обсуждаются ниже.

В целом, любой способ доставки молекулы нуклеиновой кислоты (*in vitro* или *in vivo*) может быть адаптирован для применения с иРНК (см., например, Akhtar S. and Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 и WO94/02595, которые включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме). Для доставки *in vivo* факторы, которые необходимо учитывать для доставки молекулы иРНК, включают, например, биологическую стабильность доставляемой молекулы, предотвращение неспецифических эффектов и накопление доставляемой молекулы в ткани-мишени. РНК-интерференция также оказалась успешной при локальной доставке в ЦНС путем прямой инъекции (Dorn, G., *et al.* (2004) *Nucleic Acids* 32:e49; Tan, PH., *et al* (2005) *Gene Ther.* 12:59-66; Makimura, H., *et al* (2002) *BMC Neurosci.* 3:18; Shishkina, GT., *et al* (2004) *Neuroscience* 129:521-528; Thakker, ER., *et al* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275; Akaneya, Y., *et al* (2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602). Модификация РНК или фармацевтического носителя также может обеспечить нацеливание иРНК на ткань-мишень и избежать нежелательных нецелевых эффектов. Молекулы иРНК могут быть модифицированы путем химической конъюгации с липофильными группами, такими как холестерин, для повышения клеточного поглощения и предотвращения деградации. Например, иРНК, направленную против АроВ, конъюгированную с липофильным холестериновым фрагментом, системно вводили мышам с достижением нокдауна мРНК апоВ как в печени, так и в тощей кишке (Soutschek, J., *et al* (2004) *Nature* 432:173-178).

В альтернативном варианте осуществления иРНК может быть доставлена с помощью систем доставки лекарственных средств, таких как наночастица, дендример, полимер, липосомы или катионная система доставки. Положительно заряженные катионные системы доставки облегчают связывание молекулы иРНК (отрицательно заряженной), а также усиливают взаимодействия на отрицательно заряженной клеточной мембране для обеспечения эффективного поглощения иРНК клеткой. Катионные липиды, дендримеры или полимеры могут быть либо связаны с иРНК, либо может быть индуцировано образование из них везикулы или мицеллы (см., например, Kim SH, *et al* (2008) J*ournal of Controlled Release* 129(2):107-116, которая заключает в себе иРНК. Образование везикул или мицелл дополнительно предотвращает деградацию иРНК при системном введении. Способы получения и введения катионных комплексов иРНК находятся в пределах способностей специалиста в данной области техники (см., например, Sorensen, DR, *et al* (2003) *J. Mol. Biol* 327:761-766; Verma, UN, *et al* (2003) Clin. *Cancer Res.* 9:1291-1300; Arnold, AS *et al* (2007) *J. Hypertens.* 25:197-205, которые включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме). Некоторые неограничивающие примеры систем доставки лекарственных средств, подходящих для системной доставки иРНК, включают DOTAP (Sorensen, DR., *et al* (2003), цитируемый

выше; Verma, UN, *et al* (2003), цитируемый выше), «твердые липидные частицы с нуклеиновой кислотой» (Zimmermann, TS, *et al* (2006) *Nature* 441:111-114), кардиолипин (Chien, PY, *et al* (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328; Pal, A, *et al* (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091), полиэтиленимин (Bonnet ME, *et al* (2008) *Pharm. Res.* Aug 16 Epub ahead of print; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659), пептиды Arg-Gly-Asp (RGD) (Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487) и полиамидоамины (Tomalia, DA, *et al* (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67; Yoo, H., *et al* (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804). В некоторых вариантах осуществления иРНК образует комплекс с циклодекстрином для системного введения. Способы введения и фармацевтические композиции иРНК и циклодекстринов описаны в патенте США № 7427605, который включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Отдельные аспекты настоящего изобретения относятся к способу снижения экспрессии гена AGT в клетке, включающему приведение указанной клетки в контакт с агентом на основе двухцепочечной РНКи согласно изобретению. В одном из вариантов осуществления клетка представляет собой клетку печени, необязательно гепатоцит. В одном из вариантов осуществления клетка представляет собой клетку за пределами печени.

иРНК согласно изобретению, кодируемые вектором

иРНК, нацеленная на ген AGT, может экспрессироваться с единиц транскрипции, вставленных в ДНК- или РНК-векторы (см., например, Couture, A, *et al.*, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A, *et al.*, публикацию международной заявки PCT WO 00/22113, Conrad, публикацию международной заявки PCT WO 00/22114 и Conrad, патент США № 6054299). Экспрессия может быть временной (порядка от нескольких часов до нескольких недель) или длительной (от нескольких недель до нескольких месяцев или дольше), в зависимости от конкретной используемой конструкции и типа ткани-мишени или клетки-мишени. Эти трансгены могут быть введены в виде линейной конструкции, кольцевой плазмиды или вирусного вектора, которые могут представлять собой интегрирующий или неинтегрирующий вектор. Трансген также может быть сконструирован так, чтобы позволить ему наследоваться в качестве внехромосомной плазмиды (Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

Вирусные векторные системы, которые можно использовать в способах и композициях, описанных в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленным, (a) аденовирусные векторы; (b) ретровирусные векторы, включая, не ограничиваясь перечисленным, лентивирусные векторы, вирус лейкоза мышей Молони и т.д.; (c) векторы на основе аденоассоциированных вирусов; (d) векторы на основе вируса простого герпеса; (e) векторы на основе SV 40; (f) векторы на основе вируса полиомы; (g) векторы на основе вируса папилломы; (h) векторы на основе пикорнавирусов; (i) векторы на основе поксвирусов, такие как векторы на основе ортопоксвирусов, например, вируса осповакцины, или авипоксвирусов, например, вирусов оспы канареек и вируса оспы домашней птицы; и (j) хелпер-зависимый или «выпотрошенный» аденовирус. Также могут быть предпочтительными вирусы, дефектные по репликации. Различные векторы встраиваются или не встраиваются в геном клеток. При необходимости конструкции могут

содержать вирусные последовательности для трансфекции. В качестве альтернативы, конструкция может быть встроена в векторы, способные к эписомальной репликации, например, векторы EPV и EBV. Конструкциям для рекомбинантной экспрессии иРНК обычно требуются регуляторные элементы, например, промоторы, энхансеры и т. д., для обеспечения экспрессии иРНК в клетках-мишенях. Другие аспекты, которые следует учитывать для векторов и конструкций, известны из уровня техники.

V. Фармацевтические композиции согласно изобретению

В объем настоящего изобретения также входят фармацевтические композиции и составы, которые включают иРНК согласно изобретению. В одном из вариантов осуществления в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие иРНК, описанную в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции, содержащие иРНК, применимы для предотвращения или лечения AGT-ассоциированного нарушения, например, гипертензии.

Такие фармацевтические композиции составляют, исходя из способа доставки. Одним примером являются композиции, которые составлены для системного введения посредством парентеральной доставки, например, посредством подкожной (п/к), внутримышечной (в/м) или внутривенной (в/в) доставки. Фармацевтические композиции согласно изобретению можно вводить в дозах, достаточных для ингибирования экспрессии гена AGT.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции согласно изобретению являются стерильными. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции согласно изобретению не содержат пирогенов.

Фармацевтические композиции согласно изобретению можно вводить в дозах, достаточных для ингибирования экспрессии гена AGT. Как правило, подходящая доза иРНК согласно изобретению будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 200,0 миллиграммов на килограмм массы тела реципиента в сутки, как правило, в диапазоне приблизительно от 1 до 50 мг на килограмм массы тела в сутки. Как правило, подходящая доза иРНК согласно изобретению будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5,0 мг/кг, например, от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 3,0 мг/кг. Схема с многократным введением может включать введение терапевтического количества иРНК на регулярной основе, например, каждый месяц, один раз в 3-6 месяцев или один раз в год. В отдельных вариантах осуществления иРНК вводят от приблизительно одного раза в месяц до приблизительно одного раза в шесть месяцев.

После проведения начальной схемы лечения лечение можно осуществлять менее часто. Продолжительность лечения может быть определена на основании тяжести заболевания.

В других вариантах осуществления разовая доза фармацевтических композиций может оказывать длительное действие, так что дозы вводят с интервалами не более 1, 2, 3 или 4 месяцев. В некоторых вариантах осуществления изобретения разовую дозу

фармацевтических композиций согласно изобретению вводят приблизительно один раз в месяц. В других вариантах осуществления настоящего изобретения разовую дозу фармацевтических композиций согласно изобретению вводят ежеквартально (т. е. приблизительно один раз в три месяца). В других вариантах осуществления настоящего изобретения разовую дозу фармацевтических композиций согласно изобретению вводят два раза в год (т. е. приблизительно один раз в шесть месяцев).

Специалисту в данной области техники будет ясно, что определенные факторы могут влиять на дозировку и сроки, необходимые для эффективного лечения субъекта, включая, не ограничиваясь перечисленным, мутации, присутствующие у субъекта, предшествующее лечение, общее состояние здоровья или возраст субъекта и другие имеющиеся заболевания. Более того, лечение субъекта профилактически или терапевтически эффективным количеством, в зависимости от конкретного случая, композиции может включать однократное лечение или серию лечений.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены рядом способов в зависимости от того, требуется ли локальное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (в том числе офтальмологическим, вагинальным, ректальным, интраназальным, трансдермальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; субдермальное, например, посредством имплантированного устройства; или интракраниальное, например, посредством интрапаренхиматозного, интратекального или интравентрикулярного введения.

иРНК может быть доставлена таким образом, чтобы осуществить нацеливание на конкретную ткань, такую как печень.

Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут потребоваться или могут быть желательны традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т. п. Также можно применять презервативы с покрытием, перчатки и т. п. Подходящие составы для местного применения включают составы, в которых агенты на основе РНКи, представленные в настоящем изобретении, находятся в смеси со средством для местной доставки, таким как липиды, липосомы, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, стероиды, хелатирующие агенты и поверхностно-активные вещества. Подходящие липиды и липосомы включают нейтральные (например, диолеилфосфатидил DOPE этаноламин, димиристоилфосфатидилхолин DMPC, дистеароилфосфатидилхолин), отрицательные (например, димиристоилфосфатидилглицерин DMPG) и катионные (например, диолеилтетраметиламинопропил DOTAP и диолеилфосфатидилэтаноламин DOTMA). Агенты на основе РНКи, представленные в настоящем изобретении, могут быть инкапсулированы в липосомы или могут образовывать комплексы с ними, в частности, с катионными липосомами. В качестве альтернативы, агенты на основе РНКи могут

образовывать комплекс с липидами, в частности, с катионными липидами. Подходящие жирные кислоты и сложные эфиры включают, не ограничиваясь перечисленным, арахидоновую кислоту, олеиновую кислоту, эйкозановую кислоту, лауриновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин, дилаурин, глицерил 1-монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарнитин, ацилхолин или C1-20 алкиловый сложный эфир (например, изопропилмиристат IPM), моноглицерид, диглицерид или их фармацевтически приемлемую соль. Составы для местного применения подробно описаны в US 6747014, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

В одном из вариантов осуществления миРНК, двухцепочечные агенты на основе РНК согласно изобретению, вводят в клетку в фармацевтической композиции путем местного введения.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция может включать соединение миРНК, смешанное со средством для местной доставки. Средство для местной доставки может представлять собой множество микроскопических везикул. Микроскопические везикулы могут представлять собой липосомы. В некоторых вариантах осуществления липосомы представляют собой катионные липосомы.

В другом варианте осуществления агент на основе дцРНК смешивают с местным усилителем проникновения. В одном из вариантов осуществления местный усилитель проникновения представляет собой жирную кислоту. Жирная кислота может представлять собой арахидоновую кислоту, олеиновую кислоту, лауриновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин, дилаурин, глицерил 1-монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарнитин, ацилхолин или C1-10 алкиловый сложный эфир, моноглицерид, диглицерид или их фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления местный усилитель проникновения представляет собой соль желчной кислоты. Соль желчной кислоты может представлять собой холевую кислоту, дегидрохолевую кислоту, дезоксихолевую кислоту, глухолевую кислоту, глихолевую кислоту, гликодезоксихолевую кислоту, таурохолевую кислоту, тауродезоксихолевую кислоту, хенодезоксихолевую кислоту, урсодезоксихолевую кислоту, тауро-24,25-дигидрофузидат натрия, гликодигидрофузидат натрия, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир или их фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления усилитель проникновения представляет собой хелатирующий агент. Хелатирующий агент может представлять собой EDTA, лимонную кислоту, салициклат, N-ацильное производное коллагена, лаурет-9, N-аминоацильное производное бета-дикетона или их смесь.

В другом варианте осуществления усилитель проникновения представляет собой поверхностно-активное вещество, например, ионогенное или неионогенное поверхностно-

активное вещество. Поверхностно-активное вещество может представлять собой лаурилсульфат натрия, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, полиоксиэтилен-20-цетиловый эфир, перфторированную эмульсию или их смесь.

В другом варианте осуществления усилитель проникновения может быть выбран из группы, состоящей из ненасыщенных циклических мочевин, 1-алкилалконов, 1-алкенилазациклоалканонов, стероидных противовоспалительных средств и их смесей. В еще одном варианте осуществления усилитель проникновения может представлять собой гликоль, пиррол, азон или терпены.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение миРНК, например, соединение двухцепочечной миРНК или соединение оциРНК (например, предшественник, например, более крупное соединение миРНК, которое может быть подвергнуто процессингу в соединение оциРНК, или ДНК, которая кодирует соединение миРНК, например, соединение двухцепочечной миРНК, или соединение оциРНК, или его предшественник) в инъекционной лекарственной форме. В одном из вариантов осуществления инъекционная лекарственная форма фармацевтической композиции включает стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки. В некоторых вариантах осуществления стерильный раствор может включать разбавитель, такой как вода; солевой раствор; нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин или пропиленгликоль.

Молекулы иРНК согласно изобретению могут быть включены в фармацевтические композиции. Такие композиции обычно включают один или более видов иРНК и фармацевтически приемлемый носитель. В контексте настоящего документа подразумевается, что термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие абсорбцию средства и т. п., совместимые с фармацевтическим введением в клетку, например, клетку печени. Применение таких сред и средств для фармацевтически активных веществ хорошо известно из уровня техники. За исключением случаев, когда любая традиционная среда или средство несовместимы с активным соединением, предусмотрено их применение в композициях. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленным, растворы, эмульсии и составы, содержащие липосомы. Такие композиции могут быть получены из множества компонентов, которые включают, не ограничиваясь перечисленным, предварительно образованные жидкости, самоэмульгирующиеся твердые вещества и самоэмульгирующиеся полутвердые вещества. Составы включают составы, которые нацелены на печень.

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретениию, которые могут быть удобно представлены в стандартной лекарственной форме, могут быть получены в соответствии с традиционными методиками, хорошо известными в фармацевтической промышленности. Такие методики включают стадию объединения активных ингредиентов

с фармацевтическим носителем (носителями) или вспомогательным веществом (вспомогательными веществами). Как правило, составы приготавливают посредством равномерного приведения активных ингредиентов в тесный контакт с жидкими носителями.

A. Дополнительные составы

i. Эмульсии

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены и составлены в виде эмульсий. Эмульсии обычно представляют собой гетерогенные системы в виде одной жидкости, диспергированной в другой в форме капель, обычно превышающих диаметр 0,1 мкм (см., например, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., том 1, стр. 199; Rosoff, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., том 1, стр. 245; Block в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., том 2, стр. 335; Higuchi *et al.*, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, стр. 301). Эмульсии часто представляют собой двухфазные системы, содержащие две несмешиваемые жидкие фазы, тщательно смешанные и диспергированные друг в друге. Как правило, эмульсии могут представлять собой эмульсии либо типа «вода-в-масле» (w/o), либо «масло-в-воде» (o/w). Когда водная фаза мелко раздроблена и диспергирована на мелкие капли в объемной масляной фазе, полученную композицию называют эмульсией типа «вода-в-масле» (w/o). В качестве альтернативы, когда масляная фаза мелко раздроблена и диспергирована на мелкие капли в объемной водной фазе, полученную композицию называют эмульсией типа «масло-в-воде» (o/w). Эмульсии могут содержать дополнительные компоненты в дополнение к диспергированным фазам и активное лекарственное средство, которое может присутствовать в виде раствора в водной фазе, масляной фазе, либо само по себе в виде отдельной фазы. Фармацевтические вспомогательные вещества, такие как эмульгаторы, стабилизаторы, красители и антиоксиданты, также при необходимости могут присутствовать в эмульсиях. Фармацевтические эмульсии также могут представлять собой сложные эмульсии, которые содержат более двух фаз, такие как, например, эмульсии типа «масло-в-воде-в-масле» (o/w/o) и «вода-в-масле-в-воде» (w/o/w). Такие сложные составы часто обеспечивают определенные преимущества, которые не обеспечивают простые бинарные эмульсии. Сложные эмульсии, в которых отдельные масляные капли эмульсии типа o/w заключают в себе мелкие водяные капли, представляют собой эмульсию типа w/o/w. Аналогичным образом, система масляных капель, заключенных в капли воды, стабилизированные в масляной непрерывной фазе, обеспечивает эмульсию типа o/w/o.

Эмульсии характеризуются незначительной термодинамической стабильностью или ее отсутствием. Часто, диспергированная или непрерывная фаза эмульсии хорошо диспергирована во внешней или непрерывной фазе и поддерживается в этой форме с

помощью эмульгаторов или вязкости состава. Другие средства стабилизации эмульсий предусматривают применение эмульгаторов, которые могут быть включены в любую фазу эмульсии. Эмульгаторы можно в широком смысле подразделить на четыре категории: синтетические поверхностно-активные вещества, встречающиеся в природе эмульгаторы, абсорбирующие основы и мелкодисперсные твердые вещества (см., например, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., том 1, стр. 199).

Синтетические поверхностно-активные вещества, также известные как поверхностно-активные агенты, нашли широкое применение при получении эмульсий и были рассмотрены в литературе (см., например, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., том 1, стр. 285; Idson, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, том 1, стр. 199). Поверхностно-активные вещества обычно являются амфифильными и содержат гидрофильную и гидрофобную часть. Соотношение гидрофильной и гидрофобной природы поверхностно-активного вещества называют гидрофильно-липофильным балансом (HLB), и оно является ценным инструментом при распределении на категории и выборе поверхностно-активных веществ при получении составов. Поверхностно-активные вещества могут быть классифицированы на различные классы на основе природы гидрофильной группы: неионогенные, анионные, катионные и амфотерные (см., например, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY Rieger, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., том 1, стр. 285).

Большое разнообразие неэмульгирующих материалов также включено в составы эмульсий и способствует свойствам эмульсий. Они включают жиры, масла, воски, жирные кислоты, жирные спирты, жирные сложные эфиры, увлажнители, гидрофильные коллоидные вещества, консерванты и антиоксиданты (Block, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., том 1, стр. 335; Idson, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., том 1, стр. 199).

Применение эмульсионных составов дерматологическим, пероральным и парентеральным путями и способы их изготовления были рассмотрены в литературе (см., например, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., PopLOC NG. и Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., том 1, стр. 199).

ii. Микроэмульсии

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения композиции иРНК и нуклеиновых кислот составлены в виде микроэмульсий. Микроэмульсия может быть определена как система из воды, масла и амфифильного вещества, которая представляет собой единый оптически изотропный и термодинамически стабильный жидкий раствор (см., например, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., том 1, стр. 245). Как правило, микроэмульсии представляют собой системы, которые получают, сначала диспергируя масло в водном растворе поверхностно-активного вещества, а затем добавляя достаточное количество четвертого компонента, как правило, спирта со средней длиной цепи, с получением прозрачной системы. Таким образом, микроэмульсии также описаны как термодинамически стабильные, изотропно прозрачные дисперсии двух несмешивающихся жидкостей, которые стабилизированы межфазными пленками поверхностно-активных молекул (Leung и Shah, в: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, стр. 185-215).

iii. Микрочастицы

иРНК согласно изобретению может быть включена в частицу, например, микрочастицу. Микрочастицы могут быть получены путем распылительной сушки, но также могут быть получены другими способами, включая лиофилизацию, выпаривание, сушку в псевдоожиженном слое, сушку в вакууме или комбинацию этих методик.

iv. Усилители проникновения

В одном из вариантов осуществления в настоящем изобретении используются различные усилители проникновения для осуществления эффективной доставки нуклеиновых кислот, в частности, иРНК, в кожу животных. Большинство лекарственных средств присутствуют в растворе как в ионизированной, так и в неионизированной формах. Однако обычно только растворимые в липидах или липофильные лекарственные средства без труда проходят через клеточные мембраны. Было обнаружено, что даже нелипофильные лекарственные средства могут проходить через клеточные мембраны, если мембрану, через которую необходимо пройти, обработать усилителем проникновения. Помимо способствованию диффузии нелипофильных лекарственных средств через клеточные мембраны, усилители проникновения также усиливают проницаемость липофильных лекарственных средств.

Усиливающие проникновение средства могут быть классифицированы как принадлежащие одной из пяти широких категорий, т. е. поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, соли желчных кислот, хелатирующие агенты и нехелатирующие неповерхностно-активные вещества (см., например, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, стр. 92). Каждый из вышеупомянутых классов

усилителей проникновения и их применение в изготовлении фармацевтических композиций и доставке фармацевтических агентов хорошо известны из уровня техники.

v. Вспомогательные вещества

В отличие от соединения-носителя «фармацевтический носитель» или «вспомогательное вещество» представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующий агент или любую другую фармакологически инертную среду-носитель для доставки одной или более нуклеиновых кислот животному. Вспомогательное вещество может быть жидким или твердым и выбрано с учетом запланированного способа введения, чтобы обеспечить требуемый объем, консистенцию и т. д. при объединении с нуклеиновой кислотой и другими компонентами отдельно взятой фармацевтической композиции. Такие средства хорошо известны из уровня техники.

vi. Другие компоненты

Композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать другие вспомогательные компоненты, обычно содержащиеся в фармацевтических композициях, например, на уровнях, установленных для них в данной области техники. Таким образом, например, композиции могут содержать дополнительные совместимые фармацевтически активные вещества, такие как, например, противозудные средства, вяжущие средства, местные анестетики или противовоспалительные средства, или они могут содержать дополнительные вещества, используемые для физического составления различных лекарственных форм композиций согласно настоящему изобретению, такие как красители, ароматизаторы, консерванты, антиоксиданты, замутнители, загустители и стабилизаторы. Однако такие материалы при добавлении не должны чрезмерно препятствовать биологической активности компонентов композиций согласно настоящему изобретению. Составы могут быть стерилизованы и, при необходимости, смешаны со вспомогательными средствами, например, смазывающими средствами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими средствами, эмульгаторами, солями для воздействия на осмотическое давление, буферами, красителями, ароматизаторами или ароматическими веществами, и т. п., которые не вступают в нежелательное взаимодействие с нуклеиновой кислотой (кислотами) состава.

Водные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, включая, например, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, сорбит или декстран. Суспензия может также содержать стабилизаторы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем изобретении, включают (a) одну или более иРНК и (b) один или более агентов, которые функционируют посредством механизма, отличного от иРНК, и которые применимы при лечении AGT-ассоциированного нарушения, например, гипертензии.

Токсичность и профилактическая эффективность таких соединений могут быть определены с помощью стандартных фармацевтических процедур в культурах клеток или на подопытных животных, например, для определения LD50 (доза, летальная для 50%

популяции) и ED50 (доза, профилактически эффективная у 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен как соотношение LD50/ED50. Соединения, которые характеризуются высокими терапевтическими индексами, являются предпочтительными.

Данные, полученные в результате анализов клеточных культур и исследований на животных, могут быть использованы при составлении диапазона доз для применения у людей. Дозировка композиций, представленных в настоящем изобретении, обычно находится в диапазоне концентраций в кровотоке, которые включают ED50, например, ED80 или ED90, с незначительной токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Для любого соединения, применяемого в способах, представленных в настоящем изобретении, профилактически эффективная доза первоначально может быть оценена с помощью анализов на клеточных культурах. Доза может быть составлена на животных моделях для достижения диапазона концентрации в плазме крови соединения или, при необходимости, полипептидного продукта целевой последовательности (например, достижения сниженной концентрации полипептида), который включает IC50 (т. е. концентрацию тестируемого соединения, которая обеспечивает полумаксимальное ингибирование симптомов) или более высокие уровни ингибирования, как определено в культуре клеток. Такая информация может быть использована для более точного определения применимых доз у людей. Уровни в плазме крови могут быть измерены, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В дополнение к их введению, обсуждаемому выше, иРНК, представленные в настоящем изобретении, могут быть введены в комбинации с другими известными агентами, применяемыми для предотвращения или лечения AGT-ассоциированного нарушения, например, гипертензии. В любом случае врач, осуществляющий введение, может корректировать количество и время введения иРНК на основании результатов, наблюдаемых с применением стандартных показателей эффективности, известных из уровня техники или описанных в настоящем документе.

VI. Способы ингибирования экспрессии AGT

Согласно настоящему изобретению также предложены способы ингибирования экспрессии гена AGT в клетке. Способы включают приведение клетки в контакт с агентом на основе РНКи, например, агентом на основе двухцепочечной РНК, в количестве, эффективном для ингибирования экспрессии AGT в указанной клетке, с осуществлением, таким образом, ингибирования экспрессии AGT в указанной клетке. В некоторых вариантах осуществления изобретения экспрессия гена AGT предпочтительно ингибируется в печени (например, гепатоцитах).

Приведение клетки в контакт с иРНК, например, агентом на основе двухцепочечной РНК, может быть осуществлено *in vitro* или *in vivo*. Приведение клетки в контакт *in vivo* с иРНК включает приведение клетки или группы клеток в организме субъекта, например,

субъекта-человека, в контакт с иРНК. Также возможны комбинации способов приведения в контакт с клеткой *in vitro* и *in vivo*. Приведение в контакт с клеткой может быть непосредственным или опосредованным, как обсуждалось выше. Кроме того, приведение в контакт с клеткой может быть осуществлено с помощью нацеливающего лиганда, в том числе любого лиганда, описанного в настоящем документе или известного из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий лиганд представляет собой углеводный фрагмент, например, лиганд $GalNAc_3$, или любой другой лиганд, который направляет агент на основе РНКи в представляющее интерес место.

Термин «ингибирование» в контексте настоящего документа используется взаимозаменяемо с терминами «снижение», «сайленсинг», «понижающая регуляция», «подавление» и другими подобными терминами и включает любой уровень ингибирования.

Формулировка «ингибирование экспрессии AGT» используется в значении ингибирования экспрессии любого гена AGT (такого как, например, ген AGT мыши, ген AGT крысы, ген AGT обезьяны или ген AGT человека), а также вариантов или мутантов гена AGT. Таким образом, ген AGT может представлять собой ген AGT дикого типа, мутантный ген AGT или трансгенный ген AGT в контексте генетически модифицированной клетки, группы клеток или организма.

«Ингибирование экспрессии гена AGT» включает любой уровень ингибирования гена AGT, например, по меньшей мере частичное подавление экспрессии гена AGT. Экспрессия гена AGT может быть оценена на основании уровня или изменения уровня любого параметра, связанного с экспрессией гена AGT, например, уровня мРНК AGT или уровня белка AGT. Этот уровень может быть оценен в отдельной клетке или в группе клеток, включая, например, образец, полученный от субъекта.

Ингибирование может быть оценено по снижению абсолютного или относительного уровня одного или более параметров, которые связаны с экспрессией AGT, по сравнению с контрольным уровнем. Контрольный уровень может представлять собой любой тип контрольного уровня, который используется в данной области техники, например исходный уровень до введения дозы, или уровень, определенный для аналогичного субъекта, клетки или образца, который не подвергают обработке или обрабатывают контролем (таким как, например, контроль, представляющий собой только буфер, или контроль, представляющий собой неактивное средство).

В некоторых вариантах осуществления способов согласно изобретению экспрессия гена AGT ингибируется на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, или до уровня ниже предела обнаружения анализа. В некоторых вариантах осуществления экспрессия гена AGT ингибируется на по меньшей мере 70%. Кроме того, следует исходить из того, что может быть желательным ингибирование экспрессии AGT в определенных тканях, например, в печени, без значительного ингибирования экспрессии в других тканях, например, в головном мозге. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии определяют с помощью метода анализа, представленного в примере 2, с концентрацией миРНК 10 нМ в подходящей линии клеток от того же вида.

В отдельных вариантах осуществления ингибирование экспрессии *in vivo* определяют посредством нокдауна гена человека у грызуна, экспрессирующего ген человека, например, инфицированной AAV мыши, экспрессирующей ген человека-мишень (т. е. AGT), например, при введении в виде разовой дозы, например, при 3 мг/кг на наименьшем уровне экспрессии РНК. Нокдаун экспрессии эндогенного гена в системе модельных животных также может быть определен, например, после введения разовой дозы, например, 3 мг/кг, на наименьшем уровне экспрессии РНК. Такие системы применимы, когда последовательность нуклеиновой кислоты гена человека и гена модельного животного достаточно близки, так что иРНК человека обеспечивает эффективный нокдаун гена модельного животного. Экспрессию РНК в печени определяют методами ПЦР, представленными в примере 2.

Ингибирование экспрессии гена AGT может проявляться в виде уменьшения количества мРНК, экспрессируемой первой клеткой или группой клеток (такие клетки могут присутствовать, например, в образце, полученном от субъекта), в которой или в которых транскрибирован ген AGT и которая или которые были подвергнуты обработке (например, путем приведения клетки или клеток в контакт с иРНК согласно изобретению, или путем введения иРНК согласно изобретению субъекту, у которого присутствуют или присутствовали клетки), таким образом, что экспрессия гена AGT ингибируется, по сравнению со второй клеткой или группой клеток, по существу идентичными первой клетке или группе клеток, но которая не была или которые не были обработаны таким образом (контрольная клетка (клетки), не обработанная иРНК или не обработанная иРНК, нацеленной на представляющий интерес ген). В некоторых вариантах осуществления ингибирование оценивают с помощью способа, представленного в примере 2, с использованием концентрации миРНК 10 нМ в линии клеток от того же вида, и выражения уровня мРНК в обработанных клетках в процентах от уровня мРНК в контрольных клетках с помощью следующей формулы:

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

В других вариантах осуществления ингибирование экспрессии гена AGT может быть оценено с точки зрения снижения параметра, который функционально связан с экспрессией гена AGT, например, уровня белка AGT в крови или сыворотке крови субъекта. Сайленсинг гена AGT может быть определен в любой клетке, экспрессирующей AGT, либо эндогенно, либо гетерологично из конструкции экспрессии, и с помощью любого анализа, известного из уровня техники.

Ингибирование экспрессии белка AGT может проявляться в виде снижения уровня белка AGT, который экспрессируется клеткой или группой клеток или в образце субъекта (например, уровня белка в образце крови, полученном от субъекта). Как объяснено выше, для оценки подавления экспрессии мРНК ингибирование уровней экспрессии белка в обработанной клетке или группе клеток может аналогичным образом быть выражено в

процентах от уровня белка в контрольной клетке или группе клеток, или в изменении уровня белка в образце субъекта, например, в крови или сыворотке крови, полученных от него.

Контрольная клетка, группа клеток или образец от субъекта, которые могут быть использованы для оценки ингибирования экспрессии гена AGT, включают клетку, группу клеток или образец субъекта, которые еще не были приведены в контакт с агентом на основе РНКи согласно изобретению. Например, контрольная клетка, группа клеток или образец субъекта могут быть получены от отдельного субъекта (например, субъекта-человека или субъекта-животного) до лечения указанного субъекта агентом на основе РНКи или соответствующим образом подобранного популяционного контроля.

Уровень мРНК AGT, который экспрессируется клеткой или группой клеток, может быть определен с помощью любого способа, известного из уровня техники, для оценки экспрессии мРНК. В одном из вариантов осуществления уровень экспрессии AGT в образце определяют путем обнаружения транскрибированного полинуклеотида или его части, например, мРНК гена AGT. РНК может быть экстрагирована из клеток с применением методик экстракции РНК, в том числе, например, с помощью экстракции кислотного фенола/изотиоцианата гуанидина (RNAzol B; Biogenesis), наборов для получения РНК RNeasy™ (Qiagen®) или PAXgene™ PreAnalytix™, Швейцария). Типичные форматы анализа, основанные на гибридизации с рибонуклеиновой кислотой, включают ядерные «run-on» анализы, RT-PCR, анализы защиты от РНКазы, нозерн-блоттинг, гибридизацию *in situ* и микроматричный анализ.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии AGT определяют с помощью зонда на основе нуклеиновой кислоты. Термин «зонд» в контексте настоящего документа относится к любой молекуле, которая способна селективно связываться с определенным AGT Зонды могут быть синтезированы специалистом в данной области техники или получены из подходящих биологических препаратов. Зонды могут быть специально разработаны для мечения. Примеры молекул, которые могут быть использованы в качестве зондов, включают, не ограничиваясь перечисленным, РНК, ДНК, белки, антитела и органические молекулы.

Выделенная мРНК может быть использована в анализах гибридизации или амплификации, которые включают, не ограничиваясь перечисленным, саузерн- или нозерн-анализы, анализы полимеразной цепной реакции (ПЦР) и матрицы зондов. Один из способов определения уровней мРНК включает приведение выделенной мРНК в контакт с молекулой нуклеиновой кислоты (зондом), которая может гибридизироваться с мРНК AGT. В одном из вариантов осуществления мРНК иммобилизируют на твердой поверхности и приводят в контакт с зондом, например, путем пропускания выделенной мРНК по агарозному гелю и переноса мРНК с геля на мембрану, такую как нитроцеллюлоза. В альтернативном варианте осуществления зонд (зонды) иммобилизуют на твердой поверхности, и мРНК приводят в контакт с зондом (зондами), например, в генной матрице Affymetrix®. Специалист в данной области техники может легко адаптировать известные

способы обнаружения мРНК для применения в определении уровня мРНК AGT.

Альтернативный способ определения уровня экспрессии AGT в образце включает процесс амплификации нуклеиновой кислоты или обратной транскриптазы (для получения кДНК), например, мРНК в образце, например, с помощью RT-PCR (экспериментальный вариант осуществления изложен в Mullis, 1987, патенте США № 4683202), лигазную цепную реакцию (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193), самоподдерживающуюся репликацию последовательностей (Guatelli *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878), систему транскрипционной амплификации (Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177), Q-бета репликазу (Lizardi *et al.* (1988) *Bio/Technology* 6:1197), репликацию по типу «катящегося кольца» (Lizardi *et al.*, патент США № 5854033) или любой другой способ амплификации нуклеиновой кислоты с последующим обнаружением амплифицированных молекул с применением методик, хорошо известных специалистам в данной области техники. Эти схемы обнаружения особенно подходят для обнаружения молекул нуклеиновой кислоты, если такие молекулы присутствуют в очень низких количествах. В конкретных аспектах изобретения уровень экспрессии AGT определяют с помощью количественной флуорогенной RT-PCR (т. е. системы TaqMan™). В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии определяют с помощью способа, представленного в примере 2, с использованием, например, концентрации миРНК 10 нМ в линии клеток от того же вида.

Уровни экспрессии мРНК AGT можно отслеживать с помощью мембранного блоттинга (такого как используемый в анализе гибридизации, такого как нозерн-, саузерн-, дот-блоттинг и т. п.) или микролунок, пробирок для образцов, гелей, гранул или волокон (или любой твердой подложки, содержащей связанные нуклеиновые кислоты). См. патенты США № 5770722, 5874219, 5744305, 5677195 и 5445934, которые включены в настоящий документ посредством ссылки. Определение уровня экспрессии AGT также может включать применение нуклеиново-кислотных зондов в растворе.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии мРНК оценивают с помощью анализов методом разветвленной ДНК (bDNA) или ПЦР в реальном времени (qPCR). Использование этих способов описано и проиллюстрировано в примерах, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии определяют с помощью способа, представленного в примере 2 с использованием концентрации миРНК 10 нМ в линии клеток от того же вида.

Уровень экспрессии белка AGT может быть определен с помощью любого способа, известного из уровня техники, для измерения уровней белка. Такие способы включают, например, электрофорез, капиллярный электрофорез, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), тонкослойную хроматографию (ТСХ), сверхдиффузионную хроматографию, реакции преципитации в жидкости или геле, абсорбционную спектроскопию, колориметрические анализы, спектрофотометрические анализы, проточную цитометрию, иммунодиффузию (одиночную или двойную), иммуноэлектрофорез, вестерн-блоттинг, радиоиммуноанализ (RIA), твердофазные

иммуноферментные анализы (ELISA), иммунофлуоресцентные анализы, электрохемилюминесцентные анализы и т. п.

В некоторых вариантах осуществления эффективность способов согласно изобретению оценивают по снижению уровня мРНК или белка AGT (например, в биоптате печени).

В некоторых вариантах осуществления эффективность способов согласно изобретению можно отслеживать путем выявления или мониторинга уменьшения симптома ассоциированного с AGT нарушения. Специалисту в данной области техники хорошо известно, как осуществлять мониторинг эффективности способов путем измерения любого из таких параметров или любой комбинации параметров.

В некоторых вариантах осуществления способов согласно изобретению иРНК вводят субъекту таким образом, чтобы иРНК была доставлена в определенное место в организме субъекта. Ингибирование экспрессии AGT может быть оценено с помощью измерений уровня или изменения уровня мРНК AGT или белка AGT в образце, полученном из жидкости или ткани из определенного места в организме субъекта (например, печени или крови).

В контексте настоящего документа термины «обнаружение или «определение» уровня аналита подразумевают выполнение стадий для определения того, присутствует ли материал, например, белок, РНК. В контексте настоящего документа способы обнаружения или определения включают обнаружение или определение уровня аналита, который находится ниже предела обнаружения для используемого способа.

VII. Способы профилактики и лечения согласно изобретению

Согласно настоящему изобретению также предложены способы применения иРНК согласно изобретению или композиции, содержащей иРНК согласно изобретению, для ингибирования экспрессии AGT, с осуществлением, таким образом, предотвращения или лечения AGT-ассоциированного нарушения, например, гипертензии. В способах согласно изобретению клетка может быть приведена в контакт с миРНК *in vitro* или *in vivo*, т. е. клетка может находиться в организме субъекта.

Клетка, подходящая для лечения с применением способов согласно изобретению, может представлять собой любую клетку, которая экспрессирует ген AGT, например, клетку печени. Клетка, подходящая для применения в способах согласно изобретению, может представлять собой клетку млекопитающего, например, клетку примата (такую как клетка человека, в том числе клетка человека в химерном животном, отличном от человека, или клетку примата, отличного от человека, например, клетку обезьяны или клетку шимпанзе), или клетку животного, отличного от примата. В отдельных вариантах осуществления клетка представляет собой клетку человека, например, клетку печени человека. В способах согласно изобретению экспрессия AGT ингибируется в клетке на по меньшей мере 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95, или до уровня ниже предела обнаружения анализа.

Способы *in vivo* согласно изобретению могут включать введение субъекту

композиции, содержащей иРНК, где иРНК включает нуклеотидную последовательность, которая комплементарна по меньшей мере части РНК-транскрипта гена AGT млекопитающего, которому должен быть введен агент на основе РНКи. Композиция может быть введена любыми способами, известными из уровня техники, включая, не ограничиваясь перечисленным, пероральный, внутрибрюшинный или парентеральный пути, включая интракраниальное (например, интравентрикулярное, интрапаренхиматозное и интратекальное), внутривенное, внутримышечное, подкожное, трансдермальное введение, введение в дыхательные пути (аэрозоля), назальное, ректальное, внутриглазное (например, периокулярная, конъюктивальная, субтеноновая, интракамеральная, интравитреальная, внутриглазная, передняя или задняя околосклеральная, субретинальная, субконъюктивальная, ретробульбарная или интраканаликулярная инъекция), внутривенное, внутримышечное, подкожное, трансдермальное введение, введение в дыхательные пути (аэрозоля) и местное (включая трансбукккальное и сублингвальное) введение.

В отдельных вариантах осуществления композиции вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В отдельных вариантах осуществления композиции вводят путем подкожной инъекции. В отдельных вариантах осуществления композиции вводят путем внутримышечной инъекции.

Способ введения может быть выбран на основании того, требуется ли локальное или системное лечение, и на основании области, подлежащей лечению. Путь и место введения могут быть выбраны для улучшения нацеливания.

В одном из аспектов настоящего изобретения также предложены способы ингибирования экспрессии гена AGT у млекопитающего. Способы включают введение млекопитающему композиции, содержащей дцРНК, которая нацелена на ген AGT в клетке млекопитающего, и выдерживание млекопитающего в течение времени, достаточного для обеспечения деградации мРНК-транскрипта гена AGT, с осуществлением, таким образом, ингибирования экспрессии гена AGT в указанной клетке. Снижение экспрессии гена может быть оценено с помощью любых способов, известных из уровня техники, и с помощью способов, например, qRT-PCR, описанных в настоящем документе, например, в примере 2. Снижение продукции белка может быть оценено с помощью любых способов, известных из уровня техники, например, ELISA. В отдельных вариантах осуществления образец пункционной биопсии печени служит в качестве тканевого материала для мониторинга снижения экспрессии гена или белка AGT. В других вариантах осуществления образец крови служит в качестве образца субъекта для мониторинга снижения экспрессии белка AGT.

Согласно настоящему изобретению также предложены способы лечения у нуждающегося в этом субъекта, например, субъекта, у которого диагностировано AGT-ассоциированное нарушение, такое как гипертензия.

Согласно настоящему изобретению также предложены способы профилактики у нуждающегося в этом субъекта. Способы лечения согласно изобретению включают

введение иРНК согласно изобретению субъекту, например, субъекту, на которого положительно повлияло бы снижение экспрессии AGT, в профилактически эффективном количестве дцРНК, нацеленной на ген AGT, или фармацевтической композиции, содержащей дцРНК, нацеленную на ген AGT.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложены способы лечения субъекта, имеющего нарушение, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии AGT, например, AGT-ассоциированное нарушение, такое как высокое кровяное давление, гипертензия, пограничная гипертензия, первичная гипертензия, вторичная гипертензия, изолированная систолическая или диастолическая гипертензия, гипертензия беременных, диабетическая гипертензия, резистентная гипертензия, рефрактерная гипертензия, пароксизмальная гипертензия, вазоренальная гипертензия, гипертензия Голдблатта, гипертензия, связанная с низкой активностью ренина в плазме крови или концентрацией ренина в плазме крови, глазная гипертензия, глаукома, легочная гипертензия, портальная гипертензия, системная венозная гипертензия, систолическая гипертензия, лабильная гипертензия; гипертоническая болезнь сердца, гипертоническая нефропатия, атеросклероз, артериосклероз, васкулопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, диабетическая кардиомиопатия, гломерулосклероз, коарктация аорты, аневризма аорты, фиброз желудочка, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, заболевание почек, почечная недостаточность, системный склероз, задержка внутриутробного развития (IUGR), задержка развития плода, ожирение, стеатоз печени/жировая дистрофия печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП); нарушение толерантности к глюкозе, диабет 2 типа (инсулиннезависимый диабет) и метаболический синдром.

В некоторых вариантах осуществления агент на основе РНКи вводят субъекту в количестве, эффективном для ингибирования экспрессии AGT в клетке в организме субъекта. Количество, эффективное для ингибирования экспрессии AGT в клетке в организме субъекта, может быть оценено с помощью способов, обсуждаемых выше, в том числе способов, которые включают оценку ингибирования мРНК AGT, белка AGT или связанных с ними параметров, таких как уменьшение тяжести симптома AGT-ассоциированного нарушения, например, уменьшение тяжести отека конечностей, лица, гортани, верхних дыхательных путей, живота, туловища и гениталий, признака, предшествующего началу заболевания; отека гортани; незудящей сыпи; тошноты; рвоты; или боли в животе.

иРНК согласно изобретению может быть введена в виде «свободной иРНК». Свободную иРНК вводят в отсутствие фармацевтической композиции. «Голая» иРНК может находиться в подходящем буферном растворе. Буферный раствор может содержать ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат, или любую их комбинацию. В одном из вариантов осуществления буферный раствор представляет собой натрий-фосфатный буфер (PBS). pH и осмолярность буферного раствора, содержащего иРНК, можно регулировать

таким образом, чтобы он подходил для введения субъекту.

В качестве альтернативы, иРНК согласно изобретению может быть введена в виде фармацевтической композиции, такой как липосомальный состав дцРНК.

Субъекты, на которых положительно повлияло бы ингибирование экспрессии гена AGT, представляют собой субъектов, предрасположенных к развитию или имеющих диагноз AGT-ассоциированного нарушения, такого как высокое кровяное давление, гипертензия, пограничная гипертензия, первичная гипертензия, вторичная гипертензия, изолированная систолическая или диастолическая гипертензия, гипертензия беременных, диабетическая гипертензия, резистентная гипертензия, рефрактерная гипертензия, пароксизмальная гипертензия, вазоренальная гипертензия, гипертензия Голдблатта, гипертензия, связанная с низкой активностью ренина в плазме крови или концентрацией ренина в плазме крови, глазная гипертензия, глаукома, легочная гипертензия, портальная гипертензия, системная венозная гипертензия, систолическая гипертензия, лабильная гипертензия; гипертоническая болезнь сердца, гипертоническая нефропатия, атеросклероз, артериосклероз, васкулопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, диабетическая кардиомиопатия, гломерулосклероз, коарктация аорты, аневризма аорты, фиброз желудочка, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, заболевание почек, почечная недостаточность, системный склероз, задержка внутриутробного развития (IUGR), задержка развития плода, ожирение, стеатоз печени/жировая дистрофия печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП); нарушение толерантности к глюкозе, диабет 2 типа (инсулиннезависимый диабет) и метаболический синдром. В одном варианте осуществления способ включает введение композиции, представленной в настоящем документе, таким образом, что экспрессия гена-мишени AGT снижается, например, в течение приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-3 или 3-6 месяцев на дозу. В отдельных вариантах осуществления композицию вводят один раз в 3-6 месяцев.

В одном из вариантов осуществления иРНК, применимые для способов и композиций, представленных в настоящем документе, специфично нацелены на РНК (первичные или подвергшиеся процессингу) гена AGT-мишени. Композиции и способы ингибирования экспрессии этих генов с помощью иРНК могут быть получены и осуществлены, как описано в настоящем документе.

Введение иРНК в соответствии со способами согласно изобретению может приводить к предотвращению или лечению AGT-ассоциированного нарушения, например, высокого кровяного давления, гипертензии, пограничной гипертензии, первичной гипертензии, вторичной гипертензии, изолированной систолической или диастолической гипертензии, гипертензии беременных, диабетической гипертензии, резистентной гипертензии, рефрактерной гипертензии, пароксизмальной гипертензии, вазоренальной гипертензии, гипертензии Голдблатта, гипертензии, связанной с низкой активностью ренина в плазме крови или концентрацией ренина в плазме крови, глазной гипертензии,

глаукомы, легочной гипертензии, портальной гипертензии, системной венозной гипертензии, систолической гипертензии, лабильной гипертензии; гипертонической болезни сердца, гипертонической нефропатии, атеросклероза, артериосклероза, васкулопатии, диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии, хронической сердечной недостаточности, кардиомиопатии, диабетической кардиомиопатии, гломерулосклероза, коарктации аорты, аневризмы аорты, фиброза желудочка, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, заболевания почек, почечной недостаточности, системного склероза, задержки внутриутробного развития (IUGR), задержки развития плода, ожирения, стеатоза печени/жировой дистрофии печени, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП); нарушения толерантности к глюкозе, диабета 2 типа (инсулиннезависимого диабета) и метаболического синдрома. Субъектам может быть введено терапевтическое количество иРНК, такое как от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг.

В одном из вариантов осуществления иРНК вводят подкожно, т. е. посредством подкожной инъекции. Для доставки требуемой дозы иРНК субъекту может быть использована одна или более инъекций. Инъекции можно повторять в течение некоторого периода времени.

Введение можно повторять на регулярной основе. В отдельных вариантах осуществления после проведения начальной схемы лечения лечение можно осуществлять менее часто. Схема с многократным введением доз может включать введение терапевтического количества иРНК на регулярной основе, например, с частотой от одного раза в месяц до одного раза в год. В отдельных вариантах осуществления иРНК вводят с частотой от приблизительно одного раза в месяц до приблизительно одного раза в три месяца или от приблизительно одного раза в три месяца до приблизительно одного раза в шесть месяцев.

Согласно настоящему изобретению также предложены способы и применения агента на основе иРНК или содержащей его фармацевтической композиции для лечения субъекта, на которого положительно повлияло бы снижение и/или ингибирование экспрессии гена AGT, например, субъекта, имеющего AGT-ассоциированное нарушение, в комбинации с другими фармацевтическими препаратами и/или другими видами терапии, например, с известными фармацевтическими препаратами и/или известными видами терапии, такими как, например, те, которые в настоящее время используются для лечения этих нарушений.

Соответственно, в некоторых аспектах настоящего изобретения способы, которые включают введение агента на основе иРНК согласно изобретению, дополнительно включают введение субъекту одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, в отдельных вариантах осуществления иРНК, нацеленную на AGT, вводят в комбинации с, например, диуретиком, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE), антагонистом рецепторов ангиотензина II, бета-блокатором, вазодилататором, блокатором кальциевых каналов, антагонистом альдостерона, альфа-2-агонистом,

ингибитором ренина, альфа-блокатором, адренергическим агентом периферического действия, селективным частичным агонистом D1-рецепторов, неселективным альфа-адренергическим антагонистом, синтетическим препаратом и стероидным антиминералокортикоидным агентом, ингибитором рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ), Entresto®, сакубитрилом/валсартаном; или антагонистом рецепторов эндотелина (АРЭ), ситаксентаном, амбризентаном, атразентаном, BQ-123, зиботентаном, бозентаном, мацитентаном и тезосентаном; комбинацией любого из вышеуказанных; и терапевтическим агентом для лечения гипертензии, представленным в виде комбинации агентов.

иРНК и дополнительные терапевтические агенты могут быть введены одновременно и/или в одной и той же комбинации, например, парентерально, или дополнительный терапевтический агент может быть введен как часть отдельной композиции или в отдельные моменты времени, и/или с помощью другого способа, известного из уровня техники или описанного в настоящем документе.

Агент на основе иРНК и дополнительный терапевтический агент и/или вид лечения могут быть введены одновременно и/или в одной и той же комбинации, например, парентерально, или дополнительный терапевтический агент может быть введен как часть отдельной композиции или в отдельные моменты времени, и/или с помощью другого способа, известного из уровня техники или описанного в настоящем документе.

Диагностические критерии, факторы риска и виды лечения гипертензии

Недавно были пересмотрены практические рекомендации по предотвращению и лечению гипертензии. Обширные отчеты были опубликованы Reboussin *et al.* (Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017 Nov 7. pii: S0735-1097(17)41517-8. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.004.) и Whelton *et al.* (2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017 Nov 7. pii: S0735-1097(17)41519-1. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.). Ниже приведены некоторые основные моменты новых Рекомендаций. При этом Рекомендации следует рассматривать как предоставляющие специалистам в данной области техники информацию о критериях диагностики и мониторинга и лечении гипертензии на момент подачи настоящей заявки, и они включены в настоящий документ посредством ссылки.

1. Диагностические критерии

Хотя существует неразрывная связь между более высоким кровяным давлением и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, полезно классифицировать уровни кровяного давления для принятия решений в области клинического и общественного здравоохранения. Кровяное давление можно классифицировать на 4 уровня

на основании среднего кровяного давления, измеренного в медицинских учреждениях (кабинетное давление): нормальное, повышенное и гипертензия 1 или 2 стадии, как показано в таблице ниже (из Whelton *et al.*, 2017).

Категория кровяного давления	Систолическое кровяное давление		Диастолическое кровяное давление
Нормальное	<120 мм рт. ст.	и	<80 мм рт. ст.
Повышенное	120-129 мм рт. ст.	и	<80 мм рт. ст.
Гипертензия*			
1 стадия	130-139 мм рт. ст.	или	80-89 мм рт. ст.
2 стадия	>140 мм рт. ст.	или	> 90 мм рт. ст.

*Индивидуумы с систолическим кровяным давлением и диастолическим кровяным давлением в 2 категориях должны быть отнесены к категории более высокого кровяного давления.

Кровяное давление относится к кровяному давлению на основании в среднем ≥ 2 тщательных измерений, полученных в ≥ 2 случаях. Наилучшие методы получения точных показаний кровяного давления подробно описаны в Whelton *et al.*, 2017 и известны из уровня техники.

Эта классификация отличается от ранее рекомендованной в отчете 7 JNC (Chobanian et al; the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42:1206-52), так как гипертензия 1 стадии теперь определена как систолическое кровяное давление (SBP), составляющее 130-139, или диастолическое кровяное давление (DBP), составляющее 80-89 мм рт. ст., и гипертензия 2 стадии в настоящем документе соответствует стадиям 1 и 2 в отчете 7 JNC. Обоснование для этой классификации основано на данных наблюдений, относящихся к связи между SBP/DBP и риском сердечно-сосудистых заболеваний, рандомизированных клинических исследованиях изменения образа жизни для снижения кровяного давления и рандомизированных клинических исследованиях лечения антигипертензивным лекарственным препаратом для предотвращения сердечно-сосудистого заболевания.

Хорошо известно о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых с гипертензией 2 стадии. Возрастающее количество отдельных исследований и мета-анализов данных наблюдений показало градиент постепенно возрастающего риска сердечно-сосудистых заболеваний при переходе от нормального кровяного давления к повышенному кровяному давлению и гипертензии 1 стадии. Во многих из этих мета-анализов коэффициенты рисков для ишемической болезни сердца и инсульта составляли от 1,1 до 1,5 для сравнения SBP/DBP 120-129/80-84 мм рт. ст. по сравнению с <120/80 мм рт. ст. и от 1,5 до 2,0 для сравнения SBP/DBP 130-139/85-89 мм рт. ст. по сравнению с <120/80 мм рт. ст. Этот градиент риска был систематическим для подгрупп, определенных по полу и расовой/этнической принадлежности. Относительное повышение риска сердечно-

сосудистых заболеваний, связанное с более высоким кровяным давлением, было снижено, но все еще присутствовало у пожилых людей. Изменение образа жизни и фармакологическое антигипертензивное лечение рекомендуются для индивидуумов с повышенным кровяным давлением и гипертензией 1 и 2 стадий. Клиническая польза может быть достигнута за счет снижения стадии повышения кровяного давления, даже если кровяное давление не нормализуется в результате лечения.

2. Факторы риска

Гипертензия представляет собой многокомпонентное заболевание, которое возникает в результате комбинации факторов, включающих, не ограничиваясь перечисленным, наследственность, образ жизни, рацион питания и вторичные факторы риска. Гипертензия также может быть связана с беременностью. Следует исходить из того, что из-за сложной природы гипертензии ясно, что для лечения гипертензии может потребоваться несколько вмешательств. Более того, для предотвращения и лечения гипертензии могут быть применимы нефармакологические вмешательства, включая изменение рациона питания и образа жизни. Кроме того, вмешательство может обеспечить клиническую пользу без полной нормализации кровяного давления у индивидуума.

a. Генетические факторы риска

Было идентифицировано несколько моногенных форм гипертензии, таких как глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм, синдром Лиддла, синдром Гордона и другие, при которых мутации одного гена полностью объясняют патофизиологию гипертензии, эти нарушения являются редкими. Современная классификация известных генетических вариантов, способствующих повышенному кровяному давлению и гипертензии, включает более 25 редких мутаций и 120 однонуклеотидных полиморфизмов. Однако, хотя генетические факторы могут способствовать гипертензии у некоторых индивидуумов, согласно оценкам, на генетические вариации приходится только приблизительно 3,5% изменений кровяного давления.

b. Рацион питания и потребление алкоголя

Распространенные факторы риска, связанные с окружающей средой и образом жизни, приводящие к гипертензии, включают плохой рацион питания, недостаточную физическую активность и чрезмерное потребление алкоголя. Эти факторы могут привести к тому, что человек начинает страдать избыточным весом или ожирением, что дополнительно увеличивает вероятность развития или ухудшения гипертензии. Повышенное кровяное давление еще более сильно коррелирует с повышенным соотношением талии и бедер или другими показателями центрального распределения жира. Ожирение в молодом возрасте и продолжающееся ожирение сильно коррелируют с гипертензией в более позднем возрасте. Достижение нормального веса может снизить риск развития высокого кровяного давления до уровня, характерного для человека, который никогда не страдал ожирением.

Потребление натрия, калия, магния и кальция также может оказывать значительное влияние на кровяное давление. Потребление натрия положительно коррелирует с кровяным

давлением и является причиной большей части повышения кровяного давления, связанного с возрастом. Отдельные группы более чувствительны к повышенному потреблению натрия, чем другие, в том числе представители негроидной расы и пожилые люди (> 65 лет), и люди с более высоким уровнем кровяного давления или сопутствующими заболеваниями, такими как хроническая болезнь почек, сахарный диабет или метаболический синдром. В совокупности эти группы составляют более половины всех взрослых в США. Солевая чувствительность может быть маркером повышенного риска сердечно-сосудистого заболевания и смертности от всех причин, независимо от кровяного давления. В настоящее время методики распознавания солевой чувствительности трудно реализуемы в клинических условиях. Поэтому солевую чувствительность лучше всего рассматривать как характеристику группы.

Потребление калия обратно коррелирует с кровяным давлением и инсультом, и более высокий уровень калия, по-видимому, притупляет влияние натрия на кровяное давление. Более низкое соотношение натрия и калия связано с более низким кровяным давлением, чем отмечено для соответствующих уровней натрия или калия отдельно. Аналогичное наблюдение было сделано для риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Потребление алкоголя уже давно было связано с высоким кровяным давлением. По оценкам, в США потребление алкоголя является причиной приблизительно 10% заболеваемости гипертензией в популяции, при этом заболеваемость у мужчин больше, чем у женщин.

Следует исходить из того, что изменения в рационе питания или потреблении алкоголя могут быть аспектом предотвращения или лечения гипертензии.

c. Физическая активность

Существует хорошо установленная обратная корреляция между физической активностью/физической формой и уровнями кровяного давления. Было показано, что даже умеренные уровни физической активности полезны для снижения гипертензии.

Следует исходить из того, что повышение физической активности может быть аспектом предотвращения или лечения гипертензии.

d. Вторичные факторы риска

Вторичная гипертензия может лежать в основе тяжелого повышения кровяного давления, фармакологически резистентной гипертензии, внезапного начала гипертензии, повышения кровяного давления у пациентов с гипертензией, ранее контролируемой медикаментозной терапией, начала диастолической гипертензии у пожилых людей и повреждения органа-мишени, непропорционального продолжительности или тяжести гипертензии. Хотя вторичную гипертензию следует подозревать у более молодых пациентов (< 30 лет) с повышенным кровяным давлением, первичная гипертензия нередко проявляется в более молодом возрасте, особенно у представителей негроидной расы, и некоторые формы вторичной гипертензии, такие как вазоренальное заболевание, чаще встречаются в пожилом возрасте (> 65 лет). Многие из причин вторичной гипертензии тесно связаны с клиническими проявлениями или группами проявлений, которые

позволяют предположить конкретное нарушение. В таких случаях лечение первопричинного состояния может устранить проявления повышенного кровяного давления без введения агентов, обычно применяемых для лечения гипертензии.

е. Беременность

Беременность является фактором риска высокого кровяного давления, а высокое кровяное давление во время беременности является фактором риска сердечно-сосудистого заболевания и гипертензии в более позднем возрасте. Отчет о гипертензии беременных был опубликован в 2013 году Американской коллегией акушеров и гинекологов (ACOG) (American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122:1122-31). Ниже приведены некоторые основные моменты этого Отчета. При этом Отчет следует рассматривать как предоставляющий специалистам в данной области техники информацию о критериях диагностики и мониторинга и лечении гипертензии у беременных на момент подачи настоящей заявки, и он включен в настоящий документ посредством ссылки.

Диагностические критерии преэклампсии приведены в таблице ниже (из Таблицы 1 отчета ACOG, 2013).

Кровяное давление	- > 140 мм рт. ст. диастолическое или > 90 мм рт. ст. диастолическое в двух случаях с интервалом по меньшей мере 4 часа после 20 недель беременности у женщины с ранее нормальным кровяным давлением - > 160 мм рт. ст. систолическое или > 110 мм рт. ст. диастолическое, гипертония может быть подтверждена в течение короткого промежутка времени (минут) для облегчения своевременной антигипертензивной терапии
и	
Протеинурия	- > 300 мг в 24-часовой пробе мочи (или это количество экстраполировали для пробы, взятой в определенное время) Или - Соотношение белок/креатинин > 0,3 (каждый измерен в мг/дл)
Или в отсутствие протеинурии, впервые возникшая гипертензия с одним из следующего, возникшим впервые:	
Тромбоцитопения	- Количество тромбоцитов < 100000/микролитр
Почечная недостаточность	- Концентрация креатинина в сыворотке крови > 1,1 мг/дл или удвоение концентрации креатинина в сыворотке крови в отсутствие другого заболевания почек
Нарушение функции печени	- Повышенные концентрации в крови, если уровни трансаминаз печени в два раза превышают нормальную концентрацию
Отек легких	

Церебральные или зрительные симптомы	

Контроль кровяного давления во время беременности осложняется тем, что многие широко используемые антигипертензивные средства, включая ингибиторы ACE и ARB, противопоказаны во время беременности из-за потенциального вреда для плода. Цель антигипертензивного лечения во время беременности включает предотвращение тяжелой гипертензии и возможность продления периода беременности, чтобы дать плоду больше времени на развитие перед родами. При обзоре лечения тяжелой гипертензии беременных было обнаружено недостаточно доказательств для рекомендации конкретных средств; вместо этого в этих условиях был рекомендован опыт лечащих врачей (Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;7:CD001449.).

3. Виды лечения

Лечение высокого кровяного давления является сложным, поскольку оно часто имеет место с другими сопутствующими заболеваниями, часто включающими снижение функции почек, от которых субъект также может получать лечение. Лечащие врачи, ведущие взрослых с высоким кровяным давлением, должны сосредотачиваться на общем состоянии здоровья пациентов, уделяя особое внимание снижению риска возникновения нежелательных сердечно-сосудистых событий в будущем. Все факторы риска для пациентов необходимо контролировать комплексным образом с помощью всестороннего набора нефармакологических и фармакологических стратегий. По мере повышения кровяного давления у пациента и риска будущих сердечно-сосудистых событий следует усиливать контроль кровяного давления.

Хотя лечение высокого кровяного давления с помощью лекарственных препаратов, снижающих кровяное давление, на основании только уровня кровяного давления считается экономически оправданным, использование комбинации абсолютного риска сердечно-сосудистых заболеваний и уровня кровяного давления в качестве ориентиров для такого лечения является более эффективным и экономически оправданным для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем использование только уровня кровяного давления. Многие пациенты, начавшие прием одного агента, впоследствии потребуют $\geq$ 2 лекарственных средств из разных фармакологических классов для достижения их целевых значений кровяного давления. Важно знать фармакологические механизмы действия каждого агента. Схемы применения лекарственных средств с комплементарной активностью, где второе антигипертензивное средство применяют для блокирования компенсаторных реакций на исходное средство или воздействия на другой вазопрессорный механизм, могут приводить к аддитивному снижению кровяного давления. Например, тиазидные диуретики могут стимулировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Путем добавления ингибитора ACE или БРА к тиазиду можно получить дополнительный эффект снижения кровяного давления. Применение комбинированной терапии также

может улучшить соблюдение режима лечения. Доступно несколько комбинаций 2 и 3 лекарственных средств в фиксированных дозах для антигипертензивной медикаментозной терапии с комплементарными механизмами действия компонентов.

Таблица 18 из Whelton *et al.* 2017, в которой перечислены пероральные антигипертензивные лекарственные средства, приведены ниже. Представлены классы терапевтических агентов для лечения высокого кровяного давления и лекарственные средства, которые входят в эти классы. Также представлены диапазоны доз, частота дозирования и комментарии.

Класс	Лекарственное средство	Обычная доза, диапазон (мг/сут)*	Ежедневная частота	Комментарии
Средства первого ряда				
Тиазидные диуретики или диуретики тиазидного типа	Хлорталидон	12,5-25	1	Хлорталидон является предпочтительным на основании увеличенного периода полувыведения и доказанного в клинических исследованиях снижения ССЗ. Следует проводить мониторинг на предмет гипонатриемии и гипокалиемии, уровней мочевой кислоты и кальция. Применять с осторожностью у пациентов с острой подагрой в анамнезе, если только пациент не проходит терапию, понижающую уровень мочевой кислоты.
	Гидрохлортиазид	25-50	1	
	Индапамид	1,25-2,5	1	
	Метолазон	2,5-10	1	
Ингибиторы АСЕ	Беназеприл	10-40	1 или 2	Не использовать в комбинации с БРА или прямым ингибитором ренина Существует повышенный риск гиперкалиемии, особенно у патентов с
	Каптоприл	12,5-150	2 или 3	
	Эналаприл	5-40	1 или 2	
	Фозиноприл	10-40	1	
	Лизиноприл	10-40	1	
	Моэксиприл	7,5-30	1 или 2	

	Периндоприл	4-16	1	ХБП, или у тех, кто принимает добавки K^+ или K^+-сберегающие лекарственные средства. Существует риск острой почечной недостаточности у пациентов с тяжелым двусторонним стенозом почечной артерии. Не использовать, если у пациента в анамнезе имеется ангионевротический отек при применении ингибиторов АСЕ. Избегать при беременности.
	Хинаприл	10-80	1 или 2	
	Рамиприл	2,5-10	1 или 2	
	Трандолаприл	1-4	1	
БРА	Азилсартан	40-80	1	Не использовать в комбинации с ингибиторами АСЕ или прямыми ингибиторами ренина. Существует повышенный риск гиперкалиемии при ХБП, или у пациентов, принимающих добавки K^+ или K^+-сберегающие лекарственные средства. Существует риск острой почечной недостаточности у пациентов с тяжелым двусторонним стенозом почечной артерии. Не использовать, если у пациента в анамнезе имеется ангионевротический отек при применении БРА. Пациенты с ангионевротическим отеком при применении ингибитора АСЕ в анамнезе могут получать БРА, начиная через 6 недель после прекращения приема
	Кандесартан	8-32	1	
	Эпросартан	600-800	1 или 2	
	Ирбесартан	150-300	1	
	Лозартан	50-100	1 или 2	
	Олмесартан	20-40	1	
	Телмисартан	20-80	1	
	Валсартан	80-320	1	

				ингибитора АСЕ. Избегать при беременности.
Дигидропиридиновые БКК	Амлодипин	2,5-10	1	Следует избегать применения у пациентов с СН*с* ФВ; при необходимости можно применять амлодипин или фелодипин Они ассоциированы с дозозависимым отеком стопы, который чаще встречается у женщин, чем у мужчин.
	Фелодипин	5-10	1	
	Исрадипин	5-10	2	
	Никардипин SR	5-20	1	
	Нифедипин LA	60-120	1	
	Нисолдипин	30-90	1	
Недигидропиридиновые БКК	Дилтиазем SR	180-360	2	Следует избегать повседневного применения с бета-блокаторами из-за повышенного риска брадикардии и блокады сердца. Не использовать у пациентов с СН*с*ФВ. Существуют лекарственные взаимодействия с дилтиаземом и верапамилом (основным субстратом и умеренным ингибитором *CYP3A4*).
	Дилтиазем ER	120-480	1	
	Верапамил IR	40-80	3	
	Верапамил SR	120-480	1 или 2	
	Верапамил с отложенным ER (разные формы)	100-480	1 (вечером)	
Средства второго ряда				
Петлевые диуретики	Буметанид	0,5-4	2	Являются предпочтительными диуретиками для пациентов с симптоматической СН. Они предпочтительны по сравнению с тиазидами у пациентов с ХБП от умеренной до тяжелой степени тяжести (например, СКФ <30 мл/мин).
	Фуросемид	20-80	2	
	Торасемид	5-10	1	
Калийсберегающие диуретики	Амилорид	5-10	1 или 2	Представляют собой средства для монотерапии и

	Триамтерен	50-100	1 или 2	минимально эффективные антигипертензивные средства. Комбинированную терапию калийсберегающим диуретиком с тиазидом можно рассматривать у пациентов с гипокалиемией при монотерапии тиазидом. Следует избегать у пациентов с существенным ХБП (например, СКФ <45 мл/мин).
Диуретики-антагонисты альдостерона	Эплеренон	50-100	12	Являются предпочтительными средствами при первичном гиперальдостеронизме и резистентной гипертензии. Спиронолактон ассоциирован с более высоким риском гинекомастии и импотенции по сравнению с эплереноном. Представляют собой распространенную дополнительную терапию при резистентной гипертензии. Следует избегать применения с добавками K^+, другими K^+-сберегающими диуретиками или при значительной почечной дисфункции. Эплеренон часто требует приема два раза в сутки для надлежащего снижения КД.
	Спиронолактон	25-100	1	
Бета-блокаторы -	Атенолол	25-100	12	Бета-блокаторы не рекомендуются в
	Бетаксолол	5-20	1	

кардиоселективные	Бисопролол	2,5-10	1	качестве средств первой линии, если только у пациента не имеется ИБС или СН. Являются предпочтительными для пациентов с бронхоспастическим заболеванием дыхательных путей, нуждающихся в бета-блокаторе. Бисопролол и метопролол сукцинат являются предпочтительными у пациентов с СН*с*ФВ. Следует избегать резкого прекращения лечения.
	Метопролол тартрат	100-400	2	
	Метопролол сукцинат	50-200	1	
Бета-блокаторы - кардиоселективные и сосудорасширяющие	Небиволол	5-40	1	Небиволол индуцирует индуцированную оксидом азота вазодилатацию. Следует избегать резкого прекращения лечения.
Бета-блокаторы - некардиоселективные	Надолол	40-120	1	Следует избегать применения у пациентов с реактивным заболеванием дыхательных путей. Следует избегать резкого прекращения лечения.
	Пропранолол IR	160-480	2	
	Пропранолол LA	80-320	1	
Бета-блокаторы - собственная симпатомиметическая активность	Ацебутол	200-800	2	Как правило, следует избегать, особенно у пациентов с ИБС или СН. Следует избегать резкого прекращения лечения.
	Картеолол	2,5-10	1	
	Пенбутолол	10-40	1	
	Пиндолол	10-60	2	
Бета-блокаторы - сочетанные блокаторы альфа- и бета-рецепторов	Карведилол	12,5-50	2	Карведилол является предпочтительным у пациентов с СН*с*ФВ. Следует избегать резкого прекращения лечения.
	Карведилол фосфат	20-80	1	
	Лабеталол	200-800	2	
Прямой ингибитор ренина	Алискирен	150-300	1	Не использовать в комбинации с

				ингибиторами АСЕ или БРА. Алискирен характеризуется очень длительным действием. Существует повышенный риск гиперкалиемии при ХБП, или у пациентов, принимающих добавки K^+ или K^+-сберегающие лекарственные средства. Алискирен может вызывать острую почечную недостаточность у пациентов с тяжелым двусторонним стенозом почечной артерии. Избегать при беременности.
Альфа-1-блокаторы	Доксазозин	1-8	1	Они ассоциированы с ортостатической гипотензией, особенно у пожилых людей. Их можно рассматривать как средство второй линии у пациентов с сопутствующей ДГПЖ.
	Празозин	2-20	2 или 3	
	Теразозин	1-20	1 или 2	
Центральный альфа$_1$-агонист и другие препараты центрального действия	Клонидин в пероральной форме	0,1-0,8	2	Их, как правило, оставляют в качестве последней линии из-за значительных нежелательных эффектов со стороны ЦНС, особенно у пожилых людей. Следует избегать резкого прекращения приема клонидина, что может вызвать гипертонический криз; дозу клонидина необходимо постепенно снижать, чтобы избежать рикошетной гипертензии.
	Клонидин в форме пластыря	0,1-0,3	1 раз в неделю	
	Метилдопа	250-1000	2	
	Гуанфацин	0,5-2	1	
Прямые	Гидралазин	250-200	2 или 3	Ассоциированы с

вазодилататоры	Миноксидил	5-100	1-3	задержкой натрия и воды и рефлекторной тахикардией; следует применять с диуретиком и бета-блокатором. Гидралазин ассоциирован с лекарственно-индуцированным волчаночным синдромом при более высоких дозах. Миноксидил ассоциирован с гирсутизмом и требует петлевого диуретика. Миноксидил может индуцировать перикардиальный выпот.

*Дозировки могут отличаться от тех, которые перечислены в маркировке, соответствующей требованиям FDA (доступны по ссылке https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/). ACE - ангиотензинпревращающий фермент; БРА - блокатор рецепторов ангиотензина; КД - кровяное давление; ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия предстательной железы; БКК - блокатор кальциевых каналов; ХБП - хроническая болезнь почек; ЦНС - центральная нервная система; ССЗ - сердечно-сосудистое заболевание; ER - пролонгированное высвобождение; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; СН - сердечная недостаточность; СН*c*ФВ - сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; ИБС - ишемическая болезнь сердца; IR - немедленное высвобождение; LA - длительного действия; и SR - замедленное высвобождение.

Из Chobanian *et al.* (2003) The JNC 7 Report. *JAMA* 289(19):2560.

VIII. Наборы

В отдельных аспектах настоящего изобретения предложены наборы, которые включают подходящий контейнер, содержащий фармацевтический состав соединения миРНК, например, соединения двухцепочечной миРНК или соединения миРНК (например, предшественника, например, более крупного соединения миРНК, которое может быть подвергнуто процессингу в соединение миРНК, или ДНК, которая кодирует соединение миРНК, например, соединение двухцепочечной миРНК, или соединение оциРНК, или его предшественник).

Такие наборы включают один или более агентов на основе дцРНК и инструкции по применению, например, инструкции по введению профилактически или терапевтически эффективного количества агента (агентов) на основе дцРНК. Агент на основе дцРНК может находиться во флаконе или предварительно заполненном шприце. Наборы могут

необязательно дополнительно содержать средства для введения агента на основе дцРНК (например, устройство для инъекций, такое как предварительно заполненный шприц) или средства для измерения ингибирования AGT (например, средства для измерения ингибирования мРНК AGT, белка AGT и/или активности AGT). Такие средства для измерения ингибирования AGT могут включать средства для получения образца от субъекта, такого как, например, образец плазмы крови. Наборы согласно изобретению могут необязательно дополнительно содержать средства для определения терапевтически эффективного или профилактически эффективного количества.

В отдельных вариантах осуществления отдельные компоненты фармацевтического состава могут быть предусмотрены в одном контейнере, например, флаконе или предварительно заполненном шприце. В качестве альтернативы, может быть желательно обеспечить компоненты фармацевтического состава по отдельности в двух или более контейнерах, например, одном контейнере для препарата соединения миРНК и по меньшей мере одном другом для соединения-носителя. Набор может быть упакован в различных конфигурациях, например, один или более контейнеров в одной коробке. Различные компоненты могут быть объединены, например, в соответствии с инструкциями, предоставленными с набором. Компоненты могут быть объединены в соответствии со способом, описанным в настоящем документе, например, для получения и введения фармацевтической композиции. Набор может также включать устройство для доставки.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует толковать как имеющие ограничительный характер. Полное содержание всех источников, патентов и опубликованных патентных заявок, цитируемых по всему тексту данной заявки, а также неофициальный перечень последовательностей и фигуры настоящим включены в настоящий документ посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Синтез иРНК

Источник реагентов

Если источник реагента не указан в настоящем документе, такой реагент может быть получен от любого поставщика реагентов для молекулярной биологии по стандарту качества/чистоты для применения в молекулярной биологии.

Конструирование миРНК

миРНК, нацеленные на ген ангиотензиногена (AGT) человека (человек: GenBank NM_001384479.1 или NM_000029.3, NCBI GeneID: 183), конструировали с помощью специально разработанных скриптов R и Python. мРНК NM_001384479.1 REFSEQ человека имеет длину 2116 оснований, а мРНК NM_000029.3 REFSEQ человека имеет длину 2587 оснований.

Подробные перечни нуклеотидных последовательностей немодифицированных смысловых и антисмысловых цепей к AGT приведены в таблицах 2 и 4. Подробные перечни нуклеотидных последовательностей модифицированных смысловых и антисмысловых

цепей к AGT приведены в таблицах 3 и 5.

Следует исходить из того, что по всему тексту заявки название дуплекса без десятичного числа эквивалентно названию дуплекса с десятичным числом, которое просто означает номер партии дуплекса. Например, AD-959917 эквивалентен AD-959917.1.

Синтез миРНК

миРНК конструировали, синтезировали и получали способами, известными из уровня техники.

Вкратце, последовательности миРНК синтезировали в масштабе 1 мкмоль с помощью синтезатора Mermade 192 (BioAutomation) с использованием фосфорамидитной химии на твердых подложках. Твердая подложка представляла собой стекло с контролируемым размером пор (500-1000 А), загруженное специально разработанным лигандом GalNAc (конъюгаты 3'-GalNAc), универсальную твердую подложку (AM Chemicals) или первый представляющий интерес нуклеотид. Дополнительные реагенты для синтеза и стандартные 2-цианоэтил-фосфорамидитные мономеры (2'-дезокси-2'-фтор, 2'-О-метил, РНК, ДНК) получали от Thermo-Fisher (Милуоки, Висконсин), Hongene (Китай) или Chemgenes (Уилмингтон, Массачусетс, США). Дополнительные фосфорамидитные мономеры закупали у коммерческих поставщиков, получали в собственной лаборатории или закупали с применением специализированного синтеза в различных CMO (контрактных производственных организациях). Фосфорамидиты получали в концентрации 100 мМ либо в ацетонитриле, либо в смеси ацетонитрил:DMF в соотношении 9:1 и подвергали реакции сочетания с использованием 5-этилтио-1Н-тетразола (ETT, 0,25 М в ацетонитриле) при продолжительности реакции 400 с. Фосфоротиоатные связи получали с применением 100 мМ раствора 3-((диметиламинометилиден)амино)-3Н-1,2,4-дитиазол-3-тиона (DDTT, полученного от Chemgenes (Уилмингтон, Массачусетс, США)) в безводном ацетонитриле/пиридине (9:1 об./об.). Время окисления составляло 5 минут. Все последовательности синтезировали с окончательным удалением группы DMT («удаление DMT»).

После завершения твердофазного синтеза олигорибонуклеотиды на твердой подложке обрабатывали с помощью 300 мкл метиламина (40% водный раствор) при комнатной температуре в 96-луночных планшетах в течение примерно 2 часов для отщепления от твердой подложки и последующего удаления всех дополнительных основно-лабильных защитных групп. Для последовательностей, содержащих какие-либо природные рибонуклеотидные связи (2'-ОН), защищенные трет-бутилдиметилсилильной группой (TBDMS), проводили вторую стадию удаления защитной группы с использованием TEA.3HF (триэтиламина тригидрофторида). К каждому раствору олигонуклеотидов в водном метиламине добавляли 200 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) и 300 мкл TEA.3HF и инкубировали раствор в течение приблизительно 30 мин при 60 °С. После инкубации планшет оставляли доходить до комнатной температуры и осаждали неочищенные олигонуклеотиды путем добавления 1 мл смеси ацетонтрил:этанол в соотношении 9:1 или смеси этанол:изопропанол в соотношении 1:1. Затем планшеты

центрифугировали при 4°C в течение 45 мин и осторожно сливали супернатант с помощью многоканальной пипетки. Осадок олигонуклеотидов ресуспендировали в 20 мМ NaOAc и затем обессоливали с применением эксклюзионной колонки HiTrap (5 мл, GE Healthcare) на системе Agilent LC, оснащенной автодозатором, УФ-детектором, измерителем проводимости и коллектором фракций. Обессоленные образцы собирали в 96-луночные планшеты и затем анализировали с помощью ЖХ-МС и УФ-спектрометрии для подтверждения их природы и определения количества материала соответственно.

Образование дуплексов из отдельных цепей проводили на автоматизированном устройстве для манипуляций с жидкостями Tecan. Смысловые и антисмысловые отдельные цепи объединяли в эквимолярном соотношении до конечной концентрации 10 мкМ в 1x PBS в 96-луночных планшетах, планшет запечатывали, инкубировали при 100°C в течение 10 минут и затем оставляли медленно доходить до комнатной температуры в течение 2-3 часов. Концентрацию и природу каждого дуплекса подтверждали, а затем впоследствии использовали для скрининговых анализов *in vitro*.

Пример 2. Методы скрининга *in vitro*

Культивирование клеток и трансфекции в 384-луночных планшетах

Клетки Hep3b (ATCC, Манассас, Виргиния) выращивали практически до конфлюэнтности при 37°C в атмосфере 5% CO_2 в минимальной питательной среде Игла (Gibco) с добавкой 10% FBS (ATCC), а затем высвобождали с планшета путем трипсинизации. Трансфекцию проводили путем добавления 7,5 мкл Opti-MEM плюс 0,1 мкл Lipofectamine RNAiMax на лунку (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, № по каталогу 13778-150) к 2,5 мкл каждого дуплекса миРНК в отдельную лунку в 384-луночном планшете. Затем смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем в смесь миРНК добавляли сорок мкл полной среды для выращивания без антибиотика, содержащей ~$1{,}5\times10^4$ клеток. Клетки инкубировали в течение 24 часов перед очисткой РНК. Эксперименты с разовой дозой проводили при конечной концентрации дуплекса 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ.

Выделение тотальной РНК с помощью набора для выделения мРНК DYNABEADS (Invitrogen™, арт. №: 610-12)

Клетки лизировали в 75 мкл буфера для лизиса/связывания, содержащего 3 мкл гранул на лунку, и смешивали в течение 10 минут на электростатическом шейкере. Стадии промывки проводили автоматически на Biotek EL406 с использованием магнитной подложки для планшета. Гранулы промывали (в 90 мкл) один раз в буфере A, один раз в буфере B и два раза в буфере E с аспирацией между этими этапами. После последней аспирации в каждую лунку добавляли 10 мкл полной смеси RT, как описано ниже.

Синтез кДНК с помощью набора для обратной транскрипции кДНК высокой производительности ABI (Applied Biosystems, Фостер-сити, Калифорния, № по каталогу 4368813)

Добавляли на лунку мастер-микс 1 мкл 10X буфера, 0,4 мкл 25X dNTP, 1 мкл случайных праймеров, 0,5 мкл обратной транскриптазы, 0,5 мкл ингибитора РНКазы и 6,6

мкл H_2O на реакционную смесь. Планшеты закрывали, встряхивали в течение 10 минут на электростатическом шейкере и затем инкубировали при 37 градусах Цельсия в течение 2 часов. После этого планшеты встряхивали при 80 градусах С в течение 8 минут.

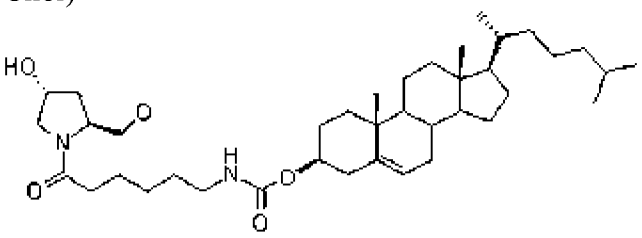
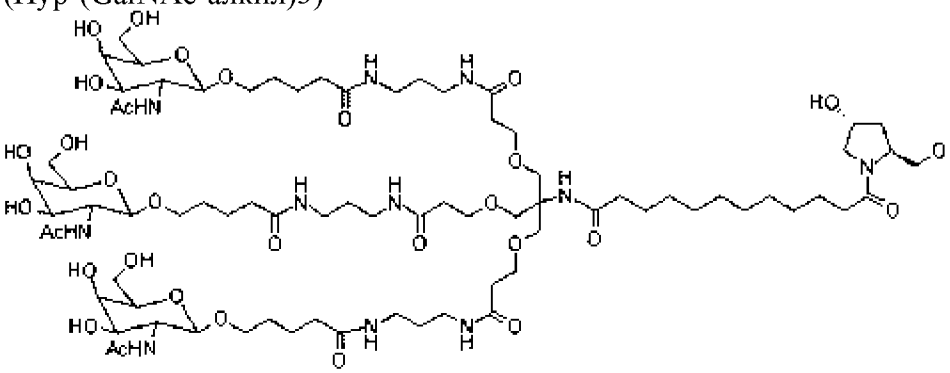
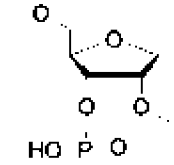
ПЦР в реальном времени

Два микролитра (мкл) кДНК добавляли в мастер-микс, содержащий 0,5 мкл зонда TaqMan GAPDH человека (4326317E), 0,5 мкл AGT человека, 2 мкл воды без нуклеазы и 5 мкл мастер-микса зонда Lightcycler 480 (Roche, № по каталогу 04887301001) на лунку в 384-луночных планшетах (Roche, № по каталогу 04887301001). ПЦР в реальном времени проводили в системе для ПЦР в реальном времени LightCycler480 (Roche).

Для расчета относительной кратности изменения данные анализировали при помощи метода ΔΔCt и нормировали к анализам, проведенным с клетками, трансфицированными 10 нМ AD-1955, или ложно трансфицированными клетками. IC_{50} рассчитывали с использованием 4-параметрической модели аппроксимации с помощью XLFit и нормировали к клеткам, трансфицированным AD-1955, или ложно трансфицированным клеткам. Смысловые и антисмысловые последовательности AD-1955 представляют собой: смысловая: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT, и антисмысловая: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT.

Таблица 1. Сокращения нуклеотидных мономеров, используемые при представлении последовательности нуклеиновой кислоты Следует исходить из того, что эти мономеры, если они присутствуют в олигонуклеотиде, взаимно связаны 5'-3'-фосфодиэфирными связями; и следует исходить из того, что если нуклеотид содержит 2'-фтор-модификацию, то фтор замещает гидрокси в этом положении в исходном нуклеотиде (т. е. он представляет собой 2'-дезокси-2'-фторнуклеотид).

Сокращение	Нуклеотид(ы)
A	Аденозин-3’-фосфат
Ab	бета-L-аденозин-3′-фосфат
Abs	бета-L-аденозин-3′-фосфоротиоат
Af	2’-фтораденозин-3’-фосфат
Afs	2’-фтораденозин-3’-фосфоротиоат
As	аденозин-3’-фосфоротиоат
C	цитидин-3’-фосфат
Cb	бета-L-цитидин-3′-фосфат
Cbs	бета-L-цитидин-3'-фосфоротиоат
Cf	2’-фторцитидин-3’-фосфат
Cfs	2’-фторцитидин-3’-фосфоротиоат
Cs	цитидин-3’-фосфоротиоат
G	гуанозин-3’-фосфат
Gb	бета-L-гуанозин-3′-фосфат
Gbs	бета-L-гуанозин-3′-фосфоротиоат
Gf	2’-фторгуанозин-3’-фосфат
Gfs	2’-фторгуанозин-3’-фосфоротиоат
Gs	гуанозин-3’-фосфоротиоат
T	5’-метилуридин-3’-фосфат
Tf	2’-фтор-5-метилуридин-3’-фосфат

Tfs	2’-фтор-5-метилуридин-3’-фосфоротиоат
Ts	5-метилуридин-3’-фосфоротиоат
U	Уридин-3’-фосфат
Uf	2’-фторуридин-3’-фосфат
Ufs	2’-фторуридин-3’-фосфоротиоат
Us	уридин-3’-фосфоротиоат
N	любой нуклеотид, модифицированный или немодифицированный
a	2'-O-метиладенозин-3'-фосфат
as	2'-O-метиладенозин-3'-фосфоротиоат
c	2'-O-метилцитидин-3'-фосфат
cs	2'-O-метилцитидин-3'-фосфоротиоат
g	2'-O-метилгуанозин-3'-фосфат
gs	2'-O-метилгуанозин-3'-фосфоротиоат
t	2’-O-метил-5-метилуридин-3’-фосфат
ts	2’-O-метил-5-метилуридин-3’-фосфоротиоат
u	2'-O-метилуридин-3'-фосфат
us	2'-O-метилуридин-3'-фосфоротиоат
s	фосфоротиоатная связь
L10	N-(холестерилкарбоксамидокапроил)-4-гидроксипролинол (Hyp-C6-Chol) 
L96	N-[трис(GalNAc-алкил)-амидодеканоил)]-4-гидроксипролинол (Hyp-(GalNAc-алкил)3) 
Y34	2-гидроксиметил-тетрагидрофуран-4-метокси-3-фосфат (2’-OMe-фураноза с удаленным азотистым основанием) 

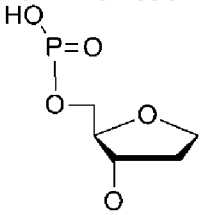
Y44	инвертированная двухосновная ДНК (2-гидроксиметил-тетрагидрофуран-5-фосфат) 
(Agn)	S-изомер гуанозин-гликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
(Cgn)	S-изомер цитидин-гликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
(Ggn)	S-изомер гуанозин-гликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
(Tgn)	S-изомер тимидин-гликолевой нуклеиновой кислоты (GNA)
P	Фосфат
VP	Винилфосфонат
dA	2′-дезоксиаденозин-3′-фосфат
dAs	2′-дезоксиаденозин-3′-фосфоротиоат
dC	2′-дезоксицитидин-3′-фосфат
dCs	2′-дезоксицитидин-3′-фосфоротиоат
dG	2′-дезоксигуанозин-3′-фосфат
dGs	2′-дезоксигуанозин-3′-фосфоротиоат
dT	2′-дезокситимидин-3′-фосфат
dTs	2′-дезокситимидин-3′-фосфоротиоат
dU	2′-дезоксиуридин
dUs	2′-дезоксиуридин-3′-фосфоротиоат
(C2p)	цитидин-2′-фосфат
(G2p)	гуанозин-2′-фосфат
(U2p)	уридин-2′-фосфат
(A2p)	аденозин-2′-фосфат
(Chd)	2'-O-гексадецилцитидин-3'-фосфат
(Ahd)	2'-O-гексадециладенозин-3'-фосфат
(Ghd)	2'-O-гексадецилгуанозин-3'-фосфат
(Uhd)	2'-O-гексадецилуридин-3'-фосфат

Таблица 2. Немодифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепей агентов на основе дцРНК к ангиотензиногену (AGT)

Название дуплекса	Смысловая последовательность, от 5’ к 3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_001384479.1	Антисмысловая последовательность, от 5’ к 3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_001384479.1
AD-1632736	AGAAGCUGCCGUUGUUCUGGU		3-23	ACCAGAACAACGGCAGCUUCUUC		1-23
AD-1632737	GAAGCUGCCGUUGUUCUGGGU		4-24	ACCCAGAACAACGGCAGCUUCUU		2-24
AD-1632738	AAGCUGCCGUUGUUCUGGGUU		5-25	AACCCAGAACAACGGCAGCUUCU		3-25
AD-1632741	CUGCCGUUGUUCUGGGUACUU		8-28	AAGUACCCAGAACAACGGCAGCU		6-28
AD-1632745	CGUUGUUCUGGGUACUACAGU		12-32	ACUGUAGUACCCAGAACAACGGC		10-32
AD-1632752	CUGGGUACUACAGCAGAAGGU		19-39	ACCUUCUGCUGUAGUACCCAGAA		17-39
AD-1632757	UACUACAGCAGAAGGGUAUGU		24-44	ACAUACCCUUCUGCUGUAGUACC		22-44
AD-1632758	ACUACAGCAGAAGGGUAUGCU		25-45	AGCAUACCCUUCUGCUGUAGUAC		23-45
AD-1632759	CUACAGCAGAAGGGUAUGCGU		26-46	ACGCAUACCCUUCUGCUGUAGUA		24-46
AD-1632760	UACAGCAGAAGGGUAUGCGGU		27-47	ACCGCAUACCCUUCUGCUGUAGU		25-47
AD-1632761	ACAGCAGAAGGGUAUGCGGAU		28-48	AUCCGCAUACCCUUCUGCUGUAG		26-48
AD-1632763	AGCAGAAGGGUAUGCGGAAGU		30-50	ACUUCCGCAUACCCUUCUGCUGU		28-50
AD-1632852	AUCCACAAUGAGAGUACCUGU		173-193	ACAGGUACUCUCAUUGUGGAUGA		171-193
AD-1632856	ACAAUGAGAGUACCUGUGAGU		177-197	ACUCACAGGUACUCUCAUUGUGG		175-197

AD-1632898	UUCAUACCUGCUCCAAUUCAU		239-259	AUGAAUUGGAGCAGGUAUGAAGG		237-259
AD-1632899	UCAUACCUGCUCCAAUUCAGU		240-260	ACUGAAUUGGAGCAGGUAUGAAG		238-260
AD-1632900	CAUACCUGCUCCAAUUCAGGU		241-261	ACCUGAAUUGGAGCAGGUAUGAA		239-261
AD-1632915	UGGAUGAAAAGGCCCUACAGU		276-296	ACUGUAGGGCCUUUUCAUCCACA		274-296
AD-1632916	GGAUGAAAAGGCCCUACAGGU		277-297	ACCUGUAGGGCCUUUUCAUCCAC		275-297
AD-1632944	GUGCUAGUCGCUGCAAAACUU		305-325	AAGUUUUGCAGCGACUAGCACCA		303-325
AD-1632945	UGCUAGUCGCUGCAAAACUUU		306-326	AAAGUUUUGCAGCGACUAGCACC		304-326
AD-1632946	GCUAGUCGCUGCAAAACUUGU		307-327	ACAAGUUUUGCAGCGACUAGCAC		305-327
AD-1632955	UGCAAAACUUGACACCGAAGU		316-336	ACUUCGGUGUCAAGUUUUGCAGC		314-336
AD-1632956	GCAAAACUUGACACCGAAGAU		317-337	AUCUUCGGUGUCAAGUUUUGCAG		315-337
AD-1632963	UUGACACCGAAGACAAGUUGU		324-344	ACAACUUGUCUUCGGUGUCAAGU		322-344
AD-1632964	UGACACCGAAGACAAGUUGAU		325-345	AUCAACUUGUCUUCGGUGUCAAG		323-345
AD-1632966	ACACCGAAGACAAGUUGAGGU		327-347	ACCUCAACUUGUCUUCGGUGUCA		325-347
AD-1632967	CACCGAAGACAAGUUGAGGGU		328-348	ACCCUCAACUUGUCUUCGGUGUC		326-348
AD-1632977	AAGUUGAGGGCCGCAAUGGUU		338-358	AACCAUUGCGGCCCUCAACUUGU		336-358
AD-1632998	GGGAUGCUGGCCAACUUCUUU		359-379	AAAGAAGUUGGCCAGCAUCCCGA		357-379
AD-1633003	GCUGGCCAACUUCUUGGGCUU		364-384	AAGCCCAAGAAGUUGGCCAGCAU		362-384

AD-1633009	CAACUUCUUGGGCUUCCGUAU		370-390	AUACGGAAGCCCAAGAAGUUGGC		368-390
AD-1633010	AACUUCUUGGGCUUCCGUAUU		371-391	AAUACGGAAGCCCAAGAAGUUGG		369-391
AD-1633011	ACUUCUUGGGCUUCCGUAUAU		372-392	AUAUACGGAAGCCCAAGAAGUUG		370-392
AD-1633014	UCUUGGGCUUCCGUAUAUAUU		375-395	AAUAUAUACGGAAGCCCAAGAAG		373-395
AD-1633016	UUGGGCUUCCGUAUAUAUGGU		377-397	ACCAUAUAUACGGAAGCCCAAGA		375-397
AD-1633029	UAUAUGGCAUGCACAGUGAGU		390-410	ACUCACUGUGCAUGCCAUAUAUA		388-410
AD-1633034	GCAUGCACAGUGAGCUAUGGU		396-416	ACCAUAGCUCACUGUGCAUGCCA		394-416
AD-1633064	CUCUAUCUGGGAGCCUUGGAU		476-496	AUCCAAGGCUCCCAGAUAGAGAG		474-496
AD-1633094	GACAGGCUACAGGCAAUCCUU		506-526	AAGGAUUGCCUGUAGCCUGUCAG		504-526
AD-1633095	ACAGGCUACAGGCAAUCCUGU		507-527	ACAGGAUUGCCUGUAGCCUGUCA		505-527
AD-1633101	UACAGGCAAUCCUGGGUGUUU		513-533	AAACACCCAGGAUUGCCUGUAGC		511-533
AD-1633102	ACAGGCAAUCCUGGGUGUUCU		514-534	AGAACACCCAGGAUUGCCUGUAG		512-534
AD-1633105	GGCAAUCCUGGGUGUUCCUUU		517-537	AAAGGAACACCCAGGAUUGCCUG		515-537
AD-1633106	GCAAUCCUGGGUGUUCCUUGU		518-538	ACAAGGAACACCCAGGAUUGCCU		516-538
AD-1633108	AAUCCUGGGUGUUCCUUGGAU		520-540	AUCCAAGGAACACCCAGGAUUGC		518-540
AD-1633110	UCCUGGGUGUUCCUUGGAAGU		522-542	ACUUCCAAGGAACACCCAGGAUU		520-542
AD-1633121	CCUUGGAAGGACAAGAACUGU		533-553	ACAGUUCUUGUCCUUCCAAGGAA		531-553

AD-1633254	CACCUGAAGCAGCCGUUUGUU		692-712	AACAAACGGCUGCUUCAGGUGCA		690-712
AD-1633295	CUCUGGACUUCACAGAACUGU		753-773	ACAGUUCUGUGAAGUCCAGAGAG		751-773
AD-1633296	UCUGGACUUCACAGAACUGGU		754-774	ACCAGUUCUGUGAAGUCCAGAGA		752-774
AD-1633299	GGACUUCACAGAACUGGAUGU		757-777	ACAUCCAGUUCUGUGAAGUCCAG		755-777
AD-1633301	ACUUCACAGAACUGGAUGUUU		759-779	AAACAUCCAGUUCUGUGAAGUCC		757-779
AD-1633302	CUUCACAGAACUGGAUGUUGU		760-780	ACAACAUCCAGUUCUGUGAAGUC		758-780
AD-1633305	CACAGAACUGGAUGUUGCUGU		763-783	ACAGCAACAUCCAGUUCUGUGAA		761-783
AD-1633306	ACAGAACUGGAUGUUGCUGCU		764-784	AGCAGCAACAUCCAGUUCUGUGA		762-784
AD-1633317	UGUUGCUGCUGAGAAGAUUGU		775-795	ACAAUCUUCUCAGCAGCAACAUC		773-795
AD-1633319	UUGCUGCUGAGAAGAUUGACU		777-797	AGUCAAUCUUCUCAGCAGCAACA		775-797
AD-1633321	GCUGCUGAGAAGAUUGACAGU		779-799	ACUGUCAAUCUUCUCAGCAGCAA		777-799
AD-1633335	ACAGGUUCAUGCAGGCUGUGU		795-815	ACACAGCCUGCAUGAACCUGUCA		793-815
AD-1633343	AUGCAGGCUGUGACAGGAUGU		803-823	ACAUCCUGUCACAGCCUGCAUGA		801-823
AD-1633345	GCAGGCUGUGACAGGAUGGAU		805-825	AUCCAUCCUGUCACAGCCUGCAU		803-825
AD-1633397	GACAGCACCCUGGCUUUCAAU		857-877	AUUGAAAGCCAGGGUGCUGUCCA		855-877
AD-1633406	CUGGCUUUCAACACCUACGUU		866-886	AACGUAGGUGUUGAAAGCCAGGG		864-886
AD-1633409	GCUUUCAACACCUACGUCCAU		869-889	AUGGACGUAGGUGUUGAAAGCCA		867-889

AD-1633417	CACCUACGUCCACUUCCAAGU		877-897	ACUUGGAAGUGGACGUAGGUGUU		875-897
AD-1633425	UCCACUUCCAAGGGAAGAUGU		885-905	ACAUCUUCCCUUGGAAGUGGACG		883-905
AD-1633428	ACUUCCAAGGGAAGAUGAAGU		888-908	ACUUCAUCUUCCCUUGGAAGUGG		886-908
AD-1633429	CUUCCAAGGGAAGAUGAAGGU		889-909	ACCUUCAUCUUCCCUUGGAAGUG		887-909
AD-1633431	UCCAAGGGAAGAUGAAGGGCU		891-911	AGCCCUUCAUCUUCCCUUGGAAG		889-911
AD-1633440	AGAUGAAGGGCUUCUCCCUGU		900-920	ACAGGGAGAAGCCCUUCAUCUUC		898-920
AD-1633464	GGACAACAGCACCUCAGUGUU		946-966	AACACUGAGGUGCUGUUGUCCAC		944-966
AD-1633465	GACAACAGCACCUCAGUGUCU		947-967	AGACACUGAGGUGCUGUUGUCCA		945-967
AD-1633467	CAACAGCACCUCAGUGUCUGU		949-969	ACAGACACUGAGGUGCUGUUGUC		947-969
AD-1633474	ACCUCAGUGUCUGUUCCCAUU		956-976	AAUGGGAACAGACACUGAGGUGC		954-976
AD-1633478	CAGUGUCUGUUCCCAUGCUCU		960-980	AGAGCAUGGGAACAGACACUGAG		958-980
AD-1633482	GUCUGUUCCCAUGCUCUCUGU		964-984	ACAGAGAGCAUGGGAACAGACAC		962-984
AD-1633483	UCUGUUCCCAUGCUCUCUGGU		965-985	ACCAGAGAGCAUGGGAACAGACA		963-985
AD-1633528	GACAUCCAGGACAACUUCUCU		1010-1030	AGAGAAGUUGUCCUGGAUGUCAC		1008-1030
AD-1633529	ACAUCCAGGACAACUUCUCGU		1011-1031	ACGAGAAGUUGUCCUGGAUGUCA		1009-1031
AD-1633530	CAUCCAGGACAACUUCUCGGU		1012-1032	ACCGAGAAGUUGUCCUGGAUGUC		1010-1032
AD-1633531	AUCCAGGACAACUUCUCGGUU		1013-1033	AACCGAGAAGUUGUCCUGGAUGU		1011-1033

AD-1633532	UCCAGGACAACUUCUCGGUGU		1014-1034	ACACCGAGAAGUUGUCCUGGAUG		1012-1034
AD-1633533	CCAGGACAACUUCUCGGUGAU		1015-1035	AUCACCGAGAAGUUGUCCUGGAU		1013-1035
AD-1633534	CAGGACAACUUCUCGGUGACU		1016-1036	AGUCACCGAGAAGUUGUCCUGGA		1014-1036
AD-1633541	ACUUCUCGGUGACUCAAGUGU		1023-1043	ACACUUGAGUCACCGAGAAGUUG		1021-1043
AD-1633542	CUUCUCGGUGACUCAAGUGCU		1024-1044	AGCACUUGAGUCACCGAGAAGUU		1022-1044
AD-1633551	GACUCAAGUGCCCUUCACUGU		1033-1053	ACAGUGAAGGGCACUUGAGUCAC		1031-1053
AD-1633553	CUCAAGUGCCCUUCACUGAGU		1035-1055	ACUCAGUGAAGGGCACUUGAGUC		1033-1055
AD-1633587	GCUGAUCCAGCCUCACUAUGU		1069-1089	ACAUAGUGAGGCUGGAUCAGCAG		1067-1089
AD-1633624	GUGGAGGGUCUCACUUUCCAU		1106-1126	AUGGAAAGUGAGACCCUCCACCU		1104-1126
AD-1633633	CUCACUUUCCAGCAAAACUCU		1115-1135	AGAGUUUUGCUGGAAAGUGAGAC		1113-1135
AD-1633642	CAGCAAAACUCCCUCAACUGU		1124-1144	ACAGUUGAGGGAGUUUUGCUGGA		1122-1144
AD-1633643	AGCAAAACUCCCUCAACUGGU		1125-1145	ACCAGUUGAGGGAGUUUUGCUGG		1123-1145
AD-1633646	AAAACUCCCUCAACUGGAUGU		1128-1148	ACAUCCAGUUGAGGGAGUUUUGC		1126-1148
AD-1633649	ACUCCCUCAACUGGAUGAAGU		1131-1151	ACUUCAUCCAGUUGAGGGAGUUU		1129-1151
AD-1633658	CUGGAUGAAGAAACUAUCUCU		1141-1161	AGAGAUAGUUUCUUCAUCCAGUU		1139-1161
AD-1633666	ACUGGUGCUGCAAGGAUCUUU		1189-1209	AAAGAUCCUUGCAGCACCAGUUG		1187-1209
AD-1633669	GGUGCUGCAAGGAUCUUAUGU		1192-1212	ACAUAAGAUCCUUGCAGCACCAG		1190-1212

AD-1633670	GUGCUGCAAGGAUCUUAUGAU		1193-1213	AUCAUAAGAUCCUUGCAGCACCA		1191-1213
AD-1633671	UGCUGCAAGGAUCUUAUGACU		1194-1214	AGUCAUAAGAUCCUUGCAGCACC		1192-1214
AD-1633683	CUUAUGACCUGCAGGACCUGU		1206-1226	ACAGGUCCUGCAGGUCAUAAGAU		1204-1226
AD-1633732	CGAGCUGAACCUGCAAAAAUU		1261-1281	AAUUUUUGCAGGUUCAGCUCGGU		1259-1281
AD-1633733	GAGCUGAACCUGCAAAAAUUU		1262-1282	AAAUUUUUGCAGGUUCAGCUCGG		1260-1282
AD-1633734	AGCUGAACCUGCAAAAAUUGU		1263-1283	ACAAUUUUUGCAGGUUCAGCUCG		1261-1283
AD-1633735	GCUGAACCUGCAAAAAUUGAU		1264-1284	AUCAAUUUUUGCAGGUUCAGCUC		1262-1284
AD-1633736	CUGAACCUGCAAAAAUUGAGU		1265-1285	ACUCAAUUUUUGCAGGUUCAGCU		1263-1285
AD-1633737	UGAACCUGCAAAAAUUGAGCU		1266-1286	AGCUCAAUUUUUGCAGGUUCAGC		1264-1286
AD-1633743	UGCAAAAAUUGAGCAAUGACU		1272-1292	AGUCAUUGCUCAAUUUUUGCAGG		1270-1292
AD-1633745	CAAAAAUUGAGCAAUGACCGU		1274-1294	ACGGUCAUUGCUCAAUUUUUGCA		1272-1294
AD-1633751	UUGAGCAAUGACCGCAUCAGU		1280-1300	ACUGAUGCGGUCAUUGCUCAAUU		1278-1300
AD-1633752	UGAGCAAUGACCGCAUCAGGU		1281-1301	ACCUGAUGCGGUCAUUGCUCAAU		1279-1301
AD-1633754	AGCAAUGACCGCAUCAGGGUU		1283-1303	AACCCUGAUGCGGUCAUUGCUCA		1281-1303
AD-1633759	GAGGUGCUGAACAGCAUUUUU		1307-1327	AAAAAUGCUGUUCAGCACCUCCC		1305-1327
AD-1633761	UUGAGCUUGAAGCGGAUGAGU		1329-1349	ACUCAUCCGCUUCAAGCUCAAAA		1327-1349
AD-1633795	GUCUACCCAACAGCUUAACAU		1363-1383	AUGUUAAGCUGUUGGGUAGACUC		1361-1383

AD-1633796	UCUACCCAACAGCUUAACAAU		1364-1384	AUUGUUAAGCUGUUGGGUAGACU		1362-1384
AD-1633797	CUACCCAACAGCUUAACAAGU		1365-1385	ACUUGUUAAGCUGUUGGGUAGAC		1363-1385
AD-1633801	CCAACAGCUUAACAAGCCUGU		1369-1389	ACAGGCUUGUUAAGCUGUUGGGU		1367-1389
AD-1633804	ACAGCUUAACAAGCCUGAGGU		1372-1392	ACCUCAGGCUUGUUAAGCUGUUG		1370-1392
AD-1633808	CUUAACAAGCCUGAGGUCUUU		1376-1396	AAAGACCUCAGGCUUGUUAAGCU		1374-1396
AD-1633809	UUAACAAGCCUGAGGUCUUGU		1377-1397	ACAAGACCUCAGGCUUGUUAAGC		1375-1397
AD-1633810	UAACAAGCCUGAGGUCUUGGU		1378-1398	ACCAAGACCUCAGGCUUGUUAAG		1376-1398
AD-1633811	AACAAGCCUGAGGUCUUGGAU		1379-1399	AUCCAAGACCUCAGGCUUGUUAA		1377-1399
AD-1633812	ACAAGCCUGAGGUCUUGGAGU		1380-1400	ACUCCAAGACCUCAGGCUUGUUA		1378-1400
AD-1633813	CAAGCCUGAGGUCUUGGAGGU		1381-1401	ACCUCCAAGACCUCAGGCUUGUU		1379-1401
AD-1633841	AACCGCCCAUUCCUGUUUGCU		1409-1429	AGCAAACAGGAAUGGGCGGUUCA		1407-1429
AD-1633842	ACCGCCCAUUCCUGUUUGCUU		1410-1430	AAGCAAACAGGAAUGGGCGGUUC		1408-1430
AD-1633843	CCGCCCAUUCCUGUUUGCUGU		1411-1431	ACAGCAAACAGGAAUGGGCGGUU		1409-1431
AD-1633844	CGCCCAUUCCUGUUUGCUGUU		1412-1432	AACAGCAAACAGGAAUGGGCGGU		1410-1432
AD-1633848	AUUCCUGUUUGCUGUGUAUGU		1417-1437	ACAUACACAGCAAACAGGAAUGG		1415-1437
AD-1633850	UCCUGUUUGCUGUGUAUGAUU		1419-1439	AAUCAUACACAGCAAACAGGAAU		1417-1439
AD-1633857	UGCUGUGUAUGAUCAAAGCGU		1426-1446	ACGCUUUGAUCAUACACAGCAAA		1424-1446

AD-1633858	GCUGUGUAUGAUCAAAGCGCU		1427-1447	AGCGCUUUGAUCAUACACAGCAA		1425-1447
AD-1633859	CUGUGUAUGAUCAAAGCGCCU		1428-1448	AGGCGCUUUGAUCAUACACAGCA		1426-1448
AD-1633937	AGGCCAGCAGCAGAUAACAAU		1557-1577	AUUGUUAUCUGCUGCUGGCCUUU		1555-1577
AD-1633940	CGGACAAAUCAGCGAUGUGUU		1580-1600	AACACAUCGCUGAUUUGUCCGGG		1578-1600
AD-1633941	GGACAAAUCAGCGAUGUGUCU		1581-1601	AGACACAUCGCUGAUUUGUCCGG		1579-1601
AD-1633947	CUCCCACCUUUUCUUCUAAUU		1610-1630	AAUUAGAAGAAAAGGUGGGAGAC		1608-1630
AD-1633948	UCCCACCUUUUCUUCUAAUGU		1611-1631	ACAUUAGAAGAAAAGGUGGGAGA		1609-1631
AD-1633949	CCCACCUUUUCUUCUAAUGAU		1612-1632	AUCAUUAGAAGAAAAGGUGGGAG		1610-1632
AD-1633954	UUUUCUUCUAAUGAGUCGACU		1618-1638	AGUCGACUCAUUAGAAGAAAAGG		1616-1638
AD-1633955	UUUCUUCUAAUGAGUCGACUU		1619-1639	AAGUCGACUCAUUAGAAGAAAAG		1617-1639
AD-1633956	UUCUUCUAAUGAGUCGACUUU		1620-1640	AAAGUCGACUCAUUAGAAGAAAA		1618-1640
AD-1633958	CUUCUAAUGAGUCGACUUUGU		1622-1642	ACAAAGUCGACUCAUUAGAAGAA		1620-1642
AD-1633959	UUCUAAUGAGUCGACUUUGAU		1623-1643	AUCAAAGUCGACUCAUUAGAAGA		1621-1643
AD-1633960	UCUAAUGAGUCGACUUUGAGU		1624-1644	ACUCAAAGUCGACUCAUUAGAAG		1622-1644
AD-1633961	CUAAUGAGUCGACUUUGAGCU		1625-1645	AGCUCAAAGUCGACUCAUUAGAA		1623-1645
AD-1633962	UAAUGAGUCGACUUUGAGCUU		1626-1646	AAGCUCAAAGUCGACUCAUUAGA		1624-1646
AD-1633971	GACUUUGAGCUGGAAAGCAGU		1635-1655	ACUGCUUUCCAGCUCAAAGUCGA		1633-1655

AD-1633977	GAGCUGGAAAGCAGCCGUUUU		1641-1661	AAAACGGCUGCUUUCCAGCUCAA		1639-1661
AD-1633978	AGCUGGAAAGCAGCCGUUUCU		1642-1662	AGAAACGGCUGCUUUCCAGCUCA		1640-1662
AD-1633979	GCUGGAAAGCAGCCGUUUCUU		1643-1663	AAGAAACGGCUGCUUUCCAGCUC		1641-1663
AD-1633980	CUGGAAAGCAGCCGUUUCUCU		1644-1664	AGAGAAACGGCUGCUUUCCAGCU		1642-1664
AD-1633982	GGAAAGCAGCCGUUUCUCCUU		1646-1666	AAGGAGAAACGGCUGCUUUCCAG		1644-1666
AD-1633984	AAAGCAGCCGUUUCUCCUUGU		1648-1668	ACAAGGAGAAACGGCUGCUUUCC		1646-1668
AD-1633986	AGCAGCCGUUUCUCCUUGGUU		1650-1670	AACCAAGGAGAAACGGCUGCUUU		1648-1670
AD-1633987	GCAGCCGUUUCUCCUUGGUCU		1651-1671	AGACCAAGGAGAAACGGCUGCUU		1649-1671
AD-1633988	CAGCCGUUUCUCCUUGGUCUU		1652-1672	AAGACCAAGGAGAAACGGCUGCU		1650-1672
AD-1633992	CGUUUCUCCUUGGUCUAAGUU		1656-1676	AACUUAGACCAAGGAGAAACGGC		1654-1676
AD-1633993	GUUUCUCCUUGGUCUAAGUGU		1657-1677	ACACUUAGACCAAGGAGAAACGG		1655-1677
AD-1633994	UUUCUCCUUGGUCUAAGUGUU		1658-1678	AACACUUAGACCAAGGAGAAACG		1656-1678
AD-1633995	UUCUCCUUGGUCUAAGUGUGU		1659-1679	ACACACUUAGACCAAGGAGAAAC		1657-1679
AD-1633996	UCUCCUUGGUCUAAGUGUGCU		1660-1680	AGCACACUUAGACCAAGGAGAAA		1658-1680
AD-1633998	UCCUUGGUCUAAGUGUGCUGU		1662-1682	ACAGCACACUUAGACCAAGGAGA		1660-1682
AD-1634005	UCUAAGUGUGCUGCAUGGAGU		1669-1689	ACUCCAUGCAGCACACUUAGACC		1667-1689
AD-1634009	AGUGUGCUGCAUGGAGUGAGU		1673-1693	ACUCACUCCAUGCAGCACACUUA		1671-1693

AD-1634018	CAUGGAGUGAGCAGUAGAAGU		1682-1702	ACUUCUACUGCUCACUCCAUGCA		1680-1702
AD-1634022	GAGUGAGCAGUAGAAGCCUGU		1686-1706	ACAGGCUUCUACUGCUCACUCCA		1684-1706
AD-1634050	CAAAUGCACCUCCCAGUUUGU		1714-1734	ACAAACUGGGAGGUGCAUUUGUG		1712-1734
AD-1634051	AAAUGCACCUCCCAGUUUGCU		1715-1735	AGCAAACUGGGAGGUGCAUUUGU		1713-1735
AD-1634052	AAUGCACCUCCCAGUUUGCUU		1716-1736	AAGCAAACUGGGAGGUGCAUUUG		1714-1736
AD-1634053	AUGCACCUCCCAGUUUGCUGU		1717-1737	ACAGCAAACUGGGAGGUGCAUUU		1715-1737
AD-1634054	UGCACCUCCCAGUUUGCUGGU		1718-1738	ACCAGCAAACUGGGAGGUGCAUU		1716-1738
AD-1634059	CUCCCAGUUUGCUGGGUUUAU		1723-1743	AUAAACCCAGCAAACUGGGAGGU		1721-1743
AD-1634061	CCCAGUUUGCUGGGUUUAUUU		1725-1745	AAAUAAACCCAGCAAACUGGGAG		1723-1745
AD-1634062	CCAGUUUGCUGGGUUUAUUUU		1726-1746	AAAAUAAACCCAGCAAACUGGGA		1724-1746
AD-1634063	CAGUUUGCUGGGUUUAUUUUU		1727-1747	AAAAAUAAACCCAGCAAACUGGG		1725-1747
AD-1634064	AGUUUGCUGGGUUUAUUUUAU		1728-1748	AUAAAAUAAACCCAGCAAACUGG		1726-1748
AD-1634065	GUUUGCUGGGUUUAUUUUAGU		1729-1749	ACUAAAAUAAACCCAGCAAACUG		1727-1749
AD-1634066	UUUGCUGGGUUUAUUUUAGAU		1730-1750	AUCUAAAAUAAACCCAGCAAACU		1728-1750
AD-1634067	UUGCUGGGUUUAUUUUAGAGU		1731-1751	ACUCUAAAAUAAACCCAGCAAAC		1729-1751
AD-1634068	UGCUGGGUUUAUUUUAGAGAU		1732-1752	AUCUCUAAAAUAAACCCAGCAAA		1730-1752
AD-1634071	GGGUUUAUUUUAGAGAAUGGU		1736-1756	ACCAUUCUCUAAAAUAAACCCAG		1734-1756

AD-1634072	GGGAGGCAAGAACCAGUGUUU		1761-1781	AAACACUGGUUCUUGCCUCCCCA		1759-1781
AD-1634073	GGAGGCAAGAACCAGUGUUUU		1762-1782	AAAACACUGGUUCUUGCCUCCCC		1760-1782
AD-1634075	AGGCAAGAACCAGUGUUUAGU		1764-1784	ACUAAACACUGGUUCUUGCCUCC		1762-1784
AD-1634076	GGCAAGAACCAGUGUUUAGCU		1765-1785	AGCUAAACACUGGUUCUUGCCUC		1763-1785
AD-1634088	UGUUUAGCGCGGGACUACUGU		1777-1797	ACAGUAGUCCCGCGCUAAACACU		1775-1797
AD-1634100	GACUACUGUUCCAAAAAGAAU		1789-1809	AUUCUUUUUGGAACAGUAGUCCC		1787-1809
AD-1634104	ACUGUUCCAAAAAGAAUUCCU		1793-1813	AGGAAUUCUUUUUGGAACAGUAG		1791-1813
AD-1634105	CUGUUCCAAAAAGAAUUCCAU		1794-1814	AUGGAAUUCUUUUUGGAACAGUA		1792-1814
AD-1634111	CAAAAAGAAUUCCAACCGACU		1800-1820	AGUCGGUUGGAAUUCUUUUUGGA		1798-1820
AD-1634123	ACCGACCAGCUUGUUUGUGAU		1814-1834	AUCACAAACAAGCUGGUCGGUUG		1812-1834
AD-1634131	AAAGUGUUCCCUUUUCAAGUU		1840-1860	AACUUGAAAAGGGAACACUUUUU		1838-1860
AD-1634133	AGUGUUCCCUUUUCAAGUUGU		1842-1862	ACAACUUGAAAAGGGAACACUUU		1840-1862
AD-1634134	GUGUUCCCUUUUCAAGUUGAU		1843-1863	AUCAACUUGAAAAGGGAACACUU		1841-1863
AD-1634135	UGUUCCCUUUUCAAGUUGAGU		1844-1864	ACUCAACUUGAAAAGGGAACACU		1842-1864
AD-1634136	GUUCCCUUUUCAAGUUGAGAU		1845-1865	AUCUCAACUUGAAAAGGGAACAC		1843-1865
AD-1634146	CAAGUUGAGAACAAAAAUUGU		1855-1875	ACAAUUUUUGUUCUCAACUUGAA		1853-1875
AD-1634147	AAGUUGAGAACAAAAAUUGGU		1856-1876	ACCAAUUUUUGUUCUCAACUUGA		1854-1876

AD-1634148	GUUGAGAACAAAAAUUGGGUU		1858-1878	AACCCAAUUUUUGUUCUCAACUU		1856-1878
AD-1634149	UUGAGAACAAAAAUUGGGUUU		1859-1879	AAACCCAAUUUUUGUUCUCAACU		1857-1879
AD-1634150	UGAGAACAAAAAUUGGGUUUU		1860-1880	AAAACCCAAUUUUUGUUCUCAAC		1858-1880
AD-1634151	GAGAACAAAAAUUGGGUUUUU		1861-1881	AAAAACCCAAUUUUUGUUCUCAA		1859-1881
AD-1634152	AGAACAAAAAUUGGGUUUUAU		1862-1882	AUAAAACCCAAUUUUUGUUCUCA		1860-1882
AD-1634153	GAACAAAAAUUGGGUUUUAAU		1863-1883	AUUAAAACCCAAUUUUUGUUCUC		1861-1883
AD-1634163	GUAUACAUUUUUGCAUUGCCU		1890-1910	AGGCAAUGCAAAAAUGUAUACUU		1888-1910
AD-1634165	AUACAUUUUUGCAUUGCCUUU		1892-1912	AAAGGCAAUGCAAAAAUGUAUAC		1890-1912
AD-1634168	CAUUUUUGCAUUGCCUUCGGU		1895-1915	ACCGAAGGCAAUGCAAAAAUGUA		1893-1915
AD-1634169	AUUUUUGCAUUGCCUUCGGUU		1896-1916	AACCGAAGGCAAUGCAAAAAUGU		1894-1916
AD-1634170	UUUUUGCAUUGCCUUCGGUUU		1897-1917	AAACCGAAGGCAAUGCAAAAAUG		1895-1917
AD-1634171	UUUUGCAUUGCCUUCGGUUUU		1898-1918	AAAACCGAAGGCAAUGCAAAAAU		1896-1918
AD-1634172	UUUGCAUUGCCUUCGGUUUGU		1899-1919	ACAAACCGAAGGCAAUGCAAAAA		1897-1919
AD-1634173	UUGCAUUGCCUUCGGUUUGUU		1900-1920	AACAAACCGAAGGCAAUGCAAAA		1898-1920
AD-1634174	UGCAUUGCCUUCGGUUUGUAU		1901-1921	AUACAAACCGAAGGCAAUGCAAA		1899-1921
AD-1634175	GCAUUGCCUUCGGUUUGUAUU		1902-1922	AAUACAAACCGAAGGCAAUGCAA		1900-1922
AD-1634176	CAUUGCCUUCGGUUUGUAUUU		1903-1923	AAAUACAAACCGAAGGCAAUGCA		1901-1923

AD-1634177	AUUGCCUUCGGUUUGUAUUUU		1904-1924	AAAAUACAAACCGAAGGCAAUGC		1902-1924
AD-1634178	UUGCCUUCGGUUUGUAUUUAU		1905-1925	AUAAAUACAAACCGAAGGCAAUG		1903-1925
AD-1634179	UGCCUUCGGUUUGUAUUUAGU		1906-1926	ACUAAAUACAAACCGAAGGCAAU		1904-1926
AD-1634180	GCCUUCGGUUUGUAUUUAGUU		1907-1927	AACUAAAUACAAACCGAAGGCAA		1905-1927
AD-1634181	CCUUCGGUUUGUAUUUAGUGU		1908-1928	ACACUAAAUACAAACCGAAGGCA		1906-1928
AD-1634182	CUUCGGUUUGUAUUUAGUGUU		1909-1929	AACACUAAAUACAAACCGAAGGC		1907-1929
AD-1634186	GGUUUGUAUUUAGUGUCUUGU		1913-1933	ACAAGACACUAAAUACAAACCGA		1911-1933
AD-1634190	UGUAUUUAGUGUCUUGAAUGU		1917-1937	ACAUUCAAGACACUAAAUACAAA		1915-1937
AD-1634192	UAUUUAGUGUCUUGAAUGUAU		1919-1939	AUACAUUCAAGACACUAAAUACA		1917-1939
AD-1634194	UUUAGUGUCUUGAAUGUAAGU		1921-1941	ACUUACAUUCAAGACACUAAAUA		1919-1941
AD-1634200	GUCUUGAAUGUAAGAACAUGU		1927-1947	ACAUGUUCUUACAUUCAAGACAC		1925-1947
AD-1634209	GUAAGAACAUGACCUCCGUGU		1936-1956	ACACGGAGGUCAUGUUCUUACAU		1934-1956
AD-1634210	UAAGAACAUGACCUCCGUGUU		1937-1957	AACACGGAGGUCAUGUUCUUACA		1935-1957
AD-1634211	AAGAACAUGACCUCCGUGUAU		1938-1958	AUACACGGAGGUCAUGUUCUUAC		1936-1958
AD-1634212	AGAACAUGACCUCCGUGUAGU		1939-1959	ACUACACGGAGGUCAUGUUCUUA		1937-1959
AD-1634213	GAACAUGACCUCCGUGUAGUU		1940-1960	AACUACACGGAGGUCAUGUUCUU		1938-1960
AD-1634214	AACAUGACCUCCGUGUAGUGU		1941-1961	ACACUACACGGAGGUCAUGUUCU		1939-1961

AD-1634215	ACAUGACCUCCGUGUAGUGUU		1942-1962	AACACUACACGGAGGUCAUGUUC		1940-1962
AD-1634218	UGACCUCCGUGUAGUGUCUGU		1945-1965	ACAGACACUACACGGAGGUCAUG		1943-1965
AD-1634224	CCGUGUAGUGUCUGUAAUACU		1951-1971	AGUAUUACAGACACUACACGGAG		1949-1971
AD-1634225	CGUGUAGUGUCUGUAAUACCU		1952-1972	AGGUAUUACAGACACUACACGGA		1950-1972
AD-1634226	GUGUAGUGUCUGUAAUACCUU		1953-1973	AAGGUAUUACAGACACUACACGG		1951-1973
AD-1634227	UGUAGUGUCUGUAAUACCUUU		1954-1974	AAAGGUAUUACAGACACUACACG		1952-1974
AD-1634230	AGUGUCUGUAAUACCUUAGUU		1957-1977	AACUAAGGUAUUACAGACACUAC		1955-1977
AD-1634231	GUGUCUGUAAUACCUUAGUUU		1958-1978	AAACUAAGGUAUUACAGACACUA		1956-1978
AD-1634232	UGUCUGUAAUACCUUAGUUUU		1959-1979	AAAACUAAGGUAUUACAGACACU		1957-1979
AD-1634233	GUCUGUAAUACCUUAGUUUUU		1960-1980	AAAAACUAAGGUAUUACAGACAC		1958-1980
AD-1634234	UUUCCACAGAUGCUUGUGAUU		1979-1999	AAUCACAAGCAUCUGUGGAAAAA		1977-1999
AD-1634238	CACAGAUGCUUGUGAUUUUUU		1983-2003	AAAAAAUCACAAGCAUCUGUGGA		1981-2003
AD-1634239	ACAGAUGCUUGUGAUUUUUGU		1984-2004	ACAAAAAUCACAAGCAUCUGUGG		1982-2004
AD-1634240	CAGAUGCUUGUGAUUUUUGAU		1985-2005	AUCAAAAAUCACAAGCAUCUGUG		1983-2005
AD-1634241	AGAUGCUUGUGAUUUUUGAAU		1986-2006	AUUCAAAAAUCACAAGCAUCUGU		1984-2006
AD-1634242	GAUGCUUGUGAUUUUUGAACU		1987-2007	AGUUCAAAAAUCACAAGCAUCUG		1985-2007
AD-1634248	UGUGAUUUUUGAACAAUACGU		1993-2013	ACGUAUUGUUCAAAAAUCACAAG		1991-2013

AD-1634249	GUGAUUUUUGAACAAUACGUU		1994-2014	AACGUAUUGUUCAAAAAUCACAA		1992-2014
AD-1634250	UGAUUUUUGAACAAUACGUGU		1995-2015	ACACGUAUUGUUCAAAAAUCACA		1993-2015
AD-1634251	GAUUUUUGAACAAUACGUGAU		1996-2016	AUCACGUAUUGUUCAAAAAUCAC		1994-2016
AD-1634252	AUUUUUGAACAAUACGUGAAU		1997-2017	AUUCACGUAUUGUUCAAAAAUCA		1995-2017
AD-1634257	UGAACAAUACGUGAAAGAUGU		2002-2022	ACAUCUUUCACGUAUUGUUCAAA		2000-2022
AD-1634273	GAUGCAAGCACCUGAAUUUCU		2018-2038	AGAAAUUCAGGUGCUUGCAUCUU		2016-2038
AD-1634274	AUGCAAGCACCUGAAUUUCUU		2019-2039	AAGAAAUUCAGGUGCUUGCAUCU		2017-2039
AD-1634275	UGCAAGCACCUGAAUUUCUGU		2020-2040	ACAGAAAUUCAGGUGCUUGCAUC		2018-2040
AD-1634276	GCAAGCACCUGAAUUUCUGUU		2021-2041	AACAGAAAUUCAGGUGCUUGCAU		2019-2041
AD-1634277	CAAGCACCUGAAUUUCUGUUU		2022-2042	AAACAGAAAUUCAGGUGCUUGCA		2020-2042
AD-1634278	AAGCACCUGAAUUUCUGUUUU		2023-2043	AAAACAGAAAUUCAGGUGCUUGC		2021-2043
AD-1634279	AGCACCUGAAUUUCUGUUUGU		2024-2044	ACAAACAGAAAUUCAGGUGCUUG		2022-2044
AD-1634280	GCACCUGAAUUUCUGUUUGAU		2025-2045	AUCAAACAGAAAUUCAGGUGCUU		2023-2045
AD-1634281	CACCUGAAUUUCUGUUUGAAU		2026-2046	AUUCAAACAGAAAUUCAGGUGCU		2024-2046
AD-1634282	ACCUGAAUUUCUGUUUGAAUU		2027-2047	AAUUCAAACAGAAAUUCAGGUGC		2025-2047
AD-1634283	CCUGAAUUUCUGUUUGAAUGU		2028-2048	ACAUUCAAACAGAAAUUCAGGUG		2026-2048
AD-1634285	UGAAUUUCUGUUUGAAUGCGU		2030-2050	ACGCAUUCAAACAGAAAUUCAGG		2028-2050

AD-1634286	GAAUUUCUGUUUGAAUGCGGU		2031-2051	ACCGCAUUCAAACAGAAAUUCAG		2029-2051
AD-1634287	AAUUUCUGUUUGAAUGCGGAU		2032-2052	AUCCGCAUUCAAACAGAAAUUCA		2030-2052
AD-1634296	UUGAAUGCGGAACCAUAGCUU		2041-2061	AAGCUAUGGUUCCGCAUUCAAAC		2039-2061
AD-1634297	UGAAUGCGGAACCAUAGCUGU		2042-2062	ACAGCUAUGGUUCCGCAUUCAAA		2040-2062
AD-1634298	GAAUGCGGAACCAUAGCUGGU		2043-2063	ACCAGCUAUGGUUCCGCAUUCAA		2041-2063
AD-1634303	CGGAACCAUAGCUGGUUAUUU		2048-2068	AAAUAACCAGCUAUGGUUCCGCA		2046-2068
AD-1634304	GGAACCAUAGCUGGUUAUUUU		2049-2069	AAAAUAACCAGCUAUGGUUCCGC		2047-2069
AD-1634305	GAACCAUAGCUGGUUAUUUCU		2050-2070	AGAAAUAACCAGCUAUGGUUCCG		2048-2070
AD-1634306	AACCAUAGCUGGUUAUUUCUU		2051-2071	AAGAAAUAACCAGCUAUGGUUCC		2049-2071
AD-1634307	ACCAUAGCUGGUUAUUUCUCU		2052-2072	AGAGAAAUAACCAGCUAUGGUUC		2050-2072
AD-1634308	CCAUAGCUGGUUAUUUCUCCU		2053-2073	AGGAGAAAUAACCAGCUAUGGUU		2051-2073
AD-1634309	CAUAGCUGGUUAUUUCUCCCU		2054-2074	AGGGAGAAAUAACCAGCUAUGGU		2052-2074
AD-1634314	CUGGUUAUUUCUCCCUUGUGU		2059-2079	ACACAAGGGAGAAAUAACCAGCU		2057-2079
AD-1634315	UGGUUAUUUCUCCCUUGUGUU		2060-2080	AACACAAGGGAGAAAUAACCAGC		2058-2080
AD-1634316	GGUUAUUUCUCCCUUGUGUUU		2061-2081	AAACACAAGGGAGAAAUAACCAG		2059-2081
AD-1634318	UUAUUUCUCCCUUGUGUUAGU		2063-2083	ACUAACACAAGGGAGAAAUAACC		2061-2083
AD-1634319	UAUUUCUCCCUUGUGUUAGUU		2064-2084	AACUAACACAAGGGAGAAAUAAC		2062-2084

AD-1634320	AUUUCUCCCUUGUGUUAGUAU		2065-2085	AUACUAACACAAGGGAGAAAUAA		2063-2085
AD-1634321	UUUCUCCCUUGUGUUAGUAAU		2066-2086	AUUACUAACACAAGGGAGAAAUA		2064-2086
AD-1634325	UCCCUUGUGUUAGUAAUAAAU		2070-2090	AUUUAUUACUAACACAAGGGAGA		2068-2090
AD-1634326	CCCUUGUGUUAGUAAUAAACU		2071-2091	AGUUUAUUACUAACACAAGGGAG		2069-2091
AD-1634327	CCUUGUGUUAGUAAUAAACGU		2072-2092	ACGUUUAUUACUAACACAAGGGA		2070-2092
AD-1634328	CUUGUGUUAGUAAUAAACGUU		2073-2093	AACGUUUAUUACUAACACAAGGG		2071-2093
AD-1634329	UUGUGUUAGUAAUAAACGUCU		2074-2094	AGACGUUUAUUACUAACACAAGG		2072-2094
AD-1634330	UGUGUUAGUAAUAAACGUCUU		2075-2095	AAGACGUUUAUUACUAACACAAG		2073-2095
AD-1634331	GUGUUAGUAAUAAACGUCUUU		2076-2096	AAAGACGUUUAUUACUAACACAA		2074-2096
AD-1634332	UGUUAGUAAUAAACGUCUUGU		2077-2097	ACAAGACGUUUAUUACUAACACA		2075-2097
AD-1634333	GUUAGUAAUAAACGUCUUGCU		2078-2098	AGCAAGACGUUUAUUACUAACAC		2076-2098
AD-1634334	UUAGUAAUAAACGUCUUGCCU		2079-2099	AGGCAAGACGUUUAUUACUAACA		2077-2099
AD-1634342	AAACGUCUUGCCACAAUAAGU		2087-2107	ACUUAUUGUGGCAAGACGUUUAU		2085-2107
AD-1634343	AACGUCUUGCCACAAUAAGCU		2088-2108	AGCUUAUUGUGGCAAGACGUUUA		2086-2108
AD-1634344	ACGUCUUGCCACAAUAAGCCU		2089-2109	AGGCUUAUUGUGGCAAGACGUUU		2087-2109
AD-68585	AGUUGAGAACAAAAAUUGGGU		1857-1877	ACCCAAUUUUUGUUCUCAACUUG		1855-1877

Таблица 3. Модифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепей агентов на основе дцРНК к

ангиотензиногену (AGT)

Название дуплекса	Смысловая последовательность, от 5’ к 3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность, от 5’ к 3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишень	SEQ ID NO:
AD-1632736	asgsaagcUfgCfCfGfuuguucugguL96		asCfscagAfaCfAfacggCfaGfcuucususc		GAAGAAGCUGCCGUUGUUCUGGG	
AD-1632737	gsasagcuGfcCfGfUfuguucugggguL96		asCfsccaGfaAfCfaacgGfcAfgcuucsusu		AAGAAGCUGCCGUUGUUCUGGGU	
AD-1632738	asasgcugCfcGfUfUfguucugggguL96		asAfscccAfgAfAfcaacGfgCfagcuuscsu		AGAAGCUGCCGUUGUUCUGGGUA	
AD-1632741	csusgccgUfuGfUfUfcuggguacuuL96		asAfsguaCfcCfAfgaacAfaCfggcagscsu		AGCUGCCGUUGUUCUGGGUACUA	
AD-1632745	csgsuuguUfcUfGfGfguacuacaguL96		asCfsuguAfgUfAfcccaGfaAfcaacgsgsc		GCCGUUGUUCUGGGUACUACAGC	
AD-1632752	csusggguAfcUfAfCfagcagaaggguL96		asCfscuuCfuGfCfuguaGfuAfcccagsasa		UUCUGGGUACUACAGCAGAAGGG	
AD-1632757	usascuacAfgCfAfGfaaggguauguL96		asCfsauaCfcCfUfucugCfuGfuaguascsc		GGUACUACAGCAGAAGGGUAUGC	
AD-1632758	ascsuacaGfcAfGfAfaggguaugcuL96		asGfscauAfcCfCfuucuGfcUfguagusasc		GUACUACAGCAGAAGGGUAUGCG	
AD-1632759	csusacagCfaGfAfAfggguaugcguL96		asCfsgcaUfaCfCfcuucUfgCfuguagsusa		UACUACAGCAGAAGGGUAUGCGG	
AD-1632760	usascagcAfgAfAfGfgguaugcggguL96		asCfscgcAfuAfCfccuuCfuGfcuguasgsu		ACUACAGCAGAAGGGUAUGCGGA	
AD-1632761	ascsagcaGfaAfGfGfguaugcggauL96		asUfsccgCfaUfAfcccuUfcUfgcugusasg		CUACAGCAGAAGGGUAUGCGGAA	
AD-1632763	asgscagaAfgGfGfUfaugcggaaguL96		asCfsuucCfgCfAfuaccCfuUfcugcusgsu		ACAGCAGAAGGGUAUGCGGAAGC	
AD-1632852	asusccacAfaUfGfAfgaguaccuguL96		asCfsaggUfaCfUfcucaUfuGfuggausgsa		UCAUCCACAAUGAGAGUACCUGU	
AD-1632856	ascsaaugAfgAfGfUfaccugugaguL96		asCfsucaCfaGfGfuacuCfuCfaugusgsg		CCACAAUGAGAGUACCUGUGAGC	
AD-1632898	ususcauaCfcUfGfCfuccaauucauL96		asUfsgaaUfuGfGfagcaGfgUfaugaasgsg		CCUUCAUACCUGCUCCAAUUCAG	

AD-1632899	uscsauacCfuGfCfUfccaauucaguL96		asCfsugaAfuUfGfgagcAfgGfuaugasasg		CUUCAUACCUGCUCCAAUUCAGG	
AD-1632900	csasuaccUfgCfUfCfcaauucagguL96		asCfscugAfaUfUfggagCfaGfguaugsasa		UUCAUACCUGCUCCAAUUCAGGC	
AD-1632915	usgsgaugAfaAfAfGfgcccuacaguL96		asCfsuguAfgGfGfccuuUfuCfauccascsa		UGUGGAUGAAAAGGCCCUACAGG	
AD-1632916	gsgsaugaAfaAfGfGfcccuacagguL96		asCfscugUfaGfGfgccuUfuUfcauccsasc		GUGGAUGAAAAGGCCCUACAGGA	
AD-1632944	gsusgcuaGfuCfGfCfugcaaaacuuL96		asAfsguuUfuGfCfagcgAfcUfagcacscsa		UGGUGCUAGUCGCUGCAAAACUU	
AD-1632945	usgscuagUfcGfCfUfgcaaaacuuuL96		asAfsaguUfuUfGfcagcGfaCfuagcascsc		GGUGCUAGUCGCUGCAAAACUUG	
AD-1632946	gscsuaguCfgCfUfGfcaaaacuuguL96		asCfsaagUfuUfUfgcagCfgAfcuagcsasc		GUGCUAGUCGCUGCAAAACUUGA	
AD-1632955	usgscaaaAfcUfUfGfacaccgaaguL96		asCfsuucGfgUfGfucaaGfuUfuugcasgsc		GCUGCAAAACUUGACACCGAAGA	
AD-1632956	gscsaaaaCfuUfGfAfcaccgaagauL96		asUfscuuCfgGfUfgucaAfgUfuuugcsasg		CUGCAAAACUUGACACCGAAGAC	
AD-1632963	ususgacaCfcGfAfAfgacaaguugL96		asCfsaacUfuGfUfcuucGfgUfgucaasgsu		ACUUGACACCGAAGACAAGUUGA	
AD-1632964	usgsacacCfgAfAfGfacaaguugaL96		asUfscaaCfuUfGfucuuCfgGfugucasasg		CUUGACACCGAAGACAAGUUGAG	
AD-1632966	ascsaccgAfaGfAfCfaaguugaggL96		asCfscucAfaCfUfugucUfuCfgguguscsa		UGACACCGAAGACAAGUUGAGGG	
AD-1632967	csasccgaAfgAfCfAfaguugagggL96		asCfsccuCfaAfCfuuguCfuUfcggugsusc		GACACCGAAGACAAGUUGAGGGC	
AD-1632977	asasguugAfgGfGfCfcgcaaugguuL96		asAfsccaUfuGfCfggccCfuCfaacuusgsu		ACAAGUUGAGGGCCGCAAUGGUC	
AD-1632998	gsgsgaugCfuGfGfCfcaacuucuuuL96		asAfsagaAfgUfUfggccAfgCfaucccsgsa		UCGGGAUGCUGGCCAACUUCUUG	
AD-1633003	gscsuggcCfaAfCfUfucuugggcuuL96		asAfsgccCfaAfGfaaguUfgGfccagcsasu		AUGCUGGCCAACUUCUUGGGCUU	
AD-1633009	csasacuuCfuUfGfGfgcuuccguauL96		asUfsacgGfaAfGfcccaAfgAfaguugsgsc		GCCAACUUCUUGGGCUUCCGUAU	

AD-1633010	asascuucUfuGfGfGfcuuccguauuL96		asAfsuacGfgAfAfgcccAfaGfaaguusgsg		CCAACUUCUUGGGCUUCCGUAUA	
AD-1633011	ascsuucuUfgGfGfCfuuccguauauL96		asUfsauaCfgGfAfagccCfaAfgaagususg		CAACUUCUUGGGCUUCCGUAUAU	
AD-1633014	uscsuuggGfcUfUfCfcguauauauuL96		asAfsuauAfuAfCfggaaGfcCfcaagasasg		CUUCUUGGGCUUCCGUAUAUAUG	
AD-1633016	ususggggcUfuCfCfGfuauauaugguL96		asCfscauAfuAfUfacggAfaGfccccaasgsa		UCUUGGGCUUCCGUAUAUAUGGC	
AD-1633029	usasuaugGfcAfUfGfcacagugaguL96		asCfsucaCfuGfUfgcauGfcCfauauasusa		UAUAUAUGGCAUGCACAGUGAGC	
AD-1633034	gscsaugcAfcAfGfUfgagcuaugguL96		asCfscauAfgCfUfcacuGfuGfcaugcscsa		UGGCAUGCACAGUGAGCUAUGGG	
AD-1633064	csuscuauCfuGfGfGfagccuuggauL96		asUfsccaAfgGfCfucccAfgAfuagagsasg		CUCUCUAUCUGGGAGCCUUGGAC	
AD-1633094	gsascaggCfuAfCfAfggcaauccuuL96		asAfsggaUfuGfCfcuguAfgCfcugucsasg		CUGACAGGCUACAGGCAAUCCUG	
AD-1633095	ascsaggcUfaCfAfGfgcaauccuguL96		asCfsaggAfuUfGfccugUfaGfccuguscsa		UGACAGGCUACAGGCAAUCCUGG	
AD-1633101	usascaggCfaAfUfCfcuggguguuuL96		asAfsacaCfcCfAfggauUfgCfcuguasgsc		GCUACAGGCAAUCCUGGGUGUUC	
AD-1633102	ascsaggcAfaUfCfCfuggguguucuL96		asGfsaacAfcCfCfaggaUfuGfccugusasg		CUACAGGCAAUCCUGGGUGUUCC	
AD-1633105	gsgscaauCfcUfGfGfguguuccuuuL96		asAfsaggAfaCfAfcccaGfgAfuugccsusg		CAGGCAAUCCUGGGUGUUCCUUG	
AD-1633106	gscsaaucCfuGfGfGfuguuccuugguL96		asCfsaagGfaAfCfacccAfgGfauugcscsu		AGGCAAUCCUGGGUGUUCCUUGG	
AD-1633108	asasuccuGfgGfUfGfuuccuuggauL96		asUfsccaAfgGfAfacacCfcAfggauusgsc		GCAAUCCUGGGUGUUCCUUGGAA	
AD-1633110	uscscuggGfuGfUfUfccuuggaaguL96		asCfsuucCfaAfGfgaacAfcCfcaggasusu		AAUCCUGGGUGUUCCUUGGAAGG	
AD-1633121	cscsuuggAfaGfGfAfcaagaacuguL96		asCfsaguUfcUfUfguccUfuCfcaaggsasa		UUCCUUGGAAGGACAAGAACUGC	
AD-1633254	csasccugAfaGfCfAfgccguuuguuL96		asAfscaaAfcGfGfcugcUfuCfaggugscsa		UGCACCUGAAGCAGCCGUUUGUG	

AD-1633295	csuscuggAfcUfUfCfacagaacug uL96		asCfsaguUfcUfGfugaaGfuCfca gagsasg		CUCUCUGGACUUCACAG AACUGG	
AD-1633296	uscsuggaCfuUfCfAfcagaacugg uL96		asCfscagUfuCfUfgugaAfgUfc cagasgsa		UCUCUGGACUUCACAGA ACUGGA	
AD-1633299	gsgsacuuCfaCfAfGfaacuggaug uL96		asCfsaucCfaGfUfucugUfgAfa guccsasg		CUGGACUUCACAGAACU GGAUGU	
AD-1633301	ascsuucaCfaGfAfAfcuggauguu uL96		asAfsacaUfcCfAfguucUfgUfg aaguscsc		GGACUUCACAGAACUGG AUGUUG	
AD-1633302	csusucacAfgAfAfCfuggauguug uL96		asCfsaacAfuCfCfaguuCfuGfug aagsusc		GACUUCACAGAACUGGA UGUUGC	
AD-1633305	csascagaAfcUfGfGfauguugcug uL96		asCfsagcAfaCfAfuccaGfuUfcu gugsasa		UUCACAGAACUGGAUGU UGCUGC	
AD-1633306	ascsagaaCfuGfGfAfuguugcugc uL96		asGfscagCfaAfCfauccAfgUfuc ugusgsa		UCACAGAACUGGAUGUU GCUGCU	
AD-1633317	usgsuugcUfgCfUfGfagaagauug uL96		asCfsaauCfuUfCfucagCfaGfca acasusc		GAUGUUGCUGCUGAGAA GAUUGA	
AD-1633319	ususgcugCfuGfAfGfaagauugac uL96		asGfsucaAfuCfUfucucAfgCfa gcaascsa		UGUUGCUGCUGAGAAGA UUGACA	
AD-1633321	gscsugcuGfaGfAfAfgauugacag uL96		asCfsuguCfaAfUfcuucUfcAfg cagcsasa		UUGCUGCUGAGAAGAUU GACAGG	
AD-1633335	ascsagguUfcAfUfGfcaggcugug uL96		asCfsacaGfcCfUfgcauGfaAfcc uguscsa		UGACAGGUUCAUGCAGG CUGUGA	
AD-1633343	asusgcagGfcUfGfUfgacaggaug uL96		asCfsaucCfuGfUfcacaGfcCfug causgsa		UCAUGCAGGCUGUGACA GGAUGG	
AD-1633345	gscsaggcUfgUfGfAfcaggaugga uL96		asUfsccaUfcCfUfgucaCfaGfcc ugcsasu		AUGCAGGCUGUGACAGG AUGGAA	
AD-1633397	gsascagcAfcCfCfUfggcuuucaau L96		asUfsugaAfaGfCfcaggGfuGfc ugucscsa		UGGACAGCACCCUGGCU UUCAAC	
AD-1633406	csusggcuUfuCfAfAfcaccuacgu uL96		asAfscguAfgGfUfguugAfaAfg ccagsgsg		CCCUGGCUUUCAACACCU ACGUC	
AD-1633409	gscsuuucAfaCfAfCfcuacguccau L96		asUfsggaCfgUfAfggugUfuGfa aagcscsa		UGGCUUUCAACACCUAC GUCCAC	
AD-1633417	csasccuaCfgUfCfCfacuuccaagu L96		asCfsuugGfaAfGfuggaCfgUfa ggugsusu		AACACCUACGUCCACUUC CAAGG	

AD-1633425	uscscacuUfcCfAfAfgggaagaugL96		asCfsaucUfuCfCfcuugGfaAfguggascsg		CGUCCACUUCCAAGGGAAGAUGA	
AD-1633428	ascsuuccAfaGfGfGfaagaugaagL96		asCfsuucAfuCfUfucccUfuGfgaagusgsg		CCACUUCCAAGGGAAGAUGAAGG	
AD-1633429	csusuccaAfgGfGfAfagaugaaggL96		asCfscuuCfaUfCfuuccCfuUfggaagsusg		CACUUCCAAGGGAAGAUGAAGGG	
AD-1633431	uscscaagGfgAfAfGfaugaagggcL96		asGfscccUfuCfAfucuuCfcCfuuggasasg		CUUCCAAGGGAAGAUGAAGGGCU	
AD-1633440	asgsaugaAfgGfGfCfuucucccugL96		asCfsaggGfaGfAfagccCfuUfcaucususc		GAAGAUGAAGGGCUUCUCCCUGC	
AD-1633464	gsgsacaaCfaGfCfAfccucaguguuL96		asAfscacUfgAfGfgugcUfgUfuguccsasc		GUGGACAACAGCACCUCAGUGUC	
AD-1633465	gsascaacAfgCfAfCfcucagugucuL96		asGfsacaCfuGfAfggugCfuGfuugucscsa		UGGACAACAGCACCUCAGUGUCU	
AD-1633467	csasacagCfaCfCfUfcagugucuguL96		asCfsagaCfaCfUfgaggUfgCfuguugsusc		GACAACAGCACCUCAGUGUCUGU	
AD-1633474	ascscucaGfuGfUfCfuguucccauuL96		asAfsuggGfaAfCfagacAfcUfgaggusgsc		GCACCUCAGUGUCUGUUCCCAUG	
AD-1633478	csasguguCfuGfUfUfcccaugcucuL96		asGfsagcAfuGfGfgaacAfgAfcacugsasg		CUCAGUGUCUGUUCCCAUGCUCU	
AD-1633482	gsuscuguUfcCfCfAfugcucucugL96		asCfsagaGfaGfCfauggGfaAfcagacsasc		GUGUCUGUUCCCAUGCUCUCUGG	
AD-1633483	uscsuguuCfcCfAfUfgcucucuggL96		asCfscagAfgAfGfcaugGfgAfacagascsa		UGUCUGUUCCCAUGCUCUCUGGC	
AD-1633528	gsascaucCfaGfGfAfcaacuucucuL96		asGfsagaAfgUfUfguccUfgGfaugucsasc		GUGACAUCCAGGACAACUUCUCG	
AD-1633529	ascsauccAfgGfAfCfaacuucucguL96		asCfsgagAfaGfUfugucCfuGfgauguscsa		UGACAUCCAGGACAACUUCUCGG	
AD-1633530	csasuccaGfgAfCfAfacuucucggL96		asCfscgaGfaAfGfuuguCfcUfggaugsusc		GACAUCCAGGACAACUUCUCGGU	
AD-1633531	asusccagGfaCfAfAfcuucucgguL96		asAfsccgAfgAfAfguugUfcCfuggausgsu		ACAUCCAGGACAACUUCUCGGUG	
AD-1633532	uscscaggAfcAfAfCfuucucgguguL96		asCfsaccGfaGfAfaguuGfuCfcuggasusg		CAUCCAGGACAACUUCUCGGUGA	

AD-1633533	cscsaggaCfaAfCfUfucucggugauL96		asUfscacCfgAfGfaaguUfgUfccuggsasu		AUCCAGGACAACUUCUCGGUGAC	
AD-1633534	csasggacAfaCfUfUfcucggugacuL96		asGfsucaCfcGfAfgaagUfuGfuccugsgsa		UCCAGGACAACUUCUCGGUGACU	
AD-1633541	ascsuucuCfgGfUfGfacucaaguguL96		asCfsacuUfgAfGfucacCfgAfgaagususg		CAACUUCUCGGUGACUCAAGUGC	
AD-1633542	csusucucGfgUfGfAfcucaagugcuL96		asGfscacUfuGfAfgucaCfcGfagaagsusu		AACUUCUCGGUGACUCAAGUGCC	
AD-1633551	gsascucaAfgUfGfCfccuucacuguL96		asCfsaguGfaAfGfggcaCfuUfgagucsasc		GUGACUCAAGUGCCCUUCACUGA	
AD-1633553	csuscaagUfgCfCfCfuucacugaguL96		asCfsucaGfuGfAfagggCfaCfuugagsusc		GACUCAAGUGCCCUUCACUGAGA	
AD-1633587	gscsugauCfcAfGfCfcucacuauguL96		asCfsauaGfuGfAfggcuGfgAfucagcsasg		CUGCUGAUCCAGCCUCACUAUGC	
AD-1633624	gsusggagGfgUfCfUfcacuuuccauL96		asUfsggaAfaGfUfgagaCfcCfuccacscsu		AGGUGGAGGGUCUCACUUUCCAG	
AD-1633633	csuscacuUfuCfCfAfgcaaaacucuL96		asGfsaguUfuUfGfcuggAfaAfgugagsasc		GUCUCACUUUCCAGCAAAACUCC	
AD-1633642	csasgcaaAfaCfUfCfccucaacuguL96		asCfsaguUfgAfGfggagUfuUfugcugsgsa		UCCAGCAAAACUCCCUCAACUGG	
AD-1633643	asgscaaaAfcUfCfCfcucaacugguL96		asCfscagUfuGfAfgggaGfuUfugcusgsg		CCAGCAAAACUCCCUCAACUGGA	
AD-1633646	asasaacuCfcCfUfCfaacuggauguL96		asCfsaucCfaGfUfugagGfgAfguuuusgsc		GCAAAACUCCCUCAACUGGAUGA	
AD-1633649	ascsucccUfcAfAfCfuggaugaaguL96		asCfsuucAfuCfCfaguuGfaGfggagususu		AAACUCCCUCAACUGGAUGAAGA	
AD-1633658	csusggauGfaAfGfAfaacuaucucuL96		asGfsagaUfaGfUfuucuUfcAfuccagsusu		AACUGGAUGAAGAAACUAUCUCC	
AD-1633666	ascsugguGfcUfGfCfaaggaucuuuL96		asAfsagaUfcCfUfugcaGfcAfccagususg		CAACUGGUGCUGCAAGGAUCUUA	
AD-1633669	gsgsugcuGfcAfAfGfgaucuuauguL96		asCfsauaAfgAfUfccuuGfcAfgcaccsasg		CUGGUGCUGCAAGGAUCUUAUGA	
AD-1633670	gsusgcugCfaAfGfGfaucuuaugauL96		asUfscauAfaGfAfuccuUfgCfagcacscsa		UGGUGCUGCAAGGAUCUUAUGAC	

AD-1633671	usgscugcAfaGfGfAfucuuaugacuL96		asGfsucaUfaAfGfauccUfuGfcagcascsc		GGUGCUGCAAGGAUCUUAUGACC	
AD-1633683	csusuaugAfcCfUfGfcaggaccuguL96		asCfsaggUfcCfUfgcagGfuCfauaagsasu		AUCUUAUGACCUGCAGGACCUGC	
AD-1633732	csgsagcuGfaAfCfCfugcaaaaauuL96		asAfsuuuUfuGfCfagguUfcAfgcucgsgsu		ACCGAGCUGAACCUGCAAAAAUU	
AD-1633733	gsasgcugAfaCfCfUfgcaaaaauuuL96		asAfsauuUfuUfGfcaggUfuCfagcucsgsg		CCGAGCUGAACCUGCAAAAAUUG	
AD-1633734	asgscugaAfcCfUfGfcaaaaauuguL96		asCfsaauUfuUfUfgcagGfuUfcagcuscsg		CGAGCUGAACCUGCAAAAAUUGA	
AD-1633735	gscsugaaCfcUfGfCfaaaaauugauL96		asUfscaaUfuUfUfugcaGfgUfucagcsusc		GAGCUGAACCUGCAAAAAUUGAG	
AD-1633736	csusgaacCfuGfCfAfaaaauugaguL96		asCfsucaAfuUfUfuugcAfgGfuucagscsu		AGCUGAACCUGCAAAAAUUGAGC	
AD-1633737	usgsaaccUfgCfAfAfaaauugagcuL96		asGfscucAfaUfUfuuugCfaGfguucasgsc		GCUGAACCUGCAAAAAUUGAGCA	
AD-1633743	usgscaaaAfaUfUfGfagcaaugacuL96		asGfsucaUfuGfCfucaaUfuUfuugcasgsg		CCUGCAAAAAUUGAGCAAUGACC	
AD-1633745	csasaaaaUfuGfAfGfcaaugaccguL96		asCfsgguCfaUfUfgcucAfaUfuuuugscsa		UGCAAAAAUUGAGCAAUGACCGC	
AD-1633751	ususgagcAfaUfGfAfccgcaucaguL96		asCfsugaUfgCfGfgucaUfuGfcucaasusu		AAUUGAGCAAUGACCGCAUCAGG	
AD-1633752	usgsagcaAfuGfAfCfcgcaucagguL96		asCfscugAfuGfCfggucAfuUfgcucasasu		AUUGAGCAAUGACCGCAUCAGGG	
AD-1633754	asgscaauGfaCfCfGfcaucaggguuL96		asAfscccUfgAfUfgcggUfcAfuugcuscsa		UGAGCAAUGACCGCAUCAGGGUG	
AD-1633759	gsasggugCfuGfAfAfcagcauuuuuL96		asAfsaaaUfgCfUfguucAfgCfaccucscsc		GGGAGGUGCUGAACAGCAUUUUU	
AD-1633761	ususgagcUfuGfAfAfgcggaugaguL96		asCfsucaUfcCfGfcuucAfaGfcucaasasa		UUUUGAGCUUGAAGCGGAUGAGA	
AD-1633795	gsuscuacCfcAfAfCfagcuuaacauL96		asUfsguuAfaGfCfuguuGfgGfuagacsusc		GAGUCUACCCAACAGCUUAACAA	
AD-1633796	uscsuaccCfaAfCfAfgcuuaacaauL96		asUfsuguUfaAfGfcuguUfgGfguagascsu		AGUCUACCCAACAGCUUAACAAG	

AD-1633797	csusacccAfaCfAfGfcuuaacaaguL96		asCfsuugUfuAfAfgcugUfuGfgguagsasc		GUCUACCCAACAGCUUAACAAGC	
AD-1633801	cscsaacaGfcUfUfAfacaagccuguL96		asCfsaggCfuUfGfuuaaGfcUfguuggsgsu		ACCCAACAGCUUAACAAGCCUGA	
AD-1633804	ascsagcuUfaAfCfAfagccugagguL96		asCfscucAfgGfCfuuguUfaAfgcugususg		CAACAGCUUAACAAGCCUGAGGU	
AD-1633808	csusuaacAfaGfCfCfugaggucuuuL96		asAfsagaCfcUfCfaggcUfuGfuuaagscsu		AGCUUAACAAGCCUGAGGUCUUG	
AD-1633809	ususaacaAfgCfCfUfgaggucuuguL96		asCfsaagAfcCfUfcaggCfuUfguuaasgsc		GCUUAACAAGCCUGAGGUCUUGG	
AD-1633810	usasacaaGfcCfUfGfaggucuugguL96		asCfscaaGfaCfCfucagGfcUfguuuasasg		CUUAACAAGCCUGAGGUCUUGGA	
AD-1633811	asascaagCfcUfGfAfggucuuggauL96		asUfsccaAfgAfCfcucaGfgCfuuguusasa		UUAACAAGCCUGAGGUCUUGGAG	
AD-1633812	ascsaagcCfuGfAfGfgucuuggaguL96		asCfsuccAfaGfAfccucAfgGfcuugususa		UAACAAGCCUGAGGUCUUGGAGG	
AD-1633813	csasagccUfgAfGfGfucuuggagguL96		asCfscucCfaAfGfaccuCfaGfgcuugsusu		AACAAGCCUGAGGUCUUGGAGGU	
AD-1633841	asasccgcCfcAfUfUfccuguuugcuL96		asGfscaaAfcAfGfgaauGfgGfcgguuscsa		UGAACCGCCCAUUCCUGUUUGCU	
AD-1633842	ascscgccCfaUfUfCfcuguuugcuuL96		asAfsgcaAfaCfAfggaaUfgGfgcggususc		GAACCGCCCAUUCCUGUUUGCUG	
AD-1633843	cscsgcccAfuUfCfCfuguuugcuguL96		asCfsagcAfaAfCfaggaAfuGfggcggsusu		AACCGCCCAUUCCUGUUUGCUGU	
AD-1633844	csgscccaUfuCfCfUfguuugcuguuL96		asAfscagCfaAfAfcaggAfaUfggcgsgsu		ACCGCCCAUUCCUGUUUGCUGUG	
AD-1633848	asusuccuGfuUfUfGfcuguguaugL96		asCfsauaCfaCfAfgcaaAfcAfggaausgsg		CCAUUCCUGUUUGCUGUGUAUGA	
AD-1633850	uscscuguUfuGfCfUfguguaugauuL96		asAfsucaUfaCfAfcagcAfaAfcaggasasu		AUUCCUGUUUGCUGUGUAUGAUC	
AD-1633857	usgscuguGfuAfUfGfaucaaagcguL96		asCfsgcuUfuGfAfucauAfcAfcagcasasa		UUUGCUGUGUAUGAUCAAAGCGC	
AD-1633858	gscsugugUfaUfGfAfucaaagcgcuL96		asGfscgcUfuUfGfaucaUfaCfacagcsasa		UUGCUGUGUAUGAUCAAAGCGCC	

AD-1633859	csusguguAfuGfAfUfcaaagcgccuL96		asGfsgcgCfuUfUfgaucAfuAfcacagscsa		UGCUGUGUAUGAUCAAAGCGCCA	
AD-1633937	asgsgccaGfcAfGfCfagauaacaauL96		asUfsuguUfaUfCfugcuGfcUfggccususu		AAAGGCCAGCAGCAGAUAACAAC	
AD-1633940	csgsgacaAfaUfCfAfgcgauguguuL96		asAfscacAfuCfGfcugaUfuUfguccgsgsg		CCCGGACAAAUCAGCGAUGUGUC	
AD-1633941	gsgsacaaAfuCfAfGfcgaugucuL96		asGfsacaCfaUfCfgcugAfuUfuguccsgsg		CCGGACAAAUCAGCGAUGUGUCA	
AD-1633947	csuscccaCfcUfUfUfucuucuaauuL96		asAfsuuaGfaAfGfaaaaGfgUfggagsasc		GUCUCCCACCUUUUCUUCUAAUG	
AD-1633948	uscsccacCfuUfUfUfcuucuaauguL96		asCfsauuAfgAfAfgaaaAfgGfugggasgsa		UCUCCCACCUUUUCUUCUAAUGA	
AD-1633949	cscscaccUfuUfUfCfuucuaaugauL96		asUfscauUfaGfAfagaaAfaGfgugggsasg		CUCCCACCUUUUCUUCUAAUGAG	
AD-1633954	ususuucuUfcUfAfAfugagucgacuL96		asGfsucgAfcUfCfauuaGfaAfgaaaasgsg		CCUUUUCUUCUAAUGAGUCGACU	
AD-1633955	ususucuuCfuAfAfUfgagucgacuuL96		asAfsgucGfaCfUfcauuAfgAfagaaasasg		CUUUUCUUCUAAUGAGUCGACUU	
AD-1633956	ususcuucUfaAfUfGfagucgacuuuL96		asAfsaguCfgAfCfucauUfaGfaagaasasa		UUUUCUUCUAAUGAGUCGACUUU	
AD-1633958	csusucuaAfuGfAfGfucgacuuugL96		asCfsaaaGfuCfGfacucAfuUfagaagsasa		UUCUUCUAAUGAGUCGACUUUGA	
AD-1633959	ususcuaaUfgAfGfUfcgacuuugaL96		asUfscaaAfgUfCfgacuCfaUfuagaasgsa		UCUUCUAAUGAGUCGACUUUGAG	
AD-1633960	uscsuaauGfaGfUfCfgacuuugagL96		asCfsucaAfaGfUfcgacUfcAfuuagasasg		CUUCUAAUGAGUCGACUUUGAGC	
AD-1633961	csusaaugAfgUfCfGfacuuugagcuL96		asGfscucAfaAfGfucgaCfuCfauuagsasa		UUCUAAUGAGUCGACUUUGAGCU	
AD-1633962	usasaugaGfuCfGfAfcuuugagcuuL96		asAfsgcuCfaAfAfgucgAfcUfcauuasgsa		UCUAAUGAGUCGACUUUGAGCUG	
AD-1633971	gsascuuuGfaGfCfUfggaaagcagL96		asCfsugcUfuUfCfcagcUfcAfaagucsgsa		UCGACUUUGAGCUGGAAAGCAGC	
AD-1633977	gsasgcugGfaAfAfGfcagccguuuL96		asAfsaacGfgCfUfgcuuUfcCfagcucsasa		UUGAGCUGGAAAGCAGCCGUUUC	

AD-1633978	asgscuggAfaAfGfCfagccguuucuL96		asGfsaaaCfgGfCfugcuUfuCfcagcuscsa		UGAGCUGGAAAGCAGCCGUUUCU	
AD-1633979	gscsuggaAfaGfCfAfgccguuucuuL96		asAfsgaaAfcGfGfcugcUfuUfccagcsusc		GAGCUGGAAAGCAGCCGUUUCUC	
AD-1633980	csusggaaAfgCfAfGfccguuucucuL96		asGfsagaAfaCfGfgcugCfuUfuccagscsu		AGCUGGAAAGCAGCCGUUUCUCC	
AD-1633982	gsgsaaagCfaGfCfCfguuucuccuuL96		asAfsggaGfaAfAfcggcUfgCfuuuccsasg		CUGGAAAGCAGCCGUUUCUCCUU	
AD-1633984	asasagcaGfcCfGfUfuucuccuugL96		asCfsaagGfaGfAfaacgGfcUfgcuuuscsc		GGAAAGCAGCCGUUUCUCCUUGG	
AD-1633986	asgscagcCfgUfUfUfcuccuuggL96		asAfsccaAfgGfAfgaaaCfgGfcugcususu		AAAGCAGCCGUUUCUCCUUGGUC	
AD-1633987	gscsagccGfuUfUfCfuccuuggucuL96		asGfsaccAfaGfGfagaaAfcGfgcugcsusu		AAGCAGCCGUUUCUCCUUGGUCU	
AD-1633988	csasgccgUfuUfCfUfccuuggucuL96		asAfsgacCfaAfGfgagaAfaCfggcugscsu		AGCAGCCGUUUCUCCUUGGUCUA	
AD-1633992	csgsuuucUfcCfUfUfggucuaaguuL96		asAfscuuAfgAfCfcaagGfaGfaaacgsgsc		GCCGUUUCUCCUUGGUCUAAGUG	
AD-1633993	gsusuucuCfcUfUfGfgucuaaguguL96		asCfsacuUfaGfAfccaaGfgAfgaaacsgsg		CCGUUUCUCCUUGGUCUAAGUGU	
AD-1633994	ususucucCfuUfGfGfucuaaguguuL96		asAfscacUfuAfGfaccaAfgGfagaaascsg		CGUUUCUCCUUGGUCUAAGUGUG	
AD-1633995	ususcuccUfuGfGfUfcuaagugugL96		asCfsacaCfuUfAfgaccAfaGfgagaasasc		GUUUCUCCUUGGUCUAAGUGUGC	
AD-1633996	uscsuccuUfgGfUfCfuaagugugcuL96		asGfscacAfcUfUfagacCfaAfggagasasa		UUUCUCCUUGGUCUAAGUGUGCU	
AD-1633998	uscscuugGfuCfUfAfagugugcuguL96		asCfsagcAfcAfCfuuagAfcCfaaggasgsa		UCUCCUUGGUCUAAGUGUGCUGC	
AD-1634005	uscsuaagUfgUfGfCfugcauggaguL96		asCfsuccAfuGfCfagcaCfaCfuuagascsc		GGUCUAAGUGUGCUGCAUGGAGU	
AD-1634009	asgsugugCfuGfCfAfuggagugaguL96		asCfsucaCfuCfCfaugcAfgCfacacususa		UAAGUGUGCUGCAUGGAGUGAGC	
AD-1634018	csasuggaGfuGfAfGfcaguagaaguL96		asCfsuucUfaCfUfgcucAfcUfccaugscsa		UGCAUGGAGUGAGCAGUAGAAGC	

AD-1634022	gsasgugaGfcAfGfUfagaagccug uL96		asCfsaggCfuUfCfuacuGfcUfca cucscsa		UGGAGUGAGCAGUAGAA GCCUGC	
AD-1634050	csasaaugCfaCfCfUfcccaguuugu L96		asCfsaaaCfuGfGfgaggUfgCfau uugsusg		CACAAAUGCACCUCCCAG UUUGC	
AD-1634051	asasaugcAfcCfUfCfccaguuugcu L96		asGfscaaAfcUfGfggagGfuGfc auuusgsu		ACAAAUGCACCUCCCAGU UUGCU	
AD-1634052	asasugcaCfcUfCfCfcaguuugcuu L96		asAfsgcaAfaCfUfgggaGfgUfg cauususg		CAAAUGCACCUCCCAGUU UGCUG	
AD-1634053	asusgcacCfuCfCfCfaguuugcug uL96		asCfsagcAfaAfCfugggAfgGfu gcaususu		AAAUGCACCUCCCAGUU UGCUGG	
AD-1634054	usgscaccUfcCfCfCfAfguuugcugg uL96		asCfscagCfaAfAfcuggGfaGfg ugcasusu		AAUGCACCUCCCAGUUU GCUGGG	
AD-1634059	csuscccaGfuUfUfGfcuggguuua uL96		asUfsaaaCfcCfAfgcaaAfcUfgg gagsgsu		ACCUCCCAGUUUGCUGG GUUUAU	
AD-1634061	cscscaguUfuGfCfUfggguuuauu uL96		asAfsauaAfaCfCfcagcAfaAfcu gggsasg		CUCCCAGUUUGCUGGGU UUAUUU	
AD-1634062	cscsaguuUfgCfUfGfgguuuauuu uL96		asAfsaauAfaAfCfccagCfaAfac uggsgsa		UCCCAGUUUGCUGGGUU UAUUUU	
AD-1634063	csasguuuGfcUfGfGfguuuauuuu uL96		asAfsaaaUfaAfAfcccaGfcAfaa cugsgsg		CCCAGUUUGCUGGGUUU AUUUUA	
AD-1634064	asgsuuugCfuGfGfGfuuuauuuua uL96		asUfsaaaAfuAfAfacccAfgCfaa acusgsg		CCAGUUUGCUGGGUUUA UUUUAG	
AD-1634065	gsusuugcUfgGfGfUfuuauuuuag uL96		asCfsuaaAfaUfAfaaccCfaGfca aacsusg		CAGUUUGCUGGGUUUAU UUUAGA	
AD-1634066	ususugcuGfgGfUfUfuauuuuaga uL96		asUfscuaAfaAfUfaaacCfcAfgc aaascsu		AGUUUGCUGGGUUUAUU UUAGAG	
AD-1634067	ususgcugGfgUfUfUfauuuuagag uL96		asCfsucuAfaAfAfuaaaCfcCfag caasasc		GUUUGCUGGGUUUAUUU UAGAGA	
AD-1634068	usgscuggGfuUfUfAfuuuuagaga uL96		asUfscucUfaAfAfauaaAfcCfca gcasasa		UUUGCUGGGUUUAUUUU AGAGAA	
AD-1634071	gsgsguuuAfuUfUfUfagagaaugg uL96		asCfscauUfcUfCfuaaaAfuAfaa cccsasg		CUGGGUUUAUUUUAGAG AAUGGG	
AD-1634072	gsgsgaggCfaAfGfAfaccaguguu uL96		asAfsacaCfuGfGfuucuUfgCfc ucccscsa		UGGGGAGGCAAGAACCA GUGUUU	

AD-1634073	gsgsaggcAfaGfAfAfccaguguuuuL96		asAfsaacAfcUfGfguucUfuGfccuccscsc		GGGGAGGCAAGAACCAGUGUUUA	
AD-1634075	asgsgcaaGfaAfCfCfaguguuuaguL96		asCfsuaaAfcAfCfugguUfcUfugccuscsc		GGAGGCAAGAACCAGUGUUUAGC	
AD-1634076	gsgscaagAfaCfCfAfguguuuagcuL96		asGfscuaAfaCfAfcuggUfuCfugccsusc		GAGGCAAGAACCAGUGUUUAGCG	
AD-1634088	usgsuuuaGfcGfCfGfggacuacuguL96		asCfsaguAfgUfCfccgcGfcUfaaacascsu		AGUGUUUAGCGCGGGACUACUGU	
AD-1634100	gsascuacUfgUfUfCfcaaaaagaauL96		asUfsucuUfuUfUfggaaCfaGfuagucscsc		GGGACUACUGUUCCAAAAAGAAU	
AD-1634104	ascsuguuCfcAfAfAfaagaauuccuL96		asGfsgaaUfuCfUfuuuuGfgAfacagusasg		CUACUGUUCCAAAAAGAAUUCCA	
AD-1634105	csusguucCfaAfAfAfagaauuccauL96		asUfsggaAfuUfCfuuuuUfgGfaacagsusa		UACUGUUCCAAAAAGAAUUCCAA	
AD-1634111	csasaaaaGfaAfUfUfccaaccgacuL96		asGfsucgGfuUfGfgaauUfcUfuuuugsgsa		UCCAAAAAGAAUUCCAACCGACC	
AD-1634123	ascscgacCfaGfCfUfuguuugugauL96		asUfscacAfaAfCfaagcUfgGfucggususg		CAACCGACCAGCUUGUUUGUGAA	
AD-1634131	asasagugUfuCfCfCfuuuucaaguuL96		asAfscuuGfaAfAfagggAfaCfacuuususu		AAAAAGUGUUCCCUUUUCAAGUU	
AD-1634133	asgsuguuCfcCfUfUfuucaaguugauL96		asCfsaacUfuGfAfaaagGfgAfacacususu		AAAGUGUUCCCUUUUCAAGUUGA	
AD-1634134	gsusguucCfcUfUfUfucaaguugauL96		asUfscaaCfuUfGfaaaaGfgGfaacacsusu		AAGUGUUCCCUUUUCAAGUUGAG	
AD-1634135	usgsuuccCfuUfUfUfcaaguugaguL96		asCfsucaAfcUfUfgaaaAfgGfgaacascsu		AGUGUUCCCUUUUCAAGUUGAGA	
AD-1634136	gsusucccUfuUfUfCfaaguugagauL96		asUfscucAfaCfUfugaaAfaGfggaacsasc		GUGUUCCCUUUUCAAGUUGAGAA	
AD-1634146	csasaguuGfaGfAfAfcaaaaauugauL96		asCfsaauUfuUfUfguucUfcAfacuugsasa		UUCAAGUUGAGAACAAAAAUUGG	
AD-1634147	asasguugAfgAfAfCfaaaaauuggauL96		asCfscaaUfuUfUfuguuCfuCfaacuusgsa		UCAAGUUGAGAACAAAAAUUGGG	
AD-1634148	gsusugagAfaCfAfAfaaauugggauL96		asAfscccAfaUfUfuuugUfuCfucaacsusu		AAGUUGAGAACAAAAAUUGGGUU	

AD-1634149	ususgagaAfcAfAfAfaauuggguuuL96		asAfsaccCfaAfUfuuuuGfuUfcucaascsu		AGUUGAGAACAAAAAUUGGGUUU	
AD-1634150	usgsagaaCfaAfAfAfauuggguuuuL96		asAfsaacCfcAfAfuuuuUfgUfucucasasc		GUUGAGAACAAAAAUUGGGUUUU	
AD-1634151	gsasgaacAfaAfAfAfuuggguuuuuL96		asAfsaaaCfcCfAfauuuUfuGfuucucsasa		UUGAGAACAAAAAUUGGGUUUUA	
AD-1634152	asgsaacaAfaAfAfUfuggguuuuauL96		asUfsaaaAfcCfCfaauuUfuUfgucucuscsa		UGAGAACAAAAAUUGGGUUUUAA	
AD-1634153	gsasacaaAfaAfUfUfggguuuuaauL96		asUfsuaaAfaCfCfcaauUfuUfguucucsusc		GAGAACAAAAAUUGGGUUUUAAA	
AD-1634163	gsusauacAfuUfUfUfugcauugccuL96		asGfsgcaAfuGfCfaaaaAfuGfuauacsusu		AAGUAUACAUUUUUGCAUUGCCU	
AD-1634165	asusacauUfuUfUfGfcauugccuuuL96		asAfsaggCfaAfUfgcaaAfaAfuguausasc		GUAUACAUUUUUGCAUUGCCUUC	
AD-1634168	csasuuuuUfgCfAfUfugccuucggL96		asCfscgaAfgGfCfaaugCfaAfaaaugsusa		UACAUUUUUGCAUUGCCUUCGGU	
AD-1634169	asusuuuuGfcAfUfUfUfgccuucgguL96		asAfsccgAfaGfGfcaauGfcAfaaaausgsu		ACAUUUUUGCAUUGCCUUCGGUU	
AD-1634170	ususuuugCfaUfUfGfccuucgguuuL96		asAfsaccGfaAfGfgcaaUfgCfaaaaaasusg		CAUUUUUGCAUUGCCUUCGGUUU	
AD-1634171	ususuugcAfuUfGfCfcuucgguuuuL96		asAfsaacCfgAfAfggcaAfuGfcaaaaasasu		AUUUUUGCAUUGCCUUCGGUUUG	
AD-1634172	ususugcaUfuGfCfCfuucgguuugL96		asCfsaaaCfcGfAfaggcAfaUfgcaaaasasa		UUUUUGCAUUGCCUUCGGUUUGU	
AD-1634173	ususgcauUfgCfCfUfucgguuuguL96		asAfscaaAfcCfGfaaggCfaAfugcaasasa		UUUUGCAUUGCCUUCGGUUUGUA	
AD-1634174	usgscauuGfcCfUfUfcgguuuguaL96		asUfsacaAfaCfCfgaagGfcAfaugcasasa		UUUGCAUUGCCUUCGGUUUGUAU	
AD-1634175	gscsauugCfcUfUfCfgguuuguauL96		asAfsuacAfaAfCfcgaaGfgCfaaugcsasa		UUGCAUUGCCUUCGGUUUGUAUU	
AD-1634176	csasuugcCfuUfCfGfguuuguauuL96		asAfsauaCfaAfAfccgaAfgGfcaaugscsa		UGCAUUGCCUUCGGUUUGUAUUU	
AD-1634177	asusugccUfuCfGfGfuuuguauuuL96		asAfsaauAfcAfAfaccgAfaGfgcaausgsc		GCAUUGCCUUCGGUUUGUAUUUA	

AD-1634178	ususgccuUfcGfGfUfuuguauuuauL96		asUfsaaaUfaCfAfaaccGfaAfggcaasusg		CAUUGCCUUCGGUUUGUAUUUAG	
AD-1634179	usgsccuuCfgGfUfUfuguauuuaguL96		asCfsuaaAfuAfCfaaacCfgAfaggcasasu		AUUGCCUUCGGUUUGUAUUUAGU	
AD-1634180	gscscuucGfgUfUfUfguauuuaguuL96		asAfscuaAfaUfAfcaaaCfcGfaaggcsasa		UUGCCUUCGGUUUGUAUUUAGUG	
AD-1634181	cscsuucgGfuUfUfGfuauuuaguguL96		asCfsacuAfaAfUfacaaAfcCfgaaggscsa		UGCCUUCGGUUUGUAUUUAGUGU	
AD-1634182	csusucggUfuUfGfUfauuuaguguuL96		asAfscacUfaAfAfuacaAfaCfcgaagsgsc		GCCUUCGGUUUGUAUUUAGUGUC	
AD-1634186	gsgsuuugUfaUfUfUfagugucuugL96		asCfsaagAfcAfCfuaaaUfaCfaaaccsgsa		UCGGUUUGUAUUUAGUGUCUUGA	
AD-1634190	usgsuauuUfaGfUfGfucuugaaugL96		asCfsauuCfaAfGfacacUfaAfauacasasa		UUUGUAUUUAGUGUCUUGAAUGU	
AD-1634192	usasuuuaGfuGfUfCfuugaauguaL96		asUfsacaUfuCfAfagacAfcUfaaauascsa		UGUAUUUAGUGUCUUGAAUGUAA	
AD-1634194	ususuaguGfuCfUfUfgaauguaagL96		asCfsuuaCfaUfUfcaagAfcAfcuaaasusa		UAUUUAGUGUCUUGAAUGUAAGA	
AD-1634200	gsuscuugAfaUfGfUfaagaacaugL96		asCfsaugUfuCfUfuacaUfuCfaagacsasc		GUGUCUUGAAUGUAAGAACAUGA	
AD-1634209	gsusaagaAfcAfUfGfaccuccgugL96		asCfsacgGfaGfGfucauGfuUfcuuacsasu		AUGUAAGAACAUGACCUCCGUGU	
AD-1634210	usasagaaCfaUfGfAfccuccguguL96		asAfscacGfgAfGfgucaUfgUfucuuascsa		UGUAAGAACAUGACCUCCGUGUA	
AD-1634211	asasgaacAfuGfAfCfcuccgugauaL96		asUfsacaCfgGfAfggucAfuGfuucuusasc		GUAAGAACAUGACCUCCGUGUAG	
AD-1634212	asgsaacaUfgAfCfCfuccguguagL96		asCfsuacAfcGfGfagguCfaUfguucususa		UAAGAACAUGACCUCCGUGUAGU	
AD-1634213	gsasacauGfaCfCfUfccguguaguL96		asAfscuaCfaCfGfgaggUfcAfuguucsusu		AAGAACAUGACCUCCGUGUAGUG	
AD-1634214	asascaugAfcCfUfCfcguguagugL96		asCfsacuAfcAfCfggagGfuCfauguuscsu		AGAACAUGACCUCCGUGUAGUGU	
AD-1634215	ascsaugaCfcUfCfCfguguagugu L96		asAfscacUfaCfAfcggaGfgUfcaugususc		GAACAUGACCUCCGUGUAGUGUC	

AD-1634218	usgsaccuCfcGfUfGfuagugucug uL96		asCfsagaCfaCfUfacacGfgAfgg ucasusg		CAUGACCUCCGUGUAGU GUCUGU	
AD-1634224	cscsguguAfgUfGfUfcuguaauac uL96		asGfsuauUfaCfAfgacaCfuAfca cggsasg		CUCCGUGUAGUGUCUGU AAUACC	
AD-1634225	csgsuguaGfuGfUfCfuguaauacc uL96		asGfsguaUfuAfCfagacAfcUfac acgsgsa		UCCGUGUAGUGUCUGUA AUACCU	
AD-1634226	gsusguagUfgUfCfUfguaauaccu uL96		asAfsgguAfuUfAfcagaCfaCfu acacsgsg		CCGUGUAGUGUCUGUAA UACCUU	
AD-1634227	usgsuaguGfuCfUfGfuaauaccuu uL96		asAfsaggUfaUfUfacagAfcAfc uacascsg		CGUGUAGUGUCUGUAAU ACCUUA	
AD-1634230	asgsugucUfgUfAfAfuaccuuagu uL96		asAfscuaAfgGfUfauuaCfaGfac acusasc		GUAGUGUCUGUAAUACC UUAGUU	
AD-1634231	gsusgucuGfuAfAfUfaccuuaguu uL96		asAfsacuAfaGfGfuauuAfcAfg acacsusa		UAGUGUCUGUAAUACCU UAGUUU	
AD-1634232	usgsucugUfaAfUfAfccuuaguuu uL96		asAfsaacUfaAfGfguauUfaCfag acascsu		AGUGUCUGUAAUACCUU AGUUUU	
AD-1634233	gsuscuguAfaUfAfCfcuuaguuuu uL96		asAfsaaaCfuAfAfgguaUfuAfc agacsasc		GUGUCUGUAAUACCUUA GUUUUU	
AD-1634234	ususuccaCfaGfAfUfgcuugugau uL96		asAfsucaCfaAfGfcaucUfgUfg gaaasasa		UUUUUCCACAGAUGCUU GUGAUU	
AD-1634238	csascagaUfgCfUfUfgugauuuuu uL96		asAfsaaaAfuCfAfcaagCfaUfcu gugsgsa		UCCACAGAUGCUUGUGA UUUUUG	
AD-1634239	ascsagauGfcUfUfGfugauuuuug uL96		asCfsaaaAfaUfCfacaaGfcAfuc ugusgsg		CCACAGAUGCUUGUGAU UUUUGA	
AD-1634240	csasgaugCfuUfGfUfgauuuuuga uL96		asUfscaaAfaAfUfcacaAfgCfau cugsusg		CACAGAUGCUUGUGAUU UUUGAA	
AD-1634241	asgsaugcUfuGfUfGfauuuuugaa uL96		asUfsucaAfaAfAfucacAfaGfca ucusgsu		ACAGAUGCUUGUGAUUU UUGAAC	
AD-1634242	gsasugcuUfgUfGfAfuuuuugaac uL96		asGfsuucAfaAfAfaucaCfaAfgc aucsusg		CAGAUGCUUGUGAUUUU UGAACA	
AD-1634248	usgsugauUfuUfUfGfaacaauacg uL96		asCfsguaUfuGfUfucaaAfaAfu cacasasg		CUUGUGAUUUUUGAACA AUACGU	
AD-1634249	gsusgauuUfuUfGfAfacaauacgu uL96		asAfscguAfuUfGfuucaAfaAfa ucacsasa		UUGUGAUUUUUGAACAA UACGUG	

AD-1634250	usgsauuuUfuGfAfAfcaauacgugL96		asCfsacgUfaUfUfguucAfaAfaaucascsa		UGUGAUUUUUGAACAAUACGUGA	
AD-1634251	gsasuuuuUfgAfAfCfaauacgugaL96		asUfscacGfuAfUfuguuCfaAfaaaucsasc		GUGAUUUUUGAACAAUACGUGAA	
AD-1634252	asusuuuuGfaAfCfAfauacgugaaL96		asUfsucaCfgUfAfuuguUfcAfaaaauscsa		UGAUUUUUGAACAAUACGUGAAA	
AD-1634257	usgsaacaAfuAfCfGfugaaagaugL96		asCfsaucUfuUfCfacguAfuUfguucasasa		UUUGAACAAUACGUGAAAGAUGC	
AD-1634273	gsasugcaAfgCfAfCfcugaauuucL96		asGfsaaaUfuCfAfggugCfuUfgcaucsusu		AAGAUGCAAGCACCUGAAUUUCU	
AD-1634274	asusgcaaGfcAfCfCfugaauuucuL96		asAfsgaaAfuUfCfagguGfcUfugcauscsu		AGAUGCAAGCACCUGAAUUUCUG	
AD-1634275	usgscaagCfaCfCfUfgaauuucugL96		asCfsagaAfaUfUfcaggUfgCfugcasusc		GAUGCAAGCACCUGAAUUUCUGU	
AD-1634276	gscsaagcAfcCfUfGfaauuucuguL96		asAfscagAfaAfUfucagGfuGfcuugcsasu		AUGCAAGCACCUGAAUUUCUGUU	
AD-1634277	csasagcaCfcUfGfAfauuucuguuL96		asAfsacaGfaAfAfuucaGfgUfgcuugscsa		UGCAAGCACCUGAAUUUCUGUUU	
AD-1634278	asasgcacCfuGfAfAfuuucuguuuL96		asAfsaacAfgAfAfauucAfgGfugcuusgsc		GCAAGCACCUGAAUUUCUGUUUG	
AD-1634279	asgscaccUfgAfAfUfuucuguuugL96		asCfsaaaCfaGfAfaauuCfaGfgugcususg		CAAGCACCUGAAUUUCUGUUUGA	
AD-1634280	gscsaccuGfaAfUfUfucuguuugaL96		asUfscaaAfcAfGfaaauUfcAfggugcsusu		AAGCACCUGAAUUUCUGUUUGAA	
AD-1634281	csasccugAfaUfUfUfcuguuugaaL96		asUfsucaAfaCfAfgaaaUfuCfaggugscsu		AGCACCUGAAUUUCUGUUUGAAU	
AD-1634282	ascscugaAfuUfUfCfuguuugaauL96		asAfsuucAfaAfCfagaaAfuUfcaggusgsc		GCACCUGAAUUUCUGUUUGAAUG	
AD-1634283	cscsugaaUfuUfCfUfguuugaaugL96		asCfsauuCfaAfAfcagaAfaUfucaggsusg		CACCUGAAUUUCUGUUUGAAUGC	
AD-1634285	usgsaauuUfcUfGfUfuugaaugcgL96		asCfsgcaUfuCfAfaacaGfaAfaucasgsg		CCUGAAUUUCUGUUUGAAUGCGG	
AD-1634286	gsasauuuCfuGfUfUfugaaugcggL96		asCfscgcAfuUfCfaaacAfgAfaauucsasg		CUGAAUUUCUGUUUGAAUGCGGA	

AD-1634287	asasuuucUfgUfUfUfgaaugcggauL96		asUfsccgCfaUfUfcaaaCfaGfaaauuscsa		UGAAUUUCUGUUUGAAUGCGGAA	
AD-1634296	ususgaauGfcGfGfAfaccauagcuuL96		asAfsgcuAfuGfGfuuccGfcAfuucaasasc		GUUUGAAUGCGGAACCAUAGCUG	
AD-1634297	usgsaaugCfgGfAfAfccauagcuguL96		asCfsagcUfaUfGfguucCfgCfaucasasa		UUUGAAUGCGGAACCAUAGCUGG	
AD-1634298	gsasaugcGfgAfAfCfcauagcugguL96		asCfscagCfuAfUfgguuCfcGfcauucsasa		UUGAAUGCGGAACCAUAGCUGGU	
AD-1634303	csgsgaacCfaUfAfGfcugguuauuuL96		asAfsauaAfcCfAfgcuaUfgGfuuccgscsa		UGCGGAACCAUAGCUGGUUAUUU	
AD-1634304	gsgsaaccAfuAfGfCfugguuauuuuL96		asAfsaauAfaCfCfagcuAfuGfguuccsgsc		GCGGAACCAUAGCUGGUUAUUUC	
AD-1634305	gsasaccaUfaGfCfUfgguuauuucuL96		asGfsaaaUfaAfCfcagcUfaUfgguucscsg		CGGAACCAUAGCUGGUUAUUUCU	
AD-1634306	asasccauAfgCfUfGfguuauuucuuL96		asAfsgaaAfuAfAfccagCfuAfugguuscsc		GGAACCAUAGCUGGUUAUUUCUC	
AD-1634307	ascscauaGfcUfGfGfuuauuucucuL96		asGfsagaAfaUfAfaccaGfcUfauggususc		GAACCAUAGCUGGUUAUUUCUCC	
AD-1634308	cscsauagCfuGfGfUfuauuucucccuL96		asGfsgagAfaAfUfaaccAfgCfuauggsusu		AACCAUAGCUGGUUAUUUCUCCC	
AD-1634309	csasuagcUfgGfUfUfauuucucccuL96		asGfsggaGfaAfAfuaacCfaGfcuaugsgsu		ACCAUAGCUGGUUAUUUCUCCCU	
AD-1634314	csusgguuAfuUfUfCfucccuuguguL96		asCfsacaAfgGfGfagaaAfuAfaccagscsu		AGCUGGUUAUUUCUCCCUUGUGU	
AD-1634315	usgsguuaUfuUfCfUfcccuugugguL96		asAfscacAfaGfGfgagaAfaUfaaccasgsc		GCUGGUUAUUUCUCCCUUGUGUU	
AD-1634316	gsgsuuauUfuCfUfCfccuuguguuuL96		asAfsacaCfaAfGfggagAfaAfuaaccsasg		CUGGUUAUUUCUCCCUUGUGUUA	
AD-1634318	ususauuuCfuCfCfCfuuguguuagL96		asCfsuaaCfaCfAfagggAfgAfaauaascsc		GGUUAUUUCUCCCUUGUGUUAGU	
AD-1634319	usasuuucUfcCfCfUfuguguuaguL96		asAfscuaAfcAfCfaaggGfaGfaaauasasc		GUUAUUUCUCCCUUGUGUUAGUA	
AD-1634320	asusuucuCfcCfUfUfguguuaguauL96		asUfsacuAfaCfAfcaagGfgAfgaaausasa		UUAUUUCUCCCUUGUGUUAGUAA	

AD-1634321	usususucucCfcUfUfGfuguuaguaauL96		asUfsuacUfaAfCfacaaGfgGfagaaasusa		UAUUUCUCCCUUGUGUUAGUAAU	
AD-1634325	uscsccuuGfuGfUfUfaguaauaaauL96		asUfsuuaUfuAfCfuaacAfcAfagggasgsa		UCUCCCUUGUGUUAGUAAUAAAC	
AD-1634326	cscscuugUfgUfUfAfguaauaaacuL96		asGfsuuuAfuUfAfcuaaCfaCfaagggsasg		CUCCCUUGUGUUAGUAAUAAACG	
AD-1634327	cscsuuguGfuUfAfGfuaauaaacguL96		asCfsguuUfaUfUfacuaAfcAfcaaggsgsa		UCCCUUGUGUUAGUAAUAAACGU	
AD-1634328	csusugugUfuAfGfUfaauaaacguuL96		asAfscguUfuAfUfuacuAfaCfacaagsgsg		CCCUUGUGUUAGUAAUAAACGUC	
AD-1634329	ususguguUfaGfUfAfauaaacgucuL96		asGfsacgUfuUfAfuuacUfaAfcacaasgsg		CCUUGUGUUAGUAAUAAACGUCU	
AD-1634330	usgsuguuAfgUfAfAfuaaacgucuuL96		asAfsgacGfuUfUfauuaCfuAfacacasasg		CUUGUGUUAGUAAUAAACGUCUU	
AD-1634331	gsusguuaGfuAfAfUfaaacgucuuuL96		asAfsagaCfgUfUfuauuAfcUfaacacsasa		UUGUGUUAGUAAUAAACGUCUUG	
AD-1634332	usgsuuagUfaAfUfAfaacgucuuguL96		asCfsaagAfcGfUfuuauUfaCfuaacascsa		UGUGUUAGUAAUAAACGUCUUGC	
AD-1634333	gsusuaguAfaUfAfAfacgucuugcuL96		asGfscaaGfaCfGfuuuaUfuAfcuaacsasc		GUGUUAGUAAUAAACGUCUUGCC	
AD-1634334	ususaguaAfuAfAfAfcgucuugccuL96		asGfsgcaAfgAfCfguuuAfuUfacuaascsa		UGUUAGUAAUAAACGUCUUGCCA	
AD-1634342	asasacguCfuUfGfCfcacaauaaguL96		asCfsuuaUfuGfUfggcaAfgAfcguuusasu		AUAAACGUCUUGCCACAAUAAGC	
AD-1634343	asascgucUfuGfCfCfacaauaagcuL96		asGfscuuAfuUfGfuggcAfaGfacguususa		UAAACGUCUUGCCACAAUAAGCC	
AD-1634344	ascsgucuUfgCfCfAfcaauaagccuL96		asGfsgcuUfaUfUfguggCfaAfgacgususu		AAACGUCUUGCCACAAUAAGCCU	
AD-68585	asgsuugaGfaAfCfAfaaaauuggguL96		asCfsccaAfuUfUfuuguUfcUfcaacususg		CAAGUUGAGAACAAAAAUUGGGU	

Таблица 4. Немодифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепей агентов на основе дцРНК к ангиотензиногену (AGT)

Название	Смысловая	SEQ ID	Диапазон в	Антисмысловая	SEQ	Диапазон в

дуплекса	последовательность, от 5’ к 3’	NO:	NM_001384479.1	последовательность, от 5’ к 3’	ID NO:	NM_001384479.1
AD-1657992	AGCCUGAGGGCCACCAUCCUU		86-106	AAGGAUGGUGGCCCUCAGGCUCA		84-106
AD-1657994	CCUGAGGGCCACCAUCCUCUU		88-108	AAGAGGAUGGUGGCCCUCAGGCU		86-108
AD-1657998	AGGGCCACCAUCCUCUGCCUU		92-112	AAGGCAGAGGATGGUGGCCCUCA		90-112
AD-1658030	GUGACCGGGUGUACAUACACU		138-158	AGUGTATGUACACCCGGUCACCU		136-158
AD-1658032	CUUCCACCUCGUCAUCCACAU		160-180	ATGUGGAUGACGAGGUGGAAGGG		158-180
AD-1658033	UUCCACCUCGUCAUCCACAAU		161-181	ATUGTGGAUGACGAGGUGGAAGG		159-181
AD-1658034	UCCACCUCGUCAUCCACAAUU		162-182	AAUUGUGGAUGACGAGGUGGAAG		160-182
AD-1658035	CCACCUCGUCAUCCACAAUGU		163-183	ACAUTGTGGAUGACGAGGUGGAA		161-183
AD-1658036	CACCUCGUCAUCCACAAUGAU		164-184	ATCATUGUGGATGACGAGGUGGA		162-184
AD-1658037	ACCUCGUCAUCCACAAUGAGU		165-185	ACUCAUTGUGGAUGACGAGGUGG		163-185
AD-1658038	CCUCGUCAUCCACAAUGAGAU		166-186	ATCUCATUGUGGAUGACGAGGUG		164-186
AD-1658039	CUCGUCAUCCACAAUGAGAGU		167-187	ACUCTCAUUGUGGAUGACGAGGU		165-187
AD-1658040	UCGUCAUCCACAAUGAGAGUU		168-188	AACUCUCAUUGTGGAUGACGAGG		166-188
AD-1658041	CGUCAUCCACAAUGAGAGUAU		169-189	ATACTCTCAUUGUGGAUGACGAG		167-189
AD-1658042	GUCAUCCACAAUGAGAGUACU		170-190	AGUACUCUCAUTGUGGAUGACGA		168-190
AD-1658043	UCAUCCACAAUGAGAGUACCU		171-191	AGGUACTCUCATUGUGGAUGACG		169-191

AD-1658044	CAUCCACAAUGAGAGUACCUU		172-192	AAGGTACUCUCAUUGUGGAUGAC		170-192
AD-1658045	AUCCACAAUGAGAGUACCUGU		173-193	ACAGGUACUCUCAUUGUGGAUGA		171-193
AD-1658046	UCCACAAUGAGAGUACCUGUU		174-194	AACAGGTACUCTCAUUGUGGAUG		172-194
AD-1658047	CCACAAUGAGAGUACCUGUGU		175-195	ACACAGGUACUCUCAUUGUGGAU		173-195
AD-1658048	CACAAUGAGAGUACCUGUGAU		176-196	ATCACAGGUACTCUCAUUGUGGA		174-196
AD-1658049	ACAAUGAGAGUACCUGUGAGU		177-197	ACUCACAGGUACUCUCAUUGUGG		175-197
AD-1658050	CAAUGAGAGUACCUGUGAGCU		178-198	AGCUCACAGGUACUCUCAUUGUG		176-198
AD-1658051	AAUGAGAGUACCUGUGAGCAU		179-199	ATGCTCACAGGTACUCUCAUUGU		177-199
AD-1658052	AUGAGAGUACCUGUGAGCAGU		180-200	ACUGCUCACAGGUACUCUCAUUG		178-200
AD-1658053	UGAGAGUACCUGUGAGCAGCU		181-201	AGCUGCTCACAGGUACUCUCAUU		179-201
AD-1658054	GAGAGUACCUGUGAGCAGCUU		182-202	AAGCTGCUCACAGGUACUCUCAU		180-202
AD-1658055	AGAGUACCUGUGAGCAGCUGU		183-203	ACAGCUGCUCACAGGUACUCUCA		181-203
AD-1658056	GAGUACCUGUGAGCAGCUGGU		184-204	ACCAGCTGCUCACAGGUACUCUC		182-204
AD-1658057	AGUACCUGUGAGCAGCUGGCU		185-205	AGCCAGCUGCUCACAGGUACUCU		183-205
AD-1658058	GUACCUGUGAGCAGCUGGCAU		186-206	ATGCCAGCUGCTCACAGGUACUC		184-206
AD-1658059	UACCUGUGAGCAGCUGGCAAU		187-207	ATUGCCAGCUGCUCACAGGUACU		185-207
AD-1658184	AAUGGUCGGGAUGCUGGCCAU		352-372	ATGGCCAGCAUCCCGACCAUUGC		350-372

AD-1658185	AUGGUCGGGAUGCUGGCCAAU		353-373	ATUGGCCAGCATCCCGACCAUUG		351-373
AD-1658186	UGGUCGGGAUGCUGGCCAACU		354-374	AGUUGGCCAGCAUCCCGACCAUU		352-374
AD-1658187	GGUCGGGAUGCUGGCCAACUU		355-375	AAGUTGGCCAGCAUCCCGACCAU		353-375
AD-1658188	GUCGGGAUGCUGGCCAACUUU		356-376	AAAGTUGGCCAGCAUCCCGACCA		354-376
AD-1658189	UCGGGAUGCUGGCCAACUUCU		357-377	AGAAGUTGGCCAGCAUCCCGACC		355-377
AD-1658190	CGGGAUGCUGGCCAACUUCUU		358-378	AAGAAGTUGGCCAGCAUCCCGAC		356-378
AD-1658191	GGGAUGCUGGCCAACUUCUUU		359-379	AAAGAAGUUGGCCAGCAUCCCGA		357-379
AD-1658192	GGAUGCUGGCCAACUUCUUGU		360-380	ACAAGAAGUUGGCCAGCAUCCCG		358-380
AD-1658193	GAUGCUGGCCAACUUCUUGGU		361-381	ACCAAGAAGUUGGCCAGCAUCCC		359-381
AD-1658196	GCUGGCCAACUUCUUGGGCUU		364-384	AAGCCCAAGAAGUUGGCCAGCAU		362-384
AD-1658197	CUGGCCAACUUCUUGGGCUUU		365-385	AAAGCCCAAGAAGUUGGCCAGCA		363-385
AD-1658200	GCCAACUUCUUGGGCUUCCGU		368-388	ACGGAAGCCCAAGAAGUUGGCCA		366-388
AD-1658201	CCAACUUCUUGGGCUUCCGUU		369-389	AACGGAAGCCCAAGAAGUUGGCC		367-389
AD-1658202	CAACUUCUUGGGCUUCCGUAU		370-390	ATACGGAAGCCCAAGAAGUUGGC		368-390
AD-1658203	AACUUCUUGGGCUUCCGUAUU		371-391	AAUACGGAAGCCCAAGAAGUUGG		369-391
AD-1658204	ACUUCUUGGGCUUCCGUAUAU		372-392	ATAUACGGAAGCCCAAGAAGUUG		370-392
AD-1658205	CUUCUUGGGCUUCCGUAUAUU		373-393	AAUATACGGAAGCCCAAGAAGUU		371-393

AD-1658206	UUCUUGGGCUUCCGUAUAUAU		374-394	ATAUAUACGGAAGCCCAAGAAGU		372-394
AD-1658207	UCUUGGGCUUCCGUAUAUAUU		375-395	AAUATATACGGAAGCCCAAGAAG		373-395
AD-1658208	CUUGGGCUUCCGUAUAUAUGU		376-396	ACAUAUAUACGGAAGCCCAAGAA		374-396
AD-1658209	UUGGGCUUCCGUAUAUAUGGU		377-397	ACCATATAUACGGAAGCCCAAGA		375-397
AD-1658210	UGGGCUUCCGUAUAUAUGGCU		378-398	AGCCAUAUAUACGGAAGCCCAAG		376-398
AD-1658211	GGGCUUCCGUAUAUAUGGCAU		379-399	ATGCCATAUAUACGGAAGCCCAA		377-399
AD-1658212	GGCUUCCGUAUAUAUGGCAUU		380-400	AAUGCCAUAUATACGGAAGCCCA		378-400
AD-1658213	GCUUCCGUAUAUAUGGCAUGU		381-401	ACAUGCCAUAUAUACGGAAGCCC		379-401
AD-1658220	UAUAUAUGGCAUGCACAGUGU		388-408	ACACTGTGCAUGCCAUAUAUACG		386-408
AD-1658221	AUAUAUGGCAUGCACAGUGAU		389-409	ATCACUGUGCATGCCAUAUAUAC		387-409
AD-1658222	UAUAUGGCAUGCACAGUGAGU		390-410	ACUCACTGUGCAUGCCAUAUAUA		388-410
AD-1658223	AUAUGGCAUGCACAGUGAGCU		391-411	AGCUCACUGUGCAUGCCAUAUAU		389-411
AD-1658224	UAUGGCAUGCACAGUGAGCUU		392-412	AAGCTCACUGUGCAUGCCAUAUA		390-412
AD-1658225	AUGGCAUGCACAGUGAGCUAU		393-413	ATAGCUCACUGTGCAUGCCAUAU		391-413
AD-1658226	UGGCAUGCACAGUGAGCUAUU		394-414	AAUAGCTCACUGUGCAUGCCAUA		392-414
AD-1658227	GGCAUGCACAGUGAGCUAUGU		395-415	ACAUAGCUCACTGUGCAUGCCAU		393-415
AD-1658228	GCAUGCACAGUGAGCUAUGGU		396-416	ACCATAGCUCACUGUGCAUGCCA		394-416

AD-1658242	UGGCACCCUGGCCUCUCUCUU		460-480	AAGAGAGAGGCCAGGGUGCCAAA		458-480
AD-1658243	GGCACCCUGGCCUCUCUCUAU		461-481	ATAGAGAGAGGCCAGGGUGCCAA		459-481
AD-1658288	GACAGGCUACAGGCAAUCCUU		506-526	AAGGAUTGCCUGUAGCCUGUCAG		504-526
AD-1658289	ACAGGCUACAGGCAAUCCUGU		507-527	ACAGGATUGCCTGUAGCCUGUCA		505-527
AD-1658313	UUCCUUGGAAGGACAAGAACU		531-551	AGUUCUTGUCCTUCCAAGGAACA		529-551
AD-1658315	CCUUGGAAGGACAAGAACUGU		533-553	ACAGTUCUUGUCCUUCCAAGGAA		531-553
AD-1658316	CUUGGAAGGACAAGAACUGCU		534-554	AGCAGUTCUUGTCCUUCCAAGGA		532-554
AD-1658448	CACCUGAAGCAGCCGUUUGUU		692-712	AACAAACGGCUGCUUCAGGUGCA		690-712
AD-1658451	CUGAAGCAGCCGUUUGUGCAU		695-715	ATGCACAAACGGCUGCUUCAGGU		693-715
AD-1658463	UUUGUGCAGGGCCUGGCUCUU		707-727	AAGAGCCAGGCCCUGCACAAACG		705-727
AD-1658464	UUGUGCAGGGCCUGGCUCUCU		708-728	AGAGAGCCAGGCCCUGCACAAAC		706-728
AD-1658465	UGUGCAGGGCCUGGCUCUCUU		709-729	AAGAGAGCCAGGCCCUGCACAAA		707-729
AD-1658466	GUGCAGGGCCUGGCUCUCUAU		710-730	ATAGAGAGCCAGGCCCUGCACAA		708-730
AD-1658467	UGCAGGGCCUGGCUCUCUAUU		711-731	AAUAGAGAGCCAGGCCCUGCACA		709-731
AD-1658484	ACGCUCUCUGGACUUCACAGU		748-768	ACUGTGAAGUCCAGAGAGCGUGG		746-768
AD-1658485	CGCUCUCUGGACUUCACAGAU		749-769	ATCUGUGAAGUCCAGAGAGCGUG		747-769
AD-1658519	CUGAGAAGAUUGACAGGUUCU		783-803	AGAACCTGUCAAUCUUCUCAGCA		781-803

AD-1658520	UGAGAAGAUUGACAGGUUCAU		784-804	ATGAACCUGUCAAUCUUCUCAGC		782-804
AD-1658521	GAGAAGAUUGACAGGUUCAUU		785-805	AAUGAACCUGUCAAUCUUCUCAG		783-805
AD-1658522	AGAAGAUUGACAGGUUCAUGU		786-806	ACAUGAACCUGTCAAUCUUCUCA		784-806
AD-1658523	GAAGAUUGACAGGUUCAUGCU		787-807	AGCATGAACCUGUCAAUCUUCUC		785-807
AD-1658524	AAGAUUGACAGGUUCAUGCAU		788-808	ATGCAUGAACCTGUCAAUCUUCU		786-808
AD-1658525	AGAUUGACAGGUUCAUGCAGU		789-809	ACUGCATGAACCUGUCAAUCUUC		787-809
AD-1658526	GAUUGACAGGUUCAUGCAGGU		790-810	ACCUGCAUGAACCUGUCAAUCUU		788-810
AD-1658527	AUUGACAGGUUCAUGCAGGCU		791-811	AGCCTGCAUGAACCUGUCAAUCU		789-811
AD-1658528	UUGACAGGUUCAUGCAGGCUU		792-812	AAGCCUGCAUGAACCUGUCAAUC		790-812
AD-1658529	UGACAGGUUCAUGCAGGCUGU		793-813	ACAGCCTGCAUGAACCUGUCAAU		791-813
AD-1658530	GACAGGUUCAUGCAGGCUGUU		794-814	AACAGCCUGCATGAACCUGUCAA		792-814
AD-1658531	ACAGGUUCAUGCAGGCUGUGU		795-815	ACACAGCCUGCAUGAACCUGUCA		793-815
AD-1658535	GUUCAUGCAGGCUGUGACAGU		799-819	ACUGTCACAGCCUGCAUGAACCU		797-819
AD-1658539	AUGCAGGCUGUGACAGGAUGU		803-823	ACAUCCTGUCACAGCCUGCAUGA		801-823
AD-1658541	GCAGGCUGUGACAGGAUGGAU		805-825	ATCCAUCCUGUCACAGCCUGCAU		803-825
AD-1658542	CAGGCUGUGACAGGAUGGAAU		806-826	ATUCCATCCUGTCACAGCCUGCA		804-826
AD-1658605	GCUUUCAACACCUACGUCCAU		869-889	ATGGACGUAGGTGUUGAAAGCCA		867-889

AD-1658650	GAGUUCUGGGUGGACAACAGU		935-955	ACUGTUGUCCACCCAGAACUCCU		933-955
AD-1658661	GGACAACAGCACCUCAGUGUU		946-966	AACACUGAGGUGCUGUUGUCCAC		944-966
AD-1658662	GACAACAGCACCUCAGUGUCU		947-967	AGACACTGAGGTGCUGUUGUCCA		945-967
AD-1658663	ACAACAGCACCUCAGUGUCUU		948-968	AAGACACUGAGGUGCUGUUGUCC		946-968
AD-1658664	CAACAGCACCUCAGUGUCUGU		949-969	ACAGACACUGAGGUGCUGUUGUC		947-969
AD-1658665	AACAGCACCUCAGUGUCUGUU		950-970	AACAGACACUGAGGUGCUGUUGU		948-970
AD-1658801	AUGCCUCUGACCUGGACAAGU		1086-1106	ACUUGUCCAGGTCAGAGGCAUAG		1084-1106
AD-1658802	UGCCUCUGACCUGGACAAGGU		1087-1107	ACCUTGTCCAGGUCAGAGGCAUA		1085-1107
AD-1658818	AAGGUGGAGGGUCUCACUUUU		1103-1123	AAAAGUGAGACCCUCCACCUUGU		1101-1123
AD-1658819	AGGUGGAGGGUCUCACUUUCU		1104-1124	AGAAAGTGAGACCCUCCACCUUG		1102-1124
AD-1658820	GGUGGAGGGUCUCACUUUCCU		1105-1125	AGGAAAGUGAGACCCUCCACCUU		1103-1125
AD-1658821	GUGGAGGGUCUCACUUUCCAU		1106-1126	ATGGAAAGUGAGACCCUCCACCU		1104-1126
AD-1658824	GAGGGUCUCACUUUCCAGCAU		1109-1129	ATGCTGGAAAGTGAGACCCUCCA		1107-1129
AD-1658825	AGGGUCUCACUUUCCAGCAAU		1110-1130	ATUGCUGGAAAGUGAGACCCUCC		1108-1130
AD-1658826	GGGUCUCACUUUCCAGCAAAU		1111-1131	ATUUGCTGGAAAGUGAGACCCUC		1109-1131
AD-1658827	GGUCUCACUUUCCAGCAAAAU		1112-1132	ATUUTGCUGGAAAGUGAGACCCU		1110-1132
AD-1658828	GUCUCACUUUCCAGCAAAACU		1113-1133	AGUUTUGCUGGAAAGUGAGACCC		1111-1133

AD-1658829	UCUCACUUUCCAGCAAAACUU		1114-1134	AAGUTUTGCUGGAAAGUGAGACC		1112-1134
AD-1658830	CUCACUUUCCAGCAAAACUCU		1115-1135	AGAGTUTUGCUGGAAAGUGAGAC		1113-1135
AD-1658831	UCACUUUCCAGCAAAACUCCU		1116-1136	AGGAGUTUUGCTGGAAAGUGAGA		1114-1136
AD-1658832	CACUUUCCAGCAAAACUCCCU		1117-1137	AGGGAGTUUUGCUGGAAAGUGAG		1115-1137
AD-1658833	ACUUUCCAGCAAAACUCCCUU		1118-1138	AAGGGAGUUUUGCUGGAAAGUGA		1116-1138
AD-1658834	CUUUCCAGCAAAACUCCCUCU		1119-1139	AGAGGGAGUUUTGCUGGAAAGUG		1117-1139
AD-1658835	UUUCCAGCAAAACUCCCUCAU		1120-1140	ATGAGGGAGUUTUGCUGGAAAGU		1118-1140
AD-1658836	UUCCAGCAAAACUCCCUCAAU		1121-1141	ATUGAGGGAGUTUUGCUGGAAAG		1119-1141
AD-1658837	UCCAGCAAAACUCCCUCAACU		1122-1142	AGUUGAGGGAGTUUUGCUGGAAA		1120-1142
AD-1658838	CCAGCAAAACUCCCUCAACUU		1123-1143	AAGUTGAGGGAGUUUUGCUGGAA		1121-1143
AD-1658839	CAGCAAAACUCCCUCAACUGU		1124-1144	ACAGTUGAGGGAGUUUUGCUGGA		1122-1144
AD-1658840	AGCAAAACUCCCUCAACUGGU		1125-1145	ACCAGUTGAGGGAGUUUUGCUGG		1123-1145
AD-1658841	GCAAAACUCCCUCAACUGGAU		1126-1146	ATCCAGTUGAGGGAGUUUUGCUG		1124-1146
AD-1658842	CAAAACUCCCUCAACUGGAUU		1127-1147	AAUCCAGUUGAGGGAGUUUUGCU		1125-1147
AD-1658843	AAAACUCCCUCAACUGGAUGU		1128-1148	ACAUCCAGUUGAGGGAGUUUUGC		1126-1148
AD-1658844	AAACUCCCUCAACUGGAUGAU		1129-1149	ATCATCCAGUUGAGGGAGUUUUG		1127-1149
AD-1658845	AACUCCCUCAACUGGAUGAAU		1130-1150	ATUCAUCCAGUTGAGGGAGUUUU		1128-1150

AD-1658846	ACUCCCUCAACUGGAUGAAGU		1131-1151	ACUUCATCCAGTUGAGGGAGUUU		1129-1151
AD-1658847	CUCCCUCAACUGGAUGAAGAU		1132-1152	ATCUTCAUCCAGUUGAGGGAGUU		1130-1152
AD-1658848	UCCCUCAACUGGAUGAAGAAU		1133-1153	ATUCTUCAUCCAGUUGAGGGAGU		1131-1153
AD-1658849	CCCUCAACUGGAUGAAGAAAU		1134-1154	ATUUCUTCAUCCAGUUGAGGGAG		1132-1154
AD-1658850	CUCAACUGGAUGAAGAAACUU		1136-1156	AAGUTUCUUCATCCAGUUGAGGG		1134-1156
AD-1658874	AAGGAUCUUAUGACCUGCAGU		1200-1220	ACUGCAGGUCATAAGAUCCUUGC		1198-1220
AD-1658875	AGGAUCUUAUGACCUGCAGGU		1201-1221	ACCUGCAGGUCAUAAGAUCCUUG		1199-1221
AD-1658880	CUUAUGACCUGCAGGACCUGU		1206-1226	ACAGGUCCUGCAGGUCAUAAGAU		1204-1226
AD-1658929	CGAGCUGAACCUGCAAAAAUU		1261-1281	AAUUTUTGCAGGUUCAGCUCGGU		1259-1281
AD-1658930	GAGCUGAACCUGCAAAAAUUU		1262-1282	AAAUTUTUGCAGGUUCAGCUCGG		1260-1282
AD-1658931	AGCUGAACCUGCAAAAAUUGU		1263-1283	ACAATUTUUGCAGGUUCAGCUCG		1261-1283
AD-1658932	GCUGAACCUGCAAAAAUUGAU		1264-1284	ATCAAUTUUUGCAGGUUCAGCUC		1262-1284
AD-1658933	CUGAACCUGCAAAAAUUGAGU		1265-1285	ACUCAATUUUUGCAGGUUCAGCU		1263-1285
AD-1658934	UGAACCUGCAAAAAUUGAGCU		1266-1286	AGCUCAAUUUUTGCAGGUUCAGC		1264-1286
AD-1658935	GAACCUGCAAAAAUUGAGCAU		1267-1287	ATGCTCAAUUUTUGCAGGUUCAG		1265-1287
AD-1658940	UGCAAAAAUUGAGCAAUGACU		1272-1292	AGUCAUTGCUCAAUUUUUGCAGG		1270-1292
AD-1658954	GAGGUGCUGAACAGCAUUUUU		1307-1327	AAAAAUGCUGUTCAGCACCUCCC		1305-1327

AD-1658955	AGGUGCUGAACAGCAUUUUUU		1308-1328	AAAAAATGCUGTUCAGCACCUCC		1306-1328
AD-1658956	GGUGCUGAACAGCAUUUUUUU		1309-1329	AAAAAAAUGCUGUUCAGCACCUC		1307-1329
AD-1658957	GUGCUGAACAGCAUUUUUUUU		1310-1330	AAAAAAAAUGCTGUUCAGCACCU		1308-1330
AD-1658958	UGCUGAACAGCAUUUUUUUUU		1311-1331	AAAAAAAAAUGCUGUUCAGCACC		1309-1331
AD-1658959	GCUGAACAGCAUUUUUUUUGU		1312-1332	ACAAAAAAAAAUGCUGUUCAGCAC		1310-1332
AD-1658960	CUGAACAGCAUUUUUUUUGAU		1313-1333	ATCAAAAAAAAATGCUGUUCAGCA		1311-1333
AD-1658992	UGAGAGAGAGCCCACAGAGUU		1345-1365	AACUCUGUGGGCUCUCUCUCAUC		1343-1365
AD-1658994	AGAGAGAGCCCACAGAGUCUU		1347-1367	AAGACUCUGUGGGCUCUCUCUCA		1345-1367
AD-1658995	GAGAGAGCCCACAGAGUCUAU		1348-1368	ATAGACTCUGUGGGCUCUCUCUC		1346-1368
AD-1659055	GAACCGCCCAUUCCUGUUUGU		1408-1428	ACAAACAGGAATGGGCGGUUCAG		1406-1428
AD-1659056	AACCGCCCAUUCCUGUUUGCU		1409-1429	AGCAAACAGGAAUGGGCGGUUCA		1407-1429
AD-1659057	ACCGCCCAUUCCUGUUUGCUU		1410-1430	AAGCAAACAGGAAUGGGCGGUUC		1408-1430
AD-1659058	CCGCCCAUUCCUGUUUGCUGU		1411-1431	ACAGCAAACAGGAAUGGGCGGUU		1409-1431
AD-1659059	CGCCCAUUCCUGUUUGCUGUU		1412-1432	AACAGCAAACAGGAAUGGGCGGU		1410-1432
AD-1659060	GCCCAUUCCUGUUUGCUGUGU		1413-1433	ACACAGCAAACAGGAAUGGGCGG		1411-1433
AD-1659061	CCCAUUCCUGUUUGCUGUGUU		1414-1434	AACACAGCAAACAGGAAUGGGCG		1412-1434
AD-1659062	CCAUUCCUGUUUGCUGUGUAU		1415-1435	ATACACAGCAAACAGGAAUGGGC		1413-1435

AD-1659063	CAUUCCUGUUUGCUGUGUAUU		1416-1436	AAUACACAGCAAACAGGAAUGGG		1414-1436
AD-1659064	AUUCCUGUUUGCUGUGUAUGU		1417-1437	ACAUACACAGCAAACAGGAAUGG		1415-1437
AD-1659065	UUCCUGUUUGCUGUGUAUGAU		1418-1438	ATCATACACAGCAAACAGGAAUG		1416-1438
AD-1659066	UCCUGUUUGCUGUGUAUGAUU		1419-1439	AAUCAUACACAGCAAACAGGAAU		1417-1439
AD-1659067	CCUGUUUGCUGUGUAUGAUCU		1420-1440	AGAUCATACACAGCAAACAGGAA		1418-1440
AD-1659068	CUGUUUGCUGUGUAUGAUCAU		1421-1441	ATGATCAUACACAGCAAACAGGA		1419-1441
AD-1659069	UGUUUGCUGUGUAUGAUCAAU		1422-1442	ATUGAUCAUACACAGCAAACAGG		1420-1442
AD-1659070	GUUUGCUGUGUAUGAUCAAAU		1423-1443	ATUUGATCAUACACAGCAAACAG		1421-1443
AD-1659071	UUUGCUGUGUAUGAUCAAAGU		1424-1444	ACUUTGAUCAUACACAGCAAACA		1422-1444
AD-1659161	CAGUCUCCCACCUUUUCUUCU		1606-1626	AGAAGAAAAGGTGGGAGACUGGG		1604-1626
AD-1659162	GUCUCCCACCUUUUCUUCUAU		1608-1628	ATAGAAGAAAAGGUGGGAGACUG		1606-1628
AD-1659163	CUCCCACCUUUUCUUCUAAUU		1610-1630	AAUUAGAAGAAAAGGUGGGAGAC		1608-1630
AD-1659164	UCCCACCUUUUCUUCUAAUGU		1611-1631	ACAUTAGAAGAAAAGGUGGGAGA		1609-1631
AD-1659165	CCCACCUUUUCUUCUAAUGAU		1612-1632	ATCATUAGAAGAAAAGGUGGGAG		1610-1632
AD-1659166	CCACCUUUUCUUCUAAUGAGU		1613-1633	ACUCAUTAGAAGAAAAGGUGGGA		1611-1633
AD-1659167	CACCUUUUCUUCUAAUGAGUU		1614-1634	AACUCATUAGAAGAAAAGGUGGG		1612-1634
AD-1659168	ACCUUUUCUUCUAAUGAGUCU		1615-1635	AGACTCAUUAGAAGAAAAGGUGG		1613-1635

AD-1659208	CCGUUUCUCCUUGGUCUAAGU		1655-1675	ACUUAGACCAAGGAGAAACGGCU		1653-1675
AD-1659209	CGUUUCUCCUUGGUCUAAGUU		1656-1676	AACUTAGACCAAGGAGAAACGGC		1654-1676
AD-1659210	GUUUCUCCUUGGUCUAAGUGU		1657-1677	ACACTUAGACCAAGGAGAAACGG		1655-1677
AD-1659282	GUUUGCUGGGUUUAUUUUAGU		1729-1749	ACUAAAAUAAACCCAGCAAACUG		1727-1749
AD-1659283	UUUGCUGGGUUUAUUUUAGAU		1730-1750	ATCUAAAAUAAACCCAGCAAACU		1728-1750
AD-1659284	UUGCUGGGUUUAUUUUAGAGU		1731-1751	ACUCTAAAAUAAACCCAGCAAAC		1729-1751
AD-1659285	UGCUGGGUUUAUUUUAGAGAU		1732-1752	ATCUCUAAAAUAAACCCAGCAAA		1730-1752
AD-1659286	GCUGGGUUUAUUUUAGAGAAU		1733-1753	ATUCTCTAAAATAAACCCAGCAA		1731-1753
AD-1659287	CUGGGUUUAUUUUAGAGAAUU		1734-1754	AAUUCUCUAAAAUAAACCCAGCA		1732-1754
AD-1659288	UGGGUUUAUUUUAGAGAAUGU		1735-1755	ACAUTCTCUAAAAUAAACCCAGC		1733-1755
AD-1659289	GGGUUUAUUUUAGAGAAUGGU		1736-1756	ACCATUCUCUAAAAUAAACCCAG		1734-1756
AD-1659290	GAGGCAAGAACCAGUGUUUAU		1763-1783	ATAAACACUGGTUCUUGCCUCCC		1761-1783
AD-1659291	AGGCAAGAACCAGUGUUUAGU		1764-1784	ACUAAACACUGGUUCUUGCCUCC		1762-1784
AD-1659292	GGCAAGAACCAGUGUUUAGCU		1765-1785	AGCUAAACACUGGUUCUUGCCUC		1763-1785
AD-1659293	GCAAGAACCAGUGUUUAGCGU		1766-1786	ACGCTAAACACTGGUUCUUGCCU		1764-1786
AD-1659294	CAAGAACCAGUGUUUAGCGCU		1767-1787	AGCGCUAAACACUGGUUCUUGCC		1765-1787
AD-1659295	AAGAACCAGUGUUUAGCGCGU		1768-1788	ACGCGCTAAACACUGGUUCUUGC		1766-1788

AD-1659296	AGAACCAGUGUUUAGCGCGGU		1769-1789	ACCGCGCUAAACACUGGUUCUUG		1767-1789
AD-1659297	GAACCAGUGUUUAGCGCGGGU		1770-1790	ACCCGCGCUAAACACUGGUUCUU		1768-1790
AD-1659298	AACCAGUGUUUAGCGCGGGAU		1771-1791	ATCCCGCGCUAAACACUGGUUCU		1769-1791
AD-1659321	CUGUUCCAAAAAGAAUUCCAU		1794-1814	ATGGAATUCUUTUUGGAACAGUA		1792-1814
AD-1659322	UGUUCCAAAAAGAAUUCCAAU		1795-1815	ATUGGAAUUCUTUUUGGAACAGU		1793-1815
AD-1659323	GUUCCAAAAAGAAUUCCAACU		1796-1816	AGUUGGAAUUCTUUUUGGAACAG		1794-1816
AD-1659325	UCCAAAAAGAAUUCCAACCGU		1798-1818	ACGGTUGGAAUTCUUUUUGGAAC		1796-1818
AD-1659326	CCAAAAAGAAUUCCAACCGAU		1799-1819	ATCGGUTGGAATUCUUUUUGGAA		1797-1819
AD-1659327	CAAAAAGAAUUCCAACCGACU		1800-1820	AGUCGGTUGGAAUUCUUUUUGGA		1798-1820
AD-1659328	AAAAAGAAUUCCAACCGACCU		1801-1821	AGGUCGGUUGGAAUUCUUUUUGG		1799-1821
AD-1659329	AAAAGAAUUCCAACCGACCAU		1802-1822	ATGGTCGGUUGGAAUUCUUUUUG		1800-1822
AD-1659330	AAAGAAUUCCAACCGACCAGU		1803-1823	ACUGGUCGGUUGGAAUUCUUUUU		1801-1823
AD-1659331	AAGAAUUCCAACCGACCAGCU		1804-1824	AGCUGGTCGGUTGGAAUUCUUUU		1802-1824
AD-1659332	AGAAUUCCAACCGACCAGCUU		1805-1825	AAGCTGGUCGGTUGGAAUUCUUU		1803-1825
AD-1659333	GAAUUCCAACCGACCAGCUUU		1806-1826	AAAGCUGGUCGGUUGGAAUUCUU		1804-1826
AD-1659334	AAUUCCAACCGACCAGCUUGU		1807-1827	ACAAGCTGGUCGGUUGGAAUUCU		1805-1827
AD-1659335	AUUCCAACCGACCAGCUUGUU		1808-1828	AACAAGCUGGUCGGUUGGAAUUC		1806-1828

AD-1659336	UUCCAACCGACCAGCUUGUUU		1809-1829	AAACAAGCUGGTCGGUUGGAAUU		1807-1829
AD-1659337	UCCAACCGACCAGCUUGUUUU		1810-1830	AAAACAAGCUGGUCGGUUGGAAU		1808-1830
AD-1659338	CCAACCGACCAGCUUGUUUGU		1811-1831	ACAAACAAGCUGGUCGGUUGGAA		1809-1831
AD-1659339	CAACCGACCAGCUUGUUUGUU		1812-1832	AACAAACAAGCTGGUCGGUUGGA		1810-1832
AD-1659340	AACCGACCAGCUUGUUUGUGU		1813-1833	ACACAAACAAGCUGGUCGGUUGG		1811-1833
AD-1659341	ACCGACCAGCUUGUUUGUGAU		1814-1834	ATCACAAACAAGCUGGUCGGUUG		1812-1834
AD-1659342	CCGACCAGCUUGUUUGUGAAU		1815-1835	ATUCACAAACAAGCUGGUCGGUU		1813-1835
AD-1659343	CGACCAGCUUGUUUGUGAAAU		1816-1836	ATUUCACAAACAAGCUGGUCGGU		1814-1836
AD-1659344	GACCAGCUUGUUUGUGAAACU		1817-1837	AGUUTCACAAACAAGCUGGUCGG		1815-1837
AD-1659345	ACCAGCUUGUUUGUGAAACAU		1818-1838	ATGUTUCACAAACAAGCUGGUCG		1816-1838
AD-1659346	CCAGCUUGUUUGUGAAACAAU		1819-1839	ATUGTUTCACAAACAAGCUGGUC		1817-1839
AD-1659347	CAGCUUGUUUGUGAAACAAAU		1820-1840	ATUUGUTUCACAAACAAGCUGGU		1818-1840
AD-1659348	AGCUUGUUUGUGAAACAAAAU		1821-1841	ATUUTGTUUCACAAACAAGCUGG		1819-1841
AD-1659350	CUUGUUUGUGAAACAAAAAAU		1823-1843	ATUUTUTGUUUCACAAACAAGCU		1821-1843
AD-1659351	UUGUUUGUGAAACAAAAAAGU		1824-1844	ACUUTUTUGUUTCACAAACAAGC		1822-1844
AD-1659371	UGUUCCCUUUUCAAGUUGAGU		1844-1864	ACUCAACUUGAAAAGGGAACACU		1842-1864
AD-1659372	GUUCCCUUUUCAAGUUGAGAU		1845-1865	ATCUCAACUUGAAAAGGGAACAC		1843-1865

AD-1659373	UUCCCUUUUCAAGUUGAGAAU		1846-1866	ATUCTCAACUUGAAAAGGGAACA		1844-1866
AD-1659382	CAAGUUGAGAACAAAAAUUGU		1855-1875	ACAATUTUUGUTCUCAACUUGAA		1853-1875
AD-1659383	AAGUUGAGAACAAAAAUUGGU		1856-1876	ACCAAUTUUUGTUCUCAACUUGA		1854-1876
AD-1659384	AGUUGAGAACAAAAAUUGGGU		1857-1877	ACCCAATUUUUGUUCUCAACUUG		1855-1877
AD-1659385	GUUGAGAACAAAAAUUGGGUU		1858-1878	AACCCAAUUUUTGUUCUCAACUU		1856-1878
AD-1659386	UUGAGAACAAAAAUUGGGUUU		1859-1879	AAACCCAAUUUTUGUUCUCAACU		1857-1879
AD-1659387	UGAGAACAAAAAUUGGGUUUU		1860-1880	AAAACCCAAUUTUUGUUCUCAAC		1858-1880
AD-1659388	GAGAACAAAAAUUGGGUUUUU		1861-1881	AAAAACCCAAUTUUUGUUCUCAA		1859-1881
AD-1659389	AGAACAAAAAUUGGGUUUUAU		1862-1882	ATAAAACCCAATUUUUGUUCUCA		1860-1882
AD-1659390	GAACAAAAAUUGGGUUUUAAU		1863-1883	ATUAAAACCCAAUUUUUGUUCUC		1861-1883
AD-1659391	AACAAAAAUUGGGUUUUAAAU		1864-1884	ATUUAAAACCCAAUUUUUGUUCU		1862-1884
AD-1659399	AGUAUACAUUUUUGCAUUGCU		1889-1909	AGCAAUGCAAAAAUGUAUACUUU		1887-1909
AD-1659400	GUAUACAUUUUUGCAUUGCCU		1890-1910	AGGCAATGCAAAAAUGUAUACUU		1888-1910
AD-1659401	UAUACAUUUUUGCAUUGCCUU		1891-1911	AAGGCAAUGCAAAAAUGUAUACU		1889-1911
AD-1659402	AUACAUUUUUGCAUUGCCUUU		1892-1912	AAAGGCAAUGCAAAAAUGUAUAC		1890-1912
AD-1659405	CAUUUUUGCAUUGCCUUCGGU		1895-1915	ACCGAAGGCAATGCAAAAAUGUA		1893-1915
AD-1659406	AUUUUUGCAUUGCCUUCGGUU		1896-1916	AACCGAAGGCAAUGCAAAAAUGU		1894-1916

AD-1659407	UUUUUGCAUUGCCUUCGGUUU		1897-1917	AAACCGAAGGCAAUGCAAAAAUG		1895-1917
AD-1659408	UUUUGCAUUGCCUUCGGUUUU		1898-1918	AAAACCGAAGGCAAUGCAAAAAU		1896-1918
AD-1659409	UUUGCAUUGCCUUCGGUUUGU		1899-1919	ACAAACCGAAGGCAAUGCAAAAA		1897-1919
AD-1659410	UUGCAUUGCCUUCGGUUUGUU		1900-1920	AACAAACCGAAGGCAAUGCAAAA		1898-1920
AD-1659411	UGCAUUGCCUUCGGUUUGUAU		1901-1921	ATACAAACCGAAGGCAAUGCAAA		1899-1921
AD-1659412	GCAUUGCCUUCGGUUUGUAUU		1902-1922	AAUACAAACCGAAGGCAAUGCAA		1900-1922
AD-1659413	CAUUGCCUUCGGUUUGUAUUU		1903-1923	AAAUACAAACCGAAGGCAAUGCA		1901-1923
AD-1659414	AUUGCCUUCGGUUUGUAUUUU		1904-1924	AAAATACAAACCGAAGGCAAUGC		1902-1924
AD-1659415	UUGCCUUCGGUUUGUAUUUAU		1905-1925	ATAAAUACAAACCGAAGGCAAUG		1903-1925
AD-1659416	UGCCUUCGGUUUGUAUUUAGU		1906-1926	ACUAAATACAAACCGAAGGCAAU		1904-1926
AD-1659417	GCCUUCGGUUUGUAUUUAGUU		1907-1927	AACUAAAUACAAACCGAAGGCAA		1905-1927
AD-1659418	CCUUCGGUUUGUAUUUAGUGU		1908-1928	ACACTAAAUACAAACCGAAGGCA		1906-1928
AD-1659419	CUUCGGUUUGUAUUUAGUGUU		1909-1929	AACACUAAAUACAAACCGAAGGC		1907-1929
AD-1659420	UUCGGUUUGUAUUUAGUGUCU		1910-1930	AGACACTAAAUACAAACCGAAGG		1908-1930
AD-1659421	UCGGUUUGUAUUUAGUGUCUU		1911-1931	AAGACACUAAATACAAACCGAAG		1909-1931
AD-1659422	CGGUUUGUAUUUAGUGUCUUU		1912-1932	AAAGACACUAAAUACAAACCGAA		1910-1932
AD-1659423	GGUUUGUAUUUAGUGUCUUGU		1913-1933	ACAAGACACUAAAUACAAACCGA		1911-1933

AD-1659424	GUUUGUAUUUAGUGUCUUGAU		1914-1934	ATCAAGACACUAAAUACAAACCG		1912-1934
AD-1659425	UUUGUAUUUAGUGUCUUGAAU		1915-1935	ATUCAAGACACTAAAUACAAACC		1913-1935
AD-1659426	UUGUAUUUAGUGUCUUGAAUU		1916-1936	AAUUCAAGACACUAAAUACAAAC		1914-1936
AD-1659427	UGUAUUUAGUGUCUUGAAUGU		1917-1937	ACAUTCAAGACACUAAAUACAAA		1915-1937
AD-1659428	GUAUUUAGUGUCUUGAAUGUU		1918-1938	AACATUCAAGACACUAAAUACAA		1916-1938
AD-1659429	UAUUUAGUGUCUUGAAUGUAU		1919-1939	ATACAUTCAAGACACUAAAUACA		1917-1939
AD-1659430	AUUUAGUGUCUUGAAUGUAAU		1920-1940	ATUACATUCAAGACACUAAAUAC		1918-1940
AD-1659431	UUUAGUGUCUUGAAUGUAAGU		1921-1941	ACUUACAUUCAAGACACUAAAUA		1919-1941
AD-1659432	UUAGUGUCUUGAAUGUAAGAU		1922-1942	ATCUTACAUUCAAGACACUAAAU		1920-1942
AD-1659433	UAGUGUCUUGAAUGUAAGAAU		1923-1943	ATUCTUACAUUCAAGACACUAAA		1921-1943
AD-1659434	AGUGUCUUGAAUGUAAGAACU		1924-1944	AGUUCUTACAUTCAAGACACUAA		1922-1944
AD-1659436	UGUCUUGAAUGUAAGAACAUU		1926-1946	AAUGTUCUUACAUUCAAGACACU		1924-1946
AD-1659437	GUCUUGAAUGUAAGAACAUGU		1927-1947	ACAUGUTCUUACAUUCAAGACAC		1925-1947
AD-1659440	UUGAAUGUAAGAACAUGACCU		1930-1950	AGGUCATGUUCTUACAUUCAAGA		1928-1950
AD-1659446	GUAAGAACAUGACCUCCGUGU		1936-1956	ACACGGAGGUCAUGUUCUUACAU		1934-1956
AD-1659447	UAAGAACAUGACCUCCGUGUU		1937-1957	AACACGGAGGUCAUGUUCUUACA		1935-1957
AD-1659448	AAGAACAUGACCUCCGUGUAU		1938-1958	ATACACGGAGGTCAUGUUCUUAC		1936-1958

AD-1659449	AGAACAUGACCUCCGUGUAGU		1939-1959	ACUACACGGAGGUCAUGUUCUUA		1937-1959
AD-1659450	GAACAUGACCUCCGUGUAGUU		1940-1960	AACUACACGGAGGUCAUGUUCUU		1938-1960
AD-1659451	AACAUGACCUCCGUGUAGUGU		1941-1961	ACACTACACGGAGGUCAUGUUCU		1939-1961
AD-1659452	ACAUGACCUCCGUGUAGUGUU		1942-1962	AACACUACACGGAGGUCAUGUUC		1940-1962
AD-1659453	CAUGACCUCCGUGUAGUGUCU		1943-1963	AGACACTACACGGAGGUCAUGUU		1941-1963
AD-1659454	AUGACCUCCGUGUAGUGUCUU		1944-1964	AAGACACUACACGGAGGUCAUGU		1942-1964
AD-1659481	CUUAGUUUUUUCCACAGAUGU		1971-1991	ACAUCUGUGGAAAAAACUAAGGU		1969-1991
AD-1659482	UUAGUUUUUUCCACAGAUGCU		1972-1992	AGCATCTGUGGAAAAAACUAAGG		1970-1992
AD-1659483	UAGUUUUUUCCACAGAUGCUU		1973-1993	AAGCAUCUGUGGAAAAAACUAAG		1971-1993
AD-1659484	AGUUUUUUCCACAGAUGCUUU		1974-1994	AAAGCATCUGUGGAAAAAACUAA		1972-1994
AD-1659485	GUUUUUUCCACAGAUGCUUGU		1975-1995	ACAAGCAUCUGTGGAAAAAACUA		1973-1995
AD-1659487	UUUUUCCACAGAUGCUUGUGU		1977-1997	ACACAAGCAUCTGUGGAAAAAAC		1975-1997
AD-1659488	UUUUCCACAGAUGCUUGUGAU		1978-1998	ATCACAAGCAUCUGUGGAAAAAA		1976-1998
AD-1659489	UUUCCACAGAUGCUUGUGAUU		1979-1999	AAUCACAAGCATCUGUGGAAAAA		1977-1999
AD-1659490	UUCCACAGAUGCUUGUGAUUU		1980-2000	AAAUCACAAGCAUCUGUGGAAAA		1978-2000
AD-1659491	UCCACAGAUGCUUGUGAUUUU		1981-2001	AAAATCACAAGCAUCUGUGGAAA		1979-2001
AD-1659492	CCACAGAUGCUUGUGAUUUUU		1982-2002	AAAAAUCACAAGCAUCUGUGGAA		1980-2002

AD-1659493	CACAGAUGCUUGUGAUUUUUU		1983-2003	AAAAAATCACAAGCAUCUGUGGA		1981-2003
AD-1659537	ACCUGAAUUUCUGUUUGAAUU		2027-2047	AAUUCAAACAGAAAUUCAGGUGC		2025-2047
AD-1659538	CCUGAAUUUCUGUUUGAAUGU		2028-2048	ACAUTCAAACAGAAAUUCAGGUG		2026-2048
AD-1659559	GGAACCAUAGCUGGUUAUUUU		2049-2069	AAAATAACCAGCUAUGGUUCCGC		2047-2069
AD-1659560	GAACCAUAGCUGGUUAUUUCU		2050-2070	AGAAAUAACCAGCUAUGGUUCCG		2048-2070
AD-1659561	AACCAUAGCUGGUUAUUUCUU		2051-2071	AAGAAATAACCAGCUAUGGUUCC		2049-2071
AD-1659562	ACCAUAGCUGGUUAUUUCUCU		2052-2072	AGAGAAAUAACCAGCUAUGGUUC		2050-2072
AD-1659563	CCAUAGCUGGUUAUUUCUCCU		2053-2073	AGGAGAAAUAACCAGCUAUGGUU		2051-2073
AD-1659582	CCUUGUGUUAGUAAUAAACGU		2072-2092	ACGUTUAUUACTAACACAAGGGA		2070-2092
AD-1659583	CUUGUGUUAGUAAUAAACGUU		2073-2093	AACGTUTAUUACUAACACAAGGG		2071-2093
AD-1659584	UUGUGUUAGUAAUAAACGUCU		2074-2094	AGACGUTUAUUACUAACACAAGG		2072-2094
AD-1659585	UGUGUUAGUAAUAAACGUCUU		2075-2095	AAGACGTUUAUTACUAACACAAG		2073-2095
AD-1659586	GUGUUAGUAAUAAACGUCUUU		2076-2096	AAAGACGUUUATUACUAACACAA		2074-2096
AD-1659587	UGUUAGUAAUAAACGUCUUGU		2077-2097	ACAAGACGUUUAUUACUAACACA		2075-2097
AD-1659588	GUUAGUAAUAAACGUCUUGCU		2078-2098	AGCAAGACGUUTAUUACUAACAC		2076-2098
AD-1321384	UCUCCCACCUUUUCUUCUAAU		1609-1629	ATUAGAAGAAAAGGUGGGAGACU		1607-1629
AD-1321390	CCUCAACUGGAUGAAGAAACU		1135-1155	AGUUTCTUCAUCCAGUUGAGGGA		1133-1155

Таблица 5. Модифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепей агентов на основе дцРНК к ангиотензиногену (AGT)

Название дуплекса	Смысловая последовательность, от 5’ к 3’	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность, от 5’ к 3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишень	SEQ ID NO:
AD-1657992	asgsccugagGfGfCfcaccaucc uuL96		asdAsggdAudGguggdCcCfucagg cuscsa		UGAGCCUGAGGGCCACCAU CCUC	
AD-1657994	cscsugagggCfCfAfccauccuc uuL96		asdAsgadGgdAuggudGgCfccuca ggscsu		AGCCUGAGGGCCACCAUCC UCUG	
AD-1657998	asgsggccacCfAfUfccucugcc uuL96		asdAsggdCadGaggadTgGfuggccc uscsa		UGAGGGCCACCAUCCUCUG CCUC	
AD-1658030	gsusgaccggGfUfGfuacauaca cuL96		asdGsugdTadTguacdAcCfcgguca cscsu		AGGUGACCGGGUGUACAUA CACC	
AD-1658032	csusuccaccUfCfGfucauccac auL96		asdTsgudGgdAugacdGaGfguggaa gsgsg		CCCUUCCACCUCGUCAUCC ACAA	
AD-1658033	ususccaccuCfGfUfcauccaca auL96		asdTsugdTgdGaugadCgAfggugga asgsg		CCUUCCACCUCGUCAUCCA CAAU	
AD-1658034	uscscaccucGfUfCfauccacaa uuL96		asdAsuudGudGgaugdAcGfaggug gasasg		CUUCCACCUCGUCAUCCAC AAUG	
AD-1658035	cscsaccucgUfCfAfuccacaau guL96		asdCsaudTgdTggaudGaCfgaggug gsasa		UUCCACCUCGUCAUCCACA AUGA	
AD-1658036	csasccucguCfAfUfccacaaug auL96		asdTscadTudGuggadTgAfcgaggu gsgsa		UCCACCUCGUCAUCCACAA UGAG	
AD-1658037	ascscucgucAfUfCfcacaauga guL96		asdCsucdAudTguggdAuGfacgagg usgsg		CCACCUCGUCAUCCACAAU GAGA	
AD-1658038	cscsucgucaUfCfCfacaaugag auL96		asdTscudCadTugugdGaUfgacgag gsusg		CACCUCGUCAUCCACAAUG AGAG	
AD-1658039	csuscgucauCfCfAfcaaugaga guL96		asdCsucdTcdAuugudGgAfugacga gsgsu		ACCUCGUCAUCCACAAUGA GAGU	
AD-1658040	uscsgucaucCfAfCfaaugagag uuL96		asdAscudCudCauugdTgGfaugacg asgsg		CCUCGUCAUCCACAAUGAG AGUA	
AD-1658041	csgsucauccAfCfAfaugagagu auL96		asdTsacdTcdTcauudGuGfgaugac gsasg		CUCGUCAUCCACAAUGAGA GUAC	

AD-1658042	gsuscauccaCfAfAfugagaguacuL96		asdGsuadCudCucaudTgUfggaugacsgsa		UCGUCAUCCACAAUGAGAGUACC	
AD-1658043	uscsauccacAfAfUfgagaguaccuL96		asdGsgudAcdTcucadTuGfuggaugascsg		CGUCAUCCACAAUGAGAGUACCU	
AD-1658044	csasuccacaAfUfGfagaguaccuuL96		asdAsggdTadCucucdAuUfguggaugsasc		GUCAUCCACAAUGAGAGUACCUG	
AD-1658045	asusccacaaUfGfAfgaguaccuguL96		asdCsagdGudAcucudCaUfuguggausgsa		UCAUCCACAAUGAGAGUACCUGU	
AD-1658046	uscscacaauGfAfGfaguaccuguuL96		asdAscadGgdTacucdTcAfuugugg asusg		CAUCCACAAUGAGAGUACCUGUG	
AD-1658047	cscsacaaugAfGfAfguaccuguguL96		asdCsacdAgdGuacudCuCfauugug gsasu		AUCCACAAUGAGAGUACCUGUGA	
AD-1658048	csascaaugaGfAfGfuaccuguguL96		asdTscadCadGguacdTcUfcauugu gsgsa		UCCACAAUGAGAGUACCUGUGAG	
AD-1658049	ascsaaugagAfGfUfaccuguguL96		asdCsucdAcdAgguadCuCfucauug usgsg		CCACAAUGAGAGUACCUGUGAGC	
AD-1658050	csasaugagaGfUfAfccuguguL96		asdGscudCadCaggudAcUfcucauu gsusg		CACAAUGAGAGUACCUGUGAGCA	
AD-1658051	asasugagagUfAfCfcugugagcauL96		asdTsgcdTcdAcaggdTaCfucucau usgsu		ACAAUGAGAGUACCUGUGAGCAG	
AD-1658052	asusgagaguAfCfCfugugagcaguL96		asdCsugdCudCacagdGuAfcucuca ususg		CAAUGAGAGUACCUGUGAGCAGC	
AD-1658053	usgsagaguaCfCfUfgugagcagcuL96		asdGscudGcdTcacadGgUfacucuc asusu		AAUGAGAGUACCUGUGAGCAGCU	
AD-1658054	gsasgaguacCfUfGfugagcagcuuL96		asdAsgcdTgdCucacdAgGfuacucu csasu		AUGAGAGUACCUGUGAGCAGCUG	
AD-1658055	asgsaguaccUfGfUfgagcagcuguL96		asdCsagdCudGcucadCaGfguacuc uscsa		UGAGAGUACCUGUGAGCAGCUGG	
AD-1658056	gsasguaccuGfUfGfagcagcuggguL96		asdCscadGcdTgcucdAcAfgguacu csusc		GAGAGUACCUGUGAGCAGCUGGC	
AD-1658057	asgsuaccugUfGfAfgcagcuggcuL96		asdGsccdAgdCugcudCaCfagguac uscsu		AGAGUACCUGUGAGCAGCUGGCA	
AD-1658058	gsusaccuguGfAfGfcagcuggcauL96		asdTsgcdCadGcugcdTcAfcaggua csusc		GAGUACCUGUGAGCAGCUGGCAA	

AD-1658059	usasccugugAfGfCfagcuggcaauL96		asdTsugdCcdAgcugdCuCfacagguascsu		AGUACCUGUGAGCAGCUGGCAAA	
AD-1658184	asasuggucgGfGfAfugcuggccauL96		asdTsggdCcdAgcaudCcCfgaccauusgsc		GCAAUGGUCGGGAUGCUGGCCAA	
AD-1658185	asusggucggGfAfUfgcuggccaauL96		asdTsugdGcdCagcadTcCfcgaccaususg		CAAUGGUCGGGAUGCUGGCCAAC	
AD-1658186	usgsgucgggAfUfGfcuggccaacuL96		asdGsuudGgdCcagcdAuCfccgaccasusu		AAUGGUCGGGAUGCUGGCCAACU	
AD-1658187	gsgsucgggaUfGfCfuggccaacuuL96		asdAsgudTgdGccagdCaUfcccgaccsasu		AUGGUCGGGAUGCUGGCCAACUU	
AD-1658188	gsuscgggauGfCfUfggccaacuuuL96		asdAsagdTudGgccadGcAfucccgacscsa		UGGUCGGGAUGCUGGCCAACUUC	
AD-1658189	uscsgggaugCfUfGfgccaacuucuL96		asdGsaadGudTggccdAgCfaucccgascsc		GGUCGGGAUGCUGGCCAACUUCU	
AD-1658190	csgsggaugcUfGfGfccaacuucuuL96		asdAsgadAgdTuggcdCaGfcaucccgsasc		GUCGGGAUGCUGGCCAACUUCUU	
AD-1658191	gsgsgaugcuGfGfCfcaacuucuuuL96		asdAsagdAadGuuggdCcAfgcaucccsgsa		UCGGGAUGCUGGCCAACUUCUUG	
AD-1658192	gsgsaugcugGfCfCfaacuucuuguL96		asdCsaadGadAguugdGcCfagcaucscscsg		CGGGAUGCUGGCCAACUUCUUGG	
AD-1658193	gsasugcuggCfCfAfacuucuugguL96		asdCscadAgdAaguudGgCfcagcauscscsc		GGGAUGCUGGCCAACUUCUUGGG	
AD-1658196	gscsuggccaAfCfUfucuugggcuuL96		asdAsgcdCcdAagaadGuUfggccagcsasu		AUGCUGGCCAACUUCUUGGGCUU	
AD-1658197	csusggccaaCfUfUfcuugggcuuuL96		asdAsagdCcdCaagadAgUfuggccagscsa		UGCUGGCCAACUUCUUGGGCUUC	
AD-1658200	gscscaacuuCfUfUfgggcuuccguL96		asdCsggdAadGcccadAgAfaguuggcscsa		UGGCCAACUUCUUGGGCUUCCGU	
AD-1658201	cscsaacuucUfUfGfggcuuccguuL96		asdAscgdGadAgcccdAaGfaaguuggscsc		GGCCAACUUCUUGGGCUUCCGUA	
AD-1658202	csasacuucuUfGfGfgcuuccguauL96		asdTsacdGgdAagccdCaAfgaaguugsgsc		GCCAACUUCUUGGGCUUCCGUAU	
AD-1658203	asascuucuuGfGfGfcuuccguauuL96		asdAsuadCgdGaagcdCcAfagaagusgsg		CCAACUUCUUGGGCUUCCGUAUA	

AD-1658204	ascsuucuugGfGfCfuuccguauauL96		asdTsaudAcdGgaagdCcCfaagaagususg		CAACUUCUUGGGCUUCCGUAUAU	
AD-1658205	csusucuuggGfCfUfuccguauauuL96		asdAsuadTadCggaadGcCfcaagaagsusu		AACUUCUUGGGCUUCCGUAUAUA	
AD-1658206	ususcuugggCfUfUfccguauauauL96		asdTsaudAudAcggadAgCfccaagaasgsu		ACUUCUUGGGCUUCCGUAUAUAU	
AD-1658207	uscsuugggcUfUfCfcguauauauuL96		asdAsuadTadTacggdAaGfcccaagasasg		CUUCUUGGGCUUCCGUAUAUAUG	
AD-1658208	csusugggcuUfCfCfguauauauguL96		asdCsaudAudAuacgdGaAfgcccaagsasa		UUCUUGGGCUUCCGUAUAUAUGG	
AD-1658209	ususgggcuuCfCfGfuauauaugguL96		asdCscadTadTauacdGgAfagcccaasgsa		UCUUGGGCUUCCGUAUAUAUGGC	
AD-1658210	usgsggcuucCfGfUfauauauggcuL96		asdGsccdAudAuauadCgGfaagcccasasg		CUUGGGCUUCCGUAUAUAUGGCA	
AD-1658211	gsgsgcuuccGfUfAfuauauggcauL96		asdTsgcdCadTauaudAcGfgaagcccsasa		UUGGGCUUCCGUAUAUAUGGCAU	
AD-1658212	gsgscuuccgUfAfUfauauggcauuL96		asdAsugdCcdAuauadTaCfggaagccscsa		UGGGCUUCCGUAUAUAUGGCAUG	
AD-1658213	gscsuuccguAfUfAfuauggcauguL96		asdCsaudGcdCauaudAuAfcggaagcscsc		GGGCUUCCGUAUAUAUGGCAUGC	
AD-1658220	usasuauaugGfCfAfugcacaguguL96		asdCsacdTgdTgcaudGcCfauauauascsg		CGUAUAUAUGGCAUGCACAGUGA	
AD-1658221	asusauauggCfAfUfgcacagugauL96		asdTscadCudGugcadTgCfcauauausasc		GUAUAUAUGGCAUGCACAGUGAG	
AD-1658222	usasuauggcAfUfGfcacagugaguL96		asdCsucdAcdTgugcdAuGfccauauasusa		UAUAUAUGGCAUGCACAGUGAGC	
AD-1658223	asusauggcaUfGfCfacagugagcuL96		asdGscudCadCugugdCaUfgccauausasu		AUAUAUGGCAUGCACAGUGAGCU	
AD-1658224	usasuggcauGfCfAfcagugagcuuL96		asdAsgcdTcdAcugudGcAfugccauasusa		UAUAUGGCAUGCACAGUGAGCUA	
AD-1658225	asusggcaugCfAfCfagugagcuauL96		asdTsagdCudCacugdTgCfaugccausasu		AUAUGGCAUGCACAGUGAGCUAU	
AD-1658226	usgsgcaugcAfCfAfgugagcuauuL96		asdAsuadGcdTcacudGuGfcaugccasusa		UAUGGCAUGCACAGUGAGCUAUG	

AD-1658227	gsgscaugcaCfAfGfugagcuauguL96		asdCsaudAgdCucacdTgUfgcaugccsasu		AUGGCAUGCACAGUGAGCUAUGG	
AD-1658228	gscsaugcacAfGfUfgagcuaugguL96		asdCscadTadGcucadCuGfugcaugcscsa		UGGCAUGCACAGUGAGCUAUGGG	
AD-1658242	usgsgcacccUfGfGfccucucucuuL96		asdAsgadGadGaggcdCaGfggugccasasa		UUUGGCACCCUGGCCUCUCUCUA	
AD-1658243	gsgscacccuGfGfCfcucucucuauL96		asdTsagdAgdAgaggdCcAfgggugccsasa		UUGGCACCCUGGCCUCUCUCUAU	
AD-1658288	gsascaggcuAfCfAfggcaauccuuL96		asdAsggdAudTgccudGuAfgccugucsasg		CUGACAGGCUACAGGCAAUCCUG	
AD-1658289	ascsaggcuaCfAfGfgcaauccuguL96		asdCsagdGadTugccdTgUfagccguscsa		UGACAGGCUACAGGCAAUCCUGG	
AD-1658313	ususccuuggAfAfGfgacaagaacuL96		asdGsuudCudTguccdTuCfcaaggaascsa		UGUUCCUUGGAAGGACAAGAACU	
AD-1658315	cscsuuggaaGfGfAfcaagaacuguL96		asdCsagdTudCuugudCcUfuccaaggsasa		UUCCUUGGAAGGACAAGAACUGC	
AD-1658316	csusuggaagGfAfCfaagaacugcuL96		asdGscadGudTcuugdTcCfuuccaagsgsa		UCCUUGGAAGGACAAGAACUGCA	
AD-1658448	csasccugaaGfCfAfgccguuuguuL96		asdAscadAadCggcudGcUfucaggugscsa		UGCACCUGAAGCAGCCGUUUGUG	
AD-1658451	csusgaagcaGfCfCfguuugugcauL96		asdTsgcdAcdAaacgdGcUfgcuucagsgsu		ACCUGAAGCAGCCGUUUGUGCAG	
AD-1658463	ususugugcaGfGfGfccuggcucuuL96		asdAsgadGcdCaggcdCcUfgcacaaascsg		CGUUUGUGCAGGGCCUGGCUCUC	
AD-1658464	ususgugcagGfGfCfcuggcucucuL96		asdGsagdAgdCcaggdCcCfugcacaasasc		GUUUGUGCAGGGCCUGGCUCUCU	
AD-1658465	usgsugcaggGfCfCfuggcucucuuL96		asdAsgadGadGccagdGcCfcugcacasasa		UUUGUGCAGGGCCUGGCUCUCUA	
AD-1658466	gsusgcagggCfCfUfggcucucuauL96		asdTsagdAgdAgccadGgCfccugcacsasa		UUGUGCAGGGCCUGGCUCUCUAU	
AD-1658467	usgscagggcCfUfGfgcucucuauuL96		asdAsuadGadGagccdAgGfcccugcascsa		UGUGCAGGGCCUGGCUCUCUAUA	
AD-1658484	ascsgcucucUfGfGfacuucacaguL96		asdCsugdTgdAagucdCaGfagagcgusgsg		CCACGCUCUCUGGACUUCACAGA	

AD-1658485	csgscucucuGfGfAfcuucacagauL96		asdTscudGudGaagudCcAfgagagcgsusg		CACGCUCUCUGGACUUCACAGAA	
AD-1658519	csusgagaagAfUfUfgacagguucuL96		asdGsaadCcdTgucadAuCfuucucagscsa		UGCUGAGAAGAUUGACAGGUUCA	
AD-1658520	usgsagaagaUfUfGfacagguucauL96		asdTsgadAcdCugucdAaUfcuucucasgsc		GCUGAGAAGAUUGACAGGUUCAU	
AD-1658521	gsasgaagauUfGfAfcagguucauuL96		asdAsugdAadCcugudCaAfucuucucsasg		CUGAGAAGAUUGACAGGUUCAUG	
AD-1658522	asgsaagauuGfAfCfagguucauguL96		asdCsaudGadAccugdTcAfaucuucuscsa		UGAGAAGAUUGACAGGUUCAUGC	
AD-1658523	gsasagauugAfCfAfgguucaugcuL96		asdGscadTgdAaccudGuCfaaucuucsusc		GAGAAGAUUGACAGGUUCAUGCA	
AD-1658524	asasgauugaCfAfGfguucauguscsu		asdTsgcdAudGaaccdTgUfcaaucuscsu		AGAAGAUUGACAGGUUCAUGCAG	
AD-1658525	asgsauugacAfGfGfuucaugcaguL96		asdCsugdCadTgaacdCuGfucaaucususc		GAAGAUUGACAGGUUCAUGCAGG	
AD-1658526	gsasuugacaGfGfUfucaugcaggguL96		asdCscudGcdAugaadCcUfgucaaucsusu		AAGAUUGACAGGUUCAUGCAGGC	
AD-1658527	asusugacagGfUfUfcaugcaggcuL96		asdGsccdTgdCaugadAcCfugucaauscsu		AGAUUGACAGGUUCAUGCAGGCU	
AD-1658528	ususgacaggUfUfCfaugcaggcuuL96		asdAsgcdCudGcaugdAaCfcugucaasusc		GAUUGACAGGUUCAUGCAGGCUG	
AD-1658529	usgsacagguUfCfAfugcaggcuguL96		asdCsagdCcdTgcaudGaAfccugucasasu		AUUGACAGGUUCAUGCAGGCUGU	
AD-1658530	gsascagguuCfAfUfgcaggcuguuL96		asdAscadGcdCugcadTgAfaccugucsasa		UUGACAGGUUCAUGCAGGCUGUG	
AD-1658531	ascsagguucAfUfGfcaggcuguguL96		asdCsacdAgdCcugcdAuGfaaccuguscsa		UGACAGGUUCAUGCAGGCUGUGA	
AD-1658535	gsusucaugcAfGfGfcugugacaguL96		asdCsugdTcdAcagcdCuGfcaugaacscsu		AGGUUCAUGCAGGCUGUGACAGG	
AD-1658539	asusgcaggcUfGfUfgacaggauguL96		asdCsaudCcdTgucadCaGfccugcausgsa		UCAUGCAGGCUGUGACAGGAUGG	
AD-1658541	gscsaggcugUfGfAfcaggauggauL96		asdTsccdAudCcugudCaCfagccugcsasu		AUGCAGGCUGUGACAGGAUGGAA	

AD-1658542	csasggcuguGfAfCfaggauggaauL96		asdTsucdCadTccugdTcAfcagccugscsa		UGCAGGCUGUGACAGGAUGGAAG	
AD-1658605	gscsuuucaaCfAfCfcuacguccauL96		asdTsggdAcdGuaggdTgUfugaaagcscsa		UGGCUUUCAACACCUACGUCCAC	
AD-1658650	gsasguucugGfGfUfggacaacaguL96		asdCsugdTudGuccadCcCfagaacucscsu		AGGAGUUCUGGGUGGACAACAGC	
AD-1658661	gsgsacaacaGfCfAfccucaguguuL96		asdAscadCudGaggudGcUfguuguccsasc		GUGGACAACAGCACCUCAGUGUC	
AD-1658662	gsascaacagCfAfCfcucagugucuL96		asdGsacdAcdTgaggdTgCfuguugucscsa		UGGACAACAGCACCUCAGUGUCU	
AD-1658663	ascsaacagcAfCfCfucaguguccuuL96		asdAsgadCadCugagdGuGfcuguuguscsc		GGACAACAGCACCUCAGUGUCUG	
AD-1658664	csasacagcaCfCfUfcagugucuguL96		asdCsagdAcdAcugadGgUfgcugugsusc		GACAACAGCACCUCAGUGUCUGU	
AD-1658665	asascagcacCfUfCfagugucguuuL96		asdAscadGadCacugdAgGfugcugusgsu		ACAACAGCACCUCAGUGUCUGUU	
AD-1658801	asusgccucuGfAfCfcuggacaaguL96		asdCsuudGudCcaggdTcAfgaggcausasg		CUAUGCCUCUGACCUGGACAAGG	
AD-1658802	usgsccucugAfCfCfuggacaaguL96		asdCscudTgdTccagdGuCfagaggcasusa		UAUGCCUCUGACCUGGACAAGGU	
AD-1658818	asasgguggaGfGfGfucucacuuuuL96		asdAsaadGudGagacdCcUfccaccusgsu		ACAAGGUGGAGGGUCUCACUUUC	
AD-1658819	asgsguggagGfGfUfcucacuuucuL96		asdGsaadAgdTgagadCcCfuccaccususg		CAAGGUGGAGGGUCUCACUUUCC	
AD-1658820	gsgsuggaggGfUfCfucacuuuccuL96		asdGsgadAadGugagdAcCfcuccaccsusu		AAGGUGGAGGGUCUCACUUUCCA	
AD-1658821	gsusggagggUfCfUfcacuuuccauL96		asdTsggdAadAgugadGaCfccuccacscsu		AGGUGGAGGGUCUCACUUUCCAG	
AD-1658824	gsasgggucuCfAfCfuuuccagcauL96		asdTsgcdTgdGaaagdTgAfgacccucscsa		UGGAGGGUCUCACUUUCCAGCAA	
AD-1658825	asgsggucucAfCfUfuuccagcaauL96		asdTsugdCudGgaaadGuGfagacccuscsc		GGAGGGUCUCACUUUCCAGCAAA	
AD-1658826	gsgsgucucaCfUfUfuccagcaaauL96		asdTsuudGcdTggaadAgUfgagacccsusc		GAGGGUCUCACUUUCCAGCAAAA	

AD-1658827	gsgsucucacUfUfUfccagcaaaauL96		asdTsuudTgdCuggadAaGfugagaccscsu		AGGGUCUCACUUUCCAGCAAAAC	
AD-1658828	gsuscucacuUfUfUfCfcagcaaaacuL96		asdGsuudTudGcuggdAaAfgugagacscsc		GGGUCUCACUUUCCAGCAAAACU	
AD-1658829	uscsucacuuUfCfCfagcaaaacuuL96		asdAsgudTudTgcugdGaAfagugagascsc		GGUCUCACUUUCCAGCAAAACUC	
AD-1658830	csuscacuuuCfCfAfgcaaaacucuL96		asdGsagdTudTugcudGgAfaagugagsasc		GUCUCACUUUCCAGCAAAACUCC	
AD-1658831	uscsacuuucCfAfGfcaaaacuccuL96		asdGsgadGudTuugcdTgGfaaagugasgsa		UCUCACUUUCCAGCAAAACUCCC	
AD-1658832	csascuuuccAfGfCfaaaacuccccuL96		asdGsggdAgdTuuugdCuGfgaaagugsasg		CUCACUUUCCAGCAAAACUCCCU	
AD-1658833	ascsuuuccaGfCfAfaaacucccuuL96		asdAsggdGadGuuuudGcUfggaaagusgsa		UCACUUUCCAGCAAAACUCCCUC	
AD-1658834	csusuuccagCfAfAfaacucccucuL96		asdGsagdGgdAguuudTgCfuggaaagsusg		CACUUUCCAGCAAAACUCCCUCA	
AD-1658835	ususuccagcAfAfAfacucccucauL96		asdTsgadGgdGaguudTuGfcuggaaasgsu		ACUUUCCAGCAAAACUCCCUCAA	
AD-1658836	ususccagcaAfAfAfcucccucaauL96		asdTsugdAgdGgagudTuUfgcuggaasasg		CUUUCCAGCAAAACUCCCUCAAC	
AD-1658837	uscscagcaaAfAfCfucccucaacuL96		asdGsuudGadGggagdTuUfugcuggasasa		UUUCCAGCAAAACUCCCUCAACU	
AD-1658838	cscsagcaaaAfCfUfcccucaacuuL96		asdAsgudTgdAgggadGuUfuugcuggsasa		UUCCAGCAAAACUCCCUCAACUG	
AD-1658839	csasgcaaaaCfUfCfccucaacuguL96		asdCsagdTudGagggdAgUfuuugcugsgsa		UCCAGCAAAACUCCCUCAACUGG	
AD-1658840	asgscaaaacUfCfCfcucaacuguL96		asdCscadGudTgaggdGaGfuuuugcusgsg		CCAGCAAAACUCCCUCAACUGGA	
AD-1658841	gscsaaaacuCfCfCfucaacuggauL96		asdTsccdAgdTugagdGgAfguuuugcsusg		CAGCAAAACUCCCUCAACUGGAU	
AD-1658842	csasaaacucCfCfUfcaacuggauuL96		asdAsucdCadGuugadGgGfaguuugscsu		AGCAAAACUCCCUCAACUGGAUG	
AD-1658843	asasaacuccCfUfCfaacuggauguL96		asdCsaudCcdAguugdAgGfgaguuusgsc		GCAAAACUCCCUCAACUGGAUGA	

AD-1658844	asasacucccUfCfAfacuggaugauL96		asdTscadTcdCaguudGaGfggaguususg		CAAAACUCCCUCAACUGGAUGAA	
AD-1658845	asascucccuCfAfAfcuggaugaauL96		asdTsucdAudCcagudTgAfgggaguususu		AAAACUCCCUCAACUGGAUGAAG	
AD-1658846	ascsucccucAfAfCfuggaugaaguL96		asdCsuudCadTccagdTuGfagggagususu		AAACUCCCUCAACUGGAUGAAGA	
AD-1658847	csuscccucaAfCfUfggaugaagauL96		asdTscudTcdAuccadGuUfgagggagsusu		AACUCCCUCAACUGGAUGAAGAA	
AD-1658848	uscsccucaaCfUfGfgaugaagauL96		asdTsucdTudCauccdAgUfugagggasgsu		ACUCCCUCAACUGGAUGAAGAAA	
AD-1658849	cscscucaacUfGfGfaugaagauL96		asdTsuudCudTcaucdCaGfuugaggsasg		CUCCCUCAACUGGAUGAAGAAAC	
AD-1658850	csuscaacugGfAfUfgaagaaacuuL96		asdAsgudTudCuucadTcCfaguugagsgsg		CCCUCAACUGGAUGAAGAAACUA	
AD-1658874	asasggaucuUfAfUfgaccugcaguL96		asdCsugdCadGgucadTaAfgauccuusgsc		GCAAGGAUCUUAUGACCUGCAGG	
AD-1658875	asgsgaucuuAfUfGfaccugcagguL96		asdCscudGcdAggucdAuAfagauccususg		CAAGGAUCUUAUGACCUGCAGGA	
AD-1658880	csusuaugacCfUfGfcaggaccuguL96		asdCsagdGudCcugcdAgGfucauaagsasu		AUCUUAUGACCUGCAGGACCUGC	
AD-1658929	csgsagcugaAfCfCfugcaaaaauuL96		asdAsuudTudTgcagdGuUfcagcucgsgsu		ACCGAGCUGAACCUGCAAAAAUU	
AD-1658930	gsasgcugaaCfCfUfgcaaaaauuuL96		asdAsaudTudTugcadGgUfucagcucsgsg		CCGAGCUGAACCUGCAAAAAUUG	
AD-1658931	asgscugaacCfUfGfcaaaaauuguL96		asdCsaadTudTuugcdAgGfuucagcuscsg		CGAGCUGAACCUGCAAAAAUUGA	
AD-1658932	gscsugaaccUfGfCfaaaaauugauL96		asdTscadAudTuuugdCaGfguucagcsusc		GAGCUGAACCUGCAAAAAUUGAG	
AD-1658933	csusgaaccuGfCfAfaaaauugaguL96		asdCsucdAadTuuuudGcAfgguucagscsu		AGCUGAACCUGCAAAAAUUGAGC	
AD-1658934	usgsaaccugCfAfAfaaauugagcuL96		asdGscudCadAuuuudTgCfagguucasgsc		GCUGAACCUGCAAAAAUUGAGCA	
AD-1658935	gsasaccugcAfAfAfaauugagcauL96		asdTsgcdTcdAauuudTuGfcagguucsasg		CUGAACCUGCAAAAAUUGAGCAA	

AD-1658940	usgscaaaaaUfUfGfagcaaugacuL96		asdGsucdAudTgcucdAaUfuuuugcasgsg		CCUGCAAAAAUUGAGCAAUGACC	
AD-1658954	gsasggugcuGfAfAfcagcauuuuuL96		asdAsaadAudGcugudTcAfgcaccucscsc		GGGAGGUGCUGAACAGCAUUUUU	
AD-1658955	asgsgugcugAfAfCfagcauuuuuuL96		asdAsaadAadTgcugdTuCfagcaccuscsc		GGAGGUGCUGAACAGCAUUUUUU	
AD-1658956	gsgsugcugaAfCfAfgcauuuuuuuL96		asdAsaadAadAugcudGuUfcagcaccsusc		GAGGUGCUGAACAGCAUUUUUUU	
AD-1658957	gsusgcugaaCfAfGfcauuuuuuuuL96		asdAsaadAadAaugcdTgUfucagcacscsu		AGGUGCUGAACAGCAUUUUUUUU	
AD-1658958	usgscugaacAfGfCfauuuuuuuuuL96		asdAsaadAadAaaugdCuGfuucagcascsc		GGUGCUGAACAGCAUUUUUUUUUG	
AD-1658959	gscsugaacaGfCfAfuuuuuuuuguL96		asdCsaadAadAaaaudGcUfguucagcsasc		GUGCUGAACAGCAUUUUUUUUGA	
AD-1658960	csusgaacagCfAfUfuuuuuuugauL96		asdTscadAadAaaaadTgCfuguucagscsa		UGCUGAACAGCAUUUUUUUUGAG	
AD-1658992	usgsagagagAfGfCfccacagaguuL96		asdAscudCudGugggdCuCfucucucasusc		GAUGAGAGAGAGCCCACAGAGUC	
AD-1658994	asgsagagagCfCfCfacagagucuuL96		asdAsgadCudCugugdGgCfucucucuscsa		UGAGAGAGAGCCCACAGAGUCUA	
AD-1658995	gsasgagagcCfCfAfcagagucuauL96		asdTsagdAcdTcugudGgGfcucucucsusc		GAGAGAGAGCCCACAGAGUCUAC	
AD-1659055	gsasaccgccCfAfUfuccuguuuguL96		asdCsaadAcdAggaadTgGfgcgguucsasg		CUGAACCGCCCAUUCCUGUUUGC	
AD-1659056	asasccgcccAfUfUfccuguuugcuL96		asdGscadAadCaggadAuGfggcgguuscsa		UGAACCGCCCAUUCCUGUUUGCU	
AD-1659057	ascscgcccaUfUfCfcuguuugcuuL96		asdAsgcdAadAcaggdAaUfgggcggususc		GAACCGCCCAUUCCUGUUUGCUG	
AD-1659058	cscsgcccauUfCfCfuguuugcuguL96		asdCsagdCadAacagdGaAfugggcggsusu		AACCGCCCAUUCCUGUUUGCUGU	
AD-1659059	csgscccauuCfCfUfguuugcuguuL96		asdAscadGcdAaacadGgAfaugggcgsgsu		ACCGCCCAUUCCUGUUUGCUGUG	
AD-1659060	gscsccauucCfUfGfuuugcuguguL96		asdCsacdAgdCaaacdAgGfaaugggcsgsg		CCGCCCAUUCCUGUUUGCUGUGU	

AD-1659061	cscscauuccUfGfUfuugcugu guuL96		asdAscadCadGcaaadCaGfgaaugg gscsg		CGCCCAUUCCUGUUUGCUG UGUA	
AD-1659062	cscsauuccuGfUfUfugcugug uauL96		asdTsacdAcdAgcaadAcAfggaaug gsgsc		GCCCAUUCCUGUUUGCUGU GUAU	
AD-1659063	csasuuccugUfUfUfgcugugu auuL96		asdAsuadCadCagcadAaCfaggaau gsgsg		CCCAUUCCUGUUUGCUGUG UAUG	
AD-1659064	asusuccuguUfUfGfcugugua uguL96		asdCsaudAcdAcagcdAaAfcaggaa usgsg		CCAUUCCUGUUUGCUGUGU AUGA	
AD-1659065	ususccuguuUfGfCfuguguau gauL96		asdTscadTadCacagdCaAfacaggaa susg		CAUUCCUGUUUGCUGUGUA UGAU	
AD-1659066	uscscuguuuGfCfUfguguaug auuL96		asdAsucdAudAcacadGcAfaacagg asasu		AUUCCUGUUUGCUGUGUAU GAUC	
AD-1659067	cscsuguuugCfUfGfuguauga ucuL96		asdGsaudCadTacacdAgCfaaacag gsasa		UUCCUGUUUGCUGUGUAUG AUCA	
AD-1659068	csusguuugcUfGfUfguaugau cauL96		asdTsgadTcdAuacadCaGfcaaacag sgsa		UCCUGUUUGCUGUGUAUGA UCAA	
AD-1659069	usgsuuugcuGfUfGfuaugauc aauL96		asdTsugdAudCauacdAcAfgcaaac asgsg		CCUGUUUGCUGUGUAUGAU CAAA	
AD-1659070	gsusuugcugUfGfUfaugauca aauL96		asdTsuudGadTcauadCaCfagcaaac sasg		CUGUUUGCUGUGUAUGAUC AAAG	
AD-1659071	ususugcuguGfUfAfugaucaa aguL96		asdCsuudTgdAucaudAcAfcagcaa ascsa		UGUUUGCUGUGUAUGAUC AAAGC	
AD-1659161	csasgucuccCfAfCfcuuuucuu cuL96		asdGsaadGadAaaggdTgGfgagacu gsgsg		CCCAGUCUCCCACCUUUUC UUCU	
AD-1659162	gsuscucccaCfCfUfuuucuucu auL96		asdTsagdAadGaaaadGgUfgggaga csusg		CAGUCUCCCACCUUUUCUU CUAA	
AD-1659163	csuscccaccUfUfUfucuucuaa uuL96		asdAsuudAgdAagaadAaGfguggg agsasc		GUCUCCCACCUUUUCUUCU AAUG	
AD-1659164	uscsccaccuUfUfUfcuucuaau guL96		asdCsaudTadGaagadAaAfgguggg asgsa		UCUCCCACCUUUUCUUCUA AUGA	
AD-1659165	cscscaccuuUfUfCfuucuaaug auL96		asdTscadTudAgaagdAaAfaggugg gsasg		CUCCCACCUUUUCUUCUAA UGAG	
AD-1659166	cscsaccuuuUfCfUfucuaauga guL96		asdCsucdAudTagaadGaAfaaggug gsgsa		UCCCACCUUUUCUUCUAAU GAGU	

AD-1659167	csasccuuuuCfUfUfcuaaugaguuL96		asdAscudCadTuagadAgAfaaaggugsgsg		CCCACCUUUUCUUCUAAUGAGUC	
AD-1659168	ascscuuuucUfUfCfuaaugagucuL96		asdGsacdTcdAuuagdAaGfaaaaggusgsg		CCACCUUUUCUUCUAAUGAGUCG	
AD-1659208	cscsguuucuCfCfUfuggucuaaguL96		asdCsuudAgdAccaadGgAfgaaacggscsu		AGCCGUUUCUCCUUGGUCUAAGU	
AD-1659209	csgsuuucucCfUfUfggucuaaguuL96		asdAscudTadGaccadAgGfagaaacgsgsc		GCCGUUUCUCCUUGGUCUAAGUG	
AD-1659210	gsusuucuccUfUfGfgucuaaguguL96		asdCsacdTudAgaccdAaGfgagaaacsgsg		CCGUUUCUCCUUGGUCUAAGUGU	
AD-1659282	gsusuugcugGfGfUfuuauuuuaguL96		asdCsuadAadAuaaadCcCfagcaaacsusg		CAGUUUGCUGGGUUUAUUUUAGA	
AD-1659283	ususugcuggGfUfUfuauuuuagauL96		asdTscudAadAauaadAcCfcagcaaascsu		AGUUUGCUGGGUUUAUUUUAGAG	
AD-1659284	ususgcugggUfUfUfauuuuagaguL96		asdCsucdTadAaauadAaCfccagcaasasc		GUUUGCUGGGUUUAUUUUAGAGA	
AD-1659285	usgscuggguUfUfAfuuuuagagauL96		asdTscudCudAaaaudAaAfcccagcasasa		UUUGCUGGGUUUAUUUUAGAGAA	
AD-1659286	gscsuggguuUfAfUfuuuagagaauL96		asdTsucdTcdTaaaadTaAfacccagcsasa		UUGCUGGGUUUAUUUUAGAGAAU	
AD-1659287	csusggguuuAfUfUfuuagagauuuL96		asdAsuudCudCuaaadAuAfaacccagscsa		UGCUGGGUUUAUUUUAGAGAAUG	
AD-1659288	usgsgguuuaUfUfUfuagagaauguL96		asdCsaudTcdTcuaadAaUfaaacccasgsc		GCUGGGUUUAUUUUAGAGAAUGG	
AD-1659289	gsgsguuuauUfUfUfagagaaugguL96		asdCscadTudCucuadAaAfuaaacccsasg		CUGGGUUUAUUUUAGAGAAUGGG	
AD-1659290	gsasggcaagAfAfCfcaguguuuauL96		asdTsaadAcdAcuggdTuCfuugccucscsc		GGGAGGCAAGAACCAGUGUUUAG	
AD-1659291	asgsgcaagaAfCfCfaguguuuaguL96		asdCsuadAadCacugdGuUfcuugccuscsc		GGAGGCAAGAACCAGUGUUUAGC	
AD-1659292	gsgscaagaaCfCfAfguguuuagcuL96		asdGscudAadAcacudGgUfucuugccsusc		GAGGCAAGAACCAGUGUUUAGCG	
AD-1659293	gscsaagaacCfAfGfuguuuagcguL96		asdCsgcdTadAacacdTgGfuucuugcscsu		AGGCAAGAACCAGUGUUUAGCGC	

AD-1659294	csasagaaccAfGfUfguuuagcgcuL96		asdGscgdCudAaacadCuGfguucuugscsc		GGCAAGAACCAGUGUUUAGCGCG	
AD-1659295	asasgaaccaGfUfGfuuuagcgcguL96		asdCsgcdGcdTaaacdAcUfgguucuusgsc		GCAAGAACCAGUGUUUAGCGCGG	
AD-1659296	asgsaaccagUfGfUfuuagcgcgguL96		asdCscgdCgdCuaaadCaCfugguucususg		CAAGAACCAGUGUUUAGCGCGGG	
AD-1659297	gsasaccaguGfUfUfuagcgcggguL96		asdCsccdGcdGcuaadAcAfcugguucsusu		AAGAACCAGUGUUUAGCGCGGGA	
AD-1659298	asasccagugUfUfUfagcgcgggauL96		asdTsccdCgdCgcuadAaCfacugguuscsu		AGAACCAGUGUUUAGCGCGGGAC	
AD-1659321	csusguuccaAfAfAfagaauuccauL96		asdTsggdAadTucuudTuUfggaacagsusa		UACUGUUCCAAAAAGAAUUCCAA	
AD-1659322	usgsuuccaaAfAfAfgaauuccaauL96		asdTsugdGadAuucudTuUfuggaacasgsu		ACUGUUCCAAAAAGAAUUCCAAC	
AD-1659323	gsusuccaaaAfAfGfaauuccaacuL96		asdGsuudGgdAauucdTuUfuuggaacsasg		CUGUUCCAAAAAGAAUUCCAACC	
AD-1659325	uscscaaaaaGfAfAfuuccaaccguL96		asdCsggdTudGgaaudTcUfuuuuggasasc		GUUCCAAAAAGAAUUCCAACCGA	
AD-1659326	cscsaaaaagAfAfUfuccaaccgauL96		asdTscgdGudTggaadTuCfuuuuuggsasa		UUCCAAAAAGAAUUCCAACCGAC	
AD-1659327	csasaaaagaAfUfUfccaaccgacuL96		asdGsucdGgdTuggadAuUfcuuuuugsgsa		UCCAAAAAGAAUUCCAACCGACC	
AD-1659328	asasaaagaaUfUfCfcaaccgaccuL96		asdGsgudCgdGuuggdAaUfucuuuuusgsg		CCAAAAAGAAUUCCAACCGACCA	
AD-1659329	asasaagaauUfCfCfaaccgaccauL96		asdTsggdTcdGguugdGaAfuucuuuususg		CAAAAAGAAUUCCAACCGACCAG	
AD-1659330	asasagaauuCfCfAfaccgaccaguL96		asdCsugdGudCgguudGgAfauucuuususu		AAAAAGAAUUCCAACCGACCAGC	
AD-1659331	asasgaauucCfAfAfccgaccagcuL96		asdGscudGgdTcggudTgGfaauucuususu		AAAAGAAUUCCAACCGACCAGCU	
AD-1659332	asgsaauuccAfAfCfcgaccagccuuL96		asdAsgcdTgdGucggdTuGfgaauucususu		AAAGAAUUCCAACCGACCAGCUU	
AD-1659333	gsasauuccaAfCfCfgaccagcuuuL96		asdAsagdCudGgucgdGuUfggaaucsusu		AAGAAUUCCAACCGACCAGCUUG	

AD-1659334	asasuuccaaCfCfGfaccagcuuguL96		asdCsaadGcdTggucdGgUfuggaauuscsu		AGAAUUCCAACCGACCAGCUUGU	
AD-1659335	asusuccaacCfGfAfccagcuuguuuL96		asdAscadAgdCuggudCgGfuuggaaususc		GAAUUCCAACCGACCAGCUUGUU	
AD-1659336	ususccaaccGfAfCfcagcuuguuuL96		asdAsacdAadGcuggdTcGfguuggaasusu		AAUUCCAACCGACCAGCUUGUUU	
AD-1659337	uscscaaccgAfCfCfagcuuguuuuL96		asdAsaadCadAgcugdGuCfgguuggasasu		AUUCCAACCGACCAGCUUGUUUG	
AD-1659338	cscsaaccgaCfCfAfgcuuguuuguL96		asdCsaadAcdAagcudGgUfcgguuggsasa		UUCCAACCGACCAGCUUGUUUGU	
AD-1659339	csasaccgacCfAfGfcuuguuuguuL96		asdAscadAadCaagcdTgGfucgguuggsgsa		UCCAACCGACCAGCUUGUUUGUG	
AD-1659340	asasccgaccAfGfCfuuguuuguguL96		asdCsacdAadAcaagdCuGfgucgguusgsg		CCAACCGACCAGCUUGUUUGUGA	
AD-1659341	ascscgaccaGfCfUfuguuuugugauL96		asdTscadCadAacaadGcUfggucggususg		CAACCGACCAGCUUGUUUGUGAA	
AD-1659342	cscsgaccagCfUfUfguuugugaauL96		asdTsucdAcdAaacadAgCfuggucggsusu		AACCGACCAGCUUGUUUGUGAAA	
AD-1659343	csgsaccagcUfUfGfuuugugaaauL96		asdTsuudCadCaaacdAaGfcuggucgsgsu		ACCGACCAGCUUGUUUGUGAAAC	
AD-1659344	gsasccagcuUfGfUfuugugaaacuL96		asdGsuudTcdAcaaadCaAfgcuggucsgsg		CCGACCAGCUUGUUUGUGAAACA	
AD-1659345	ascscagcuuGfUfUfugugaaacauL96		asdTsgudTudCacaadAcAfagcugguscsg		CGACCAGCUUGUUUGUGAAACAA	
AD-1659346	cscsagcuugUfUfUfgugaaacaauL96		asdTsugdTudTcacadAaCfaagcuggsusc		GACCAGCUUGUUUGUGAAACAAA	
AD-1659347	csasgcuuguUfUfGfugaaacaauL96		asdTsuudGudTucacdAaAfcaagcugsgsu		ACCAGCUUGUUUGUGAAACAAAA	
AD-1659348	asgscuuguuUfGfUfgaaacaaauL96		asdTsuudTgdTuucadCaAfacaagcusgsg		CCAGCUUGUUUGUGAAACAAAA	
AD-1659350	csusuguuugUfGfAfaacaaaaauL96		asdTsuudTudTguuudCaCfaaacaagscsu		AGCUUGUUUGUGAAACAAAAAG	
AD-1659351	ususguuuguGfAfAfacaaaaaguL96		asdCsuudTudTuguudTcAfcaaacaasgsc		GCUUGUUUGUGAAACAAAAAGU	

AD-1659371	usgsuucccuUfUfUfcaaguugaguL96		asdCsucdAadCuugadAaAfgggaacascsu		AGUGUUCCCUUUUCAAGUUGAGA	
AD-1659372	gsusucccuuUfUfCfaaguugagauL96		asdTscudCadAcuugdAaAfagggaacsasc		GUGUUCCCUUUUCAAGUUGAGAA	
AD-1659373	ususcccuuuUfCfAfaguugaagaauL96		asdTsucdTcdAacuudGaAfaagggaascsa		UGUUCCCUUUUCAAGUUGAGAAC	
AD-1659382	csasaguugaGfAfAfcaaaaauuguL96		asdCsaadTudTuugudTcUfcaacuugsasa		UUCAAGUUGAGAACAAAAAUUGG	
AD-1659383	asasguugagAfAfCfaaaaauugguL96		asdCscadAudTuuugdTuCfucaacuusgsa		UCAAGUUGAGAACAAAAAUUGGG	
AD-1659384	asgsuugagaAfCfAfaaaauuggguL96		asdCsccdAadTuuuudGuUfcucaacususg		CAAGUUGAGAACAAAAAUUGGGU	
AD-1659385	gsusugagaaCfAfAfaaauuggguuL96		asdAsccdCadAuuuudTgUfucucaacsusu		AAGUUGAGAACAAAAAUUGGGUU	
AD-1659386	ususgagaacAfAfAfaauuggguuuL96		asdAsacdCcdAauuudTuGfuucucaascsu		AGUUGAGAACAAAAAUUGGGUUU	
AD-1659387	usgsagaacaAfAfAfauuggguuuuL96		asdAsaadCcdCaauudTuUfguucucasasc		GUUGAGAACAAAAAUUGGGUUUU	
AD-1659388	gsasgaacaaAfAfAfuuggguuuuuL96		asdAsaadAcdCcaaudTuUfuguucucsasa		UUGAGAACAAAAAUUGGGUUUUA	
AD-1659389	asgsaacaaaAfAfUfuggguuuuauL96		asdTsaadAadCccaadTuUfuuguucuscsa		UGAGAACAAAAAUUGGGUUUUAA	
AD-1659390	gsasacaaaaAfUfUfggguuuuaauL96		asdTsuadAadAcccadAuUfuuuguucsusc		GAGAACAAAAAUUGGGUUUUAAA	
AD-1659391	asascaaaaaUfUfGfgguuuuaaauL96		asdTsuudAadAacccdAaUfuuuuguuscsu		AGAACAAAAAUUGGGUUUUAAAA	
AD-1659399	asgsuauacaUfUfUfuugcauugcuL96		asdGscadAudGcaaadAaUfguauacususu		AAAGUAUACAUUUUUGCAUUGCC	
AD-1659400	gsusauacauUfUfUfugcauugccuL96		asdGsgcdAadTgcaadAaAfuguauacsusu		AAGUAUACAUUUUUGCAUUGCCU	
AD-1659401	usasuacauuUfUfUfgcauugccuuL96		asdAsggdCadAugcadAaAfauguauascsu		AGUAUACAUUUUUGCAUUGCCUU	
AD-1659402	asusacauuuUfUfGfcauugccuuuL96		asdAsagdGcdAaugcdAaAfaauguausasc		GUAUACAUUUUUGCAUUGCCUUC	

AD-1659405	csasuuuuugCfAfUfugccuucgguL96		asdCscgdAadGgcaadTgCfaaaaaugsusa		UACAUUUUUGCAUUGCCUUCGGU	
AD-1659406	asususuuugcAfUfUfgccuucgguuL96		asdAsccdGadAggcadAuGfcaaaaausgsu		ACAUUUUUGCAUUGCCUUCGGUU	
AD-1659407	ususuuugcaUfUfGfccuucgguuuL96		asdAsacdCgdAaggcdAaUfgcaaaaasusg		CAUUUUUGCAUUGCCUUCGGUUU	
AD-1659408	ususuugcauUfGfCfcuucgguuuuL96		asdAsaadCcdGaaggdCaAfugcaaaasasu		AUUUUUGCAUUGCCUUCGGUUUG	
AD-1659409	ususugcauuGfCfCfuucgguuguL96		asdCsaadAcdCgaagdGcAfaugcaaasasa		UUUUUGCAUUGCCUUCGGUUUGU	
AD-1659410	ususgcauugCfCfUfucgguuuguuL96		asdAscadAadCcgaadGgCfaaugcaasasa		UUUUGCAUUGCCUUCGGUUUGUA	
AD-1659411	usgscauugcCfUfUfcgguuuguauL96		asdTsacdAadAccgadAgGfcaaugcasasa		UUUGCAUUGCCUUCGGUUUGUAU	
AD-1659412	gscsauugccUfUfCfgguuuguauuL96		asdAsuadCadAaccgdAaGfgcaaugcsasa		UUGCAUUGCCUUCGGUUUGUAUU	
AD-1659413	csasuugccuUfCfGfguuuguauuuL96		asdAsaudAcdAaaccdGaAfggcaaugscsa		UGCAUUGCCUUCGGUUUGUAUUU	
AD-1659414	asusugccuuCfGfGfuuuguauuuuL96		asdAsaadTadCaaacdCgAfaggcaausgsc		GCAUUGCCUUCGGUUUGUAUUUA	
AD-1659415	ususgccuucGfGfUfuuguauuuauL96		asdTsaadAudAcaaadCcGfaaggcaasusg		CAUUGCCUUCGGUUUGUAUUUAG	
AD-1659416	usgsccuucgGfUfUfuguauuuaguL96		asdCsuadAadTacaadAcCfgaaggcasasu		AUUGCCUUCGGUUUGUAUUUAGU	
AD-1659417	gscscuucggUfUfUfguauuuaguuL96		asdAscudAadAuacadAaCfcgaaggcsasa		UUGCCUUCGGUUUGUAUUUAGUG	
AD-1659418	cscsuucgguUfUfGfuauuuaguguL96		asdCsacdTadAauacdAaAfccgaaggscsa		UGCCUUCGGUUUGUAUUUAGUGU	
AD-1659419	csusucgguuUfGfUfauuuaguguuL96		asdAscadCudAaauadCaAfaccgaagsgsc		GCCUUCGGUUUGUAUUUAGUGUC	
AD-1659420	ususcgguuuGfUfAfuuuagugucuL96		asdGsacdAcdTaaaudAcAfaaccgaasgsg		CCUUCGGUUUGUAUUUAGUGUCU	
AD-1659421	uscsgguuugUfAfUfuuagugucuuL96		asdAsgadCadCuaaadTaCfaaaccgasasg		CUUCGGUUUGUAUUUAGUGUCUU	

AD-1659422	csgsguuuguAfUfUfuaguguc uuuL96		asdAsagdAcdAcuaadAuAfcaaaccgsasa		UUCGGUUUGUAUUUAGUGUCUUG	
AD-1659423	gsgsuuuguaUfUfUfagugucuuguL96		asdCsaadGadCacuadAaUfacaaaccsgsa		UCGGUUUGUAUUUAGUGUCUUGA	
AD-1659424	gsusuuguauUfUfAfgugucuugauL96		asdTscadAgdAcacudAaAfuacaaacscsg		CGGUUUGUAUUUAGUGUCUUGAA	
AD-1659425	ususuguauuUfAfGfugucuugaauL96		asdTsucdAadGacacdTaAfauacaaascsc		GGUUUGUAUUUAGUGUCUUGAAU	
AD-1659426	ususguauuuAfGfUfgucuugaauuL96		asdAsuudCadAgacadCuAfaauacaasasc		GUUUGUAUUUAGUGUCUUGAAUG	
AD-1659427	usgsuauuuaGfUfGfucuugaauguL96		asdCsaudTcdAagacdAcUfaaauacasasa		UUUGUAUUUAGUGUCUUGAAUGU	
AD-1659428	gsusauuuagUfGfUfcuugaauguuL96		asdAscadTudCaagadCaCfuaaauacsasa		UUGUAUUUAGUGUCUUGAAUGUA	
AD-1659429	usasuuuaguGfUfCfuugaauguauL96		asdTsacdAudTcaagdAcAfcuaaauascsa		UGUAUUUAGUGUCUUGAAUGUAA	
AD-1659430	asusuuagugUfCfUfugaauguaauL96		asdTsuadCadTucaadGaCfacuaaauasasc		GUAUUUAGUGUCUUGAAUGUAAG	
AD-1659431	ususuaguguCfUfUfgaauguaaguL96		asdCsuudAcdAuucadAgAfcacuaaasusa		UAUUUAGUGUCUUGAAUGUAAGA	
AD-1659432	ususagugucUfUfGfaauguaagauL96		asdTscudTadCauucdAaGfacacuaasasu		AUUUAGUGUCUUGAAUGUAAGAA	
AD-1659433	usasgugucuUfGfAfauguaagaauL96		asdTsucdTudAcauudCaAfgacacuasasa		UUUAGUGUCUUGAAUGUAAGAAC	
AD-1659434	asgsugucuuGfAfAfuguaagaacuL96		asdGsuudCudTacaudTcAfagacacusasa		UUAGUGUCUUGAAUGUAAGAACA	
AD-1659436	usgsucuugaAfUfGfuaagaacauuL96		asdAsugdTudCuuacdAuUfcaagacascsu		AGUGUCUUGAAUGUAAGAACAUG	
AD-1659437	gsuscuugaaUfGfUfaagaacauguL96		asdCsaudGudTcuuadCaUfucaagacsasc		GUGUCUUGAAUGUAAGAACAUGA	
AD-1659440	ususgaauguAfAfGfaacaugaccuL96		asdGsgudCadTguucdTuAfcauucaasgsa		UCUUGAAUGUAAGAACAUGACCU	
AD-1659446	gsusaagaacAfUfGfaccuccguguL96		asdCsacdGgdAggucdAuGfuucuuacsasu		AUGUAAGAACAUGACCUCCGUGU	

AD-1659447	usasagaacaUfGfAfccuccgguuL96		asdAscadCgdGaggudCaUfguucuuascsa		UGUAAGAACAUGACCUCCGUGUA	
AD-1659448	asasgaacauGfAfCfcuccguguauL96		asdTsacdAcdGgaggdTcAfuguucuusasc		GUAAGAACAUGACCUCCGUGUAG	
AD-1659449	asgsaacaugAfCfCfuccguguaguL96		asdCsuadCadCggagdGuCfauguucususa		UAAGAACAUGACCUCCGUGUAGU	
AD-1659450	gsasacaugaCfCfUfccguguaguuuL96		asdAscudAcdAcggadGgUfcauguucsusu		AAGAACAUGACCUCCGUGUAGUG	
AD-1659451	asascaugacCfUfCfcguguaguguL96		asdCsacdTadCacggdAgGfucauguuscsu		AGAACAUGACCUCCGUGUAGUGU	
AD-1659452	ascsaugaccUfCfCfguguaguguuL96		asdAscadCudAcacgdGaGfgucaugususc		GAACAUGACCUCCGUGUAGUGUC	
AD-1659453	csasugaccuCfCfGfuguagugucuL96		asdGsacdAcdTacacdGgAfggucaugsusu		AACAUGACCUCCGUGUAGUGUCU	
AD-1659454	asusgaccucCfGfUfguagugucuuL96		asdAsgadCadCuacadCgGfaggucausgsu		ACAUGACCUCCGUGUAGUGUCUG	
AD-1659481	csusuaguuuUfUfUfccacagauguL96		asdCsaudCudGuggadAaAfaacuaagsgsu		ACCUUAGUUUUUUCCACAGAUGC	
AD-1659482	ususaguuuuUfUfCfcacagaugcuL96		asdGscadTcdTguggdAaAfaaacuaasgsg		CCUUAGUUUUUUCCACAGAUGCU	
AD-1659483	usasguuuuuUfCfCfacagaugcuuL96		asdAsgcdAudCugugdGaAfaaaacuasasg		CUUAGUUUUUUCCACAGAUGCUU	
AD-1659484	asgsuuuuuuCfCfAfcagaugcuuuL96		asdAsagdCadTcugudGgAfaaaaacusasa		UUAGUUUUUUCCACAGAUGCUUG	
AD-1659485	gsusuuuuucCfAfCfagaugcuguL96		asdCsaadGcdAucugdTgGfaaaaacsusa		UAGUUUUUUCCACAGAUGCUUGU	
AD-1659487	ususuuuccaCfAfGfaugcuuguguL96		asdCsacdAadGcaucdTgUfggaaaaasasc		GUUUUUUCCACAGAUGCUUGUGA	
AD-1659488	ususuuccacAfGfAfugcuugugauL96		asdTscadCadAgcaudCuGfuggaaaasasa		UUUUUUCCACAGAUGCUUGUGAU	
AD-1659489	ususuccacaGfAfUfgcuugugauuL96		asdAsucdAcdAagcadTcUfguggaaasasa		UUUUUCCACAGAUGCUUGUGAUU	
AD-1659490	ususccacagAfUfGfcuugugauuuL96		asdAsaudCadCaagcdAuCfuguggaasasa		UUUUCCACAGAUGCUUGUGAUUU	

AD-1659491	uscscacagaUfGfCfuugugauuuuL96		asdAsaadTcdAcaagdCaUfcugugg asasa		UUUCCACAGAUGCUUGUGAUUUU	
AD-1659492	cscsacagauGfCfUfugugauuuuL96		asdAsaadAudCacaadGcAfucugug gsasa		UUCCACAGAUGCUUGUGAUUUU	
AD-1659493	csascagaugCfUfUfgugauuuuuL96		asdAsaadAadTcacadAgCfaucugu gsgsa		UCCACAGAUGCUUGUGAUUUUG	
AD-1659537	ascscugaauUfUfCfuguuugaauuL96		asdAsuudCadAacagdAaAfuucagg usgsc		GCACCUGAAUUUCUGUUUGAAUG	
AD-1659538	cscsugaauuUfCfUfguuugaauguL96		asdCsaudTcdAaacadGaAfauucag gsusg		CACCUGAAUUUCUGUUUGAAUGC	
AD-1659559	gsgsaaccauAfGfCfugguuauuuuL96		asdAsaadTadAccagdCuAfugguuc csgsc		GCGGAACCAUAGCUGGUUAUUUC	
AD-1659560	gsasaccauaGfCfUfgguuauuucuL96		asdGsaadAudAaccadGcUfaugguu cscsg		CGGAACCAUAGCUGGUUAUUUCU	
AD-1659561	asasccauagCfUfGfguuauuucuuL96		asdAsgadAadTaaccdAgCfuauggu uscsc		GGAACCAUAGCUGGUUAUUUCUC	
AD-1659562	ascscauagcUfGfGfuuauuucucuL96		asdGsagdAadAuaacdCaGfcuaugg ususc		GAACCAUAGCUGGUUAUUUCUCC	
AD-1659563	cscsauagcuGfGfUfuauuucuccuL96		asdGsgadGadAauaadCcAfgcuaug gsusu		AACCAUAGCUGGUUAUUUCUCCC	
AD-1659582	cscsuuguguUfAfGfuaauaaacguL96		asdCsgudTudAuuacdTaAfcacaag gsgsa		UCCCUUGUGUUAGUAAUAAACGU	
AD-1659583	csusuguguuAfGfUfaauaaacguuL96		asdAscgdTudTauuadCuAfacacaa gsgsg		CCCUUGUGUUAGUAAUAAACGUC	
AD-1659584	ususguguuaGfUfAfauaaacgucuL96		asdGsacdGudTuauudAcUfaacaca asgsg		CCUUGUGUUAGUAAUAAACGUCU	
AD-1659585	usgsuguuagUfAfAfuaaacgucuuL96		asdAsgadCgdTuuaudTaCfuaacac asasg		CUUGUGUUAGUAAUAAACGUCUU	
AD-1659586	gsusguuaguAfAfUfaaacgucuuuL96		asdAsagdAcdGuuuadTuAfcuaaca csasa		UUGUGUUAGUAAUAAACGUCUUG	
AD-1659587	usgsuuaguaAfUfAfaacgucuuguL96		asdCsaadGadCguuudAuUfacuaac ascsa		UGUGUUAGUAAUAAACGUCUUGC	
AD-1659588	gsusuaguaaUfAfAfacgucuugcuL96		asdGscadAgdAcguudTaUfuacuaa csasc		GUGUUAGUAAUAAACGUCUUGCC	

AD-1321384	uscsucccacCfUfUfuucuucuaauL96		asdTsuadGadAgaaadAgGfugggagascsu		AGUCUCCCACCUUUUCUUCUAAU	
AD-1321390	cscsucaacuGfGfAfugaagaaacuL96		asdGsuudTcdTucaudCcAfguugaggsgsa		UCCCUCAACUGGAUGAAGAAACU	

Пример 3. Дополнительные дуплексы, нацеленные на ангиотензиноген (AGT)

Дополнительные агенты, нацеленные на ген ангиотензиногена, конструировали с помощью специально разработанных скриптов R и Python и синтезировали, как описано выше.

Подробный перечень немодифицированных нуклеотидных последовательностей смысловой и антисмысловой цепи AGT приведен в таблице 6. Подробный перечень модифицированных нуклеотидных последовательностей смысловой и антисмысловой цепи AGT приведен в таблице 7.

Для трансфекций 7,5 мкл Opti-MEM плюс 0,1 мкл Lipofectamine RNAiMax на лунку (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, № по каталогу 13778-150) добавляли к 2,5 мкл каждого дуплекса миРНК в отдельную лунку в 384-луночном планшете. Затем смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем в смесь миРНК добавляли сорок мкл полной среды для выращивания без антибиотика, содержащей ~$1{,}5\times10^4$ Hep3B. Клетки инкубировали в течение 24 часов перед очисткой РНК. Эксперименты с разовой дозой проводили при конечной концентрации дуплекса 10 нМ, 1 нМ и 0,1 нМ.

Выделение тотальной РНК осуществляли с помощью DYNABEADS. Вкратце, клетки лизировали в 10 мкл буфера для лизиса/связывания, содержащего 3 мкл гранул на лунку, и смешивали в течение 10 минут на электростатическом шейкере. Стадии промывки проводили автоматически на Biotek EL406 с использованием магнитной подложки для планшета. Гранулы промывали (в 3 мкл) один раз в буфере A, один раз в буфере B и два раза в буфере E с аспирацией между этими этапами.μ После последней аспирации в каждую лунку добавляли 12 мкл полной смеси RT, как описано ниже.μ

Для синтеза кДНК добавляли на лунку мастер-микс 1,5 мкл 10X буфера, 0,6 мкл 10X dNTP, 1,5 мкл случайных праймеров, 0,75 мкл обратной транскриптазы, 0,75 мкл ингибитора РНКазы и 9,9 мкл H_2O на реакционную смесь. Планшеты закрывали, встряхивали в течение 10 минут на электростатическом шейкере и затем инкубировали при 37 градусах Цельсия в течение 2 часов. После этого планшеты встряхивали при 80 градусах C в течение 8 минут.

Проводили RT-qPCR, как описано выше, и рассчитывали относительную кратность изменения, как описано выше. Результаты скрининга разовой дозы агентов в таблицах 6 и 7 в клетках Hep3b приведены в таблице 8.

Таблица 6. Немодифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепей агентов на основе дцРНК к ангиотензиногену (AGT)

Название дуплекса	Последовательность смысловой цепи, от 5’ к 3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000029.3	Последовательность антисмысловой цепи, от 5’ к 3’	SEQ ID NO:	Диапазон в NM_000029.3
AD-1321384.2	UCUCCCACCUUUUCUUCUAAU		1609-1629	ATUAGAAGAAAAGGUGGGAGACU		1607-1629
AD-1321390.2	CCUCAACUGGAUGAAGAAACU		1135-1155	AGUUTCTUCAUCCAGUUGAGGGA		1133-1155
AD-1632799.1	AGCCUGAGGGCCACCAUCCUU		86-106	AAGGAUGGUGGCCCUCAGGCUCA		84-106
AD-1632801.1	CCUGAGGGCCACCAUCCUCUU		88-108	AAGAGGAUGGUGGCCCUCAGGCU		86-108
AD-1632805.1	AGGGCCACCAUCCUCUGCCUU		92-112	AAGGCAGAGGAUGGUGGCCCUCA		90-112
AD-1632836.1	GUCAUCCACAAUGAGAGUACU		170-190	AGUACUCUCAUUGUGGAUGACGA		168-190
AD-1632838.1	GUGACCGGGUGUACAUACACU		138-158	AGUGUAUGUACACCCGGUCACCU		136-158
AD-1632840.1	CUUCCACCUCGUCAUCCACAU		160-180	AUGUGGAUGACGAGGUGGAAGGG		158-180
AD-1632841.1	UUCCACCUCGUCAUCCACAAU		161-181	AUUGUGGAUGACGAGGUGGAAGG		159-181
AD-1632842.1	UCCACCUCGUCAUCCACAAUU		162-182	AAUUGUGGAUGACGAGGUGGAAG		160-182
AD-1632843.1	CCACCUCGUCAUCCACAAUGU		163-183	ACAUUGUGGAUGACGAGGUGGAA		161-183
AD-1632844.1	CACCUCGUCAUCCACAAUGAU		164-184	AUCAUUGUGGAUGACGAGGUGGA		162-184
AD-1632846.1	CCUCGUCAUCCACAAUGAGAU		166-186	AUCUCAUUGUGGAUGACGAGGUG		164-186
AD-1632847.1	CUCGUCAUCCACAAUGAGAGU		167-187	ACUCUCAUUGUGGAUGACGAGGU		165-187

AD-1632848.1	UCGUCAUCCACAAUGAGAGUU		168-188	AACUCUCAUUGUGGAUGACGAGG		166-188
AD-1632849.1	CGUCAUCCACAAUGAGAGUAU		169-189	AUACUCUCAUUGUGGAUGACGAG		167-189
AD-1632850.1	UCAUCCACAAUGAGAGUACCU		171-191	AGGUACUCUCAUUGUGGAUGACG		169-191
AD-1632851.1	CAUCCACAAUGAGAGUACCUU		172-192	AAGGUACUCUCAUUGUGGAUGAC		170-192
AD-1632852.1	AUCCACAAUGAGAGUACCUGU		173-193	ACAGGUACUCUCAUUGUGGAUGA		171-193
AD-1632853.1	UCCACAAUGAGAGUACCUGUU		174-194	AACAGGUACUCUCAUUGUGGAUG		172-194
AD-1632854.1	CCACAAUGAGAGUACCUGUGU		175-195	ACACAGGUACUCUCAUUGUGGAU		173-195
AD-1632855.1	CACAAUGAGAGUACCUGUGAU		176-196	AUCACAGGUACUCUCAUUGUGGA		174-196
AD-1632856.1	ACAAUGAGAGUACCUGUGAGU		177-197	ACUCACAGGUACUCUCAUUGUGG		175-197
AD-1632857.1	CAAUGAGAGUACCUGUGAGCU		178-198	AGCUCACAGGUACUCUCAUUGUG		176-198
AD-1632858.1	AAUGAGAGUACCUGUGAGCAU		179-199	AUGCUCACAGGUACUCUCAUUGU		177-199
AD-1632859.1	AUGAGAGUACCUGUGAGCAGU		180-200	ACUGCUCACAGGUACUCUCAUUG		178-200
AD-1632860.1	UGAGAGUACCUGUGAGCAGCU		181-201	AGCUGCUCACAGGUACUCUCAUU		179-201
AD-1632861.1	GAGAGUACCUGUGAGCAGCUU		182-202	AAGCUGCUCACAGGUACUCUCAU		180-202
AD-1632862.1	AGAGUACCUGUGAGCAGCUGU		183-203	ACAGCUGCUCACAGGUACUCUCA		181-203
AD-1632863.1	GAGUACCUGUGAGCAGCUGGU		184-204	ACCAGCUGCUCACAGGUACUCUC		182-204
AD-1632864.1	AGUACCUGUGAGCAGCUGGCU		185-205	AGCCAGCUGCUCACAGGUACUCU		183-205

AD-1632865.1	GUACCUGUGAGCAGCUGGCAU		186-206	AUGCCAGCUGCUCACAGGUACUC		184-206
AD-1632866.1	UACCUGUGAGCAGCUGGCAAU		187-207	AUUGCCAGCUGCUCACAGGUACU		185-207
AD-1632991.1	AAUGGUCGGGAUGCUGGCCAU		352-372	AUGGCCAGCAUCCCGACCAUUGC		350-372
AD-1632992.1	AUGGUCGGGAUGCUGGCCAAU		353-373	AUUGGCCAGCAUCCCGACCAUUG		351-373
AD-1632993.1	UGGUCGGGAUGCUGGCCAACU		354-374	AGUUGGCCAGCAUCCCGACCAUU		352-374
AD-1632994.1	GGUCGGGAUGCUGGCCAACUU		355-375	AAGUUGGCCAGCAUCCCGACCAU		353-375
AD-1632995.1	GUCGGGAUGCUGGCCAACUUU		356-376	AAAGUUGGCCAGCAUCCCGACCA		354-376
AD-1632996.1	UCGGGAUGCUGGCCAACUUCU		357-377	AGAAGUUGGCCAGCAUCCCGACC		355-377
AD-1632997.1	CGGGAUGCUGGCCAACUUCUU		358-378	AAGAAGUUGGCCAGCAUCCCGAC		356-378
AD-1632998.1	GGGAUGCUGGCCAACUUCUUU		359-379	AAAGAAGUUGGCCAGCAUCCCGA		357-379
AD-1632999.1	GGAUGCUGGCCAACUUCUUGU		360-380	ACAAGAAGUUGGCCAGCAUCCCG		358-380
AD-1633000.1	GAUGCUGGCCAACUUCUUGGU		361-381	ACCAAGAAGUUGGCCAGCAUCCC		359-381
AD-1633003.1	GCUGGCCAACUUCUUGGGCUU		364-384	AAGCCCAAGAAGUUGGCCAGCAU		362-384
AD-1633004.1	CUGGCCAACUUCUUGGGCUUU		365-385	AAAGCCCAAGAAGUUGGCCAGCA		363-385
AD-1633007.1	GCCAACUUCUUGGGCUUCCGU		368-388	ACGGAAGCCCAAGAAGUUGGCCA		366-388
AD-1633008.1	CCAACUUCUUGGGCUUCCGUU		369-389	AACGGAAGCCCAAGAAGUUGGCC		367-389
AD-1633009.1	CAACUUCUUGGGCUUCCGUAU		370-390	AUACGGAAGCCCAAGAAGUUGGC		368-390

AD-1633010.1	AACUUCUUGGGCUUCCGUAUU		371-391	AAUACGGAAGCCCAAGAAGUUGG		369-391
AD-1633011.1	ACUUCUUGGGCUUCCGUAUAU		372-392	AUAUACGGAAGCCCAAGAAGUUG		370-392
AD-1633012.1	CUUCUUGGGCUUCCGUAUAUU		373-393	AAUAUACGGAAGCCCAAGAAGUU		371-393
AD-1633013.1	UUCUUGGGCUUCCGUAUAUAU		374-394	AUAUAUACGGAAGCCCAAGAAGU		372-394
AD-1633014.1	UCUUGGGCUUCCGUAUAUAUU		375-395	AAUAUAUACGGAAGCCCAAGAAG		373-395
AD-1633015.1	CUUGGGCUUCCGUAUAUAUGU		376-396	ACAUAUAUACGGAAGCCCAAGAA		374-396
AD-1633016.1	UUGGGCUUCCGUAUAUAUGGU		377-397	ACCAUAUAUACGGAAGCCCAAGA		375-397
AD-1633018.1	GGGCUUCCGUAUAUAUGGCAU		379-399	AUGCCAUAUAUACGGAAGCCCAA		377-399
AD-1633019.1	GGCUUCCGUAUAUAUGGCAUU		380-400	AAUGCCAUAUAUACGGAAGCCCA		378-400
AD-1633020.1	GCUUCCGUAUAUAUGGCAUGU		381-401	ACAUGCCAUAUAUACGGAAGCCC		379-401
AD-1633027.1	UAUAUAUGGCAUGCACAGUGU		388-408	ACACUGUGCAUGCCAUAUAUACG		386-408
AD-1633028.1	AUAUAUGGCAUGCACAGUGAU		389-409	AUCACUGUGCAUGCCAUAUAUAC		387-409
AD-1633029.1	UAUAUGGCAUGCACAGUGAGU		390-410	ACUCACUGUGCAUGCCAUAUAUA		388-410
AD-1633030.1	AUAUGGCAUGCACAGUGAGCU		391-411	AGCUCACUGUGCAUGCCAUAUAU		389-411
AD-1633031.1	UAUGGCAUGCACAGUGAGCUU		392-412	AAGCUCACUGUGCAUGCCAUAUA		390-412
AD-1633032.1	UGGCAUGCACAGUGAGCUAUU		394-414	AAUAGCUCACUGUGCAUGCCAUA		392-414
AD-1633033.1	GGCAUGCACAGUGAGCUAUGU		395-415	ACAUAGCUCACUGUGCAUGCCAU		393-415

AD-1633034.1	GCAUGCACAGUGAGCUAUGGU		396-416	ACCAUAGCUCACUGUGCAUGCCA		394-416
AD-1633048.1	UGGCACCCUGGCCUCUCUCUU		460-480	AAGAGAGAGGCCAGGGUGCCAAA		458-480
AD-1633049.1	GGCACCCUGGCCUCUCUCUAU		461-481	AUAGAGAGAGGCCAGGGUGCCAA		459-481
AD-1633094.1	GACAGGCUACAGGCAAUCCUU		506-526	AAGGAUUGCCUGUAGCCUGUCAG		504-526
AD-1633095.1	ACAGGCUACAGGCAAUCCUGU		507-527	ACAGGAUUGCCUGUAGCCUGUCA		505-527
AD-1633119.1	UUCCUUGGAAGGACAAGAACU		531-551	AGUUCUUGUCCUUCCAAGGAACA		529-551
AD-1633121.1	CCUUGGAAGGACAAGAACUGU		533-553	ACAGUUCUUGUCCUUCCAAGGAA		531-553
AD-1633122.1	CUUGGAAGGACAAGAACUGCU		534-554	AGCAGUUCUUGUCCUUCCAAGGA		532-554
AD-1633254.2	CACCUGAAGCAGCCGUUUGUU		692-712	AACAAACGGCUGCUUCAGGUGCA		690-712
AD-1633257.2	CUGAAGCAGCCGUUUGUGCAU		695-715	AUGCACAAACGGCUGCUUCAGGU		693-715
AD-1633269.2	UUUGUGCAGGGCCUGGCUCUU		707-727	AAGAGCCAGGCCCUGCACAAACG		705-727
AD-1633270.2	UUGUGCAGGGCCUGGCUCUCU		708-728	AGAGAGCCAGGCCCUGCACAAAC		706-728
AD-1633271.2	UGUGCAGGGCCUGGCUCUCUU		709-729	AAGAGAGCCAGGCCCUGCACAAA		707-729
AD-1633272.2	GUGCAGGGCCUGGCUCUCUAU		710-730	AUAGAGAGCCAGGCCCUGCACAA		708-730
AD-1633273.2	UGCAGGGCCUGGCUCUCUAUU		711-731	AAUAGAGAGCCAGGCCCUGCACA		709-731
AD-1633290.2	ACGCUCUCUGGACUUCACAGU		748-768	ACUGUGAAGUCCAGAGAGCGUGG		746-768
AD-1633291.2	CGCUCUCUGGACUUCACAGAU		749-769	AUCUGUGAAGUCCAGAGAGCGUG		747-769

AD-1633324.2	CUGAGAAGAUUGACAGGUUCU		783-803	AGAACCUGUCAAUCUUCUCAGCA		781-803
AD-1633325.2	GAGAAGAUUGACAGGUUCAUU		785-805	AAUGAACCUGUCAAUCUUCUCAG		783-805
AD-1633326.2	AGAAGAUUGACAGGUUCAUGU		786-806	ACAUGAACCUGUCAAUCUUCUCA		784-806
AD-1633327.2	GAAGAUUGACAGGUUCAUGCU		787-807	AGCAUGAACCUGUCAAUCUUCUC		785-807
AD-1633328.2	AAGAUUGACAGGUUCAUGCAU		788-808	AUGCAUGAACCUGUCAAUCUUCU		786-808
AD-1633329.2	AGAUUGACAGGUUCAUGCAGU		789-809	ACUGCAUGAACCUGUCAAUCUUC		787-809
AD-1633330.2	GAUUGACAGGUUCAUGCAGGU		790-810	ACCUGCAUGAACCUGUCAAUCUU		788-810
AD-1633331.2	AUUGACAGGUUCAUGCAGGCU		791-811	AGCCUGCAUGAACCUGUCAAUCU		789-811
AD-1633332.2	UUGACAGGUUCAUGCAGGCUU		792-812	AAGCCUGCAUGAACCUGUCAAUC		790-812
AD-1633333.2	UGACAGGUUCAUGCAGGCUGU		793-813	ACAGCCUGCAUGAACCUGUCAAU		791-813
AD-1633334.2	GACAGGUUCAUGCAGGCUGUU		794-814	AACAGCCUGCAUGAACCUGUCAA		792-814
AD-1633335.2	ACAGGUUCAUGCAGGCUGUGU		795-815	ACACAGCCUGCAUGAACCUGUCA		793-815
AD-1633343.2	AUGCAGGCUGUGACAGGAUGU		803-823	ACAUCCUGUCACAGCCUGCAUGA		801-823
AD-1633345.2	GCAGGCUGUGACAGGAUGGAU		805-825	AUCCAUCCUGUCACAGCCUGCAU		803-825
AD-1633346.2	CAGGCUGUGACAGGAUGGAAU		806-826	AUUCCAUCCUGUCACAGCCUGCA		804-826
AD-1633409.2	GCUUUCAACACCUACGUCCAU		869-889	AUGGACGUAGGUGUUGAAAGCCA		867-889
AD-1633453.2	GAGUUCUGGGUGGACAACAGU		935-955	ACUGUUGUCCACCCAGAACUCCU		933-955

AD-1633464.2	GGACAACAGCACCUCAGUGUU		946-966	AACACUGAGGUGCUGUUGUCCAC		944-966
AD-1633465.2	GACAACAGCACCUCAGUGUCU		947-967	AGACACUGAGGUGCUGUUGUCCA		945-967
AD-1633466.2	ACAACAGCACCUCAGUGUCUU		948-968	AAGACACUGAGGUGCUGUUGUCC		946-968
AD-1633467.2	CAACAGCACCUCAGUGUCUGU		949-969	ACAGACACUGAGGUGCUGUUGUC		947-969
AD-1633468.2	AACAGCACCUCAGUGUCUGUU		950-970	AACAGACACUGAGGUGCUGUUGU		948-970
AD-1633604.2	AUGCCUCUGACCUGGACAAGU		1086-1106	ACUUGUCCAGGUCAGAGGCAUAG		1084-1106
AD-1633621.2	AAGGUGGAGGGUCUCACUUUU		1103-1123	AAAAGUGAGACCCUCCACCUUGU		1101-1123
AD-1633622.2	AGGUGGAGGGUCUCACUUUCU		1104-1124	AGAAAGUGAGACCCUCCACCUUG		1102-1124
AD-1633623.2	GGUGGAGGGUCUCACUUUCCU		1105-1125	AGGAAAGUGAGACCCUCCACCUU		1103-1125
AD-1633627.2	GAGGGUCUCACUUUCCAGCAU		1109-1129	AUGCUGGAAAGUGAGACCCUCCA		1107-1129
AD-1633628.2	AGGGUCUCACUUUCCAGCAAU		1110-1130	AUUGCUGGAAAGUGAGACCCUCC		1108-1130
AD-1633630.2	GGUCUCACUUUCCAGCAAAAU		1112-1132	AUUUUGCUGGAAAGUGAGACCCU		1110-1132
AD-1633631.2	GUCUCACUUUCCAGCAAAACU		1113-1133	AGUUUUGCUGGAAAGUGAGACCC		1111-1133
AD-1633632.2	UCUCACUUUCCAGCAAAACUU		1114-1134	AAGUUUUGCUGGAAAGUGAGACC		1112-1134
AD-1633633.1	CUCACUUUCCAGCAAAACUCU		1115-1135	AGAGUUUUGCUGGAAAGUGAGAC		1113-1135
AD-1633634.1	UCACUUUCCAGCAAAACUCCU		1116-1136	AGGAGUUUUGCUGGAAAGUGAGA		1114-1136
AD-1633635.1	CACUUUCCAGCAAAACUCCCU		1117-1137	AGGGAGUUUUGCUGGAAAGUGAG		1115-1137

AD-1633636.1	ACUUUCCAGCAAAACUCCCUU		1118-1138	AAGGGAGUUUUGCUGGAAAGUGA		1116-1138
AD-1633637.1	CUUUCCAGCAAAACUCCCUCU		1119-1139	AGAGGGAGUUUUGCUGGAAAGUG		1117-1139
AD-1633638.1	UUUCCAGCAAAACUCCCUCAU		1120-1140	AUGAGGGAGUUUUGCUGGAAAGU		1118-1140
AD-1633639.1	UUCCAGCAAAACUCCCUCAAU		1121-1141	AUUGAGGGAGUUUUGCUGGAAAG		1119-1141
AD-1633640.1	UCCAGCAAAACUCCCUCAACU		1122-1142	AGUUGAGGGAGUUUUGCUGGAAA		1120-1142
AD-1633641.1	CCAGCAAAACUCCCUCAACUU		1123-1143	AAGUUGAGGGAGUUUUGCUGGAA		1121-1143
AD-1633642.1	CAGCAAAACUCCCUCAACUGU		1124-1144	ACAGUUGAGGGAGUUUUGCUGGA		1122-1144
AD-1633643.1	AGCAAAACUCCCUCAACUGGU		1125-1145	ACCAGUUGAGGGAGUUUUGCUGG		1123-1145
AD-1633644.1	GCAAAACUCCCUCAACUGGAU		1126-1146	AUCCAGUUGAGGGAGUUUUGCUG		1124-1146
AD-1633645.1	CAAAACUCCCUCAACUGGAUU		1127-1147	AAUCCAGUUGAGGGAGUUUUGCU		1125-1147
AD-1633646.1	AAAACUCCCUCAACUGGAUGU		1128-1148	ACAUCCAGUUGAGGGAGUUUUGC		1126-1148
AD-1633647.1	AAACUCCCUCAACUGGAUGAU		1129-1149	AUCAUCCAGUUGAGGGAGUUUUG		1127-1149
AD-1633648.1	AACUCCCUCAACUGGAUGAAU		1130-1150	AUUCAUCCAGUUGAGGGAGUUUU		1128-1150
AD-1633649.1	ACUCCCUCAACUGGAUGAAGU		1131-1151	ACUUCAUCCAGUUGAGGGAGUUU		1129-1151
AD-1633650.1	CUCCCUCAACUGGAUGAAGAU		1132-1152	AUCUUCAUCCAGUUGAGGGAGUU		1130-1152
AD-1633651.1	UCCCUCAACUGGAUGAAGAAU		1133-1153	AUUCUUCAUCCAGUUGAGGGAGU		1131-1153
AD-1633652.1	CCCUCAACUGGAUGAAGAAAU		1134-1154	AUUUCUUCAUCCAGUUGAGGGAG		1132-1154

AD-1633653.1	CUCAACUGGAUGAAGAAACUU		1136-1156	AAGUUUCUUCAUCCAGUUGAGGG		1134-1156
AD-1633678.1	AGGAUCUUAUGACCUGCAGGU		1201-1221	ACCUGCAGGUCAUAAGAUCCUUG		1199-1221
AD-1633683.1	CUUAUGACCUGCAGGACCUGU		1206-1226	ACAGGUCCUGCAGGUCAUAAGAU		1204-1226
AD-1633732.1	CGAGCUGAACCUGCAAAAAUU		1261-1281	AAUUUUUGCAGGUUCAGCUCGGU		1259-1281
AD-1633733.1	GAGCUGAACCUGCAAAAAUUU		1262-1282	AAAUUUUUGCAGGUUCAGCUCGG		1260-1282
AD-1633734.1	AGCUGAACCUGCAAAAAUUGU		1263-1283	ACAAUUUUUGCAGGUUCAGCUCG		1261-1283
AD-1633735.1	GCUGAACCUGCAAAAAUUGAU		1264-1284	AUCAAUUUUUGCAGGUUCAGCUC		1262-1284
AD-1633736.1	CUGAACCUGCAAAAAUUGAGU		1265-1285	ACUCAAUUUUUGCAGGUUCAGCU		1263-1285
AD-1633737.1	UGAACCUGCAAAAAUUGAGCU		1266-1286	AGCUCAAUUUUUGCAGGUUCAGC		1264-1286
AD-1633738.1	GAACCUGCAAAAAUUGAGCAU		1267-1287	AUGCUCAAUUUUUGCAGGUUCAG		1265-1287
AD-1633739.1	AACCUGCAAAAAUUGAGCAAU		1268-1288	AUUGCUCAAUUUUUGCAGGUUCA		1266-1288
AD-1633740.1	ACCUGCAAAAAUUGAGCAAUU		1269-1289	AAUUGCUCAAUUUUUGCAGGUUC		1267-1289
AD-1633741.1	CCUGCAAAAAUUGAGCAAUGU		1270-1290	ACAUUGCUCAAUUUUUGCAGGUU		1268-1290
AD-1633742.1	CUGCAAAAAUUGAGCAAUGAU		1271-1291	AUCAUUGCUCAAUUUUUGCAGGU		1269-1291
AD-1633743.1	UGCAAAAAUUGAGCAAUGACU		1272-1292	AGUCAUUGCUCAAUUUUUGCAGG		1270-1292
AD-1633759.1	GAGGUGCUGAACAGCAUUUUU		1307-1327	AAAAAUGCUGUUCAGCACCUCCC		1305-1327
AD-1633777.1	UGAGAGAGAGCCCACAGAGUU		1345-1365	AACUCUGUGGGCUCUCUCUCAUC		1343-1365

AD-1633779.1	AGAGAGAGCCCACAGAGUCUU		1347-1367	AAGACUCUGUGGGCUCUCUCUCA		1345-1367
AD-1633780.1	GAGAGAGCCCACAGAGUCUAU		1348-1368	AUAGACUCUGUGGGCUCUCUCUC		1346-1368
AD-1633840.1	GAACCGCCCAUUCCUGUUUGU		1408-1428	ACAAACAGGAAUGGGCGGUUCAG		1406-1428
AD-1633841.1	AACCGCCCAUUCCUGUUUGCU		1409-1429	AGCAAACAGGAAUGGGCGGUUCA		1407-1429
AD-1633842.1	ACCGCCCAUUCCUGUUUGCUU		1410-1430	AAGCAAACAGGAAUGGGCGGUUC		1408-1430
AD-1633843.1	CCGCCCAUUCCUGUUUGCUGU		1411-1431	ACAGCAAACAGGAAUGGGCGGUU		1409-1431
AD-1633844.1	CGCCCAUUCCUGUUUGCUGUU		1412-1432	AACAGCAAACAGGAAUGGGCGGU		1410-1432
AD-1633845.1	GCCCAUUCCUGUUUGCUGUGU		1413-1433	ACACAGCAAACAGGAAUGGGCGG		1411-1433
AD-1633846.1	CCCAUUCCUGUUUGCUGUGUU		1414-1434	AACACAGCAAACAGGAAUGGGCG		1412-1434
AD-1633847.1	CAUUCCUGUUUGCUGUGUAUU		1416-1436	AAUACACAGCAAACAGGAAUGGG		1414-1436
AD-1633848.1	AUUCCUGUUUGCUGUGUAUGU		1417-1437	ACAUACACAGCAAACAGGAAUGG		1415-1437
AD-1633849.1	UUCCUGUUUGCUGUGUAUGAU		1418-1438	AUCAUACACAGCAAACAGGAAUG		1416-1438
AD-1633850.1	UCCUGUUUGCUGUGUAUGAUU		1419-1439	AAUCAUACACAGCAAACAGGAAU		1417-1439
AD-1633851.1	CCUGUUUGCUGUGUAUGAUCU		1420-1440	AGAUCAUACACAGCAAACAGGAA		1418-1440
AD-1633852.1	CUGUUUGCUGUGUAUGAUCAU		1421-1441	AUGAUCAUACACAGCAAACAGGA		1419-1441
AD-1633853.1	UGUUUGCUGUGUAUGAUCAAU		1422-1442	AUUGAUCAUACACAGCAAACAGG		1420-1442
AD-1633854.1	GUUUGCUGUGUAUGAUCAAAU		1423-1443	AUUUGAUCAUACACAGCAAACAG		1421-1443

AD-1633855.1	UUUGCUGUGUAUGAUCAAAGU		1424-1444	ACUUUGAUCAUACACAGCAAACA		1422-1444
AD-1633946.1	GUCUCCCACCUUUUCUUCUAU		1608-1628	AUAGAAGAAAAGGUGGGAGACUG		1606-1628
AD-1633947.1	CUCCCACCUUUUCUUCUAAUU		1610-1630	AAUUAGAAGAAAAGGUGGGAGAC		1608-1630
AD-1633948.1	UCCCACCUUUUCUUCUAAUGU		1611-1631	ACAUUAGAAGAAAAGGUGGGAGA		1609-1631
AD-1633949.1	CCCACCUUUUCUUCUAAUGAU		1612-1632	AUCAUUAGAAGAAAAGGUGGGAG		1610-1632
AD-1633950.1	CACCUUUUCUUCUAAUGAGUU		1614-1634	AACUCAUUAGAAGAAAAGGUGGG		1612-1634
AD-1633951.1	ACCUUUUCUUCUAAUGAGUCU		1615-1635	AGACUCAUUAGAAGAAAAGGUGG		1613-1635
AD-1633991.1	CCGUUUCUCCUUGGUCUAAGU		1655-1675	ACUUAGACCAAGGAGAAACGGCU		1653-1675
AD-1633992.1	CGUUUCUCCUUGGUCUAAGUU		1656-1676	AACUUAGACCAAGGAGAAACGGC		1654-1676
AD-1633993.1	GUUUCUCCUUGGUCUAAGUGU		1657-1677	ACACUUAGACCAAGGAGAAACGG		1655-1677
AD-1634065.1	GUUUGCUGGGUUUAUUUUAGU		1729-1749	ACUAAAAUAAACCCAGCAAACUG		1727-1749
AD-1634066.1	UUUGCUGGGUUUAUUUUAGAU		1730-1750	AUCUAAAAUAAACCCAGCAAACU		1728-1750
AD-1634067.1	UUGCUGGGUUUAUUUUAGAGU		1731-1751	ACUCUAAAAUAAACCCAGCAAAC		1729-1751
AD-1634068.1	UGCUGGGUUUAUUUUAGAGAU		1732-1752	AUCUCUAAAAUAAACCCAGCAAA		1730-1752
AD-1634069.1	CUGGGUUUAUUUUAGAGAAUU		1734-1754	AAUUCUCUAAAAUAAACCCAGCA		1732-1754
AD-1634070.1	UGGGUUUAUUUUAGAGAAUGU		1735-1755	ACAUUCUCUAAAAUAAACCCAGC		1733-1755
AD-1634071.1	GGGUUUAUUUUAGAGAAUGGU		1736-1756	ACCAUUCUCUAAAAUAAACCCAG		1734-1756

AD-1634072.1	GGGAGGCAAGAACCAGUGUUU		1761-1781	AAACACUGGUUCUUGCCUCCCCA		1759-1781
AD-1634073.1	GGAGGCAAGAACCAGUGUUUU		1762-1782	AAAACACUGGUUCUUGCCUCCCC		1760-1782
AD-1634074.1	GAGGCAAGAACCAGUGUUUAU		1763-1783	AUAAACACUGGUUCUUGCCUCCC		1761-1783
AD-1634075.1	AGGCAAGAACCAGUGUUUAGU		1764-1784	ACUAAACACUGGUUCUUGCCUCC		1762-1784
AD-1634076.1	GGCAAGAACCAGUGUUUAGCU		1765-1785	AGCUAAACACUGGUUCUUGCCUC		1763-1785
AD-1634077.1	GCAAGAACCAGUGUUUAGCGU		1766-1786	ACGCUAAACACUGGUUCUUGCCU		1764-1786
AD-1634078.1	CAAGAACCAGUGUUUAGCGCU		1767-1787	AGCGCUAAACACUGGUUCUUGCC		1765-1787
AD-1634079.1	AAGAACCAGUGUUUAGCGCGU		1768-1788	ACGCGCUAAACACUGGUUCUUGC		1766-1788
AD-1634080.1	AGAACCAGUGUUUAGCGCGGU		1769-1789	ACCGCGCUAAACACUGGUUCUUG		1767-1789
AD-1634081.1	GAACCAGUGUUUAGCGCGGGU		1770-1790	ACCCGCGCUAAACACUGGUUCUU		1768-1790
AD-1634082.1	AACCAGUGUUUAGCGCGGGAU		1771-1791	AUCCCGCGCUAAACACUGGUUCU		1769-1791
AD-1634105.1	CUGUUCCAAAAAGAAUUCCAU		1794-1814	AUGGAAUUCUUUUUGGAACAGUA		1792-1814
AD-1634107.1	GUUCCAAAAAGAAUUCCAACU		1796-1816	AGUUGGAAUUCUUUUUGGAACAG		1794-1816
AD-1634109.1	UCCAAAAAGAAUUCCAACCGU		1798-1818	ACGGUUGGAAUUCUUUUUGGAAC		1796-1818
AD-1634110.1	CCAAAAAGAAUUCCAACCGAU		1799-1819	AUCGGUUGGAAUUCUUUUUGGAA		1797-1819
AD-1634111.1	CAAAAAGAAUUCCAACCGACU		1800-1820	AGUCGGUUGGAAUUCUUUUUGGA		1798-1820
AD-1634112.1	AAAAAGAAUUCCAACCGACCU		1801-1821	AGGUCGGUUGGAAUUCUUUUUGG		1799-1821

AD-1634113.1	AAAAGAAUUCCAACCGACCAU		1802-1822	AUGGUCGGUUGGAAUUCUUUUG		1800-1822
AD-1634114.1	AAAGAAUUCCAACCGACCAGU		1803-1823	ACUGGUCGGUUGGAAUUCUUUUU		1801-1823
AD-1634115.1	AAGAAUUCCAACCGACCAGCU		1804-1824	AGCUGGUCGGUUGGAAUUCUUUU		1802-1824
AD-1634116.1	GAAUUCCAACCGACCAGCUUU		1806-1826	AAAGCUGGUCGGUUGGAAUUCUU		1804-1826
AD-1634117.1	AAUUCCAACCGACCAGCUUGU		1807-1827	ACAAGCUGGUCGGUUGGAAUUCU		1805-1827
AD-1634118.1	AUUCCAACCGACCAGCUUGUU		1808-1828	AACAAGCUGGUCGGUUGGAAUUC		1806-1828
AD-1634119.1	UCCAACCGACCAGCUUGUUUU		1810-1830	AAAACAAGCUGGUCGGUUGGAAU		1808-1830
AD-1634120.1	CCAACCGACCAGCUUGUUUGU		1811-1831	ACAAACAAGCUGGUCGGUUGGAA		1809-1831
AD-1634121.1	CAACCGACCAGCUUGUUUGUU		1812-1832	AACAAACAAGCUGGUCGGUUGGA		1810-1832
AD-1634122.1	AACCGACCAGCUUGUUUGUGU		1813-1833	ACACAAACAAGCUGGUCGGUUGG		1811-1833
AD-1634123.1	ACCGACCAGCUUGUUUGUGAU		1814-1834	AUCACAAACAAGCUGGUCGGUUG		1812-1834
AD-1634124.1	CCGACCAGCUUGUUUGUGAAU		1815-1835	AUUCACAAACAAGCUGGUCGGUU		1813-1835
AD-1634125.1	CGACCAGCUUGUUUGUGAAAU		1816-1836	AUUUCACAAACAAGCUGGUCGGU		1814-1836
AD-1634126.1	GACCAGCUUGUUUGUGAAACU		1817-1837	AGUUUCACAAACAAGCUGGUCGG		1815-1837
AD-1634127.1	ACCAGCUUGUUUGUGAAACAU		1818-1838	AUGUUUCACAAACAAGCUGGUCG		1816-1838
AD-1634128.1	CCAGCUUGUUUGUGAAACAAU		1819-1839	AUUGUUUCACAAACAAGCUGGUC		1817-1839
AD-1634129.1	CAGCUUGUUUGUGAAACAAAU		1820-1840	AUUUGUUUCACAAACAAGCUGGU		1818-1840

AD-1634130.1	AGCUUGUUUGUGAAACAAAAU		1821-1841	AUUUUGUUUCACAAACAAGCUGG		1819-1841
AD-1634135.1	UGUUCCCUUUUCAAGUUGAGU		1844-1864	ACUCAACUUGAAAAGGGAACACU		1842-1864
AD-1634136.1	GUUCCCUUUUCAAGUUGAGAU		1845-1865	AUCUCAACUUGAAAAGGGAACAC		1843-1865
AD-1634137.1	UUCCCUUUUCAAGUUGAGAAU		1846-1866	AUUCUCAACUUGAAAAGGGAACA		1844-1866
AD-1634146.1	CAAGUUGAGAACAAAAAUUGU		1855-1875	ACAAUUUUUGUUCUCAACUUGAA		1853-1875
AD-1634147.1	AAGUUGAGAACAAAAAUUGGU		1856-1876	ACCAAUUUUUGUUCUCAACUUGA		1854-1876
AD-1634148.1	GUUGAGAACAAAAAUUGGGUU		1858-1878	AACCCAAUUUUUGUUCUCAACUU		1856-1878
AD-1634149.1	UUGAGAACAAAAAUUGGGUUU		1859-1879	AAACCCAAUUUUUGUUCUCAACU		1857-1879
AD-1634150.1	UGAGAACAAAAAUUGGGUUUU		1860-1880	AAAACCCAAUUUUUGUUCUCAAC		1858-1880
AD-1634151.1	GAGAACAAAAAUUGGGUUUUU		1861-1881	AAAAACCCAAUUUUUGUUCUCAA		1859-1881
AD-1634152.1	AGAACAAAAAUUGGGUUUUAU		1862-1882	AUAAAACCCAAUUUUUGUUCUCA		1860-1882
AD-1634153.1	GAACAAAAAUUGGGUUUUAAU		1863-1883	AUUAAAACCCAAUUUUUGUUCUC		1861-1883
AD-1634162.1	AGUAUACAUUUUUGCAUUGCU		1889-1909	AGCAAUGCAAAAAUGUAUACUUU		1887-1909
AD-1634163.1	GUAUACAUUUUUGCAUUGCCU		1890-1910	AGGCAAUGCAAAAAUGUAUACUU		1888-1910
AD-1634164.1	UAUACAUUUUUGCAUUGCCUU		1891-1911	AAGGCAAUGCAAAAAUGUAUACU		1889-1911
AD-1634165.1	AUACAUUUUUGCAUUGCCUUU		1892-1912	AAAGGCAAUGCAAAAAUGUAUAC		1890-1912
AD-1634169.1	AUUUUUGCAUUGCCUUCGGUU		1896-1916	AACCGAAGGCAAUGCAAAAAUGU		1894-1916

AD-1634170.1	UUUUUGCAUUGCCUUCGGUUU		1897-1917	AAACCGAAGGCAAUGCAAAAAUG		1895-1917
AD-1634171.1	UUUUGCAUUGCCUUCGGUUUU		1898-1918	AAAACCGAAGGCAAUGCAAAAAU		1896-1918
AD-1634172.1	UUUGCAUUGCCUUCGGUUUGU		1899-1919	ACAAACCGAAGGCAAUGCAAAAA		1897-1919
AD-1634173.1	UUGCAUUGCCUUCGGUUUGUU		1900-1920	AACAAACCGAAGGCAAUGCAAAA		1898-1920
AD-1634174.1	UGCAUUGCCUUCGGUUUGUAU		1901-1921	AUACAAACCGAAGGCAAUGCAAA		1899-1921
AD-1634175.1	GCAUUGCCUUCGGUUUGUAUU		1902-1922	AAUACAAACCGAAGGCAAUGCAA		1900-1922
AD-1634176.1	CAUUGCCUUCGGUUUGUAUUU		1903-1923	AAAUACAAACCGAAGGCAAUGCA		1901-1923
AD-1634177.1	AUUGCCUUCGGUUUGUAUUUU		1904-1924	AAAAUACAAACCGAAGGCAAUGC		1902-1924
AD-1634178.1	UUGCCUUCGGUUUGUAUUUAU		1905-1925	AUAAAUACAAACCGAAGGCAAUG		1903-1925
AD-1634179.1	UGCCUUCGGUUUGUAUUUAGU		1906-1926	ACUAAAUACAAACCGAAGGCAAU		1904-1926
AD-1634180.1	GCCUUCGGUUUGUAUUUAGUU		1907-1927	AACUAAAUACAAACCGAAGGCAA		1905-1927
AD-1634181.1	CCUUCGGUUUGUAUUUAGUGU		1908-1928	ACACUAAAUACAAACCGAAGGCA		1906-1928
AD-1634182.1	CUUCGGUUUGUAUUUAGUGUU		1909-1929	AACACUAAAUACAAACCGAAGGC		1907-1929
AD-1634183.1	UUCGGUUUGUAUUUAGUGUCU		1910-1930	AGACACUAAAUACAAACCGAAGG		1908-1930
AD-1634184.1	UCGGUUUGUAUUUAGUGUCUU		1911-1931	AAGACACUAAAUACAAACCGAAG		1909-1931
AD-1634185.1	CGGUUUGUAUUUAGUGUCUUU		1912-1932	AAAGACACUAAAUACAAACCGAA		1910-1932
AD-1634186.1	GGUUUGUAUUUAGUGUCUUGU		1913-1933	ACAAGACACUAAAUACAAACCGA		1911-1933

AD-1634187.1	GUUUGUAUUUAGUGUCUUGAU		1914-1934	AUCAAGACACUAAAUACAAACCG		1912-1934
AD-1634188.1	UUUGUAUUUAGUGUCUUGAAU		1915-1935	AUUCAAGACACUAAAUACAAACC		1913-1935
AD-1634189.1	UUGUAUUUAGUGUCUUGAAUU		1916-1936	AAUUCAAGACACUAAAUACAAAC		1914-1936
AD-1634190.1	UGUAUUUAGUGUCUUGAAUGU		1917-1937	ACAUUCAAGACACUAAAUACAAA		1915-1937
AD-1634191.1	GUAUUUAGUGUCUUGAAUGUU		1918-1938	AACAUUCAAGACACUAAAUACAA		1916-1938
AD-1634192.1	UAUUUAGUGUCUUGAAUGUAU		1919-1939	AUACAUUCAAGACACUAAAUACA		1917-1939
AD-1634193.1	AUUUAGUGUCUUGAAUGUAAU		1920-1940	AUUACAUUCAAGACACUAAAUAC		1918-1940
AD-1634194.1	UUUAGUGUCUUGAAUGUAAGU		1921-1941	ACUUACAUUCAAGACACUAAAUA		1919-1941
AD-1634195.1	UUAGUGUCUUGAAUGUAAGAU		1922-1942	AUCUUACAUUCAAGACACUAAAU		1920-1942
AD-1634196.1	UAGUGUCUUGAAUGUAAGAAU		1923-1943	AUUCUUACAUUCAAGACACUAAA		1921-1943
AD-1634197.1	AGUGUCUUGAAUGUAAGAACU		1924-1944	AGUUCUUACAUUCAAGACACUAA		1922-1944
AD-1634199.1	UGUCUUGAAUGUAAGAACAUU		1926-1946	AAUGUUCUUACAUUCAAGACACU		1924-1946
AD-1634200.1	GUCUUGAAUGUAAGAACAUGU		1927-1947	ACAUGUUCUUACAUUCAAGACAC		1925-1947
AD-1634203.1	UUGAAUGUAAGAACAUGACCU		1930-1950	AGGUCAUGUUCUUACAUUCAAGA		1928-1950
AD-1634209.1	GUAAGAACAUGACCUCCGUGU		1936-1956	ACACGGAGGUCAUGUUCUUACAU		1934-1956
AD-1634210.1	UAAGAACAUGACCUCCGUGUU		1937-1957	AACACGGAGGUCAUGUUCUUACA		1935-1957
AD-1634211.1	AAGAACAUGACCUCCGUGUAU		1938-1958	AUACACGGAGGUCAUGUUCUUAC		1936-1958

AD-1634212.1	AGAACAUGACCUCCGUGUAGU		1939-1959	ACUACACGGAGGUCAUGUUCUUA		1937-1959
AD-1634213.1	GAACAUGACCUCCGUGUAGUU		1940-1960	AACUACACGGAGGUCAUGUUCUU		1938-1960
AD-1634214.1	AACAUGACCUCCGUGUAGUGU		1941-1961	ACACUACACGGAGGUCAUGUUCU		1939-1961
AD-1634215.1	ACAUGACCUCCGUGUAGUGUU		1942-1962	AACACUACACGGAGGUCAUGUUC		1940-1962
AD-1634216.1	CAUGACCUCCGUGUAGUGUCU		1943-1963	AGACACUACACGGAGGUCAUGUU		1941-1963
AD-1634217.1	AUGACCUCCGUGUAGUGUCUU		1944-1964	AAGACACUACACGGAGGUCAUGU		1942-1964
AD-1634234.1	UUUCCACAGAUGCUUGUGAUU		1979-1999	AAUCACAAGCAUCUGUGGAAAAA		1977-1999
AD-1634235.1	UUCCACAGAUGCUUGUGAUUU		1980-2000	AAAUCACAAGCAUCUGUGGAAAA		1978-2000
AD-1634236.1	UCCACAGAUGCUUGUGAUUUU		1981-2001	AAAAUCACAAGCAUCUGUGGAAA		1979-2001
AD-1634237.1	CCACAGAUGCUUGUGAUUUUU		1982-2002	AAAAAUCACAAGCAUCUGUGGAA		1980-2002
AD-1634238.1	CACAGAUGCUUGUGAUUUUUU		1983-2003	AAAAAAUCACAAGCAUCUGUGGA		1981-2003
AD-1634282.1	ACCUGAAUUUCUGUUUGAAUU		2027-2047	AAUUCAAACAGAAAUUCAGGUGC		2025-2047
AD-1634283.1	CCUGAAUUUCUGUUUGAAUGU		2028-2048	ACAUUCAAACAGAAAUUCAGGUG		2026-2048
AD-1634304.1	GGAACCAUAGCUGGUUAUUUU		2049-2069	AAAAUAACCAGCUAUGGUUCCGC		2047-2069
AD-1634305.1	GAACCAUAGCUGGUUAUUUCU		2050-2070	AGAAAUAACCAGCUAUGGUUCCG		2048-2070
AD-1634306.1	AACCAUAGCUGGUUAUUUCUU		2051-2071	AAGAAAUAACCAGCUAUGGUUCC		2049-2071
AD-1634307.1	ACCAUAGCUGGUUAUUUCUCU		2052-2072	AGAGAAAUAACCAGCUAUGGUUC		2050-2072

AD-1634308.1	CCAUAGCUGGUUAUUUCUCCU		2053-2073	AGGAGAAAUAACCAGCUAUGGUU		2051-2073
AD-1634327.1	CCUUGUGUUAGUAAUAAACGU		2072-2092	ACGUUUAUUACUAACACAAGGGA		2070-2092
AD-1634328.1	CUUGUGUUAGUAAUAAACGUU		2073-2093	AACGUUUAUUACUAACACAAGGG		2071-2093
AD-1634329.1	UUGUGUUAGUAAUAAACGUCU		2074-2094	AGACGUUUAUUACUAACACAAGG		2072-2094
AD-1634330.1	UGUGUUAGUAAUAAACGUCUU		2075-2095	AAGACGUUUAUUACUAACACAAG		2073-2095
AD-1634331.1	GUGUUAGUAAUAAACGUCUUU		2076-2096	AAAGACGUUUAUUACUAACACAA		2074-2096
AD-1634332.1	UGUUAGUAAUAAACGUCUUGU		2077-2097	ACAAGACGUUUAUUACUAACACA		2075-2097
AD-1634333.1	GUUAGUAAUAAACGUCUUGCU		2078-2098	AGCAAGACGUUUAUUACUAACAC		2076-2098
AD-1657992.1	AGCCUGAGGGCCACCAUCCUU		86-106	AAGGAUGGUGGCCCUCAGGCUCA		84-106
AD-1657994.1	CCUGAGGGCCACCAUCCUCUU		88-108	AAGAGGAUGGUGGCCCUCAGGCU		86-108
AD-1657998.1	AGGGCCACCAUCCUCUGCCUU		92-112	AAGGCAGAGGATGGUGGCCCUCA		90-112
AD-1658030.1	GUGACCGGGUGUACAUACACU		138-158	AGUGTATGUACACCCGGUCACCU		136-158
AD-1658032.1	CUUCCACCUCGUCAUCCACAU		160-180	ATGUGGAUGACGAGGUGGAAGGG		158-180
AD-1658033.1	UUCCACCUCGUCAUCCACAAU		161-181	ATUGTGGAUGACGAGGUGGAAGG		159-181
AD-1658034.1	UCCACCUCGUCAUCCACAAUU		162-182	AAUUGUGGAUGACGAGGUGGAAG		160-182
AD-1658035.1	CCACCUCGUCAUCCACAAUGU		163-183	ACAUTGTGGAUGACGAGGUGGAA		161-183
AD-1658036.1	CACCUCGUCAUCCACAAUGAU		164-184	ATCATUGUGGATGACGAGGUGGA		162-184

AD-1658038.1	CCUCGUCAUCCACAAUGAGAU		166-186	ATCUCATUGUGGAUGACGAGGUG		164-186
AD-1658039.1	CUCGUCAUCCACAAUGAGAGU		167-187	ACUCTCAUUGUGGAUGACGAGGU		165-187
AD-1658040.1	UCGUCAUCCACAAUGAGAGUU		168-188	AACUCUCAUUGTGGAUGACGAGG		166-188
AD-1658041.1	CGUCAUCCACAAUGAGAGUAU		169-189	ATACTCTCAUUGUGGAUGACGAG		167-189
AD-1658042.1	GUCAUCCACAAUGAGAGUACU		170-190	AGUACUCUCAUTGUGGAUGACGA		168-190
AD-1658043.1	UCAUCCACAAUGAGAGUACCU		171-191	AGGUACTCUCATUGUGGAUGACG		169-191
AD-1658044.1	CAUCCACAAUGAGAGUACCUU		172-192	AAGGTACUCUCAUUGUGGAUGAC		170-192
AD-1658045.1	AUCCACAAUGAGAGUACCUGU		173-193	ACAGGUACUCUCAUUGUGGAUGA		171-193
AD-1658046.1	UCCACAAUGAGAGUACCUGUU		174-194	AACAGGTACUCTCAUUGUGGAUG		172-194
AD-1658047.1	CCACAAUGAGAGUACCUGUGU		175-195	ACACAGGUACUCUCAUUGUGGAU		173-195
AD-1658048.1	CACAAUGAGAGUACCUGUGAU		176-196	ATCACAGGUACTCUCAUUGUGGA		174-196
AD-1658049.1	ACAAUGAGAGUACCUGUGAGU		177-197	ACUCACAGGUACUCUCAUUGUGG		175-197
AD-1658050.1	CAAUGAGAGUACCUGUGAGCU		178-198	AGCUCACAGGUACUCUCAUUGUG		176-198
AD-1658051.1	AAUGAGAGUACCUGUGAGCAU		179-199	ATGCTCACAGGTACUCUCAUUGU		177-199
AD-1658052.1	AUGAGAGUACCUGUGAGCAGU		180-200	ACUGCUCACAGGUACUCUCAUUG		178-200
AD-1658053.1	UGAGAGUACCUGUGAGCAGCU		181-201	AGCUGCTCACAGGUACUCUCAUU		179-201
AD-1658054.1	GAGAGUACCUGUGAGCAGCUU		182-202	AAGCTGCUCACAGGUACUCUCAU		180-202

AD-1658055.1	AGAGUACCUGUGAGCAGCUGU		183-203	ACAGCUGCUCACAGGUACUCUCA		181-203
AD-1658056.1	GAGUACCUGUGAGCAGCUGGU		184-204	ACCAGCTGCUCACAGGUACUCUC		182-204
AD-1658057.1	AGUACCUGUGAGCAGCUGGCU		185-205	AGCCAGCUGCUCACAGGUACUCU		183-205
AD-1658058.1	GUACCUGUGAGCAGCUGGCAU		186-206	ATGCCAGCUGCTCACAGGUACUC		184-206
AD-1658059.1	UACCUGUGAGCAGCUGGCAAU		187-207	ATUGCCAGCUGCUCACAGGUACU		185-207
AD-1658184.1	AAUGGUCGGGAUGCUGGCCAU		352-372	ATGGCCAGCAUCCCGACCAUUGC		350-372
AD-1658185.1	AUGGUCGGGAUGCUGGCCAAU		353-373	ATUGGCCAGCATCCCGACCAUUG		351-373
AD-1658186.1	UGGUCGGGAUGCUGGCCAACU		354-374	AGUUGGCCAGCAUCCCGACCAUU		352-374
AD-1658187.1	GGUCGGGAUGCUGGCCAACUU		355-375	AAGUTGGCCAGCAUCCCGACCAU		353-375
AD-1658188.1	GUCGGGAUGCUGGCCAACUUU		356-376	AAAGTUGGCCAGCAUCCCGACCA		354-376
AD-1658189.1	UCGGGAUGCUGGCCAACUUCU		357-377	AGAAGUTGGCCAGCAUCCCGACC		355-377
AD-1658190.1	CGGGAUGCUGGCCAACUUCUU		358-378	AAGAAGTUGGCCAGCAUCCCGAC		356-378
AD-1658191.1	GGGAUGCUGGCCAACUUCUUU		359-379	AAAGAAGUUGGCCAGCAUCCCGA		357-379
AD-1658192.1	GGAUGCUGGCCAACUUCUUGU		360-380	ACAAGAAGUUGGCCAGCAUCCCG		358-380
AD-1658193.1	GAUGCUGGCCAACUUCUUGGU		361-381	ACCAAGAAGUUGGCCAGCAUCCC		359-381
AD-1658196.1	GCUGGCCAACUUCUUGGGCUU		364-384	AAGCCCAAGAAGUUGGCCAGCAU		362-384
AD-1658197.1	CUGGCCAACUUCUUGGGCUUU		365-385	AAAGCCCAAGAAGUUGGCCAGCA		363-385

AD-1658200.1	GCCAACUUCUUGGGCUUCCGU		368-388	ACGGAAGCCCAAGAAGUUGGCCA		366-388
AD-1658201.1	CCAACUUCUUGGGCUUCCGUU		369-389	AACGGAAGCCCAAGAAGUUGGCC		367-389
AD-1658202.1	CAACUUCUUGGGCUUCCGUAU		370-390	ATACGGAAGCCCAAGAAGUUGGC		368-390
AD-1658203.1	AACUUCUUGGGCUUCCGUAUU		371-391	AAUACGGAAGCCCAAGAAGUUGG		369-391
AD-1658204.1	ACUUCUUGGGCUUCCGUAUAU		372-392	ATAUACGGAAGCCCAAGAAGUUG		370-392
AD-1658205.1	CUUCUUGGGCUUCCGUAUAUU		373-393	AAUATACGGAAGCCCAAGAAGUU		371-393
AD-1658206.1	UUCUUGGGCUUCCGUAUAUAU		374-394	ATAUAUACGGAAGCCCAAGAAGU		372-394
AD-1658207.1	UCUUGGGCUUCCGUAUAUAUU		375-395	AAUATATACGGAAGCCCAAGAAG		373-395
AD-1658208.1	CUUGGGCUUCCGUAUAUAUGU		376-396	ACAUAUAUACGGAAGCCCAAGAA		374-396
AD-1658209.1	UUGGGCUUCCGUAUAUAUGGU		377-397	ACCATATAUACGGAAGCCCAAGA		375-397
AD-1658211.1	GGGCUUCCGUAUAUAUGGCAU		379-399	ATGCCATAUAUACGGAAGCCCAA		377-399
AD-1658212.1	GGCUUCCGUAUAUAUGGCAUU		380-400	AAUGCCAUAUATACGGAAGCCCA		378-400
AD-1658213.1	GCUUCCGUAUAUAUGGCAUGU		381-401	ACAUGCCAUAUAUACGGAAGCCC		379-401
AD-1658220.1	UAUAUAUGGCAUGCACAGUGU		388-408	ACACTGTGCAUGCCAUAUAUACG		386-408
AD-1658221.1	AUAUAUGGCAUGCACAGUGAU		389-409	ATCACUGUGCATGCCAUAUAUAC		387-409
AD-1658222.1	UAUAUGGCAUGCACAGUGAGU		390-410	ACUCACTGUGCAUGCCAUAUAUA		388-410
AD-1658223.1	AUAUGGCAUGCACAGUGAGCU		391-411	AGCUCACUGUGCAUGCCAUAUAU		389-411

AD-1658224.1	UAUGGCAUGCACAGUGAGCUU		392-412	AAGCTCACUGUGCAUGCCAUAUA		390-412
AD-1658225.1	AUGGCAUGCACAGUGAGCUAU		393-413	ATAGCUCACUGTGCAUGCCAUAU		391-413
AD-1658226.1	UGGCAUGCACAGUGAGCUAUU		394-414	AAUAGCTCACUGUGCAUGCCAUA		392-414
AD-1658227.1	GGCAUGCACAGUGAGCUAUGU		395-415	ACAUAGCUCACTGUGCAUGCCAU		393-415
AD-1658228.1	GCAUGCACAGUGAGCUAUGGU		396-416	ACCATAGCUCACUGUGCAUGCCA		394-416
AD-1658242.1	UGGCACCCUGGCCUCUCUCUU		460-480	AAGAGAGAGGCCAGGGUGCCAAA		458-480
AD-1658243.1	GGCACCCUGGCCUCUCUCUAU		461-481	ATAGAGAGAGGCCAGGGUGCCAA		459-481
AD-1658288.1	GACAGGCUACAGGCAAUCCUU		506-526	AAGGAUTGCCUGUAGCCUGUCAG		504-526
AD-1658289.1	ACAGGCUACAGGCAAUCCUGU		507-527	ACAGGATUGCCTGUAGCCUGUCA		505-527
AD-1658313.1	UUCCUUGGAAGGACAAGAACU		531-551	AGUUCUTGUCCTUCCAAGGAACA		529-551
AD-1658315.1	CCUUGGAAGGACAAGAACUGU		533-553	ACAGTUCUUGUCCUUCCAAGGAA		531-553
AD-1658316.1	CUUGGAAGGACAAGAACUGCU		534-554	AGCAGUTCUUGTCCUUCCAAGGA		532-554
AD-1658448.2	CACCUGAAGCAGCCGUUUGUU		692-712	AACAAACGGCUGCUUCAGGUGCA		690-712
AD-1658451.2	CUGAAGCAGCCGUUUGUGCAU		695-715	ATGCACAAACGGCUGCUUCAGGU		693-715
AD-1658463.2	UUUGUGCAGGGCCUGGCUCUU		707-727	AAGAGCCAGGCCCUGCACAAACG		705-727
AD-1658464.2	UUGUGCAGGGCCUGGCUCUCU		708-728	AGAGAGCCAGGCCCUGCACAAAC		706-728
AD-1658465.2	UGUGCAGGGCCUGGCUCUCUU		709-729	AAGAGAGCCAGGCCCUGCACAAA		707-729

AD-1658466.2	GUGCAGGGCCUGGCUCUCU AU		710-730	ATAGAGAGCCAGGCCCUGCAC AA		708-730
AD-1658467.2	UGCAGGGCCUGGCUCUCUA UU		711-731	AAUAGAGAGCCAGGCCCUGCA CA		709-731
AD-1658484.2	ACGCUCUCUGGACUUCACA GU		748-768	ACUGTGAAGUCCAGAGAGCGU GG		746-768
AD-1658485.2	CGCUCUCUGGACUUCACAG AU		749-769	ATCUGUGAAGUCCAGAGAGCG UG		747-769
AD-1658519.2	CUGAGAAGAUUGACAGGUU CU		783-803	AGAACCTGUCAAUCUUCUCAG CA		781-803
AD-1658520.2	UGAGAAGAUUGACAGGUUC AU		784-804	ATGAACCUGUCAAUCUUCUCA GC		782-804
AD-1658521.2	GAGAAGAUUGACAGGUUCA UU		785-805	AAUGAACCUGUCAAUCUUCUC AG		783-805
AD-1658522.2	AGAAGAUUGACAGGUUCAU GU		786-806	ACAUGAACCUGTCAAUCUUCU CA		784-806
AD-1658523.2	GAAGAUUGACAGGUUCAUG CU		787-807	AGCATGAACCUGUCAAUCUUC UC		785-807
AD-1658524.2	AAGAUUGACAGGUUCAUGC AU		788-808	ATGCAUGAACCTGUCAAUCUUC U		786-808
AD-1658525.2	AGAUUGACAGGUUCAUGCA GU		789-809	ACUGCATGAACCUGUCAAUCU UC		787-809
AD-1658526.2	GAUUGACAGGUUCAUGCAG GU		790-810	ACCUGCAUGAACCUGUCAAUC UU		788-810
AD-1658527.2	AUUGACAGGUUCAUGCAGG CU		791-811	AGCCTGCAUGAACCUGUCAAU CU		789-811
AD-1658528.2	UUGACAGGUUCAUGCAGGC UU		792-812	AAGCCUGCAUGAACCUGUCAA UC		790-812
AD-1658529.2	UGACAGGUUCAUGCAGGCU GU		793-813	ACAGCCTGCAUGAACCUGUCA AU		791-813
AD-1658530.2	GACAGGUUCAUGCAGGCUG UU		794-814	AACAGCCUGCATGAACCUGUC AA		792-814
AD-1658531.2	ACAGGUUCAUGCAGGCUGU GU		795-815	ACACAGCCUGCAUGAACCUGU CA		793-815

AD-1658539.2	AUGCAGGCUGUGACAGGAUGU		803-823	ACAUCCTGUCACAGCCUGCAUGA		801-823
AD-1658541.2	GCAGGCUGUGACAGGAUGGAU		805-825	ATCCAUCCUGUCACAGCCUGCAU		803-825
AD-1658542.2	CAGGCUGUGACAGGAUGGAAU		806-826	ATUCCATCCUGTCACAGCCUGCA		804-826
AD-1658605.2	GCUUUCAACACCUACGUCCAU		869-889	ATGGACGUAGGTGUUGAAAGCCA		867-889
AD-1658650.2	GAGUUCUGGGUGGACAACAGU		935-955	ACUGTUGUCCACCCAGAACUCCU		933-955
AD-1658661.2	GGACAACAGCACCUCAGUGUU		946-966	AACACUGAGGUGCUGUUGUCCAC		944-966
AD-1658662.2	GACAACAGCACCUCAGUGUCU		947-967	AGACACTGAGGTGCUGUUGUCCA		945-967
AD-1658663.2	ACAACAGCACCUCAGUGUCUU		948-968	AAGACACUGAGGUGCUGUUGUCC		946-968
AD-1658664.2	CAACAGCACCUCAGUGUCUGU		949-969	ACAGACACUGAGGUGCUGUUGUC		947-969
AD-1658665.2	AACAGCACCUCAGUGUCUGUU		950-970	AACAGACACUGAGGUGCUGUUGU		948-970
AD-1658801.2	AUGCCUCUGACCUGGACAAGU		1086-1106	ACUUGUCCAGGTCAGAGGCAUAG		1084-1106
AD-1658818.2	AAGGUGGAGGGUCUCACUUUU		1103-1123	AAAAGUGAGACCCUCCACCUUGU		1101-1123
AD-1658819.2	AGGUGGAGGGUCUCACUUUCU		1104-1124	AGAAAGTGAGACCCUCCACCUUG		1102-1124
AD-1658820.2	GGUGGAGGGUCUCACUUUCCU		1105-1125	AGGAAAGUGAGACCCUCCACCUU		1103-1125
AD-1658824.2	GAGGGUCUCACUUUCCAGCAU		1109-1129	ATGCTGGAAAGTGAGACCCUCCA		1107-1129
AD-1658825.2	AGGGUCUCACUUUCCAGCAAU		1110-1130	ATUGCUGGAAAGUGAGACCCUCC		1108-1130
AD-1658827.2	GGUCUCACUUUCCAGCAAAAU		1112-1132	ATUUTGCUGGAAAGUGAGACCCU		1110-1132

AD-1658828.2	GUCUCACUUUCCAGCAAAACU		1113-1133	AGUUTUGCUGGAAAGUGAGACCC		1111-1133
AD-1658829.2	UCUCACUUUCCAGCAAAACUU		1114-1134	AAGUTUTGCUGGAAAGUGAGACC		1112-1134
AD-1658830.1	CUCACUUUCCAGCAAAACUCU		1115-1135	AGAGTUTUGCUGGAAAGUGAGAC		1113-1135
AD-1658831.1	UCACUUUCCAGCAAAACUCCU		1116-1136	AGGAGUTUUGCTGGAAAGUGAGA		1114-1136
AD-1658832.1	CACUUUCCAGCAAAACUCCCU		1117-1137	AGGGAGTUUUGCUGGAAAGUGAG		1115-1137
AD-1658833.1	ACUUUCCAGCAAAACUCCCUU		1118-1138	AAGGGAGUUUUGCUGGAAAGUGA		1116-1138
AD-1658834.1	CUUUCCAGCAAAACUCCCUCU		1119-1139	AGAGGGAGUUUTGCUGGAAAGUG		1117-1139
AD-1658835.1	UUUCCAGCAAAACUCCCUCAU		1120-1140	ATGAGGGAGUUTUGCUGGAAAGU		1118-1140
AD-1658836.1	UUCCAGCAAAACUCCCUCAAU		1121-1141	ATUGAGGGAGUTUUGCUGGAAAG		1119-1141
AD-1658837.1	UCCAGCAAAACUCCCUCAACU		1122-1142	AGUUGAGGGAGTUUUGCUGGAAA		1120-1142
AD-1658838.1	CCAGCAAAACUCCCUCAACUU		1123-1143	AAGUTGAGGGAGUUUUGCUGGAA		1121-1143
AD-1658839.1	CAGCAAAACUCCCUCAACUGU		1124-1144	ACAGTUGAGGGAGUUUUGCUGGA		1122-1144
AD-1658840.1	AGCAAAACUCCCUCAACUGGU		1125-1145	ACCAGUTGAGGGAGUUUUGCUGG		1123-1145
AD-1658841.1	GCAAAACUCCCUCAACUGGAU		1126-1146	ATCCAGTUGAGGGAGUUUUGCUG		1124-1146
AD-1658842.1	CAAAACUCCCUCAACUGGAUU		1127-1147	AAUCCAGUUGAGGGAGUUUUGCU		1125-1147
AD-1658843.1	AAAACUCCCUCAACUGGAUGU		1128-1148	ACAUCCAGUUGAGGGAGUUUUGC		1126-1148
AD-1658844.1	AAACUCCCUCAACUGGAUGAU		1129-1149	ATCATCCAGUUGAGGGAGUUUUG		1127-1149

AD-1658845.1	AACUCCCUCAACUGGAUGAAU		1130-1150	ATUCAUCCAGUTGAGGGAGUUUU		1128-1150
AD-1658846.1	ACUCCCUCAACUGGAUGAAGU		1131-1151	ACUUCATCCAGTUGAGGGAGUUU		1129-1151
AD-1658847.1	CUCCCUCAACUGGAUGAAGAU		1132-1152	ATCUTCAUCCAGUUGAGGGAGUU		1130-1152
AD-1658848.1	UCCCUCAACUGGAUGAAGAAU		1133-1153	ATUCTUCAUCCAGUUGAGGGAGU		1131-1153
AD-1658849.1	CCCUCAACUGGAUGAAGAAAU		1134-1154	ATUUCUTCAUCCAGUUGAGGGAG		1132-1154
AD-1658850.1	CUCAACUGGAUGAAGAAACUU		1136-1156	AAGUTUCUUCATCCAGUUGAGGG		1134-1156
AD-1658875.1	AGGAUCUUAUGACCUGCAGGU		1201-1221	ACCUGCAGGUCAUAAGAUCCUUG		1199-1221
AD-1658880.1	CUUAUGACCUGCAGGACCUGU		1206-1226	ACAGGUCCUGCAGGUCAUAAGAU		1204-1226
AD-1658929.1	CGAGCUGAACCUGCAAAAAUU		1261-1281	AAUUTUTGCAGGUUCAGCUCGGU		1259-1281
AD-1658930.1	GAGCUGAACCUGCAAAAAUUU		1262-1282	AAAUTUTUGCAGGUUCAGCUCGG		1260-1282
AD-1658931.1	AGCUGAACCUGCAAAAAUUGU		1263-1283	ACAATUTUUGCAGGUUCAGCUCG		1261-1283
AD-1658932.1	GCUGAACCUGCAAAAAUUGAU		1264-1284	ATCAAUTUUUGCAGGUUCAGCUC		1262-1284
AD-1658933.1	CUGAACCUGCAAAAAUUGAGU		1265-1285	ACUCAATUUUUGCAGGUUCAGCU		1263-1285
AD-1658934.1	UGAACCUGCAAAAAUUGAGCU		1266-1286	AGCUCAAUUUUTGCAGGUUCAGC		1264-1286
AD-1658935.1	GAACCUGCAAAAAUUGAGCAU		1267-1287	ATGCTCAAUUUTUGCAGGUUCAG		1265-1287
AD-1658936.1	AACCUGCAAAAAUUGAGCAAU		1268-1288	ATUGCUCAAUUTUUGCAGGUUCA		1266-1288
AD-1658937.1	ACCUGCAAAAAUUGAGCAAUU		1269-1289	AAUUGCTCAAUTUUUGCAGGUUC		1267-1289

AD-1658938.1	CCUGCAAAAAUUGAGCAAUGU		1270-1290	ACAUTGCUCAATUUUUGCAGGUU		1268-1290
AD-1658939.1	CUGCAAAAAUUGAGCAAUGAU		1271-1291	ATCATUGCUCAAUUUUUGCAGGU		1269-1291
AD-1658940.1	UGCAAAAAUUGAGCAAUGACU		1272-1292	AGUCAUTGCUCAAUUUUUGCAGG		1270-1292
AD-1658954.1	GAGGUGCUGAACAGCAUUUUU		1307-1327	AAAAAUGCUGUTCAGCACCUCCC		1305-1327
AD-1658955.1	AGGUGCUGAACAGCAUUUUUU		1308-1328	AAAAAATGCUGTUCAGCACCUCC		1306-1328
AD-1658956.1	GGUGCUGAACAGCAUUUUUUU		1309-1329	AAAAAAAUGCUGUUCAGCACCUC		1307-1329
AD-1658957.1	GUGCUGAACAGCAUUUUUUUU		1310-1330	AAAAAAAAUGCTGUUCAGCACCU		1308-1330
AD-1658958.1	UGCUGAACAGCAUUUUUUUUU		1311-1331	AAAAAAAAAUGCUGUUCAGCACC		1309-1331
AD-1658959.1	GCUGAACAGCAUUUUUUUUGU		1312-1332	ACAAAAAAAAUGCUGUUCAGCAC		1310-1332
AD-1658960.1	CUGAACAGCAUUUUUUUUGAU		1313-1333	ATCAAAAAAAATGCUGUUCAGCA		1311-1333
AD-1658992.1	UGAGAGAGAGCCCACAGAGUU		1345-1365	AACUCUGUGGGCUCUCUCUCAUC		1343-1365
AD-1658994.1	AGAGAGAGCCCACAGAGUCUU		1347-1367	AAGACUCUGUGGGCUCUCUCUCA		1345-1367
AD-1658995.1	GAGAGAGCCCACAGAGUCUAU		1348-1368	ATAGACTCUGUGGGCUCUCUCUC		1346-1368
AD-1659055.1	GAACCGCCCAUUCCUGUUUGU		1408-1428	ACAAACAGGAATGGGCGGUUCAG		1406-1428
AD-1659056.1	AACCGCCCAUUCCUGUUUGCU		1409-1429	AGCAAACAGGAAUGGGCGGUUCA		1407-1429
AD-1659057.1	ACCGCCCAUUCCUGUUUGCUU		1410-1430	AAGCAAACAGGAAUGGGCGGUUC		1408-1430
AD-1659058.1	CCGCCCAUUCCUGUUUGCUGU		1411-1431	ACAGCAAACAGGAAUGGGCGGUU		1409-1431

AD-1659059.1	CGCCCAUUCCUGUUUGCUGUU		1412-1432	AACAGCAAACAGGAAUGGGCGGU		1410-1432
AD-1659060.1	GCCCAUUCCUGUUUGCUGUGU		1413-1433	ACACAGCAAACAGGAAUGGGCGG		1411-1433
AD-1659061.1	CCCAUUCCUGUUUGCUGUGUU		1414-1434	AACACAGCAAACAGGAAUGGGCG		1412-1434
AD-1659062.1	CCAUUCCUGUUUGCUGUGUAU		1415-1435	ATACACAGCAAACAGGAAUGGGC		1413-1435
AD-1659063.1	CAUUCCUGUUUGCUGUGUAUU		1416-1436	AAUACACAGCAAACAGGAAUGGG		1414-1436
AD-1659064.1	AUUCCUGUUUGCUGUGUAUGU		1417-1437	ACAUACACAGCAAACAGGAAUGG		1415-1437
AD-1659065.1	UUCCUGUUUGCUGUGUAUGAU		1418-1438	ATCATACACAGCAAACAGGAAUG		1416-1438
AD-1659066.1	UCCUGUUUGCUGUGUAUGAUU		1419-1439	AAUCAUACACAGCAAACAGGAAU		1417-1439
AD-1659067.1	CCUGUUUGCUGUGUAUGAUCU		1420-1440	AGAUCATACACAGCAAACAGGAA		1418-1440
AD-1659068.1	CUGUUUGCUGUGUAUGAUCAU		1421-1441	ATGATCAUACACAGCAAACAGGA		1419-1441
AD-1659069.1	UGUUUGCUGUGUAUGAUCAAU		1422-1442	ATUGAUCAUACACAGCAAACAGG		1420-1442
AD-1659070.1	GUUUGCUGUGUAUGAUCAAAU		1423-1443	ATUUGATCAUACACAGCAAACAG		1421-1443
AD-1659071.1	UUUGCUGUGUAUGAUCAAAGU		1424-1444	ACUUTGAUCAUACACAGCAAACA		1422-1444
AD-1659162.1	GUCUCCCACCUUUUCUUCUAU		1608-1628	ATAGAAGAAAAGGUGGGAGACUG		1606-1628
AD-1659163.1	CUCCCACCUUUUCUUCUAAUU		1610-1630	AAUUAGAAGAAAAGGUGGGAGAC		1608-1630
AD-1659164.1	UCCCACCUUUUCUUCUAAUGU		1611-1631	ACAUTAGAAGAAAAGGUGGGAGA		1609-1631
AD-1659165.1	CCCACCUUUUCUUCUAAUGAU		1612-1632	ATCATUAGAAGAAAAGGUGGGAG		1610-1632

AD-1659166.1	CCACCUUUUCUUCUAAUGAGU		1613-1633	ACUCAUTAGAAGAAAAGGUGGGA		1611-1633
AD-1659167.1	CACCUUUUCUUCUAAUGAGUU		1614-1634	AACUCATUAGAAGAAAAGGUGGG		1612-1634
AD-1659168.1	ACCUUUUCUUCUAAUGAGUCU		1615-1635	AGACTCAUUAGAAGAAAAGGUGG		1613-1635
AD-1659208.1	CCGUUUCUCCUUGGUCUAAGU		1655-1675	ACUUAGACCAAGGAGAAACGGCU		1653-1675
AD-1659209.1	CGUUUCUCCUUGGUCUAAGUU		1656-1676	AACUTAGACCAAGGAGAAACGGC		1654-1676
AD-1659210.1	GUUUCUCCUUGGUCUAAGUGU		1657-1677	ACACTUAGACCAAGGAGAAACGG		1655-1677
AD-1659282.1	GUUUGCUGGGUUUAUUUUAGU		1729-1749	ACUAAAAUAAACCCAGCAAACUG		1727-1749
AD-1659283.1	UUUGCUGGGUUUAUUUUAGAU		1730-1750	ATCUAAAAUAAACCCAGCAAACU		1728-1750
AD-1659284.1	UUGCUGGGUUUAUUUUAGAGU		1731-1751	ACUCTAAAAUAAACCCAGCAAAC		1729-1751
AD-1659285.1	UGCUGGGUUUAUUUUAGAGAU		1732-1752	ATCUCUAAAAUAAACCCAGCAAA		1730-1752
AD-1659286.1	GCUGGGUUUAUUUUAGAGAAU		1733-1753	ATUCTCTAAAATAAACCCAGCAA		1731-1753
AD-1659287.1	CUGGGUUUAUUUUAGAGAAUU		1734-1754	AAUUCUCUAAAAUAAACCCAGCA		1732-1754
AD-1659288.1	UGGGUUUAUUUUAGAGAAUGU		1735-1755	ACAUTCTCUAAAAUAAACCCAGC		1733-1755
AD-1659289.1	GGGUUUAUUUUAGAGAAUGGU		1736-1756	ACCATUCUCUAAAAUAAACCCAG		1734-1756
AD-1659290.1	GAGGCAAGAACCAGUGUUUAU		1763-1783	ATAAACACUGGTUCUUGCCUCCC		1761-1783
AD-1659291.1	AGGCAAGAACCAGUGUUUAGU		1764-1784	ACUAAACACUGGUUCUUGCCUCC		1762-1784
AD-1659292.1	GGCAAGAACCAGUGUUUAGCU		1765-1785	AGCUAAACACUGGUUCUUGCCUC		1763-1785

AD-1659293.1	GCAAGAACCAGUGUUUAGCGU		1766-1786	ACGCTAAACACTGGUUCUUGCCU		1764-1786
AD-1659294.1	CAAGAACCAGUGUUUAGCGCU		1767-1787	AGCGCUAAACACUGGUUCUUGCC		1765-1787
AD-1659295.1	AAGAACCAGUGUUUAGCGCGU		1768-1788	ACGCGCTAAACACUGGUUCUUGC		1766-1788
AD-1659296.1	AGAACCAGUGUUUAGCGCGGU		1769-1789	ACCGCGCUAAACACUGGUUCUUG		1767-1789
AD-1659297.1	GAACCAGUGUUUAGCGCGGGU		1770-1790	ACCCGCGCUAAACACUGGUUCUU		1768-1790
AD-1659298.1	AACCAGUGUUUAGCGCGGGAU		1771-1791	ATCCCGCGCUAAACACUGGUUCU		1769-1791
AD-1659321.1	CUGUUCCAAAAAGAAUUCCAU		1794-1814	ATGGAATUCUUTUUGGAACAGUA		1792-1814
AD-1659323.1	GUUCCAAAAAGAAUUCCAACU		1796-1816	AGUUGGAAUUCTUUUUGGAACAG		1794-1816
AD-1659325.1	UCCAAAAAGAAUUCCAACCGU		1798-1818	ACGGTUGGAAUTCUUUUUGGAAC		1796-1818
AD-1659326.1	CCAAAAAGAAUUCCAACCGAU		1799-1819	ATCGGUTGGAATUCUUUUUGGAA		1797-1819
AD-1659327.1	CAAAAAGAAUUCCAACCGACU		1800-1820	AGUCGGTUGGAAUUCUUUUUGGA		1798-1820
AD-1659328.1	AAAAAGAAUUCCAACCGACCU		1801-1821	AGGUCGGUUGGAAUUCUUUUUGG		1799-1821
AD-1659329.1	AAAAGAAUUCCAACCGACCAU		1802-1822	ATGGTCGGUUGGAAUUCUUUUUG		1800-1822
AD-1659330.1	AAAGAAUUCCAACCGACCAGU		1803-1823	ACUGGUCGGUUGGAAUUCUUUUU		1801-1823
AD-1659331.1	AAGAAUUCCAACCGACCAGCU		1804-1824	AGCUGGTCGGUTGGAAUUCUUUU		1802-1824
AD-1659332.1	AGAAUUCCAACCGACCAGCUU		1805-1825	AAGCTGGUCGGTUGGAAUUCUUU		1803-1825
AD-1659333.1	GAAUUCCAACCGACCAGCUUU		1806-1826	AAAGCUGGUCGGUUGGAAUUCUU		1804-1826

AD-1659334.1	AAUUCCAACCGACCAGCUUGU		1807-1827	ACAAGCTGGUCGGUUGGAAUUCU		1805-1827
AD-1659335.1	AUUCCAACCGACCAGCUUGUU		1808-1828	AACAAGCUGGUCGGUUGGAAUUC		1806-1828
AD-1659336.1	UUCCAACCGACCAGCUUGUUU		1809-1829	AAACAAGCUGGTCGGUUGGAAUU		1807-1829
AD-1659337.1	UCCAACCGACCAGCUUGUUUU		1810-1830	AAAACAAGCUGGUCGGUUGGAAU		1808-1830
AD-1659338.1	CCAACCGACCAGCUUGUUUGU		1811-1831	ACAAACAAGCUGGUCGGUUGGAA		1809-1831
AD-1659339.1	CAACCGACCAGCUUGUUUGUU		1812-1832	AACAAACAAGCTGGUCGGUUGGA		1810-1832
AD-1659340.1	AACCGACCAGCUUGUUUGUGU		1813-1833	ACACAAACAAGCUGGUCGGUUGG		1811-1833
AD-1659341.1	ACCGACCAGCUUGUUUGUGAU		1814-1834	ATCACAAACAAGCUGGUCGGUUG		1812-1834
AD-1659342.1	CCGACCAGCUUGUUUGUGAAU		1815-1835	ATUCACAAACAAGCUGGUCGGUU		1813-1835
AD-1659343.1	CGACCAGCUUGUUUGUGAAAU		1816-1836	ATUUCACAAACAAGCUGGUCGGU		1814-1836
AD-1659344.1	GACCAGCUUGUUUGUGAAACU		1817-1837	AGUUTCACAAACAAGCUGGUCGG		1815-1837
AD-1659345.1	ACCAGCUUGUUUGUGAAACAU		1818-1838	ATGUTUCACAAACAAGCUGGUCG		1816-1838
AD-1659346.1	CCAGCUUGUUUGUGAAACAAU		1819-1839	ATUGTUTCACAAACAAGCUGGUC		1817-1839
AD-1659347.1	CAGCUUGUUUGUGAAACAAAU		1820-1840	ATUUGUTUCACAAACAAGCUGGU		1818-1840
AD-1659348.1	AGCUUGUUUGUGAAACAAAAU		1821-1841	ATUUTGTUUCACAAACAAGCUGG		1819-1841
AD-1659349.1	GCUUGUUUGUGAAACAAAAAU		1822-1842	ATUUTUGUUUCACAAACAAGCUG		1820-1842
AD-1659350.1	CUUGUUUGUGAAACAAAAAAU		1823-1843	ATUUTUTGUUUCACAAACAAGCU		1821-1843

AD-1659351.1	UUGUUUGUGAAACAAAAAAGU		1824-1844	ACUUTUTUGUUTCACAAACAAGC		1822-1844
AD-1659371.1	UGUUCCCUUUUCAAGUUGAGU		1844-1864	ACUCAACUUGAAAAGGGAACACU		1842-1864
AD-1659372.1	GUUCCCUUUUCAAGUUGAGAU		1845-1865	ATCUCAACUUGAAAAGGGAACAC		1843-1865
AD-1659373.1	UUCCCUUUUCAAGUUGAGAAU		1846-1866	ATUCTCAACUUGAAAAGGGAACA		1844-1866
AD-1659382.1	CAAGUUGAGAACAAAAAUUGU		1855-1875	ACAATUTUUGUTCUCAACUUGAA		1853-1875
AD-1659383.1	AAGUUGAGAACAAAAAUUGGU		1856-1876	ACCAAUTUUUGTUCUCAACUUGA		1854-1876
AD-1659384.1	AGUUGAGAACAAAAAUUGGGU		1857-1877	ACCCAATUUUUGUUCUCAACUUG		1855-1877
AD-1659385.1	GUUGAGAACAAAAAUUGGGUU		1858-1878	AACCCAAUUUUTGUUCUCAACUU		1856-1878
AD-1659386.1	UUGAGAACAAAAAUUGGGUUU		1859-1879	AAACCCAAUUUTUGUUCUCAACU		1857-1879
AD-1659387.1	UGAGAACAAAAAUUGGGUUUU		1860-1880	AAAACCCAAUUTUUGUUCUCAAC		1858-1880
AD-1659388.1	GAGAACAAAAAUUGGGUUUUU		1861-1881	AAAAACCCAAUTUUUGUUCUCAA		1859-1881
AD-1659389.1	AGAACAAAAAUUGGGUUUUAU		1862-1882	ATAAAACCCAATUUUUGUUCUCA		1860-1882
AD-1659390.1	GAACAAAAAUUGGGUUUUAAU		1863-1883	ATUAAAACCCAAUUUUUGUUCUC		1861-1883
AD-1659399.1	AGUAUACAUUUUUGCAUUGCU		1889-1909	AGCAAUGCAAAAAUGUAUACUUU		1887-1909
AD-1659400.1	GUAUACAUUUUUGCAUUGCCU		1890-1910	AGGCAATGCAAAAAUGUAUACUU		1888-1910
AD-1659401.1	UAUACAUUUUUGCAUUGCCUU		1891-1911	AAGGCAAUGCAAAAAUGUAUACU		1889-1911
AD-1659402.1	AUACAUUUUUGCAUUGCCUUU		1892-1912	AAAGGCAAUGCAAAAAUGUAUAC		1890-1912

AD-1659406.1	AUUUUUGCAUUGCCUUCGGUU		1896-1916	AACCGAAGGCAAUGCAAAAAUGU		1894-1916
AD-1659407.1	UUUUUGCAUUGCCUUCGGUUU		1897-1917	AAACCGAAGGCAAUGCAAAAAUG		1895-1917
AD-1659408.1	UUUUGCAUUGCCUUCGGUUUU		1898-1918	AAAACCGAAGGCAAUGCAAAAAU		1896-1918
AD-1659409.1	UUUGCAUUGCCUUCGGUUUGU		1899-1919	ACAAACCGAAGGCAAUGCAAAAA		1897-1919
AD-1659410.1	UUGCAUUGCCUUCGGUUUGUU		1900-1920	AACAAACCGAAGGCAAUGCAAAA		1898-1920
AD-1659411.1	UGCAUUGCCUUCGGUUUGUAU		1901-1921	ATACAAACCGAAGGCAAUGCAAA		1899-1921
AD-1659412.1	GCAUUGCCUUCGGUUUGUAUU		1902-1922	AATACAAACCGAAGGCAAUGCAA		1900-1922
AD-1659413.1	CAUUGCCUUCGGUUUGUAUUU		1903-1923	AAATACAAACCGAAGGCAAUGCA		1901-1923
AD-1659414.1	AUUGCCUUCGGUUUGUAUUUU		1904-1924	AAAATACAAACCGAAGGCAAUGC		1902-1924
AD-1659415.1	UUGCCUUCGGUUUGUAUUUAU		1905-1925	ATAAAUACAAACCGAAGGCAAUG		1903-1925
AD-1659416.1	UGCCUUCGGUUUGUAUUUAGU		1906-1926	ACUAAATACAAACCGAAGGCAAU		1904-1926
AD-1659417.1	GCCUUCGGUUUGUAUUUAGUU		1907-1927	AACUAAAUACAAACCGAAGGCAA		1905-1927
AD-1659418.1	CCUUCGGUUUGUAUUUAGUGU		1908-1928	ACACTAAAUACAAACCGAAGGCA		1906-1928
AD-1659419.1	CUUCGGUUUGUAUUUAGUGUU		1909-1929	AACACUAAAUACAAACCGAAGGC		1907-1929
AD-1659420.1	UUCGGUUUGUAUUUAGUGUCU		1910-1930	AGACACTAAAUACAAACCGAAGG		1908-1930
AD-1659421.1	UCGGUUUGUAUUUAGUGUCUU		1911-1931	AAGACACUAAATACAAACCGAAG		1909-1931
AD-1659422.1	CGGUUUGUAUUUAGUGUCUUU		1912-1932	AAAGACACUAAAUACAAACCGAA		1910-1932

AD-1659423.1	GGUUUGUAUUUAGUGUCUUGU		1913-1933	ACAAGACACUAAAUACAAACCGA		1911-1933
AD-1659424.1	GUUUGUAUUUAGUGUCUUGAU		1914-1934	ATCAAGACACUAAAUACAAACCG		1912-1934
AD-1659425.1	UUUGUAUUUAGUGUCUUGAAU		1915-1935	ATUCAAGACACTAAAUACAAACC		1913-1935
AD-1659426.1	UUGUAUUUAGUGUCUUGAAUU		1916-1936	AAUUCAAGACACUAAAUACAAAC		1914-1936
AD-1659427.1	UGUAUUUAGUGUCUUGAAUGU		1917-1937	ACAUTCAAGACACUAAAUACAAA		1915-1937
AD-1659428.1	GUAUUUAGUGUCUUGAAUGUU		1918-1938	AACATUCAAGACACUAAAUACAA		1916-1938
AD-1659429.1	UAUUUAGUGUCUUGAAUGUAU		1919-1939	ATACAUTCAAGACACUAAAUACA		1917-1939
AD-1659430.1	AUUUAGUGUCUUGAAUGUAAU		1920-1940	ATUACATUCAAGACACUAAAUAC		1918-1940
AD-1659431.1	UUUAGUGUCUUGAAUGUAAGU		1921-1941	ACUUACAUUCAAGACACUAAAUA		1919-1941
AD-1659432.1	UUAGUGUCUUGAAUGUAAGAU		1922-1942	ATCUTACAUUCAAGACACUAAAU		1920-1942
AD-1659433.1	UAGUGUCUUGAAUGUAAGAAU		1923-1943	ATUCTUACAUUCAAGACACUAAA		1921-1943
AD-1659434.1	AGUGUCUUGAAUGUAAGAACU		1924-1944	AGUUCUTACAUTCAAGACACUAA		1922-1944
AD-1659436.1	UGUCUUGAAUGUAAGAACAUU		1926-1946	AAUGTUCUUACAUUCAAGACACU		1924-1946
AD-1659437.1	GUCUUGAAUGUAAGAACAUGU		1927-1947	ACAUGUTCUUACAUUCAAGACAC		1925-1947
AD-1659440.1	UUGAAUGUAAGAACAUGACCU		1930-1950	AGGUCATGUUCTUACAUUCAAGA		1928-1950
AD-1659446.1	GUAAGAACAUGACCUCCGUGU		1936-1956	ACACGGAGGUCAUGUUCUUACAU		1934-1956
AD-1659447.1	UAAGAACAUGACCUCCGUGUU		1937-1957	AACACGGAGGUCAUGUUCUUACA		1935-1957

AD-1659448.1	AAGAACAUGACCUCCGUGUAU		1938-1958	ATACACGGAGGTCAUGUUCUUAC		1936-1958
AD-1659449.1	AGAACAUGACCUCCGUGUAGU		1939-1959	ACUACACGGAGGUCAUGUUCUUA		1937-1959
AD-1659450.1	GAACAUGACCUCCGUGUAGUU		1940-1960	AACUACACGGAGGUCAUGUUCUU		1938-1960
AD-1659451.1	AACAUGACCUCCGUGUAGUGU		1941-1961	ACACTACACGGAGGUCAUGUUCU		1939-1961
AD-1659452.1	ACAUGACCUCCGUGUAGUGUU		1942-1962	AACACUACACGGAGGUCAUGUUC		1940-1962
AD-1659453.1	CAUGACCUCCGUGUAGUGUCU		1943-1963	AGACACTACACGGAGGUCAUGUU		1941-1963
AD-1659454.1	AUGACCUCCGUGUAGUGUCUU		1944-1964	AAGACACUACACGGAGGUCAUGU		1942-1964
AD-1659481.1	CUUAGUUUUUUCCACAGAUGU		1971-1991	ACAUCUGUGGAAAAAACUAAGGU		1969-1991
AD-1659482.1	UUAGUUUUUUCCACAGAUGCU		1972-1992	AGCATCTGUGGAAAAAACUAAGG		1970-1992
AD-1659483.1	UAGUUUUUUCCACAGAUGCUU		1973-1993	AAGCAUCUGUGGAAAAAACUAAG		1971-1993
AD-1659485.1	GUUUUUUCCACAGAUGCUUGU		1975-1995	ACAAGCAUCUGTGGAAAAAACUA		1973-1995
AD-1659487.1	UUUUUCCACAGAUGCUUGUGU		1977-1997	ACACAAGCAUCTGUGGAAAAAAC		1975-1997
AD-1659488.1	UUUUCCACAGAUGCUUGUGAU		1978-1998	ATCACAAGCAUCUGUGGAAAAAA		1976-1998
AD-1659489.1	UUUCCACAGAUGCUUGUGAUU		1979-1999	AAUCACAAGCATCUGUGGAAAAA		1977-1999
AD-1659490.1	UUCCACAGAUGCUUGUGAUUU		1980-2000	AAAUCACAAGCAUCUGUGGAAAA		1978-2000
AD-1659491.1	UCCACAGAUGCUUGUGAUUUU		1981-2001	AAAATCACAAGCAUCUGUGGAAA		1979-2001
AD-1659492.1	CCACAGAUGCUUGUGAUUUUU		1982-2002	AAAAAUCACAAGCAUCUGUGGAA		1980-2002

AD-1659493.1	CACAGAUGCUUGUGAUUUUUU		1983-2003	AAAAAATCACAAGCAUCUGUGGA		1981-2003
AD-1659537.1	ACCUGAAUUUCUGUUUGAAUU		2027-2047	AAUUCAAACAGAAAUUCAGGUGC		2025-2047
AD-1659538.1	CCUGAAUUUCUGUUUGAAUGU		2028-2048	ACAUTCAAACAGAAAUUCAGGUG		2026-2048
AD-1659559.1	GGAACCAUAGCUGGUUAUUUU		2049-2069	AAAATAACCAGCUAUGGUUCCGC		2047-2069
AD-1659560.1	GAACCAUAGCUGGUUAUUUCU		2050-2070	AGAAAUAACCAGCUAUGGUUCCG		2048-2070
AD-1659561.1	AACCAUAGCUGGUUAUUUCUU		2051-2071	AAGAAATAACCAGCUAUGGUUCC		2049-2071
AD-1659562.1	ACCAUAGCUGGUUAUUUCUCU		2052-2072	AGAGAAAUAACCAGCUAUGGUUC		2050-2072
AD-1659563.1	CCAUAGCUGGUUAUUUCUCCU		2053-2073	AGGAGAAAUAACCAGCUAUGGUU		2051-2073
AD-1659582.1	CCUUGUGUUAGUAAUAAACGU		2072-2092	ACGUTUAUUACTAACACAAGGGA		2070-2092
AD-1659583.1	CUUGUGUUAGUAAUAAACGUU		2073-2093	AACGTUTAUUACUAACACAAGGG		2071-2093
AD-1659584.1	UUGUGUUAGUAAUAAACGUCU		2074-2094	AGACGUTUAUUACUAACACAAGG		2072-2094
AD-1659585.1	UGUGUUAGUAAUAAACGUCUU		2075-2095	AAGACGTUUAUTACUAACACAAG		2073-2095
AD-1659586.1	GUGUUAGUAAUAAACGUCUUU		2076-2096	AAAGACGUUUATUACUAACACAA		2074-2096
AD-1659587.1	UGUUAGUAAUAAACGUCUUGU		2077-2097	ACAAGACGUUUAUUACUAACACA		2075-2097
AD-1659588.1	GUUAGUAAUAAACGUCUUGCU		2078-2098	AGCAAGACGUUTAUUACUAACAC		2076-2098
AD-1684490.1	CCGGGUGUACAUACACCCCUU		142-162	AAGGGGUGUAUGUACACCCGGUC		140-162
AD-1684491.1	CCGGGUGUACAUACACCCCUU		142-162	AAGGGGTGUAUGUACACCCGGUC		140-162

AD-1684492.1	CGGGUGUACAUACACCCCUUU		143-163	AAAGGGGUGUAUGUACACCCGGU		141-163
AD-1684493.1	CGGGUGUACAUACACCCCUUU		143-163	AAAGGGGUGUATGUACACCCGGU		141-163
AD-1684494.1	GGGUGUACAUACACCCCUUCU		144-164	AGAAGGGGUGUAUGUACACCCGG		142-164
AD-1684495.1	GGGUGUACAUACACCCCUUCU		144-164	AGAAGGGGUGUAUGUACACCCGG		142-164
AD-1684496.1	GGUGUACAUACACCCCUUCCU		145-165	AGGAAGGGGUGUAUGUACACCCG		143-165
AD-1684497.1	GGUGUACAUACACCCCUUCCU		145-165	AGGAAGGGGUGTAUGUACACCCG		143-165
AD-1684498.1	GUGUACAUACACCCCUUCCAU		146-166	AUGGAAGGGGUGUAUGUACACCC		144-166
AD-1684499.1	GUGUACAUACACCCCUUCCAU		146-166	ATGGAAGGGGUGUAUGUACACCC		144-166
AD-1684500.1	UGUACAUACACCCCUUCCACU		147-167	AGUGGAAGGGGUGUAUGUACACC		145-167
AD-1684501.1	UGUACAUACACCCCUUCCACU		147-167	AGUGGAAGGGGTGUAUGUACACC		145-167
AD-1684502.1	GUACAUACACCCCUUCCACCU		148-168	AGGUGGAAGGGGUGUAUGUACAC		146-168
AD-1684503.1	GUACAUACACCCCUUCCACCU		148-168	AGGUGGAAGGGGUGUAUGUACAC		146-168
AD-1684504.1	UACAUACACCCCUUCCACCUU		149-169	AAGGUGGAAGGGGUGUAUGUACA		147-169
AD-1684505.1	UACAUACACCCCUUCCACCUU		149-169	AAGGTGGAAGGGGUGUAUGUACA		147-169
AD-1684506.1	ACAUACACCCCUUCCACCUCU		150-170	AGAGGUGGAAGGGGUGUAUGUAC		148-170
AD-1684507.1	ACAUACACCCCUUCCACCUCU		150-170	AGAGGUGGAAGGGGUGUAUGUAC		148-170
AD-1684508.1	CAUACACCCCUUCCACCUCGU		151-171	ACGAGGUGGAAGGGGUGUAUGUA		149-171

AD-1684509.1	CAUACACCCCUUCCACCUCGU		151-171	ACGAGGTGGAAGGGGUGUAUGUA		149-171
AD-1684510.1	AUACACCCCUUCCACCUCGUU		152-172	AACGAGGUGGAAGGGGUGUAUGU		150-172
AD-1684511.1	AUACACCCCUUCCACCUCGUU		152-172	AACGAGGUGGAAGGGGUGUAUGU		150-172
AD-1684512.1	CCCUUCCACCUCGUCAUCCAU		158-178	AUGGAUGACGAGGUGGAAGGGGU		156-178
AD-1684513.1	CCCUUCCACCUCGUCAUCCAU		158-178	ATGGAUGACGAGGUGGAAGGGGU		156-178
AD-1684514.1	CCUUCCACCUCGUCAUCCACU		159-179	AGUGGAUGACGAGGUGGAAGGGG		157-179
AD-1684515.1	CCUUCCACCUCGUCAUCCACU		159-179	AGUGGATGACGAGGUGGAAGGGG		157-179
AD-1684516.1	CAUGCACAGUGAGCUAUGGGU		397-417	ACCCAUAGCUCACUGUGCAUGCC		395-417
AD-1684517.1	CAUGCACAGUGAGCUAUGGGU		397-417	ACCCAUAGCUCACUGUGCAUGCC		395-417
AD-1684518.1	AUGCACAGUGAGCUAUGGGGU		398-418	ACCCCAUAGCUCACUGUGCAUGC		396-418
AD-1684519.1	AUGCACAGUGAGCUAUGGGGU		398-418	ACCCCATAGCUCACUGUGCAUGC		396-418
AD-1684520.1	CCUCUCCCCAACGGCUGUCUU		439-459	AAGACAGCCGUUGGGGAGAGGAC		437-459
AD-1684521.1	CCUCUCCCCAACGGCUGUCUU		439-459	AAGACAGCCGUTGGGGAGAGGAC		437-459
AD-1684522.1	AGGUGCUGAACAGCAUUUUUU		1308-1328	AAAAAAUGCUGUUCAGCACCUCC		1306-1328
AD-1684523.1	GGUGCUGAACAGCAUUUUUUU		1309-1329	AAAAAAAUGCUGUUCAGCACCUC		1307-1329
AD-1684524.1	GUGCUGAACAGCAUUUUUUUU		1310-1330	AAAAAAAAUGCUGUUCAGCACCU		1308-1330
AD-1684525.1	UGCUGAACAGCAUUUUUUUUU		1311-1331	AAAAAAAAAUGCUGUUCAGCACC		1309-1331

AD-1684526.1	GCUGAACAGCAUUUUUUUU GU		1312-1332	ACAAAAAAAAUGCUGUUCAGC AC		1310-1332
AD-1684527.1	CUGAACAGCAUUUUUUUUG AU		1313-1333	AUCAAAAAAAAUGCUGUUCAG CA		1311-1333
AD-1684528.1	CCCCAGUCUCCCACCUUUUC U		1603-1623	AGAAAAGGUGGGAGACUGGGG GU		1601-1623
AD-1684529.1	CCCCAGUCUCCCACCUUUUC U		1603-1623	AGAAAAGGUGGGAGACUGGGG GU		1601-1623
AD-1684530.1	CCCAGUCUCCCACCUUUUC UU		1604-1624	AAGAAAAGGUGGGAGACUGGG GG		1602-1624
AD-1684531.1	CCCAGUCUCCCACCUUUUC UU		1604-1624	AAGAAAAGGUGGGAGACUGGG GG		1602-1624
AD-1684532.1	CCAGUCUCCCACCUUUUCU UU		1605-1625	AAAGAAAAGGUGGGAGACUGG GG		1603-1625
AD-1684533.1	CCAGUCUCCCACCUUUUCU UU		1605-1625	AAAGAAAAGGUGGGAGACUGG GG		1603-1625
AD-1684534.1	AGUCUCCCACCUUUUCUUC UU		1607-1627	AAGAAGAAAAGGUGGGAGACU GG		1605-1627
AD-1684535.1	AGUCUCCCACCUUUUCUUC UU		1607-1627	AAGAAGAAAAGGUGGGAGACU GG		1605-1627
AD-1684536.1	GGUUUAUUUUAGAGAAUGG GU		1737-1757	ACCCAUUCUCUAAAAUAAACC CA		1735-1757
AD-1684537.1	GGUUUAUUUUAGAGAAUGG GU		1737-1757	ACCCAUTCUCUAAAAUAAACCC A		1735-1757
AD-1684538.1	GUUUAUUUUAGAGAAUGGG GU		1738-1758	ACCCCAUUCUCUAAAAUAAAC CC		1736-1758
AD-1684539.1	GUUUAUUUUAGAGAAUGGG GU		1738-1758	ACCCCATUCUCTAAAAUAAACC C		1736-1758
AD-1684540.1	UUUAUUUUAGAGAAUGGGG GU		1739-1759	ACCCCCAUUCUCUAAAAUAAA CC		1737-1759
AD-1684541.1	UUUAUUUUAGAGAAUGGGG GU		1739-1759	ACCCCCAUUCUCUAAAAUAAA CC		1737-1759
AD-1684542.1	AGAAUGGGGGUGGGGAGGC AU		1749-1769	AUGCCUCCCCACCCCCAUUCUC U		1747-1769

AD-1684543.1	AGAAUGGGGGUGGGGAGGCAU		1749-1769	ATGCCUCCCCACCCCCAUUCUCU		1747-1769
AD-1684544.1	GAAUGGGGGUGGGGAGGCAAU		1750-1770	AUUGCCUCCCCACCCCCAUUCUC		1748-1770
AD-1684545.1	GAAUGGGGGUGGGGAGGCAAU		1750-1770	ATUGCCTCCCCACCCCCAUUCUC		1748-1770
AD-1684546.1	AAUGGGGGUGGGGAGGCAAGU		1751-1771	ACUUGCCUCCCCACCCCCAUUCU		1749-1771
AD-1684547.1	AAUGGGGGUGGGGAGGCAAGU		1751-1771	ACUUGCCUCCCCACCCCCAUUCU		1749-1771
AD-1684548.1	AUGGGGGUGGGGAGGCAAGAU		1752-1772	AUCUUGCCUCCCCACCCCCAUUC		1750-1772
AD-1684549.1	AUGGGGGUGGGGAGGCAAGAU		1752-1772	ATCUTGCCUCCCCACCCCCAUUC		1750-1772
AD-1684550.1	UGGGGGUGGGGAGGCAAGAAU		1753-1773	AUUCUUGCCUCCCCACCCCCAU		1751-1773
AD-1684551.1	UGGGGGUGGGGAGGCAAGAAU		1753-1773	ATUCTUGCCUCCCCACCCCCAU		1751-1773
AD-1684552.1	GGGGGUGGGGAGGCAAGAACU		1754-1774	AGUUCUUGCCUCCCCACCCCCAU		1752-1774
AD-1684553.1	GGGGGUGGGGAGGCAAGAACU		1754-1774	AGUUCUTGCCUCCCCACCCCCAU		1752-1774
AD-1684554.1	GUGGGGAGGCAAGAACCAGUU		1758-1778	AACUGGUUCUUGCCUCCCCACCC		1756-1778
AD-1684555.1	GUGGGGAGGCAAGAACCAGUU		1758-1778	AACUGGTUCUUGCCUCCCCACCC		1756-1778
AD-1684556.1	UGGGGAGGCAAGAACCAGUGU		1759-1779	ACACUGGUUCUUGCCUCCCCACC		1757-1779
AD-1684557.1	UGGGGAGGCAAGAACCAGUGU		1759-1779	ACACTGGUUCUTGCCUCCCCACC		1757-1779
AD-1684558.1	GGGGAGGCAAGAACCAGUGUU		1760-1780	AACACUGGUUCUUGCCUCCCCAC		1758-1780
AD-1684559.1	GGGGAGGCAAGAACCAGUGUU		1760-1780	AACACUGGUUCTUGCCUCCCCAC		1758-1780

AD-1684560.1	GGGAGGCAAGAACCAGUGUUU		1761-1781	AAACACTGGUUCUUGCCUCCCCA		1759-1781
AD-1684561.1	GGAGGCAAGAACCAGUGUUUU		1762-1782	AAAACACUGGUTCUUGCCUCCCC		1760-1782
AD-1684562.1	GCUUGUUUGUGAAACAAAAAU		1822-1842	AUUUUUGUUUCACAAACAAGCUG		1820-1842
AD-1684563.1	CUUGUUUGUGAAACAAAAAAU		1823-1843	AUUUUUUGUUUCACAAACAAGCU		1821-1843
AD-1684564.1	UUGUUUGUGAAACAAAAAAGU		1824-1844	ACUUUUUUGUUUCACAAACAAGC		1822-1844
AD-1684565.1	CUUAGUUUUUUCCACAGAUGU		1971-1991	ACAUCUGUGGAAAAAACUAAGGU		1969-1991
AD-1684566.1	UUAGUUUUUUCCACAGAUGCU		1972-1992	AGCAUCUGUGGAAAAAACUAAGG		1970-1992
AD-1684567.1	UAGUUUUUUCCACAGAUGCUU		1973-1993	AAGCAUCUGUGGAAAAAACUAAG		1971-1993
AD-1684568.1	GUUUUUUCCACAGAUGCUUGU		1975-1995	ACAAGCAUCUGUGGAAAAAACUA		1973-1995
AD-1684569.1	UUUUUCCACAGAUGCUUGUGU		1977-1997	ACACAAGCAUCUGUGGAAAAAAC		1975-1997
AD-1684570.1	UUUUCCACAGAUGCUUGUGAU		1978-1998	AUCACAAGCAUCUGUGGAAAAAA		1976-1998
AD-67328.2	UCUCCCACCUUUUCUUCUAAU		1609-1629	AUUAGAAGAAAAGGUGGGAGACU		1607-1629
AD-68579.2	UUCCAACCGACCAGCUUGUUU		1809-1829	AAACAAGCUGGUCGGUUGGAAUU		1807-1829
AD-68585.2	AGUUGAGAACAAAAAUUGGGU		1857-1877	ACCCAAUUUUUGUUCUCAACUUG		1855-1877
AD-84700.2	CCACCUUUUCUUCUAAUGAGU		1613-1633	ACUCAUUAGAAGAAAAGGUGGGA		1611-1633
AD-84707.2	CCUCAACUGGAUGAAGAAACU		1135-1155	AGUUUCUUCAUCCAGUUGAGGGA		1133-1155
AD-84712.2	CCAUUCCUGUUUGCUGUGUAU		1415-1435	AUACACAGCAAACAGGAAUGGGC		1413-1435

AD-84724.2	AGAAUUCCAACCGACCAGCUU		1805-1825	AAGCUGGUCGGUUGGAAUUCUUU		1803-1825
AD-84730.2	GCUGGGUUUAUUUUAGAGAAU		1733-1753	AUUCUCUAAAAUAAACCCAGCAA		1731-1753
AD-84731.2	AUGGCAUGCACAGUGAGCUAU		393-413	AUAGCUCACUGUGCAUGCCAUAU		391-413
AD-84739.5	UGAGAAGAUUGACAGGUUCAU		784-804	AUGAACCUGUCAAUCUUCUCAGC		782-804

Таблица 7. Модифицированные последовательности смысловой и антисмысловой цепей агентов на основе дцРНК к ангиотензиногену (AGT)

Название дуплекса	Последовательность смысловой цепи, от 5’ к 3’	SEQ ID NO:	Последовательность антисмысловой цепи, от 5’ к 3’	SEQ ID NO:	Последовательность мРНК-мишень, от 5’ к 3’	SEQ ID NO:
AD-1321384.2	uscsucccacCfUfUfuucuucuaauL96		asdTsuadGadAgaaadAgGfugggagascsu		AGUCUCCCACCUUUUCUUCUAAU	
AD-1321390.2	cscsucaacuGfGfAfugaagaaacuL96		asdGsuudTcdTucaudCcAfguugaggsgsa		UCCCUCAACUGGAUGAAGAAACU	
AD-1632799.1	asgsccugAfgGfGfCfcaccauccuuL96		asAfsggaUfgGfUfggccCfuCfaggcuscsa		UGAGCCUGAGGGCCACCAUCCUC	
AD-1632801.1	cscsugagGfgCfCfAfccauccucuuL96		asAfsgagGfaUfGfguggCfcCfucaggscsu		AGCCUGAGGGCCACCAUCCUCUG	
AD-1632805.1	asgsggccAfcCfAfUfccucugccuuL96		asAfsggcAfgAfGfgaugGfuGfgcccuscsa		UGAGGGCCACCAUCCUCUGCCUC	
AD-1632836.1	gsuscaucCfaCfAfAfugagaguacuL96		asGfsuacUfcUfCfauugUfgGfaugacsgsa		UCGUCAUCCACAAUGAGAGUACC	
AD-1632838.1	gsusgaccGfgGfUfGfuacauacacuL96		asGfsuguAfuGfUfacacCfcGfgucacscsu		AGGUGACCGGGUGUACAUACACC	
AD-1632840.1	csusuccaCfcUfCfGfucauccacauL96		asUfsgugGfaUfGfacgaGfgUfggaagsgsg		CCCUUCCACCUCGUCAUCCACAA	
AD-1632841.1	ususccacCfuCfGfUfcauccacaauL96		asUfsuguGfgAfUfgacgAfgGfuggaasgsg		CCUUCCACCUCGUCAUCCACAAU	
AD-1632842.1	uscscaccUfcGfUfCfauccacaauuL96		asAfsuugUfgGfAfugacGfaGfguggasasg		CUUCCACCUCGUCAUCCACAAUG	

AD-1632843.1	cscsaccuCfgUfCfAfuccacaauguL96		asCfsauuGfuGfGfaugaCfgAfgguggsasa		UUCCACCUCGUCAUCCACAAUGA	
AD-1632844.1	csasccucGfuCfAfUfccacaaugauL96		asUfscauUfgUfGfgaugAfcGfaggugsgsa		UCCACCUCGUCAUCCACAAUGAG	
AD-1632846.1	cscsucguCfaUfCfCfacaaugagauL96		asUfscucAfuUfGfuggaUfgAfcgaggsusg		CACCUCGUCAUCCACAAUGAGAG	
AD-1632847.1	csuscgucAfuCfCfAfcaaugagaguL96		asCfsucuCfaUfUfguggAfuGfacgagsgsu		ACCUCGUCAUCCACAAUGAGAGU	
AD-1632848.1	uscsgucaUfcCfAfCfaaugagaguuL96		asAfscucUfcAfUfugugGfaUfgacgasgsg		CCUCGUCAUCCACAAUGAGAGUA	
AD-1632849.1	csgsucauCfcAfCfAfaugagaguauL96		asUfsacuCfuCfAfuuguGfgAfugacgsasg		CUCGUCAUCCACAAUGAGAGUAC	
AD-1632850.1	uscsauccAfcAfAfUfgagaguaccuL96		asGfsguaCfuCfUfcauuGfuGfgaugascsg		CGUCAUCCACAAUGAGAGUACCU	
AD-1632851.1	csasuccaCfaAfUfGfagaguaccuuL96		asAfsgguAfcUfCfucauUfgUfggaugsasc		GUCAUCCACAAUGAGAGUACCUG	
AD-1632852.1	asusccacAfaUfGfAfgaguaccuguL96		asCfsaggUfaCfUfcucaUfuGfuggausgsa		UCAUCCACAAUGAGAGUACCUGU	
AD-1632853.1	uscscacaAfuGfAfGfaguaccuguuL96		asAfscagGfuAfCfucucAfuUfguggasusg		CAUCCACAAUGAGAGUACCUGUG	
AD-1632854.1	cscsacaaUfgAfGfAfguaccuguguL96		asCfsacaGfgUfAfcucuCfaUfuguggsasu		AUCCACAAUGAGAGUACCUGUGA	
AD-1632855.1	csascaauGfaGfAfGfuaccugugauL96		asUfscacAfgGfUfacucUfcAfuugugsgsa		UCCACAAUGAGAGUACCUGUGAG	
AD-1632856.1	ascsaaugAfgAfGfUfaccugugaguL96		asCfsucaCfaGfGfuacuCfuCfauugusgsg		CCACAAUGAGAGUACCUGUGAGC	
AD-1632857.1	csasaugaGfaGfUfAfccugugagcuL96		asGfscucAfcAfGfguacUfcUfcauugsusg		CACAAUGAGAGUACCUGUGAGCA	
AD-1632858.1	asasugagAfgUfAfCfcugugagcauL96		asUfsgcuCfaCfAfgguaCfuCfucauusgsu		ACAAUGAGAGUACCUGUGAGCAG	
AD-1632859.1	asusgagaGfuAfCfCfugugagcaguL96		asCfsugcUfcAfCfagguAfcUfcucaususg		CAAUGAGAGUACCUGUGAGCAGC	
AD-1632860.1	usgsagagUfaCfCfUfgugagcagcuL96		asGfscugCfuCfAfcaggUfaCfucucasusu		AAUGAGAGUACCUGUGAGCAGCU	

AD-1632861.1	gsasgaguAfcCfUfGfugagcagcuuL96		asAfsgcuGfcUfCfacagGfuAfcucucsasu		AUGAGAGUACCUGUGAGCAGCUG	
AD-1632862.1	asgsaguaCfcUfGfUfgagcagcuguL96		asCfsagcUfgCfUfcacaGfgUfacucuscsa		UGAGAGUACCUGUGAGCAGCUGG	
AD-1632863.1	gsasguacCfuGfUfGfagcagcuggguL96		asCfscagCfuGfCfucacAfgGfuacucsusc		GAGAGUACCUGUGAGCAGCUGGC	
AD-1632864.1	asgsuaccUfgUfGfAfgcagcuggcuL96		asGfsccaGfcUfGfcucaCfaGfguacuscsu		AGAGUACCUGUGAGCAGCUGGCA	
AD-1632865.1	gsusaccuGfuGfAfGfcagcuggcauL96		asUfsgccAfgCfUfgcucAfcAfgguacsusc		GAGUACCUGUGAGCAGCUGGCAA	
AD-1632866.1	usasccugUfgAfGfCfagcuggcaauL96		asUfsugcCfaGfCfugcuCfaCfagguascsu		AGUACCUGUGAGCAGCUGGCAAA	
AD-1632991.1	asasugguCfgGfGfAfugcuggccauL96		asUfsggcCfaGfCfauccCfgAfccausgsc		GCAAUGGUCGGGAUGCUGGCCAA	
AD-1632992.1	asusggucGfgGfAfUfgcuggccaauL96		asUfsuggCfcAfGfcaucCfcGfaccaususg		CAAUGGUCGGGAUGCUGGCCAAC	
AD-1632993.1	usgsgucgGfgAfUfGfcuggccaacuL96		asGfsuugGfcCfAfgcauCfcCfgaccasusu		AAUGGUCGGGAUGCUGGCCAACU	
AD-1632994.1	gsgsucggGfaUfGfCfuggccaacuuL96		asAfsguuGfgCfCfagcaUfcCfcgaccsasu		AUGGUCGGGAUGCUGGCCAACUU	
AD-1632995.1	gsuscgggAfuGfCfUfggccaacuuuL96		asAfsaguUfgGfCfcagcAfuCfccgacscsa		UGGUCGGGAUGCUGGCCAACUUC	
AD-1632996.1	uscsgggaUfgCfUfGfgccaacuucuL96		asGfsaagUfuGfGfccagCfaUfcccgascsc		GGUCGGGAUGCUGGCCAACUUCU	
AD-1632997.1	csgsggauGfcUfGfGfccaacuucuuL96		asAfsgaaGfuUfGfgccaGfcAfucccgsasc		GUCGGGAUGCUGGCCAACUUCUU	
AD-1632998.1	gsgsgaugCfuGfGfCfcaacuucuuuL96		asAfsagaAfgUfUfggccAfgCfaucccsgsa		UCGGGAUGCUGGCCAACUUCUUG	
AD-1632999.1	gsgsaugcUfgGfCfCfaacuucuuguL96		asCfsaagAfaGfUfuggcCfaGfcaucscsg		CGGGAUGCUGGCCAACUUCUUGG	
AD-1633000.1	gsasugcuGfgCfCfAfacuucuugguL96		asCfscaaGfaAfGfuuggCfcAfgcauscsc		GGGAUGCUGGCCAACUUCUUGGG	
AD-1633003.1	gscsuggcCfaAfCfUfucuugggcuuL96		asAfsgccCfaAfGfaaguUfgGfccagcsasu		AUGCUGGCCAACUUCUUGGGCUU	

AD-1633004.1	csusggccAfaCfUfUfcuugggcuuuL96		asAfsagcCfcAfAfgaagUfuGfgccagscsa		UGCUGGCCAACUUCUUGGGCUUC	
AD-1633007.1	gscscaacUfuCfUfUfgggcuuccguL96		asCfsggaAfgCfCfcaagAfaGfuuggcscsa		UGGCCAACUUCUUGGGCUUCCGU	
AD-1633008.1	cscsaacuUfcUfUfGfggcuuccguuL96		asAfscggAfaGfCfccaaGfaAfguuggscsc		GGCCAACUUCUUGGGCUUCCGUA	
AD-1633009.1	csasacuuCfuUfGfGfgcuuccguauL96		asUfsacgGfaAfGfcccaAfgAfaguugsgsc		GCCAACUUCUUGGGCUUCCGUAU	
AD-1633010.1	asascuucUfuGfGfGfcuuccguauuL96		asAfsuacGfgAfAfgcccAfaGfaaguusgsg		CCAACUUCUUGGGCUUCCGUAUA	
AD-1633011.1	ascsuucuUfgGfGfCfuuccguauauL96		asUfsauaCfgGfAfagccCfaAfgaagususg		CAACUUCUUGGGCUUCCGUAUAU	
AD-1633012.1	csusucuuGfgGfCfUfuccguauauuL96		asAfsuauAfcGfGfaagcCfcAfagaagsusu		AACUUCUUGGGCUUCCGUAUAUA	
AD-1633013.1	ususcuugGfgCfUfUfccguauauauL96		asUfsauaUfaCfGfgaagCfcCfaagaasgsu		ACUUCUUGGGCUUCCGUAUAUAU	
AD-1633014.1	uscsuuggGfcUfUfCfcguauauauuL96		asAfsuauAfuAfCfggaaGfcCfcaagasasg		CUUCUUGGGCUUCCGUAUAUAUG	
AD-1633015.1	csusugggCfuUfCfCfguauauauguL96		asCfsauaUfaUfAfcggaAfgCfccaagsasa		UUCUUGGGCUUCCGUAUAUAUGG	
AD-1633016.1	ususgggcUfuCfCfGfuauauaugguL96		asCfscauAfuAfUfacggAfaGfcccaasgsa		UCUUGGGCUUCCGUAUAUAUGGC	
AD-1633018.1	gsgsgcuuCfcGfUfAfuauauggcauL96		asUfsgccAfuAfUfauacGfgAfagccccsasa		UUGGGCUUCCGUAUAUAUGGCAU	
AD-1633019.1	gsgscuucCfgUfAfUfauauggcauuL96		asAfsugcCfaUfAfuauaCfgGfaagccscsa		UGGGCUUCCGUAUAUAUGGCAUG	
AD-1633020.1	gscsuuccGfuAfUfAfuauggcauguL96		asCfsaugCfcAfUfauauAfcGfgaagcscsc		GGGCUUCCGUAUAUAUGGCAUGC	
AD-1633027.1	usasuauaUfgGfCfAfugcacaguguL96		asCfsacuGfuGfCfaugcCfaUfauauascsg		CGUAUAUAUGGCAUGCACAGUGA	
AD-1633028.1	asusauauGfgCfAfUfgcacaggauL96		asUfscacUfgUfGfcaugCfcAfuauausasc		GUAUAUAUGGCAUGCACAGUGAG	
AD-1633029.1	usasuaugGfcAfUfGfcacaggaguL96		asCfsucaCfuGfUfgcauGfcCfauauasusa		UAUAUAUGGCAUGCACAGUGAGC	

AD-1633030.1	asusauggCfaUfGfCfacagugagcuL96		asGfscucAfcUfGfugcaUfgCfcauausasu		AUAUAUGGCAUGCACAGUGAGCU	
AD-1633031.1	usasuggcAfuGfCfAfcagugagcuuL96		asAfsgcuCfaCfUfgugcAfuGfccauasusa		UAUAUGGCAUGCACAGUGAGCUA	
AD-1633032.1	usgsgcauGfcAfCfAfgugagcuauuL96		asAfsuagCfuCfAfcuguGfcAfugccasusa		UAUGGCAUGCACAGUGAGCUAUG	
AD-1633033.1	gsgscaugCfaCfAfGfugagcuauguL96		asCfsauaGfcUfCfacugUfgCfaugccsasu		AUGGCAUGCACAGUGAGCUAUGG	
AD-1633034.1	gscsaugcAfcAfGfUfgagcuaugguL96		asCfscauAfgCfUfcacuGfuGfcaugcscsa		UGGCAUGCACAGUGAGCUAUGGG	
AD-1633048.1	usgsgcacCfcUfGfGfccucucucuuL96		asAfsgagAfgAfGfgccaGfgGfugccasasa		UUUGGCACCCUGGCCUCUCUCUA	
AD-1633049.1	gsgscaccCfuGfGfCfcucucucuauL96		asUfsagaGfaGfAfggccAfgGfgugccsasa		UUGGCACCCUGGCCUCUCUCUAU	
AD-1633094.1	gsascaggCfuAfCfAfggcaauccuuL96		asAfsggaUfuGfCfcuguAfgCfcugucsasg		CUGACAGGCUACAGGCAAUCCUG	
AD-1633095.1	ascsaggcUfaCfAfGfgcaauccuguL96		asCfsaggAfuUfGfccugUfaGfccguscsa		UGACAGGCUACAGGCAAUCCUGG	
AD-1633119.1	ususccuuGfgAfAfGfgacaagaacuL96		asGfsuucUfuGfUfccuuCfcAfaggaascsa		UGUUCCUUGGAAGGACAAGAACU	
AD-1633121.1	cscsuuggAfaGfGfAfcaagaacuguL96		asCfsaguUfcUfUfguccUfuCfcaaggsasa		UUCCUUGGAAGGACAAGAACUGC	
AD-1633122.1	csusuggaAfgGfAfCfaagaacugcuL96		asGfscagUfuCfUfugucCfuUfccaagsgsa		UCCUUGGAAGGACAAGAACUGCA	
AD-1633254.2	csasccugAfaGfCfAfgccguuuguuL96		asAfscaaAfcGfGfcugcUfuCfaggugscsa		UGCACCUGAAGCAGCCGUUUGUG	
AD-1633257.2	csusgaagCfaGfCfCfguuugugcauL96		asUfsgcaCfaAfAfcggcUfgCfuucagsgsu		ACCUGAAGCAGCCGUUUGUGCAG	
AD-1633269.2	ususugugCfaGfGfGfccuggccuuL96		asAfsgagCfcAfGfgcccUfgCfacaaascsg		CGUUUGUGCAGGGCCUGGCUCUC	
AD-1633270.2	ususgugcAfgGfGfCfcuggcucucuL96		asGfsagaGfcCfAfggccCfuGfcacaasasc		GUUUGUGCAGGGCCUGGCUCUCU	
AD-1633271.2	usgsugcaGfgGfCfCfuggcucucuuL96		asAfsgagAfgCfCfaggcCfcUfgcacasasa		UUUGUGCAGGGCCUGGCUCUCUA	

AD-1633272.2	gsusgcagGfgCfCfUfggcucuc uauL96		asUfsagaGfaGfCfcaggCfcCfugca csasa		UUGUGCAGGGCCUGGCUC UCUAU	
AD-1633273.2	usgscaggGfcCfUfGfgcucucu auuL96		asAfsuagAfgAfGfccagGfcCfcugc ascsa		UGUGCAGGGCCUGGCUCU CUAUA	
AD-1633290.2	ascsgcucUfcUfGfGfacuucaca guL96		asCfsuguGfaAfGfuccaGfaGfagcg usgsg		CCACGCUCUCUGGACUUC ACAGA	
AD-1633291.2	csgscucuCfuGfGfAfcuucaca gauL96		asUfscugUfgAfAfguccAfgAfgagc gsusg		CACGCUCUCUGGACUUCA CAGAA	
AD-1633324.2	csusgagaAfgAfUfUfgacaggu ucuL96		asGfsaacCfuGfUfcaauCfuUfcuca gscsa		UGCUGAGAAGAUUGACA GGUUCA	
AD-1633325.2	gsasgaagAfuUfGfAfcagguuc auuL96		asAfsugaAfcCfUfgucaAfuCfuucu csasg		CUGAGAAGAUUGACAGG UUCAUG	
AD-1633326.2	asgsaagaUfuGfAfCfagguuca uguL96		asCfsaugAfaCfCfugucAfaUfcuuc uscsa		UGAGAAGAUUGACAGGU UCAUGC	
AD-1633327.2	gsasagauUfgAfCfAfgguucau gcuL96		asGfscauGfaAfCfcuguCfaAfucuu csusc		GAGAAGAUUGACAGGUU CAUGCA	
AD-1633328.2	asasgauuGfaCfAfGfguucaug cauL96		asUfsgcaUfgAfAfccugUfcAfaucu uscsu		AGAAGAUUGACAGGUUC AUGCAG	
AD-1633329.2	asgsauugAfcAfGfGfuucaugc aguL96		asCfsugcAfuGfAfaccuGfuCfaauc ususc		GAAGAUUGACAGGUUCA UGCAGG	
AD-1633330.2	gsasuugaCfaGfGfUfucaugca gguL96		asCfscugCfaUfGfaaccUfgUfcaau csusu		AAGAUUGACAGGUUCAU GCAGGC	
AD-1633331.2	asusugacAfgGfUfUfcaugcag gcuL96		asGfsccuGfcAfUfgaacCfuGfucaa uscsu		AGAUUGACAGGUUCAUGC AGGCU	
AD-1633332.2	ususgacaGfgUfUfCfaugcagg cuuL96		asAfsgccUfgCfAfugaaCfcUfguca asusc		GAUUGACAGGUUCAUGCA GGCUG	
AD-1633333.2	usgsacagGfuUfCfAfugcaggc uguL96		asCfsagcCfuGfCfaugaAfcCfuguc asasu		AUUGACAGGUUCAUGCAG GCUGU	
AD-1633334.2	gsascaggUfuCfAfUfgcaggcu guuL96		asAfscagCfcUfGfcaugAfaCfcugu csasa		UUGACAGGUUCAUGCAGG CUGUG	
AD-1633335.2	ascsagguUfcAfUfGfcaggcug uguL96		asCfsacaGfcCfUfgcauGfaAfccug uscsa		UGACAGGUUCAUGCAGGC UGUGA	
AD-1633343.2	asusgcagGfcUfGfUfgacagga uguL96		asCfsaucCfuGfUfcacaGfcCfugca usgsa		UCAUGCAGGCUGUGACAG GAUGG	

AD-1633345.2	gscsaggcUfgUfGfAfcaggaug gauL96		asUfsccaUfcCfUfgucaCfaGfccug csasu		AUGCAGGCUGUGACAGGA UGGAA	
AD-1633346.2	csasggcuGfuGfAfCfaggaugg aauL96		asUfsuccAfuCfCfugucAfcAfgccu gscsa		UGCAGGCUGUGACAGGAU GGAAG	
AD-1633409.2	gscsuuucAfaCfAfCfcuacgucc auL96		asUfsggaCfgUfAfggugUfuGfaaag cscsa		UGGCUUUCAACACCUACG UCCAC	
AD-1633453.2	gsasguucUfgGfGfUfggacaac aguL96		asCfsuguUfgUfCfcaccCfaGfaacu cscsu		AGGAGUUCUGGGUGGAC AACAGC	
AD-1633464.2	gsgsacaaCfaGfCfAfccucagug uuL96		asAfscacUfgAfGfgugcUfgUfuguc csasc		GUGGACAACAGCACCUCA GUGUC	
AD-1633465.2	gsascaacAfgCfAfCfcucagugu cuL96		asGfsacaCfuGfAfggugCfuGfuugu cscsa		UGGACAACAGCACCUCAG UGUCU	
AD-1633466.2	ascsaacaGfcAfCfCfucaguguc uuL96		asAfsgacAfcUfGfagguGfcUfguug uscsc		GGACAACAGCACCUCAGU GUCUG	
AD-1633467.2	csasacagCfaCfCfUfcagugucu guL96		asCfsagaCfaCfUfgaggUfgCfuguu gsusc		GACAACAGCACCUCAGUG UCUGU	
AD-1633468.2	asascagcAfcCfUfCfagugucug uuL96		asAfscagAfcAfCfugagGfuGfcugu usgsu		ACAACAGCACCUCAGUGU CUGUU	
AD-1633604.2	asusgccuCfuGfAfCfcuggacaa guL96		asCfsuugUfcCfAfggucAfgAfggca usasg		CUAUGCCUCUGACCUGGA CAAGG	
AD-1633621.2	asasggugGfaGfGfGfucucacu uuuL96		asAfsaagUfgAfGfacccUfcCfaccu usgsu		ACAAGGUGGAGGGUCUCA CUUUC	
AD-1633622.2	asgsguggAfgGfGfUfcucacuu ucuL96		asGfsaaaGfuGfAfgaccCfuCfcacc ususg		CAAGGUGGAGGGUCUCAC UUUCC	
AD-1633623.2	gsgsuggaGfgGfUfCfucacuuu ccuL96		asGfsgaaAfgUfGfagacCfcUfccac csusu		AAGGUGGAGGGUCUCACU UUCCA	
AD-1633627.2	gsasggguCfuCfAfCfuuuccag cauL96		asUfsgcuGfgAfAfagugAfgAfcccu cscsa		UGGAGGGUCUCACUUUCC AGCAA	
AD-1633628.2	asgsggucUfcAfCfUfuuccagc aauL96		asUfsugcUfgGfAfaaguGfaGfaccc uscsc		GGAGGGUCUCACUUUCCA GCAAA	
AD-1633630.2	gsgsucucAfcUfUfUfccagcaaa auL96		asUfsuuuGfcUfGfgaaaGfuGfagac cscsu		AGGGUCUCACUUUCCAGC AAAAC	
AD-1633631.2	gsuscucaCfuUfUfCfcagcaaaa cuL96		asGfsuuuUfgCfUfggaaAfgUfgaga cscsc		GGGUCUCACUUUCCAGCA AAACU	

AD-1633632.2	uscsucacUfuUfCfCfagcaaaacuuL96		asAfsguuUfuGfCfuggaAfaGfugagascsc		GGUCUCACUUUCCAGCAAAACUC	
AD-1633633.1	csuscacuUfuCfCfAfgcaaaacucuL96		asGfsaguUfuUfGfcuggAfaAfgugagsasc		GUCUCACUUUCCAGCAAAACUCC	
AD-1633634.1	uscsacuuUfcCfAfGfcaaaacuccuL96		asGfsgagUfuUfUfgcugGfaAfagugasgsa		UCUCACUUUCCAGCAAAACUCCC	
AD-1633635.1	csascuuuCfcAfGfCfaaaacucccuL96		asGfsggaGfuUfUfugcuGfgAfaagugsasg		CUCACUUUCCAGCAAAACUCCCU	
AD-1633636.1	ascsuuucCfaGfCfAfaaacucccuuL96		asAfsgggAfgUfUfuugcUfgGfaaagusgsa		UCACUUUCCAGCAAAACUCCCUC	
AD-1633637.1	csusuuccAfgCfAfAfaacucccucuL96		asGfsaggGfaGfUfuuugCfuGfgaaagsusg		CACUUUCCAGCAAAACUCCCUCA	
AD-1633638.1	ususuccaGfcAfAfAfacucccucauL96		asUfsgagGfgAfGfuuuuGfcUfggaaasgsu		ACUUUCCAGCAAAACUCCCUCAA	
AD-1633639.1	ususccagCfaAfAfAfcucccucaauL96		asUfsugaGfgGfAfguuuUfgCfuggaasasg		CUUUCCAGCAAAACUCCCUCAAC	
AD-1633640.1	uscscagcAfaAfAfCfucccucaacuL96		asGfsuugAfgGfGfaguuUfuGfcuggasasa		UUUCCAGCAAAACUCCCUCAACU	
AD-1633641.1	cscsagcaAfaAfCfUfcccucaacuuL96		asAfsguuGfaGfGfgaguUfuUfgcuggsasa		UUCCAGCAAAACUCCCUCAACUG	
AD-1633642.1	csasgcaaAfaCfUfCfccucaacuguL96		asCfsaguUfgAfGfggagUfuUfugcugsgsa		UCCAGCAAAACUCCCUCAACUGG	
AD-1633643.1	asgscaaaAfcUfCfCfcucaacuguL96		asCfscagUfuGfAfgggaGfuUfuugcusgsg		CCAGCAAAACUCCCUCAACUGGA	
AD-1633644.1	gscsaaaaCfuCfCfCfucaacuggauL96		asUfsccaGfuUfGfagggAfgUfuuugcsusg		CAGCAAAACUCCCUCAACUGGAU	
AD-1633645.1	csasaaacUfcCfCfUfcaacuggauuL96		asAfsuccAfgUfUfgaggGfaGfuuuugscsu		AGCAAAACUCCCUCAACUGGAUG	
AD-1633646.1	asasaacuCfcCfUfCfaacuggauguL96		asCfsaucCfaGfUfugagGfgAfguuuusgsc		GCAAAACUCCCUCAACUGGAUGA	
AD-1633647.1	asasacucCfcUfCfAfacuggauguL96		asUfscauCfcAfGfuugaGfgGfaguususg		CAAAACUCCCUCAACUGGAUGAA	
AD-1633648.1	asascuccCfuCfAfAfcuggaugauL96		asUfsucaUfcCfAfguugAfgGfgagususu		AAAACUCCCUCAACUGGAUGAAG	

AD-1633649.1	ascsucccUfcAfAfCfuggaugaaguL96		asCfsuucAfuCfCfaguuGfaGfggagususu		AAACUCCCUCAACUGGAUGAAGA	
AD-1633650.1	csuscccuCfaAfCfUfggaugaagauL96		asUfscuuCfaUfCfcaguUfgAfgggagsusu		AACUCCCUCAACUGGAUGAAGAA	
AD-1633651.1	uscsccucAfaCfUfGfgaugaagauL96		asUfsucuUfcAfUfccagUfuGfagggasgsu		ACUCCCUCAACUGGAUGAAGAAA	
AD-1633652.1	cscscucaAfcUfGfGfaugaagauL96		asUfsuucUfuCfAfuccaGfuUfgagggsasg		CUCCCUCAACUGGAUGAAGAAAC	
AD-1633653.1	csuscaacUfgGfAfUfgaagaacuuL96		asAfsguuUfcUfUfcaucCfaGfuugagsgsg		CCCUCAACUGGAUGAAGAAACUA	
AD-1633678.1	asgsgaucUfuAfUfGfaccugcaggguL96		asCfscugCfaGfGfucauAfaGfaucccususg		CAAGGAUCUUAUGACCUGCAGGA	
AD-1633683.1	csusuaugAfcCfUfGfcaggaccuguL96		asCfsaggUfcCfUfgcagGfuCfauaagsasu		AUCUUAUGACCUGCAGGACCUGC	
AD-1633732.1	csgsagcuGfaAfCfCfugcaaaaauuL96		asAfsuuuUfuGfCfagguUfcAfgcucgsgsu		ACCGAGCUGAACCUGCAAAAAUU	
AD-1633733.1	gsasgcugAfaCfCfUfgcaaaaauuuL96		asAfsauuUfuUfGfcaggUfuCfagcucsgsg		CCGAGCUGAACCUGCAAAAAUUG	
AD-1633734.1	asgscugaAfcCfUfGfcaaaaauuguL96		asCfsaauUfuUfUfgcagGfuUfcagcuscsg		CGAGCUGAACCUGCAAAAAUUGA	
AD-1633735.1	gscsugaaCfcUfGfCfaaaaauugauL96		asUfscaaUfuUfUfugcaGfgUfucagcsusc		GAGCUGAACCUGCAAAAAUUGAG	
AD-1633736.1	csusgaacCfuGfCfAfaaaauugaguL96		asCfsucaAfuUfUfuugcAfgGfuucagscsu		AGCUGAACCUGCAAAAAUUGAGC	
AD-1633737.1	usgsaaccUfgCfAfAfaaauugagcuL96		asGfscucAfaUfUfuuugCfaGfguucasgsc		GCUGAACCUGCAAAAAUUGAGCA	
AD-1633738.1	gsasaccuGfcAfAfAfaauugagcauL96		asUfsgcuCfaAfUfuuuuGfcAfgguucsasg		CUGAACCUGCAAAAAUUGAGCAA	
AD-1633739.1	asasccugCfaAfAfAfauugagcaauL96		asUfsugcUfcAfAfuuuuUfgCfagguuscsa		UGAACCUGCAAAAAUUGAGCAAU	
AD-1633740.1	ascscugcAfaAfAfAfuugagcaauuL96		asAfsuugCfuCfAfauuuUfuGfcaggususc		GAACCUGCAAAAAUUGAGCAAUG	
AD-1633741.1	cscsugcaAfaAfAfUfugagcaauguL96		asCfsauuGfcUfCfaauuUfuUfgcaggsusu		AACCUGCAAAAAUUGAGCAAUGA	

AD-1633742.1	csusgcaaAfaAfUfUfgagcaaugauL96		asUfscauUfgCfUfcaauUfuUfugcagsgsu		ACCUGCAAAAAUUGAGCAAUGAC	
AD-1633743.1	usgscaaaAfaUfUfGfagcaaugacuL96		asGfsucaUfuGfCfucaaUfuUfuugcasgsg		CCUGCAAAAAUUGAGCAAUGACC	
AD-1633759.1	gsasggugCfuGfAfAfcagcauuuuuL96		asAfsaaaUfgCfUfguucAfgCfaccucscsc		GGGAGGUGCUGAACAGCAUUUUU	
AD-1633777.1	usgsagagAfgAfGfCfccacagaguuL96		asAfscucUfgUfGfggcuCfuCfucucasusc		GAUGAGAGAGAGCCCACAGAGUC	
AD-1633779.1	asgsagagAfgCfCfCfacagagcuuuL96		asAfsgacUfcUfGfugggCfuCfucucuscsa		UGAGAGAGAGCCCACAGAGUCUA	
AD-1633780.1	gsasgagaGfcCfCfCfAfcagagucuauL96		asUfsagaCfuCfUfguggGfcUfcucucsusc		GAGAGAGAGCCCACAGAGUCUAC	
AD-1633840.1	gsasaccgCfcCfAfUfuccuguuuguL96		asCfsaaaCfaGfGfaaugGfgCfgguucsasg		CUGAACCGCCCAUUCCUGUUUGC	
AD-1633841.1	asasccgcCfcAfUfUfccuguuugcuL96		asGfscaaAfcAfGfgaauGfgGfcgguuscsa		UGAACCGCCCAUUCCUGUUUGCU	
AD-1633842.1	ascscgccCfaUfUfCfcuguuugcuuL96		asAfsgcaAfaCfAfggaaUfgGfgcggususc		GAACCGCCCAUUCCUGUUUGCUG	
AD-1633843.1	cscsgcccAfuUfCfCfuguuugcuguL96		asCfsagcAfaAfCfaggaAfuGfggcggsusu		AACCGCCCAUUCCUGUUUGCUGU	
AD-1633844.1	csgscccaUfuCfCfUfguuugcuguuL96		asAfscagCfaAfAfcaggAfaUfgggcgsgsu		ACCGCCCAUUCCUGUUUGCUGUG	
AD-1633845.1	gscsccauUfcCfUfGfuuugcuguguL96		asCfsacaGfcAfAfacagGfaAfugggcsgsg		CCGCCCAUUCCUGUUUGCUGUGU	
AD-1633846.1	cscscauuCfcUfGfUfuugcuguguuL96		asAfscacAfgCfAfaacaGfgAfaugggscsg		CGCCCAUUCCUGUUUGCUGUGUA	
AD-1633847.1	csasuuccUfgUfUfUfgcugugauuuL96		asAfsuacAfcAfGfcaaaCfaGfgaaugsgsg		CCCAUUCCUGUUUGCUGUGUAUG	
AD-1633848.1	asusuccuGfuUfUfGfcugugauguL96		asCfsauaCfaCfAfgcaaAfcAfggaausgsg		CCAUUCCUGUUUGCUGUGUAUGA	
AD-1633849.1	ususccugUfuUfGfCfuguguaugauL96		asUfscauAfcAfCfagcaAfaCfaggaasusg		CAUUCCUGUUUGCUGUGUAUGAU	
AD-1633850.1	uscscuguUfuGfCfUfguguaugauuuL96		asAfsucaUfaCfAfcagcAfaAfcaggasasu		AUUCCUGUUUGCUGUGUAUGAUC	

AD-1633851.1	cscsuguuUfgCfUfGfuguaugaucuL96		asGfsaucAfuAfCfacagCfaAfacaggsasa		UUCCUGUUUGCUGUGUAUGAUCA	
AD-1633852.1	csusguuuGfcUfGfUfguaugaucauL96		asUfsgauCfaUfAfcacaGfcAfaacagsgsa		UCCUGUUUGCUGUGUAUGAUCAA	
AD-1633853.1	usgsuuugCfuGfUfGfuaugaucaauL96		asUfsugaUfcAfUfacacAfgCfaaacasgsg		CCUGUUUGCUGUGUAUGAUCAAA	
AD-1633854.1	gsusuugcUfgUfGfUfaugaucaaauL96		asUfsuugAfuCfAfuacaCfaGfcaaacsasg		CUGUUUGCUGUGUAUGAUCAAAG	
AD-1633855.1	ususugcuGfuGfUfAfugaucaaaguL96		asCfsuuuGfaUfCfauacAfcAfgcaaascsa		UGUUUGCUGUGUAUGAUCAAAGC	
AD-1633946.1	gsuscuccCfaCfCfUfuuucuucuauL96		asUfsagaAfgAfAfaaggUfgGfgagacsusg		CAGUCUCCCACCUUUUCUUCUAA	
AD-1633947.1	csuscccaCfcUfUfUfucuucuaauuL96		asAfsuuaGfaAfGfaaaaGfgUfgggagsasc		GUCUCCCACCUUUUCUUCUAAUG	
AD-1633948.1	uscsccacCfuUfUfUfcuucuaauguL96		asCfsauuAfgAfAfgaaaAfgGfugggasgsa		UCUCCCACCUUUUCUUCUAAUGA	
AD-1633949.1	cscscaccUfuUfUfCfuucuaaugauL96		asUfscauUfaGfAfagaaAfaGfgugggsasg		CUCCCACCUUUUCUUCUAAUGAG	
AD-1633950.1	csasccuuUfuCfUfUfcuaaugaguuL96		asAfscucAfuUfAfgaagAfaAfaggugsgsg		CCCACCUUUUCUUCUAAUGAGUC	
AD-1633951.1	ascscuuuUfcUfUfCfuaaugagucuL96		asGfsacuCfaUfUfagaaGfaAfaaggusgsg		CCACCUUUUCUUCUAAUGAGUCG	
AD-1633991.1	cscsguuuCfuCfCfUfuggucuaaguL96		asCfsuuaGfaCfCfaaggAfgAfaacggscsu		AGCCGUUUCUCCUUGGUCUAAGU	
AD-1633992.1	csgsuuucUfcCfUfUfggucuaaguuL96		asAfscuuAfgAfCfcaagGfaGfaaacgsgsc		GCCGUUUCUCCUUGGUCUAAGUG	
AD-1633993.1	gsusuucuCfcUfUfGfgucuaaguguL96		asCfsacuUfaGfAfccaaGfgAfgaaacsgsg		CCGUUUCUCCUUGGUCUAAGUGU	
AD-1634065.1	gsusuugcUfgGfGfUfuuauuuuaguL96		asCfsuaaAfaUfAfaaccCfaGfcaaacsusg		CAGUUUGCUGGGUUUAUUUUAGA	
AD-1634066.1	ususugcuGfgGfUfUfuauuuuagauL96		asUfscuaAfaAfUfaaacCfcAfgcaaascsu		AGUUUGCUGGGUUUAUUUUAGAG	
AD-1634067.1	ususgcugGfgUfUfUfauuuuagaguL96		asCfsucuAfaAfAfuaaaCfcCfagcaasasc		GUUUGCUGGGUUUAUUUUAGAGA	

AD-1634068.1	usgscuggGfuUfUfAfuuuuagagauL96		asUfscucUfaAfAfauaaAfcCfcagcasasa		UUUGCUGGGUUUAUUUUAGAGAA	
AD-1634069.1	csusggguUfuAfUfUfuuagagaauuL96		asAfsuucUfcUfAfaaauAfaAfcccagscsa		UGCUGGGUUUAUUUUAGAGAAUG	
AD-1634070.1	usgsgguuUfaUfUfUfuagagaauguL96		asCfsauuCfuCfUfaaaaUfaAfaccasgsc		GCUGGGUUUAUUUUAGAGAAUGG	
AD-1634071.1	gsgsguuuAfuUfUfUfagagaaugguL96		asCfscauUfcUfCfuaaaAfuAfaacccsasg		CUGGGUUUAUUUUAGAGAAUGGG	
AD-1634072.1	gsgsgaggCfaAfGfAfaccagguuuuL96		asAfsacaCfuGfGfuucuUfgCfcuccscsa		UGGGGAGGCAAGAACCAGUGUUU	
AD-1634073.1	gsgsaggcAfaGfAfAfccaguguuuuL96		asAfsaacAfcUfGfguucUfuGfccucscsc		GGGGAGGCAAGAACCAGUGUUUA	
AD-1634074.1	gsasggcaAfgAfAfCfcaguguuuauL96		asUfsaaaCfaCfUfgguuCfuUfgccuscsc		GGGAGGCAAGAACCAGUGUUUAG	
AD-1634075.1	asgsgcaaGfaAfCfCfaguguuuaguL96		asCfsuaaAfcAfCfugguUfcUfugccuscsc		GGAGGCAAGAACCAGUGUUUAGC	
AD-1634076.1	gsgscaagAfaCfCfAfguguuuagcuL96		asGfscuaAfaCfAfcuggUfuCfuugccsusc		GAGGCAAGAACCAGUGUUUAGCG	
AD-1634077.1	gscsaagaAfcCfAfGfuguuuagcguL96		asCfsgcuAfaAfCfacugGfuUfcuugcscsu		AGGCAAGAACCAGUGUUUAGCGC	
AD-1634078.1	csasagaaCfcAfGfUfguuuagcgcuL96		asGfscgcUfaAfAfcacuGfgUfucuugscsc		GGCAAGAACCAGUGUUUAGCGCG	
AD-1634079.1	asasgaacCfaGfUfGfuuuagcgcguL96		asCfsgcgCfuAfAfacacUfgGfuucusgsc		GCAAGAACCAGUGUUUAGCGCGG	
AD-1634080.1	asgsaaccAfgUfGfUfuuagcgcggguL96		asCfscgcGfcUfAfaacaCfuGfguccususg		CAAGAACCAGUGUUUAGCGCGGG	
AD-1634081.1	gsasaccaGfuGfUfUfuagcgcggguL96		asCfsccgCfgCfUfaaacAfcUfgguucsusu		AAGAACCAGUGUUUAGCGCGGGA	
AD-1634082.1	asasccagUfgUfUfUfagcgcgggauL96		asUfscccGfcGfCfuaaaCfaCfuggguscsu		AGAACCAGUGUUUAGCGCGGGAC	
AD-1634105.1	csusguucCfaAfAfAfagaauuccauL96		asUfsggaAfuUfCfuuuuUfgGfaacagsusa		UACUGUUCCAAAAAGAAUUCCAA	
AD-1634107.1	gsusuccaAfaAfAfGfaauuccaacuL96		asGfsuugGfaAfUfucuuUfuUfggaacsasg		CUGUUCCAAAAAGAAUUCCAACC	

AD-1634109.1	uscscaaaAfaGfAfAfuuccaaccguL96		asCfsgguUfgGfAfauucUfuUfuuggasasc		GUUCCAAAAAGAAUUCCAACCGA	
AD-1634110.1	cscsaaaaAfgAfAfUfuccaaccgauL96		asUfscggUfuGfGfaauuCfuUfuuuggsasa		UUCCAAAAAGAAUUCCAACCGAC	
AD-1634111.1	csasaaaaGfaAfUfUfccaaccgacuL96		asGfsucgGfuUfGfgaauUfcUfuuuugsgsa		UCCAAAAAGAAUUCCAACCGACC	
AD-1634112.1	asasaaagAfaUfUfCfcaaccgaccuL96		asGfsgucGfgUfUfggaaUfuCfuuuuusgsg		CCAAAAAGAAUUCCAACCGACCA	
AD-1634113.1	asasaagaAfuUfCfCfaaccgaccauL96		asUfsgguCfgGfUfuggaAfuUfcuuususug		CAAAAAGAAUUCCAACCGACCAG	
AD-1634114.1	asasagaaUfuCfCfAfaccgaccaguL96		asCfsuggUfcGfGfuuggAfaUfucuuususu		AAAAAGAAUUCCAACCGACCAGC	
AD-1634115.1	asasgaauUfcCfAfAfccgaccagcuL96		asGfscugGfuCfGfguugGfaAfuucuususu		AAAAGAAUUCCAACCGACCAGCU	
AD-1634116.1	gsasauucCfaAfCfCfgaccagcuuuL96		asAfsagcUfgGfUfcgguUfgGfaauucsusu		AAGAAUUCCAACCGACCAGCUUG	
AD-1634117.1	asasuuccAfaCfCfGfaccagcuuguL96		asCfsaagCfuGfGfucggUfuGfgaauuscsu		AGAAUUCCAACCGACCAGCUUGU	
AD-1634118.1	asusuccaAfcCfGfAfccagcuuguuL96		asAfscaaGfcUfGfgucgGfuUfggaaususc		GAAUUCCAACCGACCAGCUUGUU	
AD-1634119.1	uscscaacCfgAfCfCfagcuuguuuuL96		asAfsaacAfaGfCfugguCfgGfuuggasasu		AUUCCAACCGACCAGCUUGUUUG	
AD-1634120.1	cscsaaccGfaCfCfAfgcuuguuuguL96		asCfsaaaCfaAfGfcuggUfcGfguuggsasa		UUCCAACCGACCAGCUUGUUUGU	
AD-1634121.1	csasaccgAfcCfAfGfcuuguuuguuL96		asAfscaaAfcAfAfgcugGfuCfgguugsgsa		UCCAACCGACCAGCUUGUUUGUG	
AD-1634122.1	asasccgaCfcAfGfCfuuguuugugL96		asCfsacaAfaCfAfagcuGfgUfcgguusgsg		CCAACCGACCAGCUUGUUUGUGA	
AD-1634123.1	ascscgacCfaGfCfUfuguuugugauL96		asUfscacAfaAfCfaagcUfgGfucggususg		CAACCGACCAGCUUGUUUGUGAA	
AD-1634124.1	cscsgaccAfgCfUfUfguuugugaauL96		asUfsucaCfaAfAfcaagCfuGfgucgggsusu		AACCGACCAGCUUGUUUGUGAAA	
AD-1634125.1	csgsaccaGfcUfUfGfuuugugaaauL96		asUfsuucAfcAfAfacaaGfcUfggucgsgsu		ACCGACCAGCUUGUUUGUGAAAC	

AD-1634126.1	gsasccagCfuUfGfUfuugugaaacuL96		asGfsuuuCfaCfAfaacaAfgCfuggucsgsg		CCGACCAGCUUGUUUGUGAAACA	
AD-1634127.1	ascscagcUfuGfUfUfugugaaacauL96		asUfsguuUfcAfCfaaacAfaGfcugguscsg		CGACCAGCUUGUUUGUGAAACAA	
AD-1634128.1	cscsagcuUfgUfUfUfgugaaacaauL96		asUfsuguUfuCfAfcaaaCfaAfgcuggsusc		GACCAGCUUGUUUGUGAAACAAA	
AD-1634129.1	csasgcuuGfuUfUfGfugaaacaaauL96		asUfsuugUfuUfCfacaaAfcAfagcugsgsu		ACCAGCUUGUUUGUGAAACAAAA	
AD-1634130.1	asgscuugUfuUfGfUfgaaacaaaauL96		asUfsuuuGfuUfUfcacaAfaCfaagcusgsg		CCAGCUUGUUUGUGAAACAAAAA	
AD-1634135.1	usgsuuccCfuUfUfUfcaaguugaguL96		asCfsucaAfcUfUfgaaaAfgGfgaacascsu		AGUGUUCCCUUUUCAAGUUGAGA	
AD-1634136.1	gsusucccUfuUfUfCfaaguugagauL96		asUfscucAfaCfUfugaaAfaGfggaacsasc		GUGUUCCCUUUUCAAGUUGAGAA	
AD-1634137.1	ususcccuUfuUfCfAfaguugaggaauL96		asUfsucuCfaAfCfuugaAfaAfgggaascsa		UGUUCCCUUUUCAAGUUGAGAAC	
AD-1634146.1	csasaguuGfaGfAfAfcaaaaauuguL96		asCfsaauUfuUfUfguucUfcAfacuugsasa		UUCAAGUUGAGAACAAAAAUUGG	
AD-1634147.1	asasguugAfgAfAfCfaaaaauugguL96		asCfscaaUfuUfUfuguuCfuCfaacusgsa		UCAAGUUGAGAACAAAAAUUGGG	
AD-1634148.1	gsusugagAfaCfAfAfaaauuggguuL96		asAfscccAfaUfUfuuugUfuCfucaacsusu		AAGUUGAGAACAAAAAUUGGGUU	
AD-1634149.1	ususgagaAfcAfAfAfaauuggguuuL96		asAfsaccCfaAfUfuuuuGfuUfcucaascsu		AGUUGAGAACAAAAAUUGGGUUU	
AD-1634150.1	usgsagaaCfaAfAfAfauuggguuuuL96		asAfsaacCfcAfAfuuuuUfgUfucucasasc		GUUGAGAACAAAAAUUGGGUUUU	
AD-1634151.1	gsasgaacAfaAfAfAfuuggguuuuL96		asAfsaaaCfcCfAfauuuUfuGfuucucsasa		UUGAGAACAAAAAUUGGGUUUUA	
AD-1634152.1	asgsaacaAfaAfAfUfuggguuuuauL96		asUfsaaaAfcCfCfaauuUfuUfguucuscsa		UGAGAACAAAAAUUGGGUUUUAA	
AD-1634153.1	gsasacaaAfaAfUfUfggguuuuaauL96		asUfsuaaAfaCfCfcaauUfuUfguucsusc		GAGAACAAAAAUUGGGUUUUAAA	
AD-1634162.1	asgsuauaCfaUfUfUfuugcauugcuL96		asGfscaaUfgCfAfaaaaUfgUfauacususu		AAAGUAUACAUUUUUGCAUUGCC	

AD-1634163.1	gsusauacAfuUfUfUfugcauugccuL96		asGfsgcaAfuGfCfaaaaAfuGfuauacsusu		AAGUAUACAUUUUUGCAUUGCCU	
AD-1634164.1	usasuacaUfuUfUfUfgcauugccuuL96		asAfsggcAfaUfGfcaaaAfaUfguauascsu		AGUAUACAUUUUUGCAUUGCCUU	
AD-1634165.1	asusacauUfuUfUfGfcauugccuuuL96		asAfsaggCfaAfUfgcaaAfaAfuguausasc		GUAUACAUUUUUGCAUUGCCUUC	
AD-1634169.1	asususuuGfcAfUfUfgccuucgguuL96		asAfsccgAfaGfGfcaauGfcAfaaaausgsu		ACAUUUUUGCAUUGCCUUCGGUU	
AD-1634170.1	ususuuugCfaUfUfGfccuucgguuuL96		asAfsaccGfaAfGfgcaaUfgCfaaaaasusg		CAUUUUUGCAUUGCCUUCGGUUU	
AD-1634171.1	ususuugcAfuUfGfCfcuucgguuuL96		asAfsaacCfgAfAfggcaAfuGfcaaaasasu		AUUUUUGCAUUGCCUUCGGUUUG	
AD-1634172.1	ususugcaUfuGfCfCfuucgguuuguL96		asCfsaaaCfcGfAfaggcAfaUfgcaaasasa		UUUUUGCAUUGCCUUCGGUUUGU	
AD-1634173.1	ususgcauUfgCfCfUfucgguuuguuL96		asAfscaaAfcCfGfaaggCfaAfugcaasasa		UUUUGCAUUGCCUUCGGUUUGUA	
AD-1634174.1	usgscauuGfcCfUfUfcgguuuguauL96		asUfsacaAfaCfCfgaagGfcAfaugcasasa		UUUGCAUUGCCUUCGGUUUGUAU	
AD-1634175.1	gscsauugCfcUfUfCfgguuuguauuL96		asAfsuacAfaAfCfcgaaGfgCfaaugcsasa		UUGCAUUGCCUUCGGUUUGUAUU	
AD-1634176.1	csasuugcCfuUfCfGfguuuguauuuL96		asAfsauaCfaAfAfccgaAfgGfcaaugscsa		UGCAUUGCCUUCGGUUUGUAUUU	
AD-1634177.1	asusugccUfuCfGfGfuuuguauuuuL96		asAfsaauAfcAfAfaccgAfaGfgcaausgsc		GCAUUGCCUUCGGUUUGUAUUUA	
AD-1634178.1	ususgccuUfcGfGfUfuuguauuuauL96		asUfsaaaUfaCfAfaaccGfaAfggcaasusg		CAUUGCCUUCGGUUUGUAUUUAG	
AD-1634179.1	usgsccuuCfgGfUfUfuguauuuaguL96		asCfsuaaAfuAfCfaaacCfgAfaggcasasu		AUUGCCUUCGGUUUGUAUUUAGU	
AD-1634180.1	gscscuucGfgUfUfUfguauuuaguuL96		asAfscuaAfaUfAfcaaaCfcGfaaggcsasa		UUGCCUUCGGUUUGUAUUUAGUG	
AD-1634181.1	cscsuucgGfuUfUfGfuauuuaguguL96		asCfsacuAfaAfUfacaaAfcCfgaaggscsa		UGCCUUCGGUUUGUAUUUAGUGU	
AD-1634182.1	csusucggUfuUfGfUfauuuaguguuL96		asAfscacUfaAfAfuacaAfaCfcgaagsgsc		GCCUUCGGUUUGUAUUUAGUGUC	

AD-1634183.1	ususcgguUfuGfUfAfuuuagugucuL96		asGfsacaCfuAfAfauacAfaAfccgaasgsg		CCUUCGGUUUGUAUUUAGUGUCU	
AD-1634184.1	uscsgguuUfgUfAfUfuuagugucuuL96		asAfsgacAfcUfAfaauaCfaAfaccgasasg		CUUCGGUUUGUAUUUAGUGUCUU	
AD-1634185.1	csgsguuuGfuAfUfUfuaguguccuuuL96		asAfsagaCfaCfUfaaauAfcAfaaccgsasa		UUCGGUUUGUAUUUAGUGUCUUG	
AD-1634186.1	gsgsuuugUfaUfUfUfagugucuuguL96		asCfsaagAfcAfCfuaaaUfaCfaaaccsgsa		UCGGUUUGUAUUUAGUGUCUUGA	
AD-1634187.1	gsusuuguAfuUfUfAfgugucuugauL96		asUfscaaGfaCfAfcuaaAfuAfcaaacscsg		CGGUUUGUAUUUAGUGUCUUGAA	
AD-1634188.1	ususuguaUfuUfAfGfugucuugaauL96		asUfsucaAfgAfCfacuaAfaUfacaaascsc		GGUUUGUAUUUAGUGUCUUGAAU	
AD-1634189.1	ususguauUfuAfGfUfgucuugaauuL96		asAfsuucAfaGfAfcacuAfaAfuacaasasc		GUUUGUAUUUAGUGUCUUGAAUG	
AD-1634190.1	usgsuauuUfaGfUfGfucuugaauguL96		asCfsauuCfaAfGfacacUfaAfauacasasa		UUUGUAUUUAGUGUCUUGAAUGU	
AD-1634191.1	gsusauuuAfgUfGfUfcuugaauguuL96		asAfscauUfcAfAfgacaCfuAfaauacsasa		UUGUAUUUAGUGUCUUGAAUGUA	
AD-1634192.1	usasuuuaGfuGfUfCfuugaauguauL96		asUfsacaUfuCfAfagacAfcUfaaauascsa		UGUAUUUAGUGUCUUGAAUGUAA	
AD-1634193.1	asusuuagUfgUfCfUfugaauguaauL96		asUfsuacAfuUfCfaagaCfaCfuaaausasc		GUAUUUAGUGUCUUGAAUGUAAG	
AD-1634194.1	ususuaguGfuCfUfUfgaauguaaguL96		asCfsuuaCfaUfUfcaagAfcAfcuaaasusa		UAUUUAGUGUCUUGAAUGUAAGA	
AD-1634195.1	ususagugUfcUfUfGfaauguaagauL96		asUfscuuAfcAfUfucaaGfaCfacuaasasu		AUUUAGUGUCUUGAAUGUAAGAA	
AD-1634196.1	usasguguCfuUfGfAfauguaagaauL96		asUfsucuUfaCfAfuucaAfgAfcacuasasa		UUUAGUGUCUUGAAUGUAAGAAC	
AD-1634197.1	asgsugucUfuGfAfAfuguaagaacuL96		asGfsuucUfuAfCfauucAfaGfacacusasa		UUAGUGUCUUGAAUGUAAGAACA	
AD-1634199.1	usgsucuuGfaAfUfGfuaagaacauuL96		asAfsuguUfcUfUfacauUfcAfagacascsu		AGUGUCUUGAAUGUAAGAACAUG	
AD-1634200.1	gsuscuugAfaUfGfUfaagaacauguL96		asCfsaugUfuCfUfuacaUfuCfaagacsasc		GUGUCUUGAAUGUAAGAACAUGA	

AD-1634203.1	ususgaauGfuAfAfGfaacaugaccuL96		asGfsgucAfuGfUfucuuAfcAfuucaasgsa		UCUUGAAUGUAAGAACAUGACCU	
AD-1634209.1	gsusaagaAfcAfUfGfaccuccguguL96		asCfsacgGfaGfGfucauGfuUfcuuacsasu		AUGUAAGAACAUGACCUCCGUGU	
AD-1634210.1	usasagaaCfaUfGfAfccuccguguuL96		asAfscacGfgAfGfgucaUfgUfucuuascsa		UGUAAGAACAUGACCUCCGUGUA	
AD-1634211.1	asasgaacAfuGfAfCfcuccguguauL96		asUfsacaCfgGfAfggucAfuGfuucuusasc		GUAAGAACAUGACCUCCGUGUAG	
AD-1634212.1	asgsaacaUfgAfCfCfuccguguaguL96		asCfsuacAfcGfGfagguCfaUfguucususa		UAAGAACAUGACCUCCGUGUAGU	
AD-1634213.1	gsasacauGfaCfCfUfccguguaguuL96		asAfscuaCfaCfGfgaggUfcAfuguucsusu		AAGAACAUGACCUCCGUGUAGUG	
AD-1634214.1	asascaugAfcCfUfCfcguguaguguL96		asCfsacuAfcAfCfggagGfuCfauguuscsu		AGAACAUGACCUCCGUGUAGUGU	
AD-1634215.1	ascsaugaCfcUfCfCfguguaguguuL96		asAfscacUfaCfAfcggaGfgUfcaugususc		GAACAUGACCUCCGUGUAGUGUC	
AD-1634216.1	csasugacCfuCfCfGfuguagugucuL96		asGfsacaCfuAfCfacggAfgGfucaugsusu		AACAUGACCUCCGUGUAGUGUCU	
AD-1634217.1	asusgaccUfcCfGfUfguagugucuuL96		asAfsgacAfcUfAfcacgGfaGfgucausgsu		ACAUGACCUCCGUGUAGUGUCUG	
AD-1634234.1	ususuccaCfaGfAfUfgcuugugauuL96		asAfsucaCfaAfGfcaucUfgUfggaaasasa		UUUUUCCACAGAUGCUUGUGAUU	
AD-1634235.1	ususccacAfgAfUfGfcuugugauuuL96		asAfsaucAfcAfAfgcauCfuGfuggaasasa		UUUUCCACAGAUGCUUGUGAUUU	
AD-1634236.1	uscscacaGfaUfGfCfuugugauuuuL96		asAfsaauCfaCfAfagcaUfcUfguggasasa		UUUCCACAGAUGCUUGUGAUUUU	
AD-1634237.1	cscsacagAfuGfCfUfugugauuuuuL96		asAfsaaaUfcAfCfaagcAfuCfuggsasa		UUCCACAGAUGCUUGUGAUUUUU	
AD-1634238.1	csascagaUfgCfUfUfgugauuuuuuL96		asAfsaaaAfuCfAfcaagCfaUfcugugsgsa		UCCACAGAUGCUUGUGAUUUUUG	
AD-1634282.1	ascscugaAfuUfUfCfuguuugaauuL96		asAfsuucAfaAfCfagaaAfuUfcaggusgsc		GCACCUGAAUUUCUGUUUGAAUG	
AD-1634283.1	cscsugaaUfuUfCfUfguuugaauguL96		asCfsauuCfaAfAfcagaAfaUfucaggsusg		CACCUGAAUUUCUGUUUGAAUGC	

AD-1634304.1	gsgsaaccAfuAfGfCfugguuauuuuL96		asAfsaauAfaCfCfagcuAfuGfguuccsgsc		GCGGAACCAUAGCUGGUUAUUUC	
AD-1634305.1	gsasaccaUfaGfCfUfgguuauuucuL96		asGfsaaaUfaAfCfcagcUfaUfgguucscsg		CGGAACCAUAGCUGGUUAUUUCU	
AD-1634306.1	asasccauAfgCfUfGfguuauuucuuL96		asAfsgaaAfuAfAfccagCfuAfugguuscsc		GGAACCAUAGCUGGUUAUUUCUC	
AD-1634307.1	ascscauaGfcUfGfGfuuauuucucuL96		asGfsagaAfaUfAfaccaGfcUfauggususc		GAACCAUAGCUGGUUAUUUCUCC	
AD-1634308.1	cscsauagCfuGfGfUfuauuucuccuL96		asGfsgagAfaAfUfaaccAfgCfuaggsusu		AACCAUAGCUGGUUAUUUCUCCC	
AD-1634327.1	cscsuuguGfuUfAfGfuaauaaacguL96		asCfsguuUfaUfUfacuaAfcAfcaaggsgsa		UCCCUUGUGUUAGUAAUAAACGU	
AD-1634328.1	csusugugUfuAfGfUfaauaaacguuL96		asAfscguUfuAfUfuacuAfaCfacaagsgsg		CCCUUGUGUUAGUAAUAAACGUC	
AD-1634329.1	ususguguUfaGfUfAfauaaacgucuL96		asGfsacgUfuUfAfuuacUfaAfcacaasgsg		CCUUGUGUUAGUAAUAAACGUCU	
AD-1634330.1	usgsuguuAfgUfAfAfuaaacgucuuL96		asAfsgacGfuUfUfauuaCfuAfacacasasg		CUUGUGUUAGUAAUAAACGUCUU	
AD-1634331.1	gsusguuaGfuAfAfUfaaacgucuuuL96		asAfsagaCfgUfUfuauuAfcUfaacacsasa		UUGUGUUAGUAAUAAACGUCUUG	
AD-1634332.1	usgsuuagUfaAfUfAfaacgucuuguL96		asCfsaagAfcGfUfuuauUfaCfuaacascsa		UGUGUUAGUAAUAAACGUCUUGC	
AD-1634333.1	gsusuaguAfaUfAfAfacgucuugcuL96		asGfscaaGfaCfGfuuuaUfuAfcuaacsasc		GUGUUAGUAAUAAACGUCUUGCC	
AD-1657992.1	asgsccugagGfGfCfcaccauccuuL96		asdAsggdAudGguggdCcCfucaggcuscsa		UGAGCCUGAGGGCCACCAUCCUC	
AD-1657994.1	cscsugagggCfCfAfccauccucuuL96		asdAsgadGgdAuggudGgCfccucaggscsu		AGCCUGAGGGCCACCAUCCUCUG	
AD-1657998.1	asgsggccacCfAfUfccucugccuuL96		asdAsggdCadGaggadTgGfuggcccuscsa		UGAGGGCCACCAUCCUCUGCCUC	
AD-1658030.1	gsusgaccggGfUfGfuacauacacuL96		asdGsugdTadTguacdAcCfcgguacscsu		AGGUGACCGGGUGUACAUACACC	
AD-1658032.1	csusuccaccUfCfGfucauccacauL96		asdTsgudGgdAugacdGaGfguggaagsgsg		CCCUUCCACCUCGUCAUCCACAA	

AD-1658033.1	ususccaccuCfGfUfcauccacaauL96		asdTsugdTgdGaugadCgAfgguggaasgsg		CCUUCCACCUCGUCAUCCACAAU	
AD-1658034.1	uscscaccucGfUfCfauccacaauuL96		asdAsuudGudGgaugdAcGfagguggasasg		CUUCCACCUCGUCAUCCACAAUG	
AD-1658035.1	cscsaccucgUfCfAfuccacaauguL96		asdCsaudTgdTggaudGaCfgagguggsasa		UUCCACCUCGUCAUCCACAAUGA	
AD-1658036.1	csasccucguCfAfUfccacaaugauL96		asdTscadTudGuggadTgAfcgaggugsgsa		UCCACCUCGUCAUCCACAAUGAG	
AD-1658038.1	cscsucgucaUfCfCfacaaugagauL96		asdTscudCadTugugdGaUfgacgaggsusg		CACCUCGUCAUCCACAAUGAGAG	
AD-1658039.1	csuscgucauCfCfAfcaaugagaguL96		asdCsucdTcdAuugudGgAfugacgagsgsu		ACCUCGUCAUCCACAAUGAGAGU	
AD-1658040.1	uscsgucaucCfAfCfaaugagaguuL96		asdAscudCudCauugdTgGfaugacgasgsg		CCUCGUCAUCCACAAUGAGAGUA	
AD-1658041.1	csgsucauccAfCfAfaugagaguauL96		asdTsacdTcdTcauudGuGfgaugacgsasg		CUCGUCAUCCACAAUGAGAGUAC	
AD-1658042.1	gsuscauccaCfAfAfugagaguacuL96		asdGsuadCudCucaudTgUfggaugacsgsa		UCGUCAUCCACAAUGAGAGUACC	
AD-1658043.1	uscsauccacAfAfUfgagaguaccuL96		asdGsgudAcdTcucadTuGfuggaugascsg		CGUCAUCCACAAUGAGAGUACCU	
AD-1658044.1	csasuccacaAfUfGfagaguaccuuL96		asdAsggdTadCucucdAuUfguggaugsasc		GUCAUCCACAAUGAGAGUACCUG	
AD-1658045.1	asusccacaaUfGfAfgaguaccugL96		asdCsagdGudAcucudCaUfuguggausgsa		UCAUCCACAAUGAGAGUACCUGU	
AD-1658046.1	uscscacaauGfAfGfaguaccuguuL96		asdAscadGgdTacucdTcAfuugugguasusg		CAUCCACAAUGAGAGUACCUGUG	
AD-1658047.1	cscsacaaugAfGfAfguaccugugL96		asdCsacdAgdGuacudCuCfauugugsasu		AUCCACAAUGAGAGUACCUGUGA	
AD-1658048.1	csascaaugaGfAfGfuaccugugauL96		asdTscadCadGguacdTcUfcauugugsgsa		UCCACAAUGAGAGUACCUGUGAG	
AD-1658049.1	ascsaaugagAfGfUfaccugugagL96		asdCsucdAcdAgguadCuCfucauugusgsg		CCACAAUGAGAGUACCUGUGAGC	
AD-1658050.1	csasaugagaGfUfAfccugugagcuL96		asdGscudCadCaggudAcUfcucauugsusg		CACAAUGAGAGUACCUGUGAGCA	

AD-1658051.1	asasugagagUfAfCfcugugagcauL96		asdTsgcdTcdAcaggdTaCfucucauusgsu		ACAAUGAGAGUACCUGUGAGCAG	
AD-1658052.1	asusgagaguAfCfCfugugagcaguL96		asdCsugdCudCacagdGuAfcucucaususg		CAAUGAGAGUACCUGUGAGCAGC	
AD-1658053.1	usgsagaguaCfCfUfgugagcagcuL96		asdGscudGcdTcacadGgUfacucucasusu		AAUGAGAGUACCUGUGAGCAGCU	
AD-1658054.1	gsasgaguacCfUfGfugagcagcuuL96		asdAsgcdTgdCucacdAgGfuacucucsasu		AUGAGAGUACCUGUGAGCAGCUG	
AD-1658055.1	asgsaguaccUfGfUfgagcagcuguL96		asdCsagdCudGcucadCaGfguacucuscsa		UGAGAGUACCUGUGAGCAGCUGG	
AD-1658056.1	gsasguaccuGfUfGfagcagcugguL96		asdCscadGcdTgcucdAcAfgguacucsusc		GAGAGUACCUGUGAGCAGCUGGC	
AD-1658057.1	asgsuaccugUfGfAfgcagcuggcuL96		asdGsccdAgdCugcudCaCfagguacuscsu		AGAGUACCUGUGAGCAGCUGGCA	
AD-1658058.1	gsusaccuguGfAfGfcagcuggcauL96		asdTsgcdCadGcugcdTcAfcagguacsusc		GAGUACCUGUGAGCAGCUGGCAA	
AD-1658059.1	usasccugugAfGfCfagcuggcaauL96		asdTsugdCcdAgcugdCuCfacagguascsu		AGUACCUGUGAGCAGCUGGCAAA	
AD-1658184.1	asasuggucgGfGfAfugcuggccauL96		asdTsggdCcdAgcaudCcCfgaccausgsc		GCAAUGGUCGGGAUGCUGGCCAA	
AD-1658185.1	asusggucggGfAfUfgcuggccaauL96		asdTsugdGcdCagcadTcCfcgaccaususg		CAAUGGUCGGGAUGCUGGCCAAC	
AD-1658186.1	usgsgucgggAfUfGfcuggccaacuL96		asdGsuudGgdCcagcdAuCfccgaccasusu		AAUGGUCGGGAUGCUGGCCAACU	
AD-1658187.1	gsgsucgggaUfGfCfuggccaacuuL96		asdAsgudTgdGccagdCaUfcccgaccsasu		AUGGUCGGGAUGCUGGCCAACUU	
AD-1658188.1	gsuscgggauGfCfUfggccaacuuuL96		asdAsagdTudGgccadGcAfucccgacscsa		UGGUCGGGAUGCUGGCCAACUUC	
AD-1658189.1	uscsgggaugCfUfGfgccaacuucuL96		asdGsaadGudTggccdAgCfaucccgascsc		GGUCGGGAUGCUGGCCAACUUCU	
AD-1658190.1	csgsggaugcUfGfGfccaacuucuuL96		asdAsgadAgdTuggcdCaGfcaucccgsasc		GUCGGGAUGCUGGCCAACUUCUU	
AD-1658191.1	gsgsgaugcuGfGfCfcaacuucuuuL96		asdAsagdAadGuuggdCcAfgcauccsgsa		UCGGGAUGCUGGCCAACUUCUUG	

AD-1658192.1	gsgsaugcugGfCfCfaacuucuuguL96		asdCsaadGadAguugdGcCfagcauccscsg		CGGGAUGCUGGCCAACUUCUUGG	
AD-1658193.1	gsasugcuggCfCfAfacuucuugguL96		asdCscadAgdAaguudGgCfcagcaucscsc		GGGAUGCUGGCCAACUUCUUGGG	
AD-1658196.1	gscsuggccaAfCfUfucuugggcuuL96		asdAsgcdCcdAagaadGuUfggccagcsasu		AUGCUGGCCAACUUCUUGGGCUU	
AD-1658197.1	csusggccaaCfUfUfcuugggcuuuL96		asdAsagdCcdCaagadAgUfuggccagscsa		UGCUGGCCAACUUCUUGGGCUUC	
AD-1658200.1	gscscaacuuCfUfUfgggcuuccguL96		asdCsggdAadGcccadAgAfaguuggcscsa		UGGCCAACUUCUUGGGCUUCCGU	
AD-1658201.1	cscsaacuucUfUfGfggcuuccguuL96		asdAscgdGadAgcccdAaGfaaguuggscsc		GGCCAACUUCUUGGGCUUCCGUA	
AD-1658202.1	csasacuucuUfGfGfgcuuccguauL96		asdTsacdGgdAagccdCaAfgaaguugsgsc		GCCAACUUCUUGGGCUUCCGUAU	
AD-1658203.1	asascuucuuGfGfGfcuuccguauuL96		asdAsuadCgdGaagcdCcAfagaagusgsg		CCAACUUCUUGGGCUUCCGUAUA	
AD-1658204.1	ascsuucuugGfGfCfuuccguauauL96		asdTsaudAcdGgaagdCcCfaagaagususg		CAACUUCUUGGGCUUCCGUAUAU	
AD-1658205.1	csusucuuggGfCfUfuccguauauuL96		asdAsuadTadCggaadGcCfcaagaagsusu		AACUUCUUGGGCUUCCGUAUAUA	
AD-1658206.1	ususcuugggCfUfUfccguauauauL96		asdTsaudAudAcggadAgCfccaagaasgsu		ACUUCUUGGGCUUCCGUAUAUAU	
AD-1658207.1	uscsuugggcUfUfCfcguauauauuL96		asdAsuadTadTacggdAaGfcccaagasasg		CUUCUUGGGCUUCCGUAUAUAUG	
AD-1658208.1	csusugggcuUfCfCfguauauauguL96		asdCsaudAudAuacgdGaAfgcccaagsasa		UUCUUGGGCUUCCGUAUAUAUGG	
AD-1658209.1	ususgggcuuCfCfGfuauauaugguL96		asdCscadTadTauacdGgAfagcccaasgsa		UCUUGGGCUUCCGUAUAUAUGGC	
AD-1658211.1	gsgsgcuuccGfUfAfuauauggcauL96		asdTsgcdCadTauaudAcGfgaagcccsasa		UUGGGCUUCCGUAUAUAUGGCAU	
AD-1658212.1	gsgscuuccgUfAfUfauauggcauuL96		asdAsugdCcdAuauadTaCfggaagccscsa		UGGGCUUCCGUAUAUAUGGCAUG	
AD-1658213.1	gscsuuccguAfUfAfuauggcauguL96		asdCsaudGcdCauaudAuAfcggaagcscsc		GGGCUUCCGUAUAUAUGGCAUGC	

AD-1658220.1	usasuauaugGfCfAfugcacaguguL96		asdCsacdTgdTgcaudGcCfauauauascsg		CGUAUAUAUGGCAUGCACAGUGA	
AD-1658221.1	asusauauggCfAfUfgcacagugauL96		asdTscadCudGugcadTgCfcauauausasc		GUAUAUAUGGCAUGCACAGUGAG	
AD-1658222.1	usasuauggcAfUfGfcacagugaguL96		asdCsucdAcdTgugcdAuGfccauauasusa		UAUAUAUGGCAUGCACAGUGAGC	
AD-1658223.1	asusauggcaUfGfCfacagugagcuL96		asdGscudCadCugugdCaUfgccauausasu		AUAUAUGGCAUGCACAGUGAGCU	
AD-1658224.1	usasuggcauGfCfAfcagugagcuuL96		asdAsgcdTcdAcugudGcAfugccauasusa		UAUAUGGCAUGCACAGUGAGCUA	
AD-1658225.1	asusggcaugCfAfCfagugagcuauL96		asdTsagdCudCacugdTgCfaugccausasu		AUAUGGCAUGCACAGUGAGCUAU	
AD-1658226.1	usgsgcaugcAfCfAfgugagcuauuL96		asdAsuadGcdTcacudGuGfcaugccasusa		UAUGGCAUGCACAGUGAGCUAUG	
AD-1658227.1	gsgscaugcaCfAfGfugagcuauguL96		asdCsaudAgdCucacdTgUfgcaugccsasu		AUGGCAUGCACAGUGAGCUAUGG	
AD-1658228.1	gscsaugcacAfGfUfgagcuauguL96		asdCscadTadGcucadCuGfugcaugcscsa		UGGCAUGCACAGUGAGCUAUGGG	
AD-1658242.1	usgsgcacccUfGfGfccucucucuuL96		asdAsgadGadGaggcdCaGfggugccasasa		UUUGGCACCCUGGCCUCUCUCUA	
AD-1658243.1	gsgscacccuGfGfCfcucucucuauL96		asdTsagdAgdAgaggdCcAfgggugccsasa		UUGGCACCCUGGCCUCUCUCUAU	
AD-1658288.1	gsascaggcuAfCfAfggcaauccuuL96		asdAsggdAudTgccudGuAfgccugucsasg		CUGACAGGCUACAGGCAAUCCUG	
AD-1658289.1	ascsaggcuaCfAfGfgcaauccuguL96		asdCsagdGadTugccdTgUfagccguguscsa		UGACAGGCUACAGGCAAUCCUGG	
AD-1658313.1	ususccuuggAfAfGfgacaagaacuL96		asdGsuudCudTguccdTuCfcaaggaascsa		UGUUCCUUGGAAGGACAAGAACU	
AD-1658315.1	cscsuuggaaGfGfAfcaagaacuguL96		asdCsagdTudCuugudCcUfuccaaggsasa		UUCCUUGGAAGGACAAGAACUGC	
AD-1658316.1	csusuggaagGfAfCfaagaacugcuL96		asdGscadGudTcuugdTcCfuuccaagsgsa		UCCUUGGAAGGACAAGAACUGCA	
AD-1658448.2	csasccugaaGfCfAfgccguuuguuL96		asdAscadAadCggcudGcUfucaggugscsa		UGCACCUGAAGCAGCCGUUUGUG	

AD-1658451.2	csusgaagcaGfCfCfguuugugcauL96		asdTsgcdAcdAaacgdGcUfgcuucagsgsu		ACCUGAAGCAGCCGUUUGUGCAG	
AD-1658463.2	ususugugcaGfGfGfccuggcucuuL96		asdAsgadGcdCaggcdCcUfgcacaaascsg		CGUUUGUGCAGGGCCUGGCUCUC	
AD-1658464.2	ususgugcagGfGfCfcuggcucucuL96		asdGsagdAgdCcaggdCcCfugcacaasasc		GUUUGUGCAGGGCCUGGCUCUCU	
AD-1658465.2	usgsugcaggGfCfCfuggcucucuuL96		asdAsgadGadGccagdGcCfcugcacasasa		UUUGUGCAGGGCCUGGCUCUCUA	
AD-1658466.2	gsusgcagggCfCfUfggcucucuauL96		asdTsagdAgdAgccadGgCfccugcacsasa		UUGUGCAGGGCCUGGCUCUCUAU	
AD-1658467.2	usgscagggcCfUfGfgcucucuauuL96		asdAsuadGadGagccdAgGfcccugcascsa		UGUGCAGGGCCUGGCUCUCUAUA	
AD-1658484.2	ascsgcucucUfGfGfacuucacaguL96		asdCsugdTgdAagucdCaGfagagcgusgsg		CCACGCUCUCUGGACUUCACAGA	
AD-1658485.2	csgscucucuGfGfAfcuucacagauL96		asdTscudGudGaagudCcAfgagagcgsusg		CACGCUCUCUGGACUUCACAGAA	
AD-1658519.2	csusgagaagAfUfUfgacagguucuL96		asdGsaadCcdTgucadAuCfuucucagscsa		UGCUGAGAAGAUUGACAGGUUCA	
AD-1658520.2	usgsagaagaUfUfGfacagguucauL96		asdTsgadAcdCugucdAaUfcuucucasgsc		GCUGAGAAGAUUGACAGGUUCAU	
AD-1658521.2	gsasgaagauUfGfAfcagguucauuL96		asdAsugdAadCcugudCaAfucuucucsasg		CUGAGAAGAUUGACAGGUUCAUG	
AD-1658522.2	asgsaagauuGfAfCfagguucauguL96		asdCsaudGadAccugdTcAfaucuucuscsa		UGAGAAGAUUGACAGGUUCAUGC	
AD-1658523.2	gsasagauugAfCfAfgguucauguL96		asdGscadTgdAaccudGuCfaaucuucsusc		GAGAAGAUUGACAGGUUCAUGCA	
AD-1658524.2	asasgauugaCfAfGfguucaugcauL96		asdTsgcdAudGaaccdTgUfcaaucuuscsu		AGAAGAUUGACAGGUUCAUGCAG	
AD-1658525.2	asgsauugacAfGfGfuucaugcaguL96		asdCsugdCadTgaacdCuGfucaaucususc		GAAGAUUGACAGGUUCAUGCAGG	
AD-1658526.2	gsasuugacaGfGfUfucaugcaguL96		asdCscudGcdAugaadCcUfgucaaucsusu		AAGAUUGACAGGUUCAUGCAGGC	
AD-1658527.2	asusugacagGfUfUfcaugcaggcuL96		asdGsccdTgdCaugadAcCfugucaauscsu		AGAUUGACAGGUUCAUGCAGGCU	

AD-1658528.2	ususgacaggUfUfCfaugcaggcuuL96		asdAsgcdCudGcaugdAaCfcugucaasusc		GAUUGACAGGUUCAUGCAGGCUG	
AD-1658529.2	usgsacagguUfCfAfugcaggcuguL96		asdCsagdCcdTgcaudGaAfccugucasasu		AUUGACAGGUUCAUGCAGGCUGU	
AD-1658530.2	gsascagguuCfAfUfgcaggcuguuL96		asdAscadGcdCugcadTgAfaccugucsasa		UUGACAGGUUCAUGCAGGCUGUG	
AD-1658531.2	ascsagguucAfUfGfcaggcuguguL96		asdCsacdAgdCcugcdAuGfaaccguuscsa		UGACAGGUUCAUGCAGGCUGUGA	
AD-1658539.2	asusgcaggcUfGfUfgacaggauguL96		asdCsaudCcdTgucadCaGfccugcausgsa		UCAUGCAGGCUGUGACAGGAUGG	
AD-1658541.2	gscsaggcugUfGfAfcaggauggauL96		asdTsccdAudCcugudCaCfagccugcsasu		AUGCAGGCUGUGACAGGAUGGAA	
AD-1658542.2	csasggcuguGfAfCfaggauggaauL96		asdTsucdCadTccugdTcAfcagccugscsa		UGCAGGCUGUGACAGGAUGGAAG	
AD-1658605.2	gscsuuucaaCfAfCfcuacguccauL96		asdTsggdAcdGuaggdTgUfugaaagcscsa		UGGCUUUCAACACCUACGUCCAC	
AD-1658650.2	gsasguucugGfGfUfggacaacaguL96		asdCsugdTudGuccadCcCfagaacucscsu		AGGAGUUCUGGGUGGACAACAGC	
AD-1658661.2	gsgsacaacaGfCfAfccucaguguuL96		asdAscadCudGaggudGcUfguuguccsasc		GUGGACAACAGCACCUCAGUGUC	
AD-1658662.2	gsascaacagCfAfCfcucaguguuL96		asdGsacdAcdTgaggdTgCfuguugucscsa		UGGACAACAGCACCUCAGUGUCU	
AD-1658663.2	ascsaacagcAfCfCfucaguguuL96		asdAsgadCadCugagdGuGfcuguugcscsc		GGACAACAGCACCUCAGUGUCUG	
AD-1658664.2	csasacagcaCfCfUfcaguguuL96		asdCsagdAcdAcugadGgUfgcuguugsusc		GACAACAGCACCUCAGUGUCUGU	
AD-1658665.2	asascagcacCfUfCfaguguuL96		asdAscadGadCacugdAgGfugcugusgsu		ACAACAGCACCUCAGUGUCUGUU	
AD-1658801.2	asusgccucuGfAfCfcuggacaaguL96		asdCsuudGudCcaggdTcAfgaggcausasg		CUAUGCCUCUGACCUGGACAAGG	
AD-1658818.2	asasgguggaGfGfGfucucacuuuuL96		asdAsaadGudGagacdCcUfccaccusgsu		ACAAGGUGGAGGGUCUCACUUUC	
AD-1658819.2	asgsguggagGfGfUfcucacuuucuL96		asdGsaadAgdTgagadCcCfuccaccususg		CAAGGUGGAGGGUCUCACUUUCC	

AD-1658820.2	gsgsuggaggGfUfCfucacuuuccuL96		asdGsgadAadGugagdAcCfcuccaccsusu		AAGGUGGAGGGUCUCACUUUCCA	
AD-1658824.2	gsasgggucuCfAfCfuuuccagcauL96		asdTsgcdTgdGaaagdTgAfgacccucscsa		UGGAGGGUCUCACUUUCCAGCAA	
AD-1658825.2	asgsggucucAfCfUfuuccagcaauL96		asdTsugdCudGgaaadGuGfagacccuscsc		GGAGGGUCUCACUUUCCAGCAAA	
AD-1658827.2	gsgsucucacUfUfUfccagcaaaauL96		asdTsuudTgdCuggadAaGfugagaccscsu		AGGGUCUCACUUUCCAGCAAAAC	
AD-1658828.2	gsuscucacuUfUfCfcagcaaaacuL96		asdGsuudTudGcuggdAaAfgugagacscsc		GGGUCUCACUUUCCAGCAAAACU	
AD-1658829.2	uscsucacuuUfCfCfagcaaaacuuL96		asdAsgudTudTgcugdGaAfagugagascsc		GGUCUCACUUUCCAGCAAAACUC	
AD-1658830.1	csuscacuuuCfCfAfgcaaaacucuL96		asdGsagdTudTugcudGgAfaagugagsasc		GUCUCACUUUCCAGCAAAACUCC	
AD-1658831.1	uscsacuuucCfAfGfcaaaacuccuL96		asdGsgadGudTuugcdTgGfaaagugasgsa		UCUCACUUUCCAGCAAAACUCCC	
AD-1658832.1	csascuuuccAfGfCfaaaacucccuL96		asdGsggdAgdTuuugdCuGfgaaagugsasg		CUCACUUUCCAGCAAAACUCCCU	
AD-1658833.1	ascsuuuccaGfCfAfaaacucccuuL96		asdAsggdGadGuuuudGcUfggaaagusgsa		UCACUUUCCAGCAAAACUCCCUC	
AD-1658834.1	csusuuccagCfAfAfaacucccucuL96		asdGsagdGgdAguuudTgCfuggaaagsusg		CACUUUCCAGCAAAACUCCCUCA	
AD-1658835.1	ususuccagcAfAfAfacucccucauL96		asdTsgadGgdGaguudTuGfcuggaaasgsu		ACUUUCCAGCAAAACUCCCUCAA	
AD-1658836.1	ususccagcaAfAfAfcucccucaauL96		asdTsugdAgdGgagudTuUfgcuggaasasg		CUUUCCAGCAAAACUCCCUCAAC	
AD-1658837.1	uscscagcaaAfAfCfucccucaacuL96		asdGsuudGadGggagdTuUfugcuggasasa		UUUCCAGCAAAACUCCCUCAACU	
AD-1658838.1	cscsagcaaaAfCfUfcccucaacuuL96		asdAsgudTgdAgggadGuUfuugcuggsasa		UUCCAGCAAAACUCCCUCAACUG	
AD-1658839.1	csasgcaaaaCfUfCfccucaacuguL96		asdCsagdTudGagggdAgUfuuugcugsgsa		UCCAGCAAAACUCCCUCAACUGG	
AD-1658840.1	asgscaaaacUfCfCfcucaacugguL96		asdCscadGudTgaggdGaGfuuuugcusgsg		CCAGCAAAACUCCCUCAACUGGA	

AD-1658841.1	gscsaaaacuCfCfCfucaacuggauL96		asdTsccdAgdTugagdGgAfguuuugcsusg		CAGCAAAACUCCCUCAACUGGAU	
AD-1658842.1	csasaaacucCfCfUfcaacuggauuL96		asdAsucdCadGuugadGgGfaguuuugscsu		AGCAAAACUCCCUCAACUGGAUG	
AD-1658843.1	asasaacuccCfUfCfaacuggauguL96		asdCsaudCcdAguugdAgGfgaguuuusgsc		GCAAAACUCCCUCAACUGGAUGA	
AD-1658844.1	asasacucccUfCfAfacuggaugauL96		asdTscadTcdCaguudGaGfggaguususg		CAAAACUCCCUCAACUGGAUGAA	
AD-1658845.1	asascucccuCfAfAfcuggaugaauL96		asdTsucdAudCcagudTgAfgggaguususu		AAAACUCCCUCAACUGGAUGAAG	
AD-1658846.1	ascsucccucAfAfCfuggaugaaguL96		asdCsuudCadTccagdTuGfagggagususu		AAACUCCCUCAACUGGAUGAAGA	
AD-1658847.1	csuscccucaAfCfUfggaugaagauL96		asdTscudTcdAuccadGuUfgagggagsusu		AACUCCCUCAACUGGAUGAAGAA	
AD-1658848.1	uscsccucaaCfUfGfgaugaagaauL96		asdTsucdTudCauccdAgUfugagggasgsu		ACUCCCUCAACUGGAUGAAGAAA	
AD-1658849.1	cscscucaacUfGfGfaugaagaaauL96		asdTsuudCudTcaucdCaGfuugagggsasg		CUCCCUCAACUGGAUGAAGAAAC	
AD-1658850.1	csuscaacugGfAfUfgaagaaacuuL96		asdAsgudTudCuucadTcCfaguugagsgsg		CCCUCAACUGGAUGAAGAAACUA	
AD-1658875.1	asgsgaucuuAfUfGfaccugcagguL96		asdCscudGcdAggucdAuAfagauccususg		CAAGGAUCUUAUGACCUGCAGGA	
AD-1658880.1	csusuaugacCfUfGfcaggaccuguL96		asdCsagdGudCcugcdAgGfucauaagsasu		AUCUUAUGACCUGCAGGACCUGC	
AD-1658929.1	csgsagcugaAfCfCfugcaaaaauuL96		asdAsuudTudTgcagdGuUfcagcucgsgsu		ACCGAGCUGAACCUGCAAAAAUU	
AD-1658930.1	gsasgcugaaCfCfUfgcaaaaauuuL96		asdAsaudTudTugcadGgUfucagcucsgsg		CCGAGCUGAACCUGCAAAAAUUG	
AD-1658931.1	asgscugaacCfUfGfcaaaaauugL96		asdCsaadTudTuugcdAgGfuucagcuscsg		CGAGCUGAACCUGCAAAAAUUGA	
AD-1658932.1	gscsugaaccUfGfCfaaaaauugauL96		asdTscadAudTuuugdCaGfguucagcsusc		GAGCUGAACCUGCAAAAAUUGAG	
AD-1658933.1	csusgaaccuGfCfAfaaaauugagL96		asdCsucdAadTuuuudGcAfgguucagscsu		AGCUGAACCUGCAAAAAUUGAGC	

AD-1658934.1	usgsaaccugCfAfAfaaauugagcuL96		asdGscudCadAuuuudTgCfagguucasgsc		GCUGAACCUGCAAAAAUUGAGCA	
AD-1658935.1	gsasaccugcAfAfAfaauugagcauL96		asdTsgcdTcdAauuudTuGfcagguucsasg		CUGAACCUGCAAAAAUUGAGCAA	
AD-1658936.1	asasccugcaAfAfAfauugagcaauL96		asdTsugdCudCaauudTuUfgcagguuscsa		UGAACCUGCAAAAAUUGAGCAAU	
AD-1658937.1	ascscugcaaAfAfAfuugagcaauuL96		asdAsuudGcdTcaaudTuUfugcaggususc		GAACCUGCAAAAAUUGAGCAAUG	
AD-1658938.1	cscsugcaaaAfAfUfugagcaauguL96		asdCsaudTgdCucaadTuUfuugcaggsusu		AACCUGCAAAAAUUGAGCAAUGA	
AD-1658939.1	csusgcaaaaAfUfUfgagcaaugauL96		asdTscadTudGcucadAuUfuuugcagsgsu		ACCUGCAAAAAUUGAGCAAUGAC	
AD-1658940.1	usgscaaaaaUfUfGfagcaaugacuL96		asdGsucdAudTgcucdAaUfuuuugcasgsg		CCUGCAAAAAUUGAGCAAUGACC	
AD-1658954.1	gsasggugcuGfAfAfcagcauuuuuL96		asdAsaadAudGcugudTcAfgcaccucscsc		GGGAGGUGCUGAACAGCAUUUUU	
AD-1658955.1	asgsgugcugAfAfCfagcauuuuuuL96		asdAsaadAadTgcugdTuCfagcaccuscsc		GGAGGUGCUGAACAGCAUUUUUU	
AD-1658956.1	gsgsugcugaAfCfAfgcauuuuuuuL96		asdAsaadAadAugcudGuUfcagcaccsusc		GAGGUGCUGAACAGCAUUUUUU	
AD-1658957.1	gsusgcugaaCfAfGfcauuuuuuuuL96		asdAsaadAadAaugcdTgUfucagcacscsu		AGGUGCUGAACAGCAUUUUUUU	
AD-1658958.1	usgscugaacAfGfCfauuuuuuuuuL96		asdAsaadAadAaaugdCuGfuucagcascsc		GGUGCUGAACAGCAUUUUUUUG	
AD-1658959.1	gscsugaacaGfCfAfuuuuuuuuguL96		asdCsaadAadAaaaudGcUfguucagcsasc		GUGCUGAACAGCAUUUUUUUGA	
AD-1658960.1	csusgaacagCfAfUfuuuuuuugauL96		asdTscadAadAaaaadTgCfuguucagscsa		UGCUGAACAGCAUUUUUUUGAG	
AD-1658992.1	usgsagagagAfGfCfccacagaguuL96		asdAscudCudGugggdCuCfucucucasusc		GAUGAGAGAGAGCCCACAGAGUC	
AD-1658994.1	asgsagagagCfCfCfacagagucuuL96		asdAsgadCudCugugdGgCfucucucuscsa		UGAGAGAGAGCCCACAGAGUCUA	
AD-1658995.1	gsasgagagcCfCfAfcagagucuauL96		asdTsagdAcdTcugudGgGfcucucucsusc		GAGAGAGAGCCCACAGAGUCUAC	

AD-1659055.1	gsasaccgccCfAfUfuccuguuugu uL96		asdCsaadAcdAggaadTgGfgcgguu csasg		CUGAACCGCCCAUUCCUG UUUGC	
AD-1659056.1	asasccgcccAfUfUfccuguuugc uL96		asdGscadAadCaggadAuGfggcggu uscsa		UGAACCGCCCAUUCCUGU UUGCU	
AD-1659057.1	ascscgcccaUfUfCfcuguuugcu uL96		asdAsgcdAadAcaggdAaUfgggcgg ususc		GAACCGCCCAUUCCUGUU UGCUG	
AD-1659058.1	cscsgcccauUfCfCfuguuugcug uL96		asdCsagdCadAacagdGaAfugggcg ggsusu		AACCGCCCAUUCCUGUUU GCUGU	
AD-1659059.1	csgscccauuCfCfUfguuugcug uuL96		asdAscadGcdAaacadGgAfaugggc gsgsu		ACCGCCCAUUCCUGUUUG CUGUG	
AD-1659060.1	gscsccauucCfUfGfuuugcugu guL96		asdCsacdAgdCaaacdAgGfaauggg csgsg		CCGCCCAUUCCUGUUUGC UGUGU	
AD-1659061.1	cscscauuccUfGfUfuugcugug uuL96		asdAscadCadGcaaadCaGfgaaugg gscsg		CGCCCAUUCCUGUUUGCU GUGUA	
AD-1659062.1	cscsauuccuGfUfUfugcugugu auL96		asdTsacdAcdAgcaadAcAfggaaug gsgsc		GCCCAUUCCUGUUUGCUG UGUAU	
AD-1659063.1	csasuuccugUfUfUfgcugugua uuL96		asdAsuadCadCagcadAaCfaggaau gsgsg		CCCAUUCCUGUUUGCUGU GUAUG	
AD-1659064.1	asusuccuguUfUfGfcuguguau guL96		asdCsaudAcdAcagcdAaAfcaggaa usgsg		CCAUUCCUGUUUGCUGUG UAUGA	
AD-1659065.1	ususccuguuUfGfCfuguguaug auL96		asdTscadTadCacagdCaAfacaggaa susg		CAUUCCUGUUUGCUGUGU AUGAU	
AD-1659066.1	uscscuguuuGfCfUfguguauga uuL96		asdAsucdAudAcacadGcAfaacagg asasu		AUUCCUGUUUGCUGUGUA UGAUC	
AD-1659067.1	cscsuguuugCfUfGfuguaugau cuL96		asdGsaudCadTacacdAgCfaaacagg sasa		UUCCUGUUUGCUGUGUAU GAUCA	
AD-1659068.1	csusguuugcUfGfUfguaugauc auL96		asdTsgadTcdAuacadCaGfcaaacag sgsa		UCCUGUUUGCUGUGUAUG AUCAA	
AD-1659069.1	usgsuuugcuGfUfGfuaugauca auL96		asdTsugdAudCauacdAcAfgcaaac asgsg		CCUGUUUGCUGUGUAUGA UCAAA	
AD-1659070.1	gsusuugcugUfGfUfaugaucaa auL96		asdTsuudGadTcauadCaCfagcaaac sasg		CUGUUUGCUGUGUAUGA UCAAAG	
AD-1659071.1	ususugcuguGfUfAfugaucaaa guL96		asdCsuudTgdAucaudAcAfcagcaa ascsa		UGUUUGCUGUGUAUGAU CAAAGC	

AD-1659162.1	gsuscucccaCfCfUfuuucuucuauL96		asdTsagdAadGaaaadGgUfgggagacsusg		CAGUCUCCCACCUUUUCUUCUAA	
AD-1659163.1	csuscccaccUfUfUfucuucuaauuL96		asdAsuudAgdAagaadAaGfguggggagsasc		GUCUCCCACCUUUUCUUCUAAUG	
AD-1659164.1	uscsccaccuUfUfUfcuucuaauguL96		asdCsaudTadGaagadAaAfgguggggasgsa		UCUCCCACCUUUUCUUCUAAUGA	
AD-1659165.1	cscscaccuuUfUfCfuucuaaugauL96		asdTscadTudAgaagdAaAfaggugggsasg		CUCCCACCUUUUCUUCUAAUGAG	
AD-1659166.1	cscsaccuuuUfCfUfucuaaugaguL96		asdCsucdAudTagaadGaAfaaggugggsgsa		UCCCACCUUUUCUUCUAAUGAGU	
AD-1659167.1	csasccuuuuCfUfUfcuaaugaguuL96		asdAscudCadTuagadAgAfaaaggugsgsg		CCCACCUUUUCUUCUAAUGAGUC	
AD-1659168.1	ascscuuuucUfUfCfuaaugagucuL96		asdGsacdTcdAuuagdAaGfaaaaggusgsg		CCACCUUUUCUUCUAAUGAGUCG	
AD-1659208.1	cscsguuucuCfCfUfuggucuaaguL96		asdCsuudAgdAccaadGgAfgaaacggscsu		AGCCGUUUCUCCUUGGUCUAAGU	
AD-1659209.1	csgsuuucucCfUfUfggucuaaguuL96		asdAscudTadGaccadAgGfagaaacgsgsc		GCCGUUUCUCCUUGGUCUAAGUG	
AD-1659210.1	gsusuucuccUfUfGfgucuaaguguL96		asdCsacdTudAgaccdAaGfgagaaacsgsg		CCGUUUCUCCUUGGUCUAAGUGU	
AD-1659282.1	gsusuugcugGfGfUfuuauuuuaguL96		asdCsuadAadAuaaadCcCfagcaaacsusg		CAGUUUGCUGGGUUUAUUUUAGA	
AD-1659283.1	ususugcuggGfUfUfuauuuuagauL96		asdTscudAadAauaadAcCfcagcaaascsu		AGUUUGCUGGGUUUAUUUUAGAG	
AD-1659284.1	ususgcugggUfUfUfauuuuagaguL96		asdCsucdTadAaauadAaCfccagcaasasc		GUUUGCUGGGUUUAUUUUAGAGA	
AD-1659285.1	usgscuggguUfUfAfuuuuagagauL96		asdTscudCudAaaaudAaAfcccagcasasa		UUUGCUGGGUUUAUUUUAGAGAA	
AD-1659286.1	gscsuggguuUfAfUfuuuagagaauL96		asdTsucdTcdTaaaadTaAfacccagcsasa		UUGCUGGGUUUAUUUUAGAGAAU	
AD-1659287.1	csusggguuuAfUfUfuuagagaauuL96		asdAsuudCudCuaaadAuAfaacccagscsa		UGCUGGGUUUAUUUUAGAGAAUG	
AD-1659288.1	usgsgguuuaUfUfUfuagagaauguL96		asdCsaudTcdTcuaadAaUfaaacccasgsc		GCUGGGUUUAUUUUAGAGAAUGG	

AD-1659289.1	gsgsguuuauUfUfUfagagaaugguL96		asdCscadTudCucuadAaAfuaaacccsasg		CUGGGUUUAUUUUAGAGAAUGGG	
AD-1659290.1	gsasggcaagAfAfCfcaguguuuauL96		asdTsaadAcdAcuggdTuCfuugccucscsc		GGGAGGCAAGAACCAGUGUUUAG	
AD-1659291.1	asgsgcaagaAfCfCfaguguuuaguL96		asdCsuadAadCacugdGuUfcuugccuscsc		GGAGGCAAGAACCAGUGUUUAGC	
AD-1659292.1	gsgscaagaaCfCfAfguguuuagcuL96		asdGscudAadAcacudGgUfucuugccsusc		GAGGCAAGAACCAGUGUUUAGCG	
AD-1659293.1	gscsaagaacCfAfGfuguuuagcguL96		asdCsgcdTadAacacdTgGfuucuugcscsu		AGGCAAGAACCAGUGUUUAGCGC	
AD-1659294.1	csasagaaccAfGfUfguuuagcgcuL96		asdGscgdCudAaacadCuGfguucuugscsc		GGCAAGAACCAGUGUUUAGCGCG	
AD-1659295.1	asasgaaccaGfUfGfuuuagcgcguL96		asdCsgcdGcdTaaacdAcUfgguucuusgsc		GCAAGAACCAGUGUUUAGCGCGG	
AD-1659296.1	asgsaaccagUfGfUfuuagcgcgguL96		asdCscgdCgdCuaaadCaCfugguccususg		CAAGAACCAGUGUUUAGCGCGGG	
AD-1659297.1	gsasaccaguGfUfUfuagcgcggguL96		asdCsccdGcdGcuaadAcAfcugguucsusu		AAGAACCAGUGUUUAGCGCGGGA	
AD-1659298.1	asasccagugUfUfUfagcgcgggauL96		asdTsccdCgdCgcuadAaCfacugguuscsu		AGAACCAGUGUUUAGCGCGGGAC	
AD-1659321.1	csusguuccaAfAfAfagaauuccauL96		asdTsggdAadTucuudTuUfggaacagsusa		UACUGUUCCAAAAAGAAUUCCAA	
AD-1659323.1	gsusuccaaaAfAfGfaauuccaacuL96		asdGsuudGgdAauucdTuUfuuggaacsasg		CUGUUCCAAAAAGAAUUCCAACC	
AD-1659325.1	uscscaaaaaGfAfAfuuccaaccguL96		asdCsggdTudGgaaudTcUfuuuuggasasc		GUUCCAAAAAGAAUUCCAACCGA	
AD-1659326.1	cscsaaaaagAfAfUfuccaaccgauL96		asdTscgdGudTggaadTuCfuuuuuggsasa		UUCCAAAAAGAAUUCCAACCGAC	
AD-1659327.1	csasaaaagaAfUfUfccaaccgacuL96		asdGsucdGgdTuggadAuUfcuuuuugsgsa		UCCAAAAAGAAUUCCAACCGACC	
AD-1659328.1	asasaaagaaUfUfCfcaaccgaccuL96		asdGsgudCgdGuuggdAaUfucuuuuusgsg		CCAAAAAGAAUUCCAACCGACCA	
AD-1659329.1	asasaagaauUfCfCfaaccgaccauL96		asdTsggdTcdGguugdGaAfuucuuususg		CAAAAAGAAUUCCAACCGACCAG	

AD-1659330.1	asasagaauuCfCfAfaccgaccagu L96		asdCsugdGudCgguudGgAfauucuususu		AAAAAGAAUUCCAACCGACCAGC	
AD-1659331.1	asasgaauucCfAfAfccgaccagcu L96		asdGscudGgdTcggudTgGfaauucususu		AAAAGAAUUCCAACCGACCAGCU	
AD-1659332.1	asgsaauuccAfAfCfcgaccagcuu L96		asdAsgcdTgdGucggdTuGfgaauucususu		AAAGAAUUCCAACCGACCAGCUU	
AD-1659333.1	gsasauuccaAfCfCfgaccagcuuu L96		asdAsagdCudGgucgdGuUfggaaucsusu		AAGAAUUCCAACCGACCAGCUUG	
AD-1659334.1	asasuuccaaCfCfGfaccagcuugu L96		asdCsaadGcdTggucdGgUfuggaauuscsu		AGAAUUCCAACCGACCAGCUUGU	
AD-1659335.1	asususccaacCfGfAfccagcuugu L96		asdAscadAgdCuggudCgGfuuggaaususc		GAAUUCCAACCGACCAGCUUGUU	
AD-1659336.1	ususccaaccGfAfCfcagcuuguu L96		asdAsacdAadGcuggdTcGfguuggaasusu		AAUUCCAACCGACCAGCUUGUUU	
AD-1659337.1	uscscaaccgAfCfCfagcuuguuu L96		asdAsaadCadAgcugdGuCfgguuggasasu		AUUCCAACCGACCAGCUUGUUUG	
AD-1659338.1	cscsaaccgaCfCfAfgcuuguuug L96		asdCsaadAcdAagcudGgUfcgguuggsasa		UUCCAACCGACCAGCUUGUUUGU	
AD-1659339.1	csasaccgacCfAfGfcuuguuugu L96		asdAscadAadCaagcdTgGfucgguugsgsa		UCCAACCGACCAGCUUGUUUGUG	
AD-1659340.1	asasccgaccAfGfCfuuguuugu guL96		asdCsacdAadAcaagdCuGfgucgguusgsg		CCAACCGACCAGCUUGUUUGUGA	
AD-1659341.1	ascscgaccaGfCfUfuguuuguga L96		asdTscadCadAacaadGcUfggucggususg		CAACCGACCAGCUUGUUUGUGAA	
AD-1659342.1	cscsgaccagCfUfUfguuugugaa L96		asdTsucdAcdAaacadAgCfuggucggsusu		AACCGACCAGCUUGUUUGUGAAA	
AD-1659343.1	csgsaccagcUfUfGfuuugugaaa L96		asdTsuudCadCaaacdAaGfcuggucgsgsu		ACCGACCAGCUUGUUUGUGAAAC	
AD-1659344.1	gsasccagcuUfGfUfuugugaaac L96		asdGsuudTcdAcaaadCaAfgcuggucsgsg		CCGACCAGCUUGUUUGUGAAACA	
AD-1659345.1	ascscagcuuGfUfUfugugaaaca L96		asdTsgudTudCacaadAcAfagcugguscsg		CGACCAGCUUGUUUGUGAAACAA	
AD-1659346.1	cscsagcuugUfUfUfgugaaacaa L96		asdTsugdTudTcacadAaCfaagcuggsusc		GACCAGCUUGUUUGUGAAACAAA	

AD-1659347.1	csasgcuuguUfUfGfugaaacaaauL96		asdTsuudGudTucacdAaAfcaagcugsgsu		ACCAGCUUGUUUGUGAAACAAAA	
AD-1659348.1	asgscuuguuUfGfUfgaaacaaaauL96		asdTsuudTgdTuucadCaAfacaagcusgsg		CCAGCUUGUUUGUGAAACAAAAA	
AD-1659349.1	gscsuuguuuGfUfGfaaacaaaaauL96		asdTsuudTudGuuucdAcAfaacaagcsusg		CAGCUUGUUUGUGAAACAAAAAA	
AD-1659350.1	csusuguuugUfGfAfaacaaaaauL96		asdTsuudTudTguuudCaCfaaacaagscsu		AGCUUGUUUGUGAAACAAAAAG	
AD-1659351.1	ususguuuguGfAfAfacaaaaaguL96		asdCsuudTudTuguudTcAfcaaacaasgsc		GCUUGUUUGUGAAACAAAAAGU	
AD-1659371.1	usgsuucccuUfUfUfcaaguugaguL96		asdCsucdAadCuugadAaAfgggaacascsu		AGUGUUCCCUUUUCAAGUUGAGA	
AD-1659372.1	gsusucccuuUfUfCfaaguugagauL96		asdTscudCadAcuugdAaAfagggaacsasc		GUGUUCCCUUUUCAAGUUGAGAA	
AD-1659373.1	ususcccuuuUfCfAfaguugagaauL96		asdTsucdTcdAacuudGaAfaaggaascsa		UGUUCCCUUUUCAAGUUGAGAAC	
AD-1659382.1	csasaguugaGfAfAfcaaaaauuguL96		asdCsaadTudTuugudTcUfcaacuugsasa		UUCAAGUUGAGAACAAAAAUUGG	
AD-1659383.1	asasguugagAfAfCfaaaaauugguL96		asdCscadAudTuuugdTuCfucaacusgsa		UCAAGUUGAGAACAAAAAUUGGG	
AD-1659384.1	asgsuugagaAfCfAfaaaauuggguL96		asdCsccdAadTuuuudGuUfcucaacususg		CAAGUUGAGAACAAAAAUUGGGU	
AD-1659385.1	gsusugagaaCfAfAfaaauuggguuL96		asdAsccdCadAuuuudTgUfucucaacsusu		AAGUUGAGAACAAAAAUUGGGUU	
AD-1659386.1	ususgagaacAfAfAfaauugggguuuL96		asdAsacdCcdAauuudTuGfuucucaascsu		AGUUGAGAACAAAAAUUGGGUUU	
AD-1659387.1	usgsagaacaAfAfAfauuggguuuuL96		asdAsaadCcdCaauudTuUfguucucasasc		GUUGAGAACAAAAAUUGGGUUUU	
AD-1659388.1	gsasgaacaaAfAfAfuuggguuuuuL96		asdAsaadAcdCcaaudTuUfuguucucsasa		UUGAGAACAAAAAUUGGGUUUUA	
AD-1659389.1	asgsaacaaaAfAfUfuggguuuuauL96		asdTsaadAadCccaadTuUfuuguucuscsa		UGAGAACAAAAAUUGGGUUUUAA	
AD-1659390.1	gsasacaaaaAfUfUfggguuuuaauL96		asdTsuadAadAcccadAuUfuuguucsusc		GAGAACAAAAAUUGGGUUUUAAA	

AD-1659399.1	asgsuauacaUfUfUfuugcauugcuL96		asdGscadAudGcaaadAaUfguauacususu		AAAGUAUACAUUUUUGCAUUGCC	
AD-1659400.1	gsusauacauUfUfUfugcauugccuL96		asdGsgcdAadTgcaadAaAfuguauacsusu		AAGUAUACAUUUUUGCAUUGCCU	
AD-1659401.1	usasuacauuUfUfUfgcauugccuuL96		asdAsggdCadAugcadAaAfauguauascsu		AGUAUACAUUUUUGCAUUGCCUU	
AD-1659402.1	asusacauuuUfUfGfcauugccuuuL96		asdAsagdGcdAaugcdAaAfaauguausasc		GUAUACAUUUUUGCAUUGCCUUC	
AD-1659406.1	asususuuugcAfUfUfgccuucgguuL96		asdAsccdGadAggcadAuGfcaaaaausgsu		ACAUUUUUGCAUUGCCUUCGGUU	
AD-1659407.1	ususuuugcaUfUfGfccuucgguuuL96		asdAsacdCgdAaggcdAaUfgcaaaaasusg		CAUUUUUGCAUUGCCUUCGGUUU	
AD-1659408.1	ususuugcauUfGfCfcuucgguuuuL96		asdAsaadCcdGaaggdCaAfugcaaaasasu		AUUUUUGCAUUGCCUUCGGUUUG	
AD-1659409.1	ususugcauuGfCfCfuucgguuuguL96		asdCsaadAcdCgaagdGcAfaugcaaasasa		UUUUUGCAUUGCCUUCGGUUUGU	
AD-1659410.1	ususgcauugCfCfUfucgguuuguuL96		asdAscadAadCcgaadGgCfaaugcaasasa		UUUUGCAUUGCCUUCGGUUUGUA	
AD-1659411.1	usgscauugcCfUfUfcgguuuguauL96		asdTsacdAadAccgadAgGfcaaugcasasa		UUUGCAUUGCCUUCGGUUUGUAU	
AD-1659412.1	gscsauugccUfUfCfgguuuguauuL96		asdAsuadCadAaccgdAaGfgcaaugcsasa		UUGCAUUGCCUUCGGUUUGUAUU	
AD-1659413.1	csasuugccuUfCfGfguuuguauuuL96		asdAsaudAcdAaaccdGaAfggcaaugscsa		UGCAUUGCCUUCGGUUUGUAUUU	
AD-1659414.1	asusugccuuCfGfGfuuuguauuuuL96		asdAsaadTadCaaacdCgAfaggcaausgsc		GCAUUGCCUUCGGUUUGUAUUUA	
AD-1659415.1	ususgccuucGfGfUfuuguauuuauL96		asdTsaadAudAcaaadCcGfaaggcaasusg		CAUUGCCUUCGGUUUGUAUUUAG	
AD-1659416.1	usgsccuucgGfUfUfuguauuuaguL96		asdCsuadAadTacaadAcCfgaaggcasasu		AUUGCCUUCGGUUUGUAUUUAGU	
AD-1659417.1	gscscuucggUfUfUfguauuuaguuL96		asdAscudAadAuacadAaCfcgaaggcsasa		UUGCCUUCGGUUUGUAUUUAGUG	
AD-1659418.1	cscsuucgguUfUfGfuauuuaguguL96		asdCsacdTadAauacdAaAfccgaaggscsa		UGCCUUCGGUUUGUAUUUAGUGU	

AD-1659419.1	csusucgguuUfGfUfauuuagguuL96		asdAscadCudAaauadCaAfaccgaagsgsc		GCCUUCGGUUUGUAUUUAGUGUC	
AD-1659420.1	ususcgguuuGfUfAfuuuagugucuL96		asdGsacdAcdTaaaudAcAfaaccgaasgsg		CCUUCGGUUUGUAUUUAGUGUCU	
AD-1659421.1	uscsgguuugUfAfUfuuaguguccuuL96		asdAsgadCadCuaaadTaCfaaaccgasasg		CUUCGGUUUGUAUUUAGUGUCUU	
AD-1659422.1	csgsguuuguAfUfUfuagugucuuuL96		asdAsagdAcdAcuaadAuAfcaaaccgsasa		UUCGGUUUGUAUUUAGUGUCUUG	
AD-1659423.1	gsgsuuuguaUfUfUfagugucuuguL96		asdCsaadGadCacuadAaUfacaaaccsgsa		UCGGUUUGUAUUUAGUGUCUUGA	
AD-1659424.1	gsusuuguauUfUfAfgugucuugauL96		asdTscadAgdAcacudAaAfuacaaacscsg		CGGUUUGUAUUUAGUGUCUUGAA	
AD-1659425.1	ususuguauuUfAfGfugucuugaauL96		asdTsucdAadGacacdTaAfauacaaascsc		GGUUUGUAUUUAGUGUCUUGAAU	
AD-1659426.1	ususguauuuAfGfUfgucuugaauuL96		asdAsuudCadAgacadCuAfaauacaasasc		GUUUGUAUUUAGUGUCUUGAAUG	
AD-1659427.1	usgsuauuuaGfUfGfucuugaauguL96		asdCsaudTcdAagacdAcUfaaauacasasa		UUUGUAUUUAGUGUCUUGAAUGU	
AD-1659428.1	gsusauuuagUfGfUfcuugaauguuL96		asdAscadTudCaagadCaCfuaaauacsasa		UUGUAUUUAGUGUCUUGAAUGUA	
AD-1659429.1	usasuuuaguGfUfCfuugaauguauL96		asdTsacdAudTcaagdAcAfcuaaauascsa		UGUAUUUAGUGUCUUGAAUGUAA	
AD-1659430.1	asusuuagugUfCfUfugaauguaauL96		asdTsuadCadTucaadGaCfacuaaausasc		GUAUUUAGUGUCUUGAAUGUAAG	
AD-1659431.1	ususuaguguCfUfUfgaauguaaguL96		asdCsuudAcdAuucadAgAfcacuaaasusa		UAUUUAGUGUCUUGAAUGUAAGA	
AD-1659432.1	ususagugucUfUfGfaauguaagauL96		asdTscudTadCauucdAaGfacacuaasasu		AUUUAGUGUCUUGAAUGUAAGAA	
AD-1659433.1	usasgugucuUfGfAfauguaagaauL96		asdTsucdTudAcauudCaAfgacacuasasa		UUUAGUGUCUUGAAUGUAAGAAC	
AD-1659434.1	asgsugucuuGfAfAfuguaagaacuL96		asdGsuudCudTacaudTcAfagacacusasa		UUAGUGUCUUGAAUGUAAGAACA	
AD-1659436.1	usgsucuugaAfUfGfuaagaacauuL96		asdAsugdTudCuuacdAuUfcaagacascsu		AGUGUCUUGAAUGUAAGAACAUG	

AD-1659437.1	gsuscuugaaUfGfUfaagaacaugL96		asdCsaudGudTcuuadCaUfucaagacsasc		GUGUCUUGAAUGUAAGAACAUGA	
AD-1659440.1	ususgaauguAfAfGfaacaugaccuL96		asdGsgudCadTguucdTuAfcauucaasgsa		UCUUGAAUGUAAGAACAUGACCU	
AD-1659446.1	gsusaagaacAfUfGfaccuccguguL96		asdCsacdGgdAggucdAuGfuucuuacsasu		AUGUAAGAACAUGACCUCCGUGU	
AD-1659447.1	usasagaacaUfGfAfccuccguguuL96		asdAscadCgdGaggudCaUfguucuuascsa		UGUAAGAACAUGACCUCCGUGUA	
AD-1659448.1	asasgaacauGfAfCfcuccguguauL96		asdTsacdAcdGgaggdTcAfuguucusasc		GUAAGAACAUGACCUCCGUGUAG	
AD-1659449.1	asgsaacaugAfCfCfuccguguagL96		asdCsuadCadCggagdGuCfauguccususa		UAAGAACAUGACCUCCGUGUAGU	
AD-1659450.1	gsasacaugaCfCfUfccguguaguuL96		asdAscudAcdAcggadGgUfcauguucsusu		AAGAACAUGACCUCCGUGUAGUG	
AD-1659451.1	asascaugacCfUfCfcguguagugL96		asdCsacdTadCacggdAgGfucauguuscsu		AGAACAUGACCUCCGUGUAGUGU	
AD-1659452.1	ascsaugaccUfCfCfguguaguguuL96		asdAscadCudAcacgdGaGfgucaugususc		GAACAUGACCUCCGUGUAGUGUC	
AD-1659453.1	csasugaccuCfCfGfuguaguguculL96		asdGsacdAcdTacacdGgAfggucaugsusu		AACAUGACCUCCGUGUAGUGUCU	
AD-1659454.1	asusgaccucCfGfUfguaguguculuL96		asdAsgadCadCuacadCgGfaggucausgsu		ACAUGACCUCCGUGUAGUGUCUG	
AD-1659481.1	csusuaguuuUfUfUfccacagauguL96		asdCsaudCudGuggadAaAfaacuaagsgsu		ACCUUAGUUUUUUCCACAGAUGC	
AD-1659482.1	ususaguuuuUfUfCfcacagaugcuL96		asdGscadTcdTguggdAaAfaaacuaasgsg		CCUUAGUUUUUUCCACAGAUGCU	
AD-1659483.1	usasguuuuuUfCfCfacagaugcuuL96		asdAsgcdAudCugugdGaAfaaaacuasasg		CUUAGUUUUUUCCACAGAUGCUU	
AD-1659485.1	gsusuuuuucCfAfCfagaugcuuguL96		asdCsaadGcdAucugdTgGfaaaaacsusa		UAGUUUUUUCCACAGAUGCUUGU	
AD-1659487.1	ususuuuccaCfAfGfaugcuuguguL96		asdCsacdAadGcaucdTgUfggaaaaasasc		GUUUUUUCCACAGAUGCUUGUGA	
AD-1659488.1	ususuuccacAfGfAfugcuugugauL96		asdTscadCadAgcaudCuGfuggaaaasasa		UUUUUUCCACAGAUGCUUGUGAU	

AD-1659489.1	ususuccacaGfAfUfgcuuguga uuL96		asdAsucdAcdAagcadTcUfguggaa asasa		UUUUUCCACAGAUGCUUG UGAUU	
AD-1659490.1	ususccacagAfUfGfcuugugau uuL96		asdAsaudCadCaagcdAuCfugugga asasa		UUUUCCACAGAUGCUUGU GAUUU	
AD-1659491.1	uscscacagaUfGfCfuugugauu uuL96		asdAsaadTcdAcaagdCaUfcugugg asasa		UUUCCACAGAUGCUUGUG AUUUU	
AD-1659492.1	cscsacagauGfCfUfugugauuu uuL96		asdAsaadAudCacaadGcAfucugug gsasa		UUCCACAGAUGCUUGUGA UUUUU	
AD-1659493.1	csascagaugCfUfUfgugauuuu uuL96		asdAsaadAadTcacadAgCfaucugu gsgsa		UCCACAGAUGCUUGUGAU UUUUG	
AD-1659537.1	ascscugaauUfUfCfuguuugaa uuL96		asdAsuudCadAacagdAaAfuucagg usgsc		GCACCUGAAUUUCUGUUU GAAUG	
AD-1659538.1	cscsugaauuUfCfUfguuugaau guL96		asdCsaudTcdAaacadGaAfauucag gsusg		CACCUGAAUUUCUGUUUG AAUGC	
AD-1659559.1	gsgsaaccauAfGfCfugguuauu uuL96		asdAsaadTadAccagdCuAfugguuc csgsc		GCGGAACCAUAGCUGGUU AUUUC	
AD-1659560.1	gsasaccauaGfCfUfgguuauuuc uL96		asdGsaadAudAaccadGcUfaugguu cscsg		CGGAACCAUAGCUGGUUA UUUCU	
AD-1659561.1	asasccauagCfUfGfguuauuucu uL96		asdAsgadAadTaaccdAgCfuauggu uscsc		GGAACCAUAGCUGGUUAU UUCUC	
AD-1659562.1	ascscauagcUfGfGfuuauuucuc uL96		asdGsagdAadAuaacdCaGfcuaugg ususc		GAACCAUAGCUGGUUAUU UCUCC	
AD-1659563.1	cscsauagcuGfGfUfuauuucucc uL96		asdGsgadGadAauaadCcAfgcuaug gsusu		AACCAUAGCUGGUUAUUU CUCCC	
AD-1659582.1	cscsuuguguUfAfGfuaauaaac guL96		asdCsgudTudAuuacdTaAfcacaag gsgsa		UCCCUUGUGUUAGUAAUA AACGU	
AD-1659583.1	csusuguguuAfGfUfaauaaacg uuL96		asdAscgdTudTauuadCuAfacacaa gsgsg		CCCUUGUGUUAGUAAUAA ACGUC	
AD-1659584.1	ususguguuaGfUfAfauaaacgu cuL96		asdGsacdGudTuauudAcUfaacaca asgsg		CCUUGUGUUAGUAAUAA ACGUCU	
AD-1659585.1	usgsuguuagUfAfAfuaaacguc uuL96		asdAsgadCgdTuuaudTaCfuaacaca sasg		CUUGUGUUAGUAAUAAA CGUCUU	
AD-1659586.1	gsusguuaguAfAfUfaaacgucu uuL96		asdAsagdAcdGuuuadTuAfcuaaca csasa		UUGUGUUAGUAAUAAAC GUCUUG	

AD-1659587.1	usgsuuaguaAfUfAfaacgucuuguL96		asdCsaadGadCguuudAuUfacuaacascsa		UGUGUUAGUAAUAAACGUCUUGC	
AD-1659588.1	gsusuaguaaUfAfAfacgucuugcuL96		asdGscadAgdAcguudTaUfuacuaacsasc		GUGUUAGUAAUAAACGUCUUGCC	
AD-1684490.1	cscsggguGfuAfCfAfuacacccuuL96		asAfsgggGfuGfUfauguAfcAfcccggsusc		GACCGGGUGUACAUACACCCCUU	
AD-1684491.1	cscsggguguAfCfAfuacaccccuL96		asdAsggdGgdTguaudGuAfcacccggsusc		GACCGGGUGUACAUACACCCCUU	
AD-1684492.1	csgsggugUfaCfAfUfacaccccuuuL96		asAfsaggGfgUfGfuaugUfaCfaccgsgsu		ACCGGGUGUACAUACACCCCUUC	
AD-1684493.1	csgsgguguaCfAfUfacaccccuuuL96		asdAsagdGgdGuguadTgUfacacccgsgsu		ACCGGGUGUACAUACACCCCUUC	
AD-1684494.1	gsgsguguAfcAfUfAfcaccccuucuL96		asGfsaagGfgGfUfguauGfuAfcacccsgsg		CCGGGUGUACAUACACCCCUUCC	
AD-1684495.1	gsgsguguacAfUfAfcaccccuucuL96		asdGsaadGgdGgugudAuGfuacacccsgsg		CCGGGUGUACAUACACCCCUUCC	
AD-1684496.1	gsgsuguaCfaUfAfCfaccccuuccuL96		asGfsgaaGfgGfGfuguaUfgUfacaccscsg		CGGGUGUACAUACACCCCUUCCA	
AD-1684497.1	gsgsuguacaUfAfCfaccccuuccuL96		asdGsgadAgdGggugdTaUfguacaccscsg		CGGGUGUACAUACACCCCUUCCA	
AD-1684498.1	gsusguacAfuAfCfAfccccuuccauL96		asUfsggaAfgGfGfguguAfuGfuacacscsc		GGGUGUACAUACACCCCUUCCAC	
AD-1684499.1	gsusguacauAfCfAfccccuuccauL96		asdTsggdAadGgggudGuAfuguacacscsc		GGGUGUACAUACACCCCUUCCAC	
AD-1684500.1	usgsuacaUfaCfAfCfcccuuccacuL96		asGfsuggAfaGfGfggugUfaUfguacascsc		GGUGUACAUACACCCCUUCCACC	
AD-1684501.1	usgsuacauaCfAfCfcccuuccacuL96		asdGsugdGadAggggdTgUfauguacascsc		GGUGUACAUACACCCCUUCCACC	
AD-1684502.1	gsusacauAfcAfCfCfccuuccaccuL96		asGfsgugGfaAfGfggguGfuAfuguacsasc		GUGUACAUACACCCCUUCCACCU	
AD-1684503.1	gsusacauacAfCfCfccuuccaccuL96		asdGsgudGgdAagggdGuGfuauguacsasc		GUGUACAUACACCCCUUCCACCU	
AD-1684504.1	usascauaCfaCfCfCfcuuccaccuuL96		asAfsgguGfgAfAfggggUfgUfauguascsa		UGUACAUACACCCCUUCCACCUC	

AD-1684505.1	usascauacaCfCfCfcuuccaccuuL96		asdAsggdTgdGaaggdGgUfguauguascsa		UGUACAUACACCCCUUCCACCUC	
AD-1684506.1	ascsauacAfcCfCfCfuuccaccucuL96		asGfsaggUfgGfAfagggGfuGfuaugusasc		GUACAUACACCCCUUCCACCUCG	
AD-1684507.1	ascsauacacCfCfCfuuccaccucuL96		asdGsagdGudGgaagdGgGfuguaugusasc		GUACAUACACCCCUUCCACCUCG	
AD-1684508.1	csasuacaCfcCfCfUfuccaccucguL96		asCfsgagGfuGfGfaaggGfgUfguaugsusa		UACAUACACCCCUUCCACCUCGU	
AD-1684509.1	csasuacaccCfCfUfuccaccucguL96		asdCsgadGgdTggaadGgGfguguaugsusa		UACAUACACCCCUUCCACCUCGU	
AD-1684510.1	asusacacCfcCfUfUfccaccucguuL96		asAfscgaGfgUfGfgaagGfgGfuguausgsu		ACAUACACCCCUUCCACCUCGUC	
AD-1684511.1	asusacacccCfUfUfccaccucguuL96		asdAscgdAgdGuggadAgGfggguausgsu		ACAUACACCCCUUCCACCUCGUC	
AD-1684512.1	cscscuucCfaCfCfUfcgucauccauL96		asUfsggaUfgAfCfgaggUfgGfaaggsgsu		ACCCCUUCCACCUCGUCAUCCAC	
AD-1684513.1	cscscuuccaCfCfUfcgucauccauL96		asdTsggdAudGacgadGgUfggaaggsgsu		ACCCCUUCCACCUCGUCAUCCAC	
AD-1684514.1	cscsuuccAfcCfUfCfgucauccacuL96		asGfsuggAfuGfAfcgagGfuGfgaaggsgsg		CCCCUUCCACCUCGUCAUCCACA	
AD-1684515.1	cscsuuccacCfUfCfgucauccacuL96		asdGsugdGadTgacgdAgGfuggaaggsgsg		CCCCUUCCACCUCGUCAUCCACA	
AD-1684516.1	csasugcaCfaGfUfGfagcuaugggguL96		asCfsccaUfaGfCfucacUfgUfgcaugscsc		GGCAUGCACAGUGAGCUAUGGGG	
AD-1684517.1	csasugcacaGfUfGfagcuauggguL96		asdCsccdAudAgcucdAcUfgugcaugscsc		GGCAUGCACAGUGAGCUAUGGGG	
AD-1684518.1	asusgcacAfgUfGfAfgcuauggggguL96		asCfscccAfuAfGfcucaCfuGfugcausgsc		GCAUGCACAGUGAGCUAUGGGGC	
AD-1684519.1	asusgcacagUfGfAfgcuauggggguL96		asdCsccdCadTagcudCaCfugugcausgsc		GCAUGCACAGUGAGCUAUGGGGC	
AD-1684520.1	cscsucucCfcCfAfAfcggcugucuuuL96		asAfsgacAfgCfCfguugGfgGfagaggsasc		GUCCUCUCCCCAACGGCUGUCUU	
AD-1684521.1	cscsucucccCfAfAfcggcugucuuL96		asdAsgadCadGccgudTgGfggagaggsasc		GUCCUCUCCCCAACGGCUGUCUU	

AD-1684522.1	asgsgugcUfgAfAfCfagcauuuuuuL96		asAfsaaaAfuGfCfuguuCfaGfcaccuscsc		GGAGGUGCUGAACAGCAUUUUUU	
AD-1684523.1	gsgsugcuGfaAfCfAfgcauuuuuuuL96		asAfsaaaAfaUfGfcuguUfcAfgcaccsusc		GAGGUGCUGAACAGCAUUUUUU	
AD-1684524.1	gsusgcugAfaCfAfGfcauuuuuuuuL96		asAfsaaaAfaAfUfgcugUfuCfagcacscsu		AGGUGCUGAACAGCAUUUUUUU	
AD-1684525.1	usgscugaAfcAfGfCfauuuuuuuuuL96		asAfsaaaAfaAfAfugcuGfuUfcagcascsc		GGUGCUGAACAGCAUUUUUUUUG	
AD-1684526.1	gscsugaaCfaGfCfAfuuuuuuuuguL96		asCfsaaaAfaAfAfaugcUfgUfucagcsasc		GUGCUGAACAGCAUUUUUUUUGA	
AD-1684527.1	csusgaacAfgCfAfUfuuuuuuugauL96		asUfscaaAfaAfAfaaugCfuGfuucagscsa		UGCUGAACAGCAUUUUUUUUGAG	
AD-1684528.1	cscsccagUfcUfCfCfcaccuuuucuL96		asGfsaaaAfgGfUfgggaGfaCfugggggsgsu		ACCCCCAGUCUCCCACCUUUUCU	
AD-1684529.1	cscsccagucUfCfCfcaccuuuucuL96		asdGsaadAadGguggdGaGfacugggggsgsu		ACCCCCAGUCUCCCACCUUUUCU	
AD-1684530.1	cscscaguCfuCfCfCfaccuuuucuuL96		asAfsgaaAfaGfGfugggAfgAfcuggggsgsg		CCCCCAGUCUCCCACCUUUUCUU	
AD-1684531.1	cscscagucuCfCfCfaccuuuucuuL96		asdAsgadAadAggugdGgAfgacuggggsgsg		CCCCCAGUCUCCCACCUUUUCUU	
AD-1684532.1	cscsagucUfcCfCfAfccuuuucuuuL96		asAfsagaAfaAfGfguggGfaGfacuggsgsg		CCCCAGUCUCCCACCUUUUCUUC	
AD-1684533.1	cscsagucucCfCfAfccuuuucuuuL96		asdAsagdAadAaggudGgGfagacuggsgsg		CCCCAGUCUCCCACCUUUUCUUC	
AD-1684534.1	asgsucucCfcAfCfCfuuuucuucuuL96		asAfsgaaGfaAfAfagguGfgGfagacusgsg		CCAGUCUCCCACCUUUUCUUCUA	
AD-1684535.1	asgsucucccAfCfCfuuuucuucuuL96		asdAsgadAgdAaaagdGuGfggagacusgsg		CCAGUCUCCCACCUUUUCUUCUA	
AD-1684536.1	gsgsuuuaUfuUfUfAfgagaauggguL96		asCfsccaUfuCfUfcuaaAfaUfaaaccscsa		UGGGUUUAUUUUAGAGAAUGGGG	
AD-1684537.1	gsgsuuuauuUfUfAfgagaauggguL96		asdCsccdAudTcucudAaAfauaaaccscsa		UGGGUUUAUUUUAGAGAAUGGGG	
AD-1684538.1	gsusuuauUfuUfAfGfagaauggguL96		asCfscccAfuUfCfucuaAfaAfuaaacscsc		GGGUUUAUUUUAGAGAAUGGGGG	

AD-1684539.1	gsusuuauuuUfAfGfagaauggggguL96		asdCsccdCadTucucdTaAfaauaaacscsc		GGGUUUAUUUUAGAGAAUGGGGG	
AD-1684540.1	ususuauuUfuAfGfAfgaauggggguL96		asCfscccCfaUfUfcucuAfaAfauaaascsc		GGUUUAUUUUAGAGAAUGGGGGU	
AD-1684541.1	ususuauuuuAfGfAfgaaugggguL96		asdCsccdCcdAuucudCuAfaaauaaascsc		GGUUUAUUUUAGAGAAUGGGGGU	
AD-1684542.1	asgsaaugGfgGfGfUfggggaggcauL96		asUfsgccUfcCfCfcaccCfcCfauucuscsu		AGAGAAUGGGGGUGGGGAGGCAA	
AD-1684543.1	asgsaaugggGfGfUfggggaggcauL96		asdTsgcdCudCcccadCcCfccauucuscsu		AGAGAAUGGGGGUGGGGAGGCAA	
AD-1684544.1	gsasauggGfgGfUfGfgggaggcaauL96		asUfsugcCfuCfCfccacCfcCfcauucsusc		GAGAAUGGGGGUGGGGAGGCAAG	
AD-1684545.1	gsasaugggGfUfGfgggaggcauL96		asdTsugdCcdTccccdAcCfcccauucsusc		GAGAAUGGGGGUGGGGAGGCAAG	
AD-1684546.1	asasugggGfgUfGfGfggaggcaguL96		asCfsuugCfcUfCfcccaCfcCfccauuscsu		AGAAUGGGGGUGGGGAGGCAAGA	
AD-1684547.1	asasugggggUfGfGfggaggcaaguL96		asdCsuudGcdCucccdCaCfccccauuscsu		AGAAUGGGGGUGGGGAGGCAAGA	
AD-1684548.1	asusggggGfuGfGfGfgaggcaagauL96		asUfscuuGfcCfUfccccAfcCfcccaususc		GAAUGGGGGUGGGGAGGCAAGAA	
AD-1684549.1	asusggggguGfGfGfgaggcaagauL96		asdTscudTgdCcuccdCcAfcccccaususc		GAAUGGGGGUGGGGAGGCAAGAA	
AD-1684550.1	usgsggggUfgGfGfGfaggcaagaauL96		asUfsucuUfgCfCfucccCfaCfccccasusu		AAUGGGGGUGGGGAGGCAAGAAC	
AD-1684551.1	usgsggggugGfGfGfaggcaagaauL96		asdTsucdTudGccucdCcCfaccccasusu		AAUGGGGGUGGGGAGGCAAGAAC	
AD-1684552.1	gsgsggguGfgGfGfAfggcaagaacuL96		asGfsuucUfuGfCfcuccCfcAfccccsasu		AUGGGGGUGGGGAGGCAAGAACC	
AD-1684553.1	gsgsggguggGfGfAfggcaagaacuL96		asdGsuudCudTgccudCcCfcaccccsasu		AUGGGGGUGGGGAGGCAAGAACC	
AD-1684554.1	gsusggggAfgGfCfAfagaaccaguuL96		asAfscugGfuUfCfuugcCfuCfcccacscsc		GGGUGGGGAGGCAAGAACCAGUG	
AD-1684555.1	gsusggggagGfCfAfagaaccaguuL96		asdAscudGgdTucuudGcCfucccacscsc		GGGUGGGGAGGCAAGAACCAGUG	

AD-1684556.1	usgsgggaGfgCfAfAfgaaccaguguL96		asCfsacuGfgUfUfcuugCfcUfcccascsc		GGUGGGGAGGCAAGAACCAGUGU	
AD-1684557.1	usgsgggaggCfAfAfgaaccaguguL96		asdCsacdTgdGuucudTgCfcuccccascsc		GGUGGGGAGGCAAGAACCAGUGU	
AD-1684558.1	gsgsggagGfcAfAfGfaaccaguguuL96		asAfscacUfgGfUfucuuGfcCfucccccsasc		GUGGGGAGGCAAGAACCAGUGUU	
AD-1684559.1	gsgsggaggcAfAfGfaaccaguguuL96		asdAscadCudGguucdTuGfccucccccsasc		GUGGGGAGGCAAGAACCAGUGUU	
AD-1684560.1	gsgsgaggcaAfGfAfaccaguguuuL96		asdAsacdAcdTgguudCuUfgccucccscsa		UGGGGAGGCAAGAACCAGUGUUU	
AD-1684561.1	gsgsaggcaaGfAfAfccaguguuuuL96		asdAsaadCadCuggudTcUfugccuccscsc		GGGGAGGCAAGAACCAGUGUUUA	
AD-1684562.1	gscsuuguUfuGfUfGfaaacaaaaauL96		asUfsuuuUfgUfUfucacAfaAfcaagcsusg		CAGCUUGUUUGUGAAACAAAAAA	
AD-1684563.1	csusuguuUfgUfGfAfaacaaaaauL96		asUfsuuuUfuGfUfuucaCfaAfacaagscsu		AGCUUGUUUGUGAAACAAAAAG	
AD-1684564.1	ususguuuGfuGfAfAfacaaaaaguL96		asCfsuuuUfuUfGfuuucAfcAfaacaasgsc		GCUUGUUUGUGAAACAAAAAGU	
AD-1684565.1	csusuaguUfuUfUfUfccacagauguL96		asCfsaucUfgUfGfgaaaAfaAfcuaagsgsu		ACCUUAGUUUUUUCCACAGAUGC	
AD-1684566.1	ususaguuUfuUfUfCfcacagaugcuL96		asGfscauCfuGfUfggaaAfaAfacuaasgsg		CCUUAGUUUUUUCCACAGAUGCU	
AD-1684567.1	usasguuuUfuUfCfCfacagauguuL96		asAfsgcaUfcUfGfuggaAfaAfaacuasasg		CUUAGUUUUUUCCACAGAUGCUU	
AD-1684568.1	gsusuuuuUfcCfAfCfagaugcuguL96		asCfsaagCfaUfCfugugGfaAfaaaacsusa		UAGUUUUUUCCACAGAUGCUUGU	
AD-1684569.1	ususuuucCfaCfAfGfaugcuuguguL96		asCfsacaAfgCfAfucugUfgGfaaaaasasc		GUUUUUUCCACAGAUGCUUGUGA	
AD-1684570.1	ususuuccAfcAfGfAfugcuugugauL96		asUfscacAfaGfCfaucuGfuGfgaaaasasa		UUUUUUCCACAGAUGCUUGUGAU	
AD-67328.2	uscsucccAfcCfUfUfuucuucuaauL96		asUfsuagAfaGfAfaaagGfuGfggagascsu		AGUCUCCCACCUUUUCUUCUAAU	
AD-68579.2	ususccaaCfcGfAfCfcagcuuguuuL96		asAfsacaAfgCfUfggucGfgUfuggaasusu		AAUUCCAACCGACCAGCUUGUUU	

AD-68585.2	asgsuugaGfaAfCfAfaaaauug gguL96		asCfsccaAfuUfUfuuguUfcUfcaac ususg		CAAGUUGAGAACAAAAA UUGGGU	
AD-84700.2	cscsaccuUfuUfCfUfucuaauga guL96		asCfsucaUfuAfGfaagaAfaAfggug gsgsa		UCCCACCUUUUCUUCUAA UGAGU	
AD-84707.2	cscsucaaCfuGfGfAfugaagaaa cuL96		asGfsuuuCfuUfCfauccAfgUfugag gsgsa		UCCCUCAACUGGAUGAAG AAACU	
AD-84712.2	cscsauucCfuGfUfUfugcugug uauL96		asUfsacaCfaGfCfaaacAfgGfaaug gsgsc		GCCCAUUCCUGUUUGCUG UGUAU	
AD-84724.2	asgsaauuCfcAfAfCfcgaccagc uuL96		asAfsgcuGfgUfCfgguuGfgAfauuc ususu		AAAGAAUUCCAACCGACC AGCUU	
AD-84730.2	gscsugggUfuUfAfUfuuuagag aauL96		asUfsucuCfuAfAfaauaAfaCfccag csasa		UUGCUGGGUUUAUUUUA GAGAAU	
AD-84731.2	asusggcaUfgCfAfCfagugagc uauL96		asUfsagcUfcAfCfugugCfaUfgcca usasu		AUAUGGCAUGCACAGUGA GCUAU	
AD-84739.5	usgsagaaGfaUfUfGfacagguu cauL96		asUfsgaaCfcUfGfucaaUfcUfucuc asgsc		GCUGAGAAGAUUGACAG GUUCAU	

Таблица 8. Скрининг разовой дозы AGT в клетках Hep3b

ID дуплекса	Средний % оставшейся мРНК ± СКО			ID дуплекса	Средний % оставшейся мРНК ± СКО		
	10 нМ	1 нМ	10 нМ		10 нМ	1 нМ	10 нМ
AD-1632799.1	88 ± 15	105 ± 23	90 ± 21	AD-1657992.1	55 ± 11	91 ± 9	73 ± 8
AD-1632801.1	6 ± 1	23 ± 4	33 ± 3	AD-1657994.1	2 ± 1	12 ± 3	15 ± 4
AD-1632805.1	82 ± 7	95 ± 7	83 ± 12	AD-1657998.1	43 ± 4	65 ± 16	66 ± 6
AD-1632838.1	58 ± 5	94 ± 7	92 ± 10	AD-1658030.1	64 ± 5	84 ± 7	82 ± 8
AD-1684490.1	50 ± 11	83 ± 26	80 ± 18	AD-1684491.1	38 ± 12	67 ± 14	73 ± 17
AD-1684492.1	28 ± 4	68 ± 7	71 ± 20	AD-1684493.1	19 ± 2	47 ± 12	70 ± 11
AD-1684494.1	92 ± 19	101 ± 10	116 ± 6	AD-1684495.1	18 ± 4	54 ± 9	60 ± 6
AD-1684496.1	24 ± 5	72 ± 8	99 ± 10	AD-1684497.1	4 ± 1	15 ± 3	42 ± 7
AD-1684498.1	8 ± 2	31 ± 9	66 ± 9	AD-1684499.1	34 ± 8	53 ± 10	79 ± 8
AD-1684500.1	4 ± 1	16 ± 5	33 ± 6	AD-1684501.1	2 ± 0	7 ± 2	24 ± 2
AD-1684502.1	98 ± 12	107 ± 8	98 ± 3	AD-1684503.1	78 ± 15	102 ± 10	112 ± 14
AD-1684504.1	12 ± 2	56 ± 6	78 ± 10	AD-1684505.1	1 ± 0	7 ± 3	18 ± 5
AD-1684506.1	16 ± 5	53 ± 12	58 ± 11	AD-1684507.1	10 ± 3	46 ± 9	54 ± 6
AD-1684508.1	31 ± 8	87 ± 10	101 ± 15	AD-1684509.1	5 ± 1	17 ± 2	52 ± 3
AD-1684510.1	95 ± 8	119 ± 9	131 ± 11	AD-1684511.1	30 ± 6	67 ± 5	96 ± 13
AD-1684512.1	2 ± 1	9 ± 3	24 ± 3	AD-1684513.1	4 ± 2	28 ± 3	49 ± 9
AD-1684514.1	39 ± 12	67 ± 8	82 ± 10	AD-1684515.1	44 ± 9	88 ± 10	100 ± 4
AD-1632840.1	17 ± 4	62 ± 5	77 ± 7	AD-1658032.1	7 ± 2	34 ± 3	52 ± 3
AD-1632841.1	9 ± 2	45 ± 8	70 ± 7	AD-1658033.1	2 ± 0	21 ± 4	32 ± 6
AD-1632842.1	62 ± 11	60 ± 4	67 ± 13	AD-1658034.1	29 ± 6	77 ± 17	72 ± 12
AD-1632843.1	6 ± 3	38 ± 6	45 ± 5	AD-1658035.1	3 ± 1	9 ± 1	18 ± 3
AD-1632844.1	7 ± 1	28 ± 5	45 ± 6	AD-1658036.1	3 ± 0	12 ± 2	20 ± 4
AD-1632846.1	7 ± 3	30 ± 7	54 ± 10	AD-1658038.1	5 ± 2	18 ± 2	38 ± 1
AD-1632847.1	9 ± 4	35 ± 7	47 ± 4	AD-1658039.1	2 ± 0	5 ± 1	15 ± 7
AD-1632848.1	67 ± 11	92 ± 8	108 ± 8	AD-1658040.1	5 ± 1	18 ± 2	34 ± 5
AD-1632849.1	4 ± 1	13 ± 2	22 ± 1	AD-1658041.1	7 ± 2	16 ± 0	31 ± 4
AD-1632836.1	1 ± 0	3 ± 2	7 ± 1	AD-1658042.1	1 ± 0	1 ± 0	3 ± 1
AD-1632850.1	26 ± 2	62 ± 7	70 ± 9	AD-1658043.1	2 ± 0	7 ± 1	14 ± 2
AD-1632851.1	17 ± 5	53 ± 8	74 ± 5	AD-1658044.1	1 ± 0	6 ± 2	12 ± 2
AD-1632852.1	4 ± 2	23 ± 4	46 ± 10	AD-1658045.1	2 ± 1	6 ± 2	16 ± 2
AD-1632853.1	16 ± 7	55 ± 14	62 ± 7	AD-1658046.1	2 ± 1	6 ± 1	19 ± 5
AD-1632854.1	40 ± 12	68 ± 11	74 ± 9	AD-1658047.1	6 ± 3	17 ± 1	30 ± 7
AD-1632855.1	2 ± 1	9 ± 1	13 ± 1	AD-1658048.1	3 ± 1	9 ± 3	18 ± 4
AD-1632856.1	21 ± 6	47 ± 8	75 ± 9	AD-1658049.1	1 ± 0	7 ± 1	16 ± 3
AD-1632857.1	8 ± 3	40 ± 5	43 ± 11	AD-1658050.1	5 ± 1	20 ± 5	29 ± 4

AD-1632858.1	6 ± 1	23 ± 6	48 ± 4	AD-1658051.1	6 ± 2	14 ± 1	31 ± 2
AD-1632859.1	3 ± 2	12 ± 3	43 ± 8	AD-1658052.1	2 ± 0	6 ± 0	17 ± 3
AD-1632860.1	9 ± 3	27 ± 4	57 ± 5	AD-1658053.1	6 ± 1	22 ± 2	51 ± 4
AD-1632861.1	10 ± 2	38 ± 5	63 ± 8	AD-1658054.1	2 ± 1	8 ± 4	22 ± 3
AD-1632862.1	53 ± 10	69 ± 10	100 ± 11	AD-1658055.1	12 ± 4	40 ± 5	69 ± 6
AD-1632863.1	13 ± 2	29 ± 5	75 ± 14	AD-1658056.1	18 ± 5	51 ± 1	80 ± 5
AD-1632864.1	61 ± 11	74 ± 9	113 ± 24	AD-1658057.1	67 ± 6	66 ± 16	96 ± 18
AD-1632865.1	37 ± 4	63 ± 10	86 ± 17	AD-1658058.1	19 ± 5	40 ± 6	56 ± 12
AD-1632866.1	17 ± 1	42 ± 8	62 ± 8	AD-1658059.1	12 ± 4	27 ± 6	41 ± 7
AD-1632991.1	18 ± 5	50 ± 2	74 ± 10	AD-1658184.1	10 ± 2	38 ± 9	58 ± 9
AD-1632992.1	63 ± 9	100 ± 20	90 ± 11	AD-1658185.1	38 ± 6	67 ± 12	86 ± 13
AD-1632993.1	50 ± 4	87 ± 8	102 ± 20	AD-1658186.1	5 ± 1	29 ± 1	55 ± 9
AD-1632994.1	6 ± 1	28 ± 2	65 ± 14	AD-1658187.1	3 ± 0	11 ± 1	32 ± 4
AD-1632995.1	35 ± 9	47 ± 4	75 ± 17	AD-1658188.1	4 ± 2	11 ± 3	26 ± 4
AD-1632996.1	13 ± 2	42 ± 8	76 ± 6	AD-1658189.1	7 ± 2	27 ± 4	56 ± 12
AD-1632997.1	5 ± 1	23 ± 4	50 ± 6	AD-1658190.1	4 ± 1	19 ± 6	31 ± 6
AD-1632998.1	8 ± 2	23 ± 2	58 ± 4	AD-1658191.1	13 ± 4	23 ± 3	48 ± 11
AD-1632999.1	41 ± 5	75 ± 4	83 ± 16	AD-1658192.1	21 ± 6	46 ± 10	77 ± 9
AD-1633000.1	106 ± 9	126 ± 8	96 ± 10	AD-1658193.1	25 ± 3	60 ± 5	83 ± 11
AD-1633003.1	4 ± 1	33 ± 7	64 ± 9	AD-1658196.1	2 ± 0	6 ± 2	22 ± 6
AD-1633004.1	55 ± 10	83 ± 11	122 ± 18	AD-1658197.1	8 ± 1	24 ± 5	32 ± 3
AD-1633007.1	6 ± 1	19 ± 2	69 ± 8	AD-1658200.1	2 ± 0	7 ± 1	22 ± 4
AD-1633008.1	26 ± 7	53 ± 8	53 ± 3	AD-1658201.1	19 ± 3	63 ± 12	89 ± 9
AD-1633009.1	5 ± 1	12 ± 3	30 ± 5	AD-1658202.1	10 ± 1	25 ± 5	50 ± 9
AD-1633010.1	5 ± 0	9 ± 3	13 ± 2	AD-1658203.1	1 ± 0	1 ± 0	4 ± 1
AD-1633011.1	3 ± 1	10 ± 2	26 ± 1	AD-1658204.1	1 ± 0	5 ± 1	16 ± 3
AD-1633012.1	5 ± 1	33 ± 4	64 ± 9	AD-1658205.1	2 ± 0	4 ± 1	10 ± 2
AD-1633013.1	3 ± 1	10 ± 3	25 ± 5	AD-1658206.1	1 ± 0	5 ± 1	14 ± 3
AD-1633014.1	3 ± 1	23 ± 4	35 ± 5	AD-1658207.1	4 ± 1	12 ± 3	22 ± 5
AD-1633015.1	16 ± 4	58 ± 5	72 ± 7	AD-1658208.1	4 ± 0	26 ± 6	39 ± 6
AD-1633016.1	21 ± 5	90 ± 5	104 ± 13	AD-1658209.1	14 ± 3	51 ± 4	71 ± 4
AD-1633018.1	84 ± 5	118 ± 17	109 ± 7	AD-1658211.1	84 ± 18	105 ± 10	102 ± 18
AD-1633019.1	8 ± 1	28 ± 0	50 ± 5	AD-1658212.1	2 ± 0	4 ± 1	8 ± 3
AD-1633020.1	27 ± 5	70 ± 6	96 ± 13	AD-1658213.1	9 ± 2	28 ± 6	56 ± 6
AD-1633027.1	17 ± 2	46 ± 7	65 ± 12	AD-1658220.1	4 ± 1	6 ± 1	15 ± 4
AD-1633028.1	15 ± 2	49 ± 8	63 ± 7	AD-1658221.1	5 ± 1	28 ± 4	49 ± 7
AD-1633029.1	113 ± 4	120 ± 14	108 ± 15	AD-1658222.1	28 ± 2	47 ± 4	58 ± 9
AD-1633030.1	19 ± 3	70 ± 13	86 ± 7	AD-1658223.1	4 ± 1	25 ± 7	36 ± 3

AD-1633031.1	6 ± 3	14 ± 2	40 ± 7	AD-1658224.1	4 ± 1	4 ± 0	10 ± 2
AD-84731.2	8 ± 1	16 ± 1	28 ± 7	AD-1658225.1	3 ± 1	6 ± 1	12 ± 2
AD-1633032.1	6 ± 2	14 ± 4	29 ± 7	AD-1658226.1	4 ± 1	6 ± 1	19 ± 4
AD-1633033.1	6 ± 1	12 ± 2	29 ± 3	AD-1658227.1	3 ± 1	5 ± 1	10 ± 3
AD-1633034.1	82 ± 12	92 ± 11	95 ± 16	AD-1658228.1	42 ± 8	75 ± 17	95 ± 13
AD-1684516.1	42 ± 11	83 ± 18	77 ± 23	AD-1684517.1	10 ± 2	30 ± 9	70 ± 6
AD-1684518.1	80 ± 10	107 ± 22	108 ± 20	AD-1684519.1	100 ± 7	107 ± 21	111 ± 21
AD-1684520.1	24 ± 6	75 ± 13	87 ± 8	AD-1684521.1	6 ± 1	15 ± 5	21 ± 2
AD-1633048.1	46 ± 9	82 ± 8	98 ± 10	AD-1658242.1	20 ± 6	43 ± 6	65 ± 10
AD-1633049.1	10 ± 2	28 ± 6	39 ± 10	AD-1658243.1	9 ± 1	19 ± 2	45 ± 4
AD-1633094.1	19 ± 7	31 ± 3	56 ± 7	AD-1658288.1	24 ± 4	53 ± 10	63 ± 13
AD-1633095.1	48 ± 15	63 ± 13	66 ± 11	AD-1658289.1	16 ± 5	36 ± 7	55 ± 7
AD-1633119.1	43 ± 8	72 ± 17	96 ± 16	AD-1658313.1	25 ± 3	49 ± 8	54 ± 5
AD-1633121.1	18 ± 5	53 ± 10	74 ± 13	AD-1658315.1	3 ± 1	11 ± 2	34 ± 9
AD-1633122.1	66 ± 18	85 ± 17	96 ± 15	AD-1658316.1	13 ± 4	40 ± 8	63 ± 8
AD-1633254.2	11 ± 4	21 ± 6	32 ± 5	AD-1658448.2	7 ± 1	16 ± 4	21 ± 9
AD-1633257.2	10 ± 2	27 ± 4	39 ± 7	AD-1658451.2	9 ± 1	23 ± 3	28 ± 3
AD-1633269.2	10 ± 0	18 ± 4	22 ± 2	AD-1658463.2	7 ± 1	9 ± 2	11 ± 1
AD-1633270.2	47 ± 3	68 ± 2	75 ± 12	AD-1658464.2	48 ± 4	69 ± 8	81 ± 13
AD-1633271.2	12 ± 3	29 ± 8	44 ± 10	AD-1658465.2	8 ± 3	17 ± 3	22 ± 4
AD-1633272.2	27 ± 6	35 ± 6	57 ± 4	AD-1658466.2	20 ± 3	27 ± 4	43 ± 7
AD-1633273.2	76 ± 2	78 ± 2	98 ± 17	AD-1658467.2	83 ± 6	76 ± 11	101 ± 11
AD-1633290.2	42 ± 4	68 ± 11	75 ± 9	AD-1658484.2	5 ± 1	16 ± 6	28 ± 3
AD-1633291.2	30 ± 5	50 ± 13	64 ± 11	AD-1658485.2	73 ± 15	97 ± 8	93 ± 20
AD-1633324.2	6 ± 2	14 ± 3	22 ± 5	AD-1658519.2	2 ± 0	4 ± 2	4 ± 1
AD-84739.5	2 ± 0	3 ± 1	3 ± 1	AD-1658520.2	2 ± 0	4 ± 1	8 ± 1
AD-1633325.2	2 ± 0	3 ± 1	5 ± 2	AD-1658521.2	1 ± 1	4 ± 1	5 ± 1
AD-1633326.2	3 ± 1	7 ± 1	17 ± 1	AD-1658522.2	1 ± 0	2 ± 0	3 ± 1
AD-1633327.2	20 ± 4	38 ± 5	49 ± 3	AD-1658523.2	12 ± 1	29 ± 6	58 ± 3
AD-1633328.2	7 ± 1	16 ± 2	27 ± 3	AD-1658524.2	4 ± 1	11 ± 1	28 ± 2
AD-1633329.2	7 ± 1	21 ± 4	44 ± 7	AD-1658525.2	2 ± 1	6 ± 1	12 ± 4
AD-1633330.2	14 ± 3	34 ± 2	58 ± 1	AD-1658526.2	6 ± 1	24 ± 7	33 ± 6
AD-1633331.2	112 ± 5	115 ± 6	123 ± 19	AD-1658527.2	31 ± 2	59 ± 5	80 ± 9
AD-1633332.2	12 ± 3	40 ± 8	61 ± 6	AD-1658528.2	8 ± 2	25 ± 3	33 ± 3
AD-1633333.2	2 ± 0	8 ± 2	15 ± 1	AD-1658529.2	3 ± 0	6 ± 1	12 ± 2
AD-1633334.2	9 ± 1	24 ± 4	50 ± 3	AD-1658530.2	6 ± 1	11 ± 2	18 ± 4
AD-1633335.2	105 ± 18	127 ± 10	140 ± 12	AD-1658531.2	27 ± 2	50 ± 5	73 ± 8
AD-1633343.2	63 ± 5	87 ± 7	100 ± 14	AD-1658539.2	32 ± 4	44 ± 5	69 ± 4
AD-1633345.2	29 ± 3	56 ± 5	87 ± 11	AD-1658541.2	13 ± 3	27 ± 3	49 ± 5
AD-1633346.2	5 ± 1	13 ± 3	27 ± 6	AD-1658542.2	5 ± 1	16 ± 5	20 ± 4

AD-1633409.2	4 ± 0	12 ± 4	21 ± 4	AD-1658605.2	4 ± 1	13 ± 5	23 ± 1
AD-1633453.2	67 ± 7	81 ± 13	102 ± 6	AD-1658650.2	25 ± 1	53 ± 3	82 ± 6
AD-1633464.2	14 ± 1	38 ± 4	67 ± 3	AD-1658661.2	5 ± 1	14 ± 2	27 ± 3
AD-1633465.2	5 ± 1	15 ± 3	39 ± 3	AD-1658662.2	4 ± 3	10 ± 6	12 ± 2
AD-1633466.2	11 ± 2	34 ± 10	61 ± 5	AD-1658663.2	3 ± 1	10 ± 1	19 ± 0
AD-1633467.2	6 ± 2	22 ± 1	39 ± 6	AD-1658664.2	3 ± 1	8 ± 2	13 ± 2
AD-1633468.2	85 ± 8	104 ± 9	114 ± 3	AD-1658665.2	52 ± 6	67 ± 5	89 ± 7
AD-1633604.2	82 ± 13	103 ± 14	118 ± 17	AD-1658801.2	51 ± 6	75 ± 6	106 ± 12
AD-1633621.2	4 ± 1	8 ± 1	21 ± 2	AD-1658818.2	3 ± 1	7 ± 2	16 ± 2
AD-1633622.2	24 ± 5	53 ± 5	84 ± 10	AD-1658819.2	25 ± 4	48 ± 13	75 ± 7
AD-1633623.2	46 ± 4	75 ± 9	118 ± 6	AD-1658820.2	10 ± 2	35 ± 4	58 ± 6
AD-1633627.2	6 ± 1	20 ± 4	34 ± 1	AD-1658824.2	4 ± 1	8 ± 2	19 ± 3
AD-1633628.2	4 ± 1	11 ± 2	19 ± 2	AD-1658825.2	2 ± 1	7 ± 1	14 ± 3
AD-1633630.2	41 ± 7	56 ± 5	67 ± 15	AD-1658827.2	15 ± 2	20 ± 5	53 ± 9
AD-1633631.2	5 ± 1	11 ± 2	22 ± 4	AD-1658828.2	3 ± 1	6 ± 1	10 ± 2
AD-1633632.2	3 ± 1	8 ± 1	17 ± 2	AD-1658829.2	3 ± 1	9 ± 3	17 ± 5
AD-1633633.1	4 ± 1	9 ± 1	33 ± 9	AD-1658830.1	3 ± 1	9 ± 2	20 ± 6
AD-1633634.1	3 ± 1	5 ± 1	19 ± 4	AD-1658831.1	1 ± 0	2 ± 0	6 ± 2
AD-1633635.1	20 ± 3	36 ± 6	71 ± 8	AD-1658832.1	4 ± 1	10 ± 2	29 ± 4
AD-1633636.1	1 ± 0	2 ± 0	6 ± 1	AD-1658833.1	1 ± 0	1 ± 0	4 ± 1
AD-1633637.1	9 ± 1	25 ± 7	54 ± 17	AD-1658834.1	2 ± 1	2 ± 0	5 ± 2
AD-1633638.1	24 ± 5	36 ± 9	71 ± 10	AD-1658835.1	7 ± 1	13 ± 1	30 ± 6
AD-1633639.1	1 ± 0	2 ± 0	5 ± 1	AD-1658836.1	3 ± 1	5 ± 2	12 ± 4
AD-1633640.1	4 ± 1	6 ± 1	17 ± 1	AD-1658837.1	3 ± 0	5 ± 1	18 ± 5
AD-1633641.1	7 ± 3	17 ± 3	31 ± 8	AD-1658838.1	2 ± 0	3 ± 1	8 ± 1
AD-1633642.1	39 ± 7	65 ± 11	71 ± 12	AD-1658839.1	2 ± 1	4 ± 1	10 ± 2
AD-1633643.1	23 ± 1	39 ± 9	70 ± 14	AD-1658840.1	8 ± 2	10 ± 2	34 ± 8
AD-1633644.1	3 ± 0	8 ± 2	25 ± 4	AD-1658841.1	2 ± 1	8 ± 1	16 ± 4
AD-1633645.1	9 ± 2	20 ± 3	37 ± 5	AD-1658842.1	2 ± 1	3 ± 1	8 ± 2
AD-1633646.1	42 ± 6	48 ± 8	55 ± 8	AD-1658843.1	19 ± 5	28 ± 3	48 ± 4
AD-1633647.1	87 ± 9	78 ± 10	89 ± 9	AD-1658844.1	66 ± 12	81 ± 11	93 ± 8
AD-1633648.1	8 ± 3	13 ± 3	32 ± 4	AD-1658845.1	2 ± 0	5 ± 0	14 ± 1
AD-1633649.1	27 ± 3	48 ± 8	87 ± 3	AD-1658846.1	2 ± 1	7 ± 3	19 ± 5
AD-1633650.1	31 ± 8	54 ± 7	82 ± 8	AD-1658847.1	17 ± 8	30 ± 5	53 ± 4
AD-1633651.1	44 ± 6	63 ± 4	75 ± 8	AD-1658848.1	19 ± 3	32 ± 5	53 ± 4
AD-1633652.1	10 ± 1	18 ± 5	28 ± 3	AD-1658849.1	17 ± 3	25 ± 4	46 ± 6
AD-84707.2	2 ± 1	5 ± 2	12 ± 2	AD-1321390.2	2 ± 0	3 ± 1	8 ± 2
AD-1633653.1	6 ± 1	15 ± 3	28 ± 7	AD-1658850.1	5 ± 1	10 ± 3	16 ± 4
AD-1633678.1	113 ± 6	99 ± 13	96 ± 9	AD-1658875.1	67 ± 7	103 ± 12	95 ± 2
AD-1633683.1	114 ± 14	118 ± 4	110 ± 8	AD-1658880.1	88 ± 8	96 ± 11	98 ± 10
AD-1633732.1	1 ± 0	3 ± 1	5 ± 2	AD-1658929.1	2 ± 1	5 ± 1	6 ± 2
AD-1633733.1	6 ± 2	10 ± 2	20 ± 2	AD-1658930.1	4 ± 1	8 ± 3	15 ± 2
AD-1633734.1	20 ± 3	32 ± 4	51 ± 6	AD-1658931.1	2 ± 0	3 ± 0	5 ± 2
AD-1633735.1	12 ± 4	21 ± 1	38 ± 6	AD-1658932.1	3 ± 1	9 ± 1	21 ± 5
AD-1633736.1	5 ± 1	8 ± 1	20 ± 2	AD-1658933.1	1 ± 0	2 ± 1	4 ± 1

AD-1633737.1	27 ± 3	41 ± 2	63 ± 5	AD-1658934.1	3 ± 1	8 ± 2	19 ± 3
AD-1633738.1	36 ± 3	47 ± 2	66 ± 3	AD-1658935.1	9 ± 2	15 ± 2	31 ± 5
AD-1633739.1	2 ± 1	4 ± 1	8 ± 2	AD-1658936.1	1 ± 0	2 ± 1	4 ± 1
AD-1633740.1	1 ± 0	2 ± 0	4 ± 1	AD-1658937.1	2 ± 0	2 ± 0	3 ± 1
AD-1633741.1	5 ± 1	10 ± 2	22 ± 2	AD-1658938.1	2 ± 0	4 ± 0	6 ± 1
AD-1633742.1	12 ± 1	22 ± 2	37 ± 8	AD-1658939.1	5 ± 1	8 ± 1	16 ± 1
AD-1633743.1	5 ± 2	6 ± 2	14 ± 3	AD-1658940.1	4 ± 1	6 ± 1	8 ± 2
AD-1633759.1	1 ± 0	2 ± 1	4 ± 1	AD-1658954.1	1 ± 0	2 ± 1	3 ± 2
AD-1684522.1	4 ± 2	7 ± 2	13 ± 3	AD-1658955.1	3 ± 1	6 ± 1	9 ± 2
AD-1684523.1	3 ± 1	6 ± 1	7 ± 2	AD-1658956.1	3 ± 1	5 ± 1	7 ± 1
AD-1684524.1	2 ± 1	3 ± 1	8 ± 2	AD-1658957.1	2 ± 0	3 ± 1	5 ± 1
AD-1684525.1	15 ± 5	18 ± 4	34 ± 5	AD-1658958.1	2 ± 1	4 ± 2	5 ± 3
AD-1684526.1	2 ± 1	3 ± 1	7 ± 1	AD-1658959.1	1 ± 0	1 ± 0	2 ± 1
AD-1684527.1	1 ± 1	3 ± 1	4 ± 1	AD-1658960.1	1 ± 1	2 ± 1	3 ± 1
AD-1633777.1	14 ± 3	18 ± 3	38 ± 5	AD-1658992.1	2 ± 1	5 ± 1	16 ± 2
AD-1633779.1	11 ± 4	27 ± 7	41 ± 7	AD-1658994.1	3 ± 1	6 ± 1	19 ± 4
AD-1633780.1	30 ± 5	52 ± 8	61 ± 11	AD-1658995.1	51 ± 6	52 ± 7	55 ± 9
AD-1633840.1	66 ± 13	91 ± 7	99 ± 13	AD-1659055.1	7 ± 1	19 ± 3	25 ± 3
AD-1633841.1	96 ± 13	99 ± 25	88 ± 9	AD-1659056.1	93 ± 10	103 ± 9	92 ± 11
AD-1633842.1	4 ± 2	22 ± 6	49 ± 10	AD-1659057.1	2 ± 1	13 ± 3	31 ± 5
AD-1633843.1	6 ± 1	36 ± 2	55 ± 13	AD-1659058.1	3 ± 1	12 ± 2	37 ± 7
AD-1633844.1	22 ± 3	47 ± 10	81 ± 9	AD-1659059.1	5 ± 1	27 ± 6	54 ± 8
AD-1633845.1	28 ± 4	83 ± 9	71 ± 7	AD-1659060.1	14 ± 2	41 ± 5	65 ± 13
AD-1633846.1	10 ± 2	32 ± 6	58 ± 14	AD-1659061.1	1 ± 0	12 ± 3	22 ± 8
AD-84712.2	2 ± 0	8 ± 1	17 ± 4	AD-1659062.1	1 ± 0	6 ± 2	12 ± 3
AD-1633847.1	14 ± 3	69 ± 10	86 ± 5	AD-1659063.1	5 ± 1	28 ± 8	54 ± 4
AD-1633848.1	12 ± 4	40 ± 2	80 ± 20	AD-1659064.1	3 ± 1	22 ± 6	31 ± 1
AD-1633849.1	8 ± 1	34 ± 3	64 ± 6	AD-1659065.1	6 ± 2	21 ± 5	50 ± 12
AD-1633850.1	2 ± 0	12 ± 3	23 ± 1	AD-1659066.1	2 ± 1	9 ± 1	27 ± 2
AD-1633851.1	6 ± 2	37 ± 5	52 ± 7	AD-1659067.1	3 ± 0	24 ± 5	46 ± 8
AD-1633852.1	8 ± 2	39 ± 5	62 ± 8	AD-1659068.1	7 ± 1	20 ± 6	39 ± 4
AD-1633853.1	1 ± 0	7 ± 2	17 ± 4	AD-1659069.1	1 ± 0	3 ± 1	14 ± 3
AD-1633854.1	22 ± 3	59 ± 9	85 ± 9	AD-1659070.1	7 ± 2	27 ± 4	52 ± 12
AD-1633855.1	21 ± 3	82 ± 14	91 ± 12	AD-1659071.1	2 ± 0	13 ± 3	35 ± 5
AD-1684528.1	7 ± 2	30 ± 5	61 ± 8	AD-1684529.1	3 ± 0	12 ± 3	34 ± 7
AD-1684530.1	3 ± 1	18 ± 1	45 ± 4	AD-1684531.1	2 ± 0	9 ± 1	33 ± 5
AD-1684532.1	7 ± 1	28 ± 3	44 ± 5	AD-1684533.1	3 ± 1	19 ± 8	47 ± 11
AD-1684534.1	3 ± 1	15 ± 1	30 ± 3	AD-1684535.1	4 ± 3	4 ± 0	12 ± 2
AD-1633946.1	3 ± 1	10 ± 3	22 ± 3	AD-1659162.1	1 ± 0	6 ± 2	19 ± 4
AD-67328.2	1 ± 0	7 ± 1	20 ± 3	AD-1321384.2	3 ± 0	9 ± 1	22 ± 4
AD-1633947.1	3 ± 1	10 ± 2	23 ± 1	AD-1659163.1	2 ± 1	10 ± 1	22 ± 3
AD-1633948.1	2 ± 1	17 ± 9	32 ± 5	AD-1659164.1	1 ± 0	4 ± 1	11 ± 3
AD-1633949.1	3 ± 1	21 ± 1	51 ± 8	AD-1659165.1	3 ± 0	12 ± 2	23 ± 2
AD-84700.2	11 ± 2	37 ± 3	66 ± 4	AD-1659166.1	2 ± 0	12 ± 1	25 ± 4

AD-1633950.1	1 ± 0	9 ± 2	29 ± 5	AD-1659167.1	1 ± 0	6 ± 2	18 ± 2
AD-1633951.1	5 ± 1	29 ± 6	60 ± 10	AD-1659168.1	4 ± 1	15 ± 1	33 ± 7
AD-1633991.1	3 ± 1	19 ± 3	46 ± 4	AD-1659208.1	2 ± 0	11 ± 2	26 ± 4
AD-1633992.1	14 ± 1	45 ± 5	77 ± 9	AD-1659209.1	3 ± 1	8 ± 2	23 ± 5
AD-1633993.1	27 ± 5	57 ± 10	73 ± 3	AD-1659210.1	11 ± 1	43 ± 5	70 ± 8
AD-1634065.1	13 ± 3	48 ± 6	79 ± 1	AD-1659282.1	4 ± 1	18 ± 4	44 ± 6
AD-1634066.1	45 ± 5	77 ± 9	98 ± 12	AD-1659283.1	30 ± 2	69 ± 14	80 ± 11
AD-1634067.1	25 ± 5	68 ± 6	87 ± 11	AD-1659284.1	24 ± 4	60 ± 2	71 ± 3
AD-1634068.1	10 ± 2	38 ± 4	58 ± 3	AD-1659285.1	11 ± 1	38 ± 2	64 ± 5
AD-84730.2	7 ± 1	19 ± 4	30 ± 8	AD-1659286.1	5 ± 1	21 ± 7	41 ± 6
AD-1634069.1	5 ± 1	19 ± 4	34 ± 6	AD-1659287.1	2 ± 1	12 ± 2	22 ± 5
AD-1634070.1	2 ± 1	12 ± 4	24 ± 4	AD-1659288.1	3 ± 1	13 ± 3	22 ± 2
AD-1634071.1	29 ± 3	65 ± 6	98 ± 16	AD-1659289.1	24 ± 6	55 ± 8	79 ± 12
AD-1684536.1	54 ± 6	83 ± 5	84 ± 5	AD-1684537.1	75 ± 4	105 ± 5	109 ± 19
AD-1684538.1	64 ± 6	103 ± 6	102 ± 20	AD-1684539.1	61 ± 5	105 ± 8	83 ± 8
AD-1684540.1	73 ± 5	65 ± 4	87 ± 9	AD-1684541.1	57 ± 9	67 ± 10	96 ± 15
AD-1684542.1	89 ± 22	65 ± 5	97 ± 9	AD-1684543.1	85 ± 10	78 ± 1	104 ± 19
AD-1684544.1	98 ± 15	87 ± 8	117 ± 19	AD-1684545.1	56 ± 9	56 ± 6	94 ± 6
AD-1684546.1	79 ± 9	84 ± 9	94 ± 12	AD-1684547.1	23 ± 3	45 ± 3	64 ± 8
AD-1684548.1	58 ± 9	62 ± 12	86 ± 18	AD-1684549.1	16 ± 1	44 ± 8	57 ± 8
AD-1684550.1	47 ± 7	63 ± 15	100 ± 17	AD-1684551.1	37 ± 3	50 ± 7	80 ± 3
AD-1684552.1	55 ± 5	74 ± 14	112 ± 20	AD-1684553.1	31 ± 5	54 ± 7	76 ± 9
AD-1684554.1	75 ± 8	98 ± 17	107 ± 18	AD-1684555.1	25 ± 2	50 ± 9	53 ± 5
AD-1684556.1	76 ± 10	82 ± 12	115 ± 26	AD-1684557.1	26 ± 7	45 ± 8	75 ± 20
AD-1684558.1	57 ± 9	65 ± 7	101 ± 14	AD-1684559.1	21 ± 6	41 ± 5	69 ± 6
AD-1634072.1	8 ± 1	19 ± 3	32 ± 8	AD-1684560.1	6 ± 0	15 ± 3	25 ± 4
AD-1634073.1	5 ± 1	13 ± 3	18 ± 3	AD-1684561.1	3 ± 1	10 ± 1	11 ± 3
AD-1634074.1	3 ± 0	8 ± 1	15 ± 3	AD-1659290.1	3 ± 1	9 ± 1	15 ± 1
AD-1634075.1	5 ± 1	15 ± 2	32 ± 9	AD-1659291.1	5 ± 1	15 ± 2	19 ± 3
AD-1634076.1	11 ± 2	36 ± 5	45 ± 4	AD-1659292.1	9 ± 1	25 ± 5	37 ± 9
AD-1634077.1	12 ± 2	30 ± 5	59 ± 8	AD-1659293.1	3 ± 2	10 ± 2	16 ± 1
AD-1634078.1	11 ± 3	29 ± 7	55 ± 8	AD-1659294.1	5 ± 1	13 ± 3	24 ± 4
AD-1634079.1	3 ± 1	10 ± 3	21 ± 4	AD-1659295.1	2 ± 0	4 ± 0	11 ± 1
AD-1634080.1	10 ± 3	34 ± 2	48 ± 7	AD-1659296.1	6 ± 2	15 ± 2	35 ± 7
AD-1634081.1	5 ± 1	20 ± 2	38 ± 8	AD-1659297.1	14 ± 2	26 ± 2	52 ± 7
AD-1634082.1	27 ± 3	60 ± 4	79 ± 11	AD-1659298.1	17 ± 3	34 ± 6	60 ± 10
AD-1634105.1	2 ± 0	4 ± 1	12 ± 2	AD-1659321.1	2 ± 1	5 ± 0	15 ± 2

AD-1634107.1	6 ± 2	21 ± 2	37 ± 9	AD-1659323.1	6 ± 1	13 ± 3	25 ± 2
AD-1634109.1	17 ± 2	40 ± 5	66 ± 8	AD-1659325.1	7 ± 2	17 ± 3	39 ± 6
AD-1634110.1	9 ± 2	26 ± 5	42 ± 2	AD-1659326.1	6 ± 1	19 ± 1	41 ± 6
AD-1634111.1	5 ± 2	11 ± 3	25 ± 3	AD-1659327.1	3 ± 1	14 ± 1	18 ± 2
AD-1634112.1	10 ± 1	32 ± 2	50 ± 9	AD-1659328.1	3 ± 1	10 ± 1	24 ± 6
AD-1634113.1	7 ± 2	17 ± 3	37 ± 4	AD-1659329.1	4 ± 1	15 ± 1	29 ± 6
AD-1634114.1	17 ± 5	33 ± 1	68 ± 8	AD-1659330.1	2 ± 1	5 ± 1	11 ± 2
AD-1634115.1	35 ± 5	63 ± 11	110 ± 7	AD-1659331.1	7 ± 1	24 ± 4	43 ± 7
AD-84724.2	24 ± 2	45 ± 6	61 ± 8	AD-1659332.1	5 ± 1	11 ± 1	24 ± 2
AD-1634116.1	5 ± 2	15 ± 3	33 ± 5	AD-1659333.1	3 ± 2	9 ± 1	17 ± 3
AD-1634117.1	9 ± 1	32 ± 3	45 ± 6	AD-1659334.1	10 ± 3	29 ± 1	42 ± 6
AD-1634118.1	25 ± 4	46 ± 5	79 ± 4	AD-1659335.1	6 ± 1	20 ± 3	31 ± 4
AD-68579.2	17 ± 5	41 ± 5	69 ± 6	AD-1659336.1	3 ± 1	10 ± 2	17 ± 3
AD-1634119.1	4 ± 1	14 ± 1	33 ± 4	AD-1659337.1	3 ± 0	10 ± 2	21 ± 2
AD-1634120.1	11 ± 3	33 ± 6	80 ± 5	AD-1659338.1	3 ± 1	8 ± 3	20 ± 1
AD-1634121.1	8 ± 2	22 ± 6	44 ± 4	AD-1659339.1	2 ± 1	6 ± 1	18 ± 3
AD-1634122.1	18 ± 13	29 ± 2	60 ± 7	AD-1659340.1	2 ± 0	15 ± 3	24 ± 4
AD-1634123.1	4 ± 1	14 ± 3	41 ± 1	AD-1659341.1	6 ± 1	23 ± 3	46 ± 8
AD-1634124.1	5 ± 1	17 ± 6	32 ± 5	AD-1659342.1	3 ± 0	12 ± 2	19 ± 3
AD-1634125.1	4 ± 1	11 ± 2	22 ± 2	AD-1659343.1	4 ± 1	10 ± 3	26 ± 5
AD-1634126.1	6 ± 1	16 ± 4	30 ± 4	AD-1659344.1	2 ± 0	8 ± 1	16 ± 3
AD-1634127.1	3 ± 0	7 ± 2	16 ± 1	AD-1659345.1	3 ± 0	6 ± 1	12 ± 2
AD-1634128.1	1 ± 0	1 ± 1	3 ± 2	AD-1659346.1	1 ± 0	2 ± 1	5 ± 1
AD-1634129.1	2 ± 1	6 ± 3	15 ± 2	AD-1659347.1	1 ± 0	1 ± 0	5 ± 2
AD-1634130.1	4 ± 1	13 ± 1	24 ± 4	AD-1659348.1	1 ± 1	1 ± 0	3 ± 1
AD-1684562.1	16 ± 4	33 ± 3	54 ± 7	AD-1659349.1	9 ± 2	23 ± 2	40 ± 1
AD-1684563.1	1 ± 0	1 ± 1	3 ± 0	AD-1659350.1	1 ± 0	1 ± 1	2 ± 1
AD-1684564.1	1 ± 0	2 ± 1	2 ± 1	AD-1659351.1	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
AD-1634135.1	2 ± 1	7 ± 1	13 ± 4	AD-1659371.1	1 ± 0	2 ± 1	4 ± 1
AD-1634136.1	2 ± 1	7 ± 3	12 ± 1	AD-1659372.1	3 ± 1	9 ± 1	21 ± 4
AD-1634137.1	1 ± 0	2 ± 0	2 ± 1	AD-1659373.1	1 ± 1	2 ± 1	3 ± 1
AD-1634146.1	1 ± 0	2 ± 0	3 ± 1	AD-1659382.1	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
AD-1634147.1	1 ± 0	4 ± 1	10 ± 3	AD-1659383.1	1 ± 1	2 ± 0	2 ± 0
AD-68585.2	5 ± 2	20 ± 2	29 ± 4	AD-1659384.1	2 ± 1	7 ± 1	11 ± 5
AD-1634148.1	2 ± 0	5 ± 1	9 ± 2	AD-1659385.1	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
AD-1634149.1	1 ± 0	1 ± 0	3 ± 1	AD-1659386.1	1 ± 0	1 ± 0	3 ± 0
AD-1634150.1	1 ± 0	1 ± 0	4 ± 1	AD-1659387.1	1 ± 0	1 ± 0	2 ± 1
AD-1634151.1	0 ± 0	1 ± 0	2 ± 0	AD-1659388.1	0 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
AD-1634152.1	1 ± 0	1 ± 0	2 ± 1	AD-1659389.1	1 ± 0	1 ± 0	2 ± 0
AD-1634153.1	2 ± 1	2 ± 1	5 ± 1	AD-1659390.1	1 ± 0	2 ± 0	5 ± 2
AD-1634162.1	3 ± 0	5 ± 2	12 ± 2	AD-1659399.1	3 ± 1	5 ± 1	8 ± 1
AD-1634163.1	4 ± 0	11 ± 2	18 ± 3	AD-1659400.1	9 ± 2	18 ± 5	30 ± 3
AD-1634164.1	29 ± 6	35 ± 3	48 ± 7	AD-1659401.1	26 ± 1	23 ± 3	33 ± 4
AD-1634165.1	19 ± 3	19 ± 2	30 ± 5	AD-1659402.1	20 ± 3	20 ± 5	24 ± 3
AD-1634169.1	65 ± 4	70 ± 7	79 ± 5	AD-1659406.1	63 ± 18	59 ± 11	53 ± 6
AD-1634170.1	84 ± 13	74 ± 9	72 ± 1	AD-1659407.1	58 ± 5	69 ± 8	68 ± 6
AD-1634171.1	81 ± 15	75 ± 8	85 ± 7	AD-1659408.1	86 ± 25	91 ± 9	81 ± 5

AD-1634172.1	50 ± 13	53 ± 7	67 ± 8	AD-1659409.1	58 ± 4	68 ± 6	65 ± 7
AD-1634173.1	60 ± 5	61 ± 5	56 ± 7	AD-1659410.1	49 ± 6	49 ± 2	52 ± 7
AD-1634174.1	69 ± 2	73 ± 5	77 ± 9	AD-1659411.1	36 ± 3	37 ± 4	39 ± 2
AD-1634175.1	61 ± 9	70 ± 9	81 ± 8	AD-1659412.1	36 ± 4	41 ± 7	42 ± 5
AD-1634176.1	70 ± 5	82 ± 5	88 ± 7	AD-1659413.1	64 ± 9	68 ± 4	74 ± 6
AD-1634177.1	57 ± 12	65 ± 9	67 ± 4	AD-1659414.1	52 ± 10	67 ± 3	67 ± 3
AD-1634178.1	63 ± 8	76 ± 6	74 ± 4	AD-1659415.1	58 ± 5	76 ± 4	67 ± 9
AD-1634179.1	79 ± 11	83 ± 18	103 ± 9	AD-1659416.1	65 ± 6	86 ± 7	92 ± 7
AD-1634180.1	47 ± 7	67 ± 10	72 ± 14	AD-1659417.1	58 ± 11	74 ± 7	73 ± 15
AD-1634181.1	71 ± 11	79 ± 6	72 ± 16	AD-1659418.1	54 ± 9	69 ± 7	56 ± 13
AD-1634182.1	62 ± 5	77 ± 3	86 ± 4	AD-1659419.1	57 ± 17	68 ± 7	76 ± 7
AD-1634183.1	61 ± 11	70 ± 11	81 ± 11	AD-1659420.1	63 ± 8	79 ± 11	86 ± 5
AD-1634184.1	64 ± 12	74 ± 9	80 ± 16	AD-1659421.1	33 ± 3	56 ± 8	62 ± 10
AD-1634185.1	58 ± 9	71 ± 9	76 ± 12	AD-1659422.1	58 ± 7	72 ± 18	61 ± 6
AD-1634186.1	60 ± 9	86 ± 12	86 ± 10	AD-1659423.1	62 ± 11	81 ± 15	82 ± 9
AD-1634187.1	43 ± 10	51 ± 9	42 ± 8	AD-1659424.1	81 ± 9	92 ± 11	82 ± 27
AD-1634188.1	37 ± 5	53 ± 8	48 ± 10	AD-1659425.1	42 ± 8	52 ± 14	73 ± 4
AD-1634189.1	49 ± 5	70 ± 17	87 ± 8	AD-1659426.1	47 ± 9	51 ± 9	67 ± 5
AD-1634190.1	50 ± 9	56 ± 10	72 ± 5	AD-1659427.1	46 ± 6	59 ± 16	76 ± 9
AD-1634191.1	44 ± 3	56 ± 7	65 ± 7	AD-1659428.1	56 ± 6	50 ± 8	80 ± 15
AD-1634192.1	45 ± 10	49 ± 5	61 ± 5	AD-1659429.1	34 ± 5	42 ± 7	50 ± 5
AD-1634193.1	47 ± 10	42 ± 8	62 ± 10	AD-1659430.1	63 ± 6	47 ± 7	69 ± 11
AD-1634194.1	49 ± 2	53 ± 2	62 ± 7	AD-1659431.1	49 ± 8	50 ± 7	63 ± 11
AD-1634195.1	52 ± 6	59 ± 11	80 ± 7	AD-1659432.1	59 ± 5	73 ± 7	82 ± 13
AD-1634196.1	57 ± 7	49 ± 3	71 ± 11	AD-1659433.1	50 ± 12	43 ± 7	68 ± 11
AD-1634197.1	52 ± 3	62 ± 4	70 ± 11	AD-1659434.1	52 ± 5	63 ± 5	72 ± 8
AD-1634199.1	61 ± 8	51 ± 5	60 ± 13	AD-1659436.1	65 ± 5	53 ± 3	78 ± 8
AD-1634200.1	62 ± 8	50 ± 5	73 ± 15	AD-1659437.1	57 ± 4	61 ± 3	55 ± 5
AD-1634203.1	77 ± 3	63 ± 7	86 ± 6	AD-1659440.1	65 ± 4	54 ± 6	64 ± 13
AD-1634209.1	91 ± 15	74 ± 8	112 ± 17	AD-1659446.1	78 ± 8	69 ± 3	88 ± 12
AD-1634210.1	73 ± 6	65 ± 6	85 ± 9	AD-1659447.1	72 ± 5	68 ± 6	93 ± 10
AD-1634211.1	74 ± 13	69 ± 8	85 ± 8	AD-1659448.1	66 ± 12	50 ± 9	78 ± 9
AD-1634212.1	43 ± 3	45 ± 3	68 ± 8	AD-1659449.1	68 ± 3	61 ± 5	91 ± 9
AD-1634213.1	71 ± 2	77 ± 17	98 ± 21	AD-1659450.1	73 ± 2	61 ± 6	103 ±

							10
AD-1634214.1	85 ± 7	59 ± 5	85 ± 15	AD-1659451.1	52 ± 9	49 ± 9	56 ± 7
AD-1634215.1	82 ± 5	79 ± 9	108 ± 9	AD-1659452.1	67 ± 8	59 ± 6	83 ± 6
AD-1634216.1	76 ± 9	70 ± 6	113 ± 7	AD-1659453.1	77 ± 10	64 ± 3	90 ± 12
AD-1634217.1	92 ± 6	83 ± 1	116 ± 15	AD-1659454.1	75 ± 4	70 ± 6	101 ± 6
AD-1684565.1	85 ± 7	104 ± 15	84 ± 14	AD-1659481.1	49 ± 5	49 ± 5	61 ± 5
AD-1684566.1	122 ± 27	74 ± 9	98 ± 5	AD-1659482.1	67 ± 6	51 ± 4	108 ± 15
AD-1684567.1	85 ± 10	74 ± 7	98 ± 7	AD-1659483.1	89 ± 2	77 ± 9	102 ± 5
AD-1684568.1	71 ± 6	82 ± 12	107 ± 14	AD-1659485.1	67 ± 4	60 ± 6	91 ± 11
AD-1684569.1	68 ± 2	80 ± 4	100 ± 5	AD-1659487.1	68 ± 7	88 ± 15	91 ± 13
AD-1684570.1	78 ± 7	83 ± 6	123 ± 12	AD-1659488.1	79 ± 7	87 ± 13	111 ± 9
AD-1634234.1	45 ± 8	73 ± 12	91 ± 5	AD-1659489.1	81 ± 5	75 ± 10	97 ± 7
AD-1634235.1	65 ± 9	72 ± 6	91 ± 4	AD-1659490.1	47 ± 2	68 ± 4	89 ± 15
AD-1634236.1	70 ± 8	75 ± 9	96 ± 15	AD-1659491.1	32 ± 6	39 ± 3	48 ± 5
AD-1634237.1	75 ± 7	86 ± 14	113 ± 11	AD-1659492.1	36 ± 7	40 ± 4	48 ± 4
AD-1634238.1	79 ± 13	91 ± 11	96 ± 12	AD-1659493.1	74 ± 3	78 ± 4	104 ± 5
AD-1634282.1	64 ± 7	58 ± 8	72 ± 6	AD-1659537.1	63 ± 9	51 ± 8	61 ± 6
AD-1634283.1	76 ± 8	66 ± 3	97 ± 18	AD-1659538.1	59 ± 2	55 ± 5	71 ± 4
AD-1634304.1	69 ± 7	68 ± 8	102 ± 16	AD-1659559.1	70 ± 7	61 ± 11	85 ± 14
AD-1634305.1	51 ± 3	44 ± 4	50 ± 12	AD-1659560.1	49 ± 3	59 ± 3	55 ± 4
AD-1634306.1	61 ± 5	65 ± 5	74 ± 4	AD-1659561.1	51 ± 5	39 ± 5	73 ± 5
AD-1634307.1	83 ± 7	80 ± 7	103 ± 2	AD-1659562.1	74 ± 5	66 ± 8	93 ± 7
AD-1634308.1	61 ± 4	73 ± 7	82 ± 7	AD-1659563.1	69 ± 3	72 ± 4	98 ± 8
AD-1634327.1	61 ± 8	64 ± 7	80 ± 15	AD-1659582.1	49 ± 9	52 ± 2	74 ± 10
AD-1634328.1	64 ± 6	64 ± 9	91 ± 4	AD-1659583.1	44 ± 3	56 ± 4	70 ± 5
AD-1634329.1	65 ± 3	64 ± 7	85 ± 5	AD-1659584.1	60 ± 5	61 ± 9	88 ± 11
AD-1634330.1	56 ± 2	50 ± 6	54 ± 11	AD-1659585.1	72 ± 2	65 ± 7	81 ± 8
AD-1634331.1	44 ± 10	31 ± 6	49 ± 9	AD-1659586.1	53 ± 7	51 ± 9	72 ± 7
AD-1634332.1	46 ± 10	49 ± 13	81 ± 3	AD-1659587.1	34 ± 6	57 ± 1	52 ± 17
AD-1634333.1	67 ± 10	59 ± 15	84 ± 13	AD-1659588.1	64 ± 3	62 ± 11	97 ± 13

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Специалистам в данной области техники будет ясно множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления и способов, описанных в настоящем документе, или они смогут установить их без проведения излишних экспериментов. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются объемом следующей формулы изобретения.

Неофициальный перечень последовательностей

SEQ ID NO:1

>gi|188595658|ref|NM_000029.3| Ангиотензиноген Homo sapiens (серпиновый ингибитор пептидазы, член 8 клады A) (AGT), мРНК

ATCCCATGAGCGGGCAGCAGGGTCAGAAGTGGCCCCCGTGTTGCCTAAGCAAGACT
CTCCCCTGCCCTCT
GCCCTCTGCACCTCCGGCCTGCATGTCCCTGTGGCCTCTTGGGGGTACATCTCCCGG
GGCTGGGTCAGAA
GGCCTGGGTGGTTGGCCTCAGGCTGTCACACACCTAGGGAGATGCTCCCGTTTCTGG
GAACCTTGGCCCC
GACTCCTGCAAACTTCGGTAAATGTGTAACTCGACCCTGCACCGGCTCACTCTGTTC
AGCAGTGAAACTC
TGCATCGATCACTAAGACTTCCTGGAAGAGGTCCCAGCGTGAGTGTCGCTTCTGGCA
TCTGTCCTTCTGG
CCAGCCTGTGGTCTGGCCAAGTGATGTAACCCTCCTCTCCAGCCTGTGCACAGGCAG
CCTGGGAACAGCT
CCATCCCCACCCCTCAGCTATAAATAGGGCATCGTGACCCGGCCGGGGGAAGAAGC
TGCCGTTGTTCTGG
GTACTACAGCAGAAGGGTATGCGGAAGCGAGCACCCCAGTCTGAGATGGCTCCTGC
CGGTGTGAGCCTGA
GGGCCACCATCCTCTGCCTCCTGGCCTGGGCTGGCCTGGCTGCAGGTGACCGGGTGT
ACATACACCCCTT
CCACCTCGTCATCCACAATGAGAGTACCTGTGAGCAGCTGGCAAAGGCCAATGCCG
GGAAGCCCAAAGAC
CCCACCTTCATACCTGCTCCAATTCAGGCCAAGACATCCCCTGTGGATGAAAAGGCC
CTACAGGACCAGC
TGGTGCTAGTCGCTGCAAAACTTGACACCGAAGACAAGTTGAGGGCCGCAATGGTC
GGGATGCTGGCCAA
CTTCTTGGGCTTCCGTATATATGGCATGCACAGTGAGCTATGGGGCGTGGTCCATGG
GGCCACCGTCCTC
TCCCCAACGGCTGTCTTTGGCACCCTGGCCTCTCTCTATCTGGGAGCCTTGGACCAC
ACAGCTGACAGGC
TACAGGCAATCCTGGGTGTTCCTTGGAAGGACAAGAACTGCACCTCCCGGCTGGAT
GCGCACAAGGTCCT
GTCTGCCCTGCAGGCTGTACAGGGCCTGCTAGTGGCCCAGGGCAGGGCTGATAGCC
AGGCCCAGCTGCTG
CTGTCCACGGTGGTGGGCGTGTTCACAGCCCCAGGCCTGCACCTGAAGCAGCCGTTT
GTGCAGGGCCTGG
CTCTCTATACCCCTGTGGTCCTCCCACGCTCTCTGGACTTCACAGAACTGGATGTTGC
TGCTGAGAAGAT

TGACAGGTTCATGCAGGCTGTGACAGGATGGAAGACTGGCTGCTCCCTGATGGGAG
CCAGTGTGGACAGC
ACCCTGGCTTTCAACACCTACGTCCACTTCCAAGGGAAGATGAAGGGCTTCTCCCTG
CTGGCCGAGCCCC
AGGAGTTCTGGGTGGACAACAGCACCTCAGTGTCTGTTCCCATGCTCTCTGGCATGG
GCACCTTCCAGCA
CTGGAGTGACATCCAGGACAACTTCTCGGTGACTCAAGTGCCCTTCACTGAGAGCGC
CTGCCTGCTGCTG
ATCCAGCCTCACTATGCCTCTGACCTGGACAAGGTGGAGGGTCTCACTTTCCAGCAA
AACTCCCTCAACT
GGATGAAGAAACTATCTCCCCGGACCATCCACCTGACCATGCCCCAACTGGTGCTGC
AAGGATCTTATGA
CCTGCAGGACCTGCTCGCCCAGGCTGAGCTGCCCGCCATTCTGCACACCGAGCTGAA
CCTGCAAAAATTG
AGCAATGACCGCATCAGGGTGGGGGAGGTGCTGAACAGCATTTTTTTTGAGCTTGA
AGCGGATGAGAGAG
AGCCCACAGAGTCTACCCAACAGCTTAACAAGCCTGAGGTCTTGGAGGTGACCCTG
AACCGCCCATTCCT
GTTTGCTGTGTATGATCAAAGCGCCACTGCCCTGCACTTCCTGGGCCGCGTGGCCAA
CCCGCTGAGCACA
GCATGAGGCCAGGGCCCCAGAACACAGTGCCTGGCAAGGCCTCTGCCCCTGGCCTT
TGAGGCAAAGGCCA
GCAGCAGATAACAACCCCGGACAAATCAGCGATGTGTCACCCCCAGTCTCCCACCTT
TTCTTCTAATGAG
TCGACTTTGAGCTGGAAAGCAGCCGTTTCTCCTTGGTCTAAGTGTGCTGCATGGAGT
GAGCAGTAGAAGC
CTGCAGCGGCACAAATGCACCTCCCAGTTTGCTGGGTTTATTTTAGAGAATGGGGGT
GGGGAGGCAAGAA
CCAGTGTTTAGCGCGGGACTACTGTTCCAAAAAGAATTCCAACCGACCAGCTTGTTT
GTGAAACAAAAAA
GTGTTCCCTTTTCAAGTTGAGAACAAAAATTGGGTTTTAAAATTAAAGTATACATTT
TTGCATTGCCTTC
GGTTTGTATTTAGTGTCTTGAATGTAAGAACATGACCTCCGTGTAGTGTCTGTAATA
CCTTAGTTTTTTC
CACAGATGCTTGTGATTTTTGAACAATACGTGAAAGATGCAAGCACCTGAATTTCTG
TTTGAATGCGGAA
CCATAGCTGGTTATTTCTCCCTTGTGTTAGTAATAAACGTCTTGCCACAATAAGCCTC
CAAAAAAAA

SEQ ID NO:2

Обратный комплемент SEQ ID NO:1

TTTTTTTTGGAGGCTTATTGTGGCAAGACGTTTATTACTAACACAAGGGAGAA
ATAACCAGCTATGGTTCCGCATTCAAACAGAAATTCAGGTGCTTGCATCTTTCACGT
ATTGTTCAAAAATCACAAGCATCTGTGGAAAAAACTAAGGTATTACAGACACTACA
CGGAGGTCATGTTCTTACATTCAAGACACTAAATACAAACCGAAGGCAATGCAAAA
ATGTATACTTTAATTTTAAAACCCAATTTTTGTTCTCAACTTGAAAAGGGAACACTTT
TTTGTTTCACAAACAAGCTGGTCGGTTGGAATTCTTTTTGGAACAGTAGTCCCGCGC
TAAACACTGGTTCTTGCCTCCCCACCCCCATTCTCTAAAATAAACCCAGCAAACTGG
GAGGTGCATTTGTGCCGCTGCAGGCTTCTACTGCTCACTCCATGCAGCACACTTAGA
CCAAGGAGAAACGGCTGCTTTCCAGCTCAAAGTCGACTCATTAGAAGAAAAGGTGG
GAGACTGGGGGTGACACATCGCTGATTTGTCCGGGGTTGTTATCTGCTGCTGGCCTT
TGCCTCAAAGGCCAGGGGCAGAGGCCTTGCCAGGCACTGTGTTCTGGGGCCCTGGC
CTCATGCTGTGCTCAGCGGGTTGGCCACGCGGCCCAGGAAGTGCAGGGCAGTGGCG
CTTTGATCATACACAGCAAACAGGAATGGGCGGTTCAGGGTCACCTCCAAGACCTC
AGGCTTGTTAAGCTGTTGGGTAGACTCTGTGGGCTCTCTCTCATCCGCTTCAAGCTCA
AAAAAAATGCTGTTCAGCACCTCCCCCACCCTGATGCGGTCATTGCTCAATTTTTGC
AGGTTCAGCTCGGTGTGCAGAATGGCGGGCAGCTCAGCCTGGGCGAGCAGGTCCTG
CAGGTCATAAGATCCTTGCAGCACCAGTTGGGGCATGGTCAGGTGGATGGTCCGGG
GAGATAGTTTCTTCATCCAGTTGAGGGAGTTTTGCTGGAAAGTGAGACCCTCCACCT
TGTCCAGGTCAGAGGCATAGTGAGGCTGGATCAGCAGCAGGCAGGCGCTCTCAGTG
AAGGGCACTTGAGTCACCGAGAAGTTGTCCTGGATGTCACTCCAGTGCTGGAAGGT
GCCCATGCCAGAGAGCATGGGAACAGACACTGAGGTGCTGTTGTCCACCCAGAACT
CCTGGGGCTCGGCCAGCAGGGAGAAGCCCTTCATCTTCCCTTGGAAGTGGACGTAG
GTGTTGAAAGCCAGGGTGCTGTCCACACTGGCTCCCATCAGGGAGCAGCCAGTCTTC
CATCCTGTCACAGCCTGCATGAACCTGTCAATCTTCTCAGCAGCAACATCCAGTTCT
GTGAAGTCCAGAGAGCGTGGGAGGACCACAGGGGTATAGAGAGCCAGGCCCTGCA
CAAACGGCTGCTTCAGGTGCAGGCCTGGGGCTGTGAACACGCCCACCACCGTGGAC
AGCAGCAGCTGGGCCTGGCTATCAGCCCTGCCCTGGGCCACTAGCAGGCCCTGTAC
AGCCTGCAGGGCAGACAGGACCTTGTGCGCATCCAGCCGGGAGGTGCAGTTCTTGT
CCTTCCAAGGAACACCCAGGATTGCCTGTAGCCTGTCAGCTGTGTGGTCCAAGGCTC
CCAGATAGAGAGAGGCCAGGGTGCCAAAGACAGCCGTTGGGGAGAGGACGGTGGC
CCCATGGACCACGCCCCATAGCTCACTGTGCATGCCATATATACGGAAGCCCAAGA
AGTTGGCCAGCATCCCGACCATTGCGGCCCTCAACTTGTCTTCGGTGTCAAGTTTTG
CAGCGACTAGCACCAGCTGGTCCTGTAGGGCCTTTTCATCCACAGGGGATGTCTTGG
CCTGAATTGGAGCAGGTATGAAGGTGGGGTCTTTGGGCTTCCCGGCATTGGCCTTTG
CCAGCTGCTCACAGGTACTCTCATTGTGGATGACGAGGTGGAAGGGGTGTATGTAC
ACCCGGTCACCTGCAGCCAGGCCAGCCCAGGCCAGGAGGCAGAGGATGGTGGCCCT
CAGGCTCACACCGGCAGGAGCCATCTCAGACTGGGGTGCTCGCTTCCGCATACCCTT
CTGCTGTAGTACCCAGAACAACGGCAGCTTCTTCCCCCGGCCGGGTCACGATGCCCT
ATTTATAGCTGAGGGGTGGGGATGGAGCTGTTCCCAGGCTGCCTGTGCACAGGCTG
GAGAGGAGGGTTACATCACTTGGCCAGACCACAGGCTGGCCAGAAGGACAGATGCC

AGAAGCGACACTCACGCTGGGACCTCTTCCAGGAAGTCTTAGTGATCGATGCAGAG
TTTCACTGCTGAACAGAGTGAGCCGGTGCAGGGTCGAGTTACACATTTACCGAAGTT
TGCAGGAGTCGGGGCCAAGGTTCCCAGAAACGGGAGCATCTCCCTAGGTGTGTGAC
AGCCTGAGGCCAACCACCCAGGCCTTCTGACCCAGCCCCGGGAGATGTACCCCCAA
GAGGCCACAGGGACATGCAGGCCGGAGGTGCAGAGGGCAGAGGGCAGGGGAGAGT
CTTGCTTAGGCAACACGGGGGCCACTTCTGACCCTGCTGCCCGCTCATGGGAT

SEQ ID NO:3

>NM_001384479.1 Ангиотензиноген Homo sapiens (AGT), вариант транскрипта 1, мРНК

GAAGAAGCTGCCGTTGTTCTGGGTACTACAGCAGAAGGGTATGCGGAAGCGAGCAC
CCCAGTCTGAGATG
GCTCCTGCCGGTGTGAGCCTGAGGGCCACCATCCTCTGCCTCCTGGCCTGGGCTGGC
CTGGCTGCAGGTG
ACCGGGTGTACATACACCCCTTCCACCTCGTCATCCACAATGAGAGTACCTGTGAGC
AGCTGGCAAAGGC
CAATGCCGGGAAGCCCAAAGACCCCACCTTCATACCTGCTCCAATTCAGGCCAAGA
CATCCCCTGTGGAT
GAAAAGGCCCTACAGGACCAGCTGGTGCTAGTCGCTGCAAAACTTGACACCGAAGA
CAAGTTGAGGGCCG
CAATGGTCGGGATGCTGGCCAACTTCTTGGGCTTCCGTATATATGGCATGCACAGTG
AGCTATGGGGCGT
GGTCCATGGGGCCACCGTCCTCTCCCCAACGGCTGTCTTTGGCACCCTGGCCTCTCTC
TATCTGGGAGCC
TTGGACCACACAGCTGACAGGCTACAGGCAATCCTGGGTGTTCCTTGGAAGGACAA
GAACTGCACCTCCC
GGCTGGATGCGCACAAGGTCCTGTCTGCCCTGCAGGCTGTACAGGGCCTGCTAGTGG
CCCAGGGCAGGGC
TGATAGCCAGGCCCAGCTGCTGCTGTCCACGGTGGTGGGCGTGTTCACAGCCCCAGG
CCTGCACCTGAAG
CAGCCGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTCTATACCCCTGTGGTCCTCCCACGCTCTCTGG
ACTTCACAGAAC
TGGATGTTGCTGCTGAGAAGATTGACAGGTTCATGCAGGCTGTGACAGGATGGAAG
ACTGGCTGCTCCCT
GATGGGAGCCAGTGTGGACAGCACCCTGGCTTTCAACACCTACGTCCACTTCCAAGG
GAAGATGAAGGGC
TTCTCCCTGCTGGCCGAGCCCCAGGAGTTCTGGGTGGACAACAGCACCTCAGTGTCT
GTTCCCATGCTCT
CTGGCATGGGCACCTTCCAGCACTGGAGTGACATCCAGGACAACTTCTCGGTGACTC
AAGTGCCCTTCAC
TGAGAGCGCCTGCCTGCTGCTGATCCAGCCTCACTATGCCTCTGACCTGGACAAGGT

GGAGGGTCTCACT
TTCCAGCAAAACTCCCTCAACTGGATGAAGAAACTATCTCCCCGGACCATCCACCTG
ACCATGCCCCAAC
TGGTGCTGCAAGGATCTTATGACCTGCAGGACCTGCTCGCCCAGGCTGAGCTGCCCG
CCATTCTGCACAC
CGAGCTGAACCTGCAAAAATTGAGCAATGACCGCATCAGGGTGGGGGGAGGTGCTGA
ACAGCATTTTTTTT
GAGCTTGAAGCGGATGAGAGAGAGCCCACAGAGTCTACCCAACAGCTTAACAAGCC
TGAGGTCTTGGAGG
TGACCCTGAACCGCCCATTCCTGTTTGCTGTGTATGATCAAAGCGCCACTGCCCTGC
ACTTCCTGGGCCG
CGTGGCCAACCCGCTGAGCACAGCATGAGGCCAGGGCCCCAGAACACAGTGCCTGG
CAAGGCCTCTGCCC
CTGGCCTTTGAGGCAAAGGCCAGCAGCAGATAACAACCCCGGACAAATCAGCGATG
TGTCACCCCCAGTC
TCCCACCTTTTCTTCTAATGAGTCGACTTTGAGCTGGAAAGCAGCCGTTTCTCCTTGG
TCTAAGTGTGCT
GCATGGAGTGAGCAGTAGAAGCCTGCAGCGGCACAAATGCACCTCCCAGTTTGCTG
GGTTTATTTTAGAG
AATGGGGGTGGGGAGGCAAGAACCAGTGTTTAGCGCGGGACTACTGTTCCAAAAAG
AATTCCAACCGACC
AGCTTGTTTGTGAAACAAAAAAGTGTTCCCTTTTCAAGTTGAGAACAAAAATTGGGT
TTTAAAATTAAAG
TATACATTTTTGCATTGCCTTCGGTTTGTATTTAGTGTCTTGAATGTAAGAACATGAC
CTCCGTGTAGTG
TCTGTAATACCTTAGTTTTTTCCACAGATGCTTGTGATTTTTGAACAATACGTGAAAG
ATGCAAGCACCT
GAATTTCTGTTTGAATGCGGAACCATAGCTGGTTATTTCTCCCTTGTGTTAGTAATAA
ACGTCTTGCCAC
AATAAGCCTCCAAAAA

SEQ ID NO:4

Обратный комплемент SEQ ID NO:3

TTTTTGGAGGCTTATTGTGGCAAGACGTTTATTACTAACACAAGGGAGAAAT
AACCAGCTATGGTTCCGCATTCAAACAGAAATTCAGGTGCTTGCATCTTTCACGTAT
TGTTCAAAAATCACAAGCATCTGTGGAAAAAACTAAGGTATTACAGACACTACACG
GAGGTCATGTTCTTACATTCAAGACACTAAATACAAACCGAAGGCAATGCAAAAAT
GTATACTTTAATTTTAAAACCCAATTTTTGTTCTCAACTTGAAAAGGGAACACTTTTT
TGTTTCACAAACAAGCTGGTCGGTTGGAATTCTTTTTGGAACAGTAGTCCCGCGCTA
AACACTGGTTCTTGCCTCCCCACCCCCATTCTCTAAAATAAACCCAGCAAACTGGGA
GGTGCATTTGTGCCGCTGCAGGCTTCTACTGCTCACTCCATGCAGCACACTTAGACC

AAGGAGAAACGGCTGCTTTCCAGCTCAAAGTCGACTCATTAGAAGAAAAGGTGGGA
GACTGGGGGTGACACATCGCTGATTTGTCCGGGGTTGTTATCTGCTGCTGGCCTTTG
CCTCAAAGGCCAGGGGCAGAGGCCTTGCCAGGCACTGTGTTCTGGGGCCCTGGCCT
CATGCTGTGCTCAGCGGGTTGGCCACGCGGCCCAGGAAGTGCAGGGCAGTGGCGCT
TTGATCATACACAGCAAACAGGAATGGGCGGTTCAGGGTCACCTCCAAGACCTCAG
GCTTGTTAAGCTGTTGGGTAGACTCTGTGGGCTCTCTCTCATCCGCTTCAAGCTCAAA
AAAAATGCTGTTCAGCACCTCCCCCACCCTGATGCGGTCATTGCTCAATTTTTGCAG
GTTCAGCTCGGTGTGCAGAATGGCGGGCAGCTCAGCCTGGGCGAGCAGGTCCTGCA
GGTCATAAGATCCTTGCAGCACCAGTTGGGGCATGGTCAGGTGGATGGTCCGGGGA
GATAGTTTCTTCATCCAGTTGAGGGAGTTTTGCTGGAAAGTGAGACCCTCCACCTTG
TCCAGGTCAGAGGCATAGTGAGGCTGGATCAGCAGCAGGCAGGCGCTCTCAGTGAA
GGGCACTTGAGTCACCGAGAAGTTGTCCTGGATGTCACTCCAGTGCTGGAAGGTGCC
CATGCCAGAGAGCATGGGAACAGACACTGAGGTGCTGTTGTCCACCCAGAACTCCT
GGGGCTCGGCCAGCAGGGAGAAGCCCTTCATCTTCCCTTGGAAGTGGACGTAGGTG
TTGAAAGCCAGGGTGCTGTCCACACTGGCTCCCATCAGGGAGCAGCCAGTCTTCCAT
CCTGTCACAGCCTGCATGAACCTGTCAATCTTCTCAGCAGCAACATCCAGTTCTGTG
AAGTCCAGAGAGCGTGGGAGGACCACAGGGGTATAGAGAGCCAGGCCCTGCACAA
ACGGCTGCTTCAGGTGCAGGCCTGGGGCTGTGAACACGCCCACCACCGTGGACAGC
AGCAGCTGGGCCTGGCTATCAGCCCTGCCCTGGGCCACTAGCAGGCCCTGTACAGCC
TGCAGGGCAGACAGGACCTTGTGCGCATCCAGCCGGGAGGTGCAGTTCTTGTCCTTC
CAAGGAACACCCAGGATTGCCTGTAGCCTGTCAGCTGTGTGGTCCAAGGCTCCCAG
ATAGAGAGAGGCCAGGGTGCCAAAGACAGCCGTTGGGGAGAGGACGGTGGCCCCA
TGGACCACGCCCCATAGCTCACTGTGCATGCCATATATACGGAAGCCCAAGAAGTT
GGCCAGCATCCCGACCATTGCGGCCCTCAACTTGTCTTCGGTGTCAAGTTTTGCAGC
GACTAGCACCAGCTGGTCCTGTAGGGCCTTTTCATCCACAGGGGATGTCTTGGCCTG
AATTGGAGCAGGTATGAAGGTGGGGTCTTTGGGCTTCCCGGCATTGGCCTTTGCCAG
CTGCTCACAGGTACTCTCATTGTGGATGACGAGGTGGAAGGGGTGTATGTACACCCG
GTCACCTGCAGCCAGGCCAGCCCAGGCCAGGAGGCAGAGGATGGTGGCCCTCAGGC
TCACACCGGCAGGAGCCATCTCAGACTGGGGTGCTCGCTTCCGCATACCCTTCTGCT
GTAGTACCCAGAACAACGGCAGCTTCTTC

SEQ ID NO:5

>gi|90075391|dbj|AB170313.1| Клон кДНК из головного мозга Macaca fascicularis: QmoA-10278, аналогичный ангиотензину человека (ингибитор сериновой (или цистеиновой) протеиназы, член 8 клады A (альфа-1-антипротеиназа, антитрипсин)) (AGT), мРНК, RefSeq: NM_000029.1

AAGAAGCTGCCATTGTTCTGGGTACTACAGCAGAAGGGTATGCAGAAGCGAGCACC
CCAGTCCGAGATGG
CTCCTGCCAGCGTGAGCCTGAGGGCCACCATCCTCTGCCTCCTGGCCTGGGCTGGCC
TGGCCACAGGTGA
CCGGGTGTACATACACCCCTTCCACCTCGTCATCCACAATGAGAGTACCTGTGAGCA

GCTGGCAAAGGCC
GATGCTGGGAAGCCCAAAGATCCCACCTTCACACCTGTTCCGATACAGGCCAAGAC
GTCTCCTGTGGATG
AAAAGGCCCTGCAGGACCAGCTAGTGCTGGTTGCCGCAAAACTCGACACCGAGGAC
AAGTTGAGAGCCGC
GATGGTCGGGATGCTGGCCAACTTCTTGGGCTTCCGTATATATGGCATGCACAGTGA
GCTATGGGGCGTG
GTCCATGGGGCCACCATCCTCTCCCCAACGGCTGTCTTTGGCACCCTGGCCTCTCTCT
ACCTGGGAGCGT
TGGACCACACAGCCGACAGGCTACAGGCAATCCTGGGCGTCCCTTGGAAGGACAAG
AACTGCACCTCCCG
GCTGGATGCGCACAAGGTCCTCTCTGCCCTGCAGGCTGTACAGGGCCTGCTGGTGGC
CCAGGGCAGGGCT
GACGGCCAGTCCCAGCTGCTGTTGTCCACAGTGGTGGGTCTCTTCACAGCCCCAGAT
CTGCACCTGAAGC
AGCCGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTCTATGCCCCTGTGGTCCTCCCACGCTCTCTGGA
CTTCACAGACCT
GGAAGTCGCTGCTGAGAAGATTGACAGGTTCATGCAGGCTGTGACAGGATGGAAGA
TTAGCAGCCCCCTG
ACGGGAGCCAGTGCGGACAGCACCCTGGTTTTCAACACCTACGTCCATTTCCAAGGG
AAGATGAGGGACT
TCTTCCTGCTGGCTGAGCCCCAGGAGTTCTGGGTGGACAACAGCACCTCAGTGTCTG
TCCCCATGCTGTC
TGGCGTGGGCACCTTCCAGCACTGGAGCGACGCCCAGGACAACTTCTCAGTGACTC
AAGTGCCCTTTACT
GAGAGCGCCTGCTTGCTGCTGATTCAGCCTCACTACGCCTCTGACCTGGACAAGGTG
GAGGGTCTCACTT
TCCAGCAAAACTCCCTCAACTGGATGAAGAAACTGTCTCCCCGGGCCATCCACCTGA
CCATGCCCCGACT
GGTGCTGCGAGGATCTTATGACCTGCAGGACCTGCTTGCCCAGGCTGAGCTGCCCGC
CATTCTGGGCACC
GAGCTGAACCTGCAAAAATTGAGCAATGACAACCTCAGGGTGGGGAAGGTGCTGAA
CAGCATTCTTTTTG
AACTCGAAGCGGATGAGAGAGAGCCCACAGAGTCTACCCGACAGCTGAACAGGCCT
GAGTTCTTGGAGGT
GACCCTGGACCGCCCATTCCTGTTTGCTGTGTATGATCAAAGTGCCACTGCCCTGCA
CTTCCTGGGCCGT
GTGGCCAACCCGCTGAGCCCAGCATGAGGCCAGGGCCCCAGAACACAGCGCCTGGC
AAGGCCTCTGCCCC
TGGCCTTTGAGGCGAAGGCCAGCAGCAGATATGTAACTCTGGAAAAACCAGCGATT

TGTCACCCCCAGTC
TCCCACCTTTTCTTCTAATGAGTCAACTTCGAGCTGGAAAGCAGTCGTTTCTCCTTGG
TCTAAGTGGTGC
TGCGTGAGCAGTAAGAAACCTGTGGCAGCACAAATGCGCCTCCCAGGTTGCTGGGT
TTATTTTAGAGAAT
GGGGGTGGGGAGGCAAGAACCAGTGTTTAGCGCGGGACCACCGTTCCAAAAAGAAT
TCCAACCGACCAGC
TTGTTTGTGAAACA
SEQ ID NO:6

Обратный комплемент SEQ ID NO:5

TGTTTCACAAACAAGCTGGTCGGTTGGAATTCTTTTTGGAACGGTGGTCCCGC
GCTAAACACTGGTTCTTGCCTCCCCACCCCCATTCTCTAAAATAAACCCAGCAACCT
GGGAGGCGCATTTGTGCTGCCACAGGTTTCTTACTGCTCACGCAGCACCACTTAGAC
CAAGGAGAAACGACTGCTTTCCAGCTCGAAGTTGACTCATTAGAAGAAAAGGTGGG
AGACTGGGGGTGACAAATCGCTGGTTTTTCCAGAGTTACATATCTGCTGCTGGCCTT
CGCCTCAAAGGCCAGGGGCAGAGGCCTTGCCAGGCGCTGTGTTCTGGGGCCCTGGC
CTCATGCTGGGCTCAGCGGGTTGGCCACACGGCCCAGGAAGTGCAGGGCAGTGGCA
CTTTGATCATACACAGCAAACAGGAATGGGCGGTCCAGGGTCACCTCCAAGAACTC
AGGCCTGTTCAGCTGTCGGGTAGACTCTGTGGGCTCTCTCTCATCCGCTTCGAGTTCA
AAAAGAATGCTGTTCAGCACCTTCCCCACCCTGAGGTTGTCATTGCTCAATTTTTGC
AGGTTCAGCTCGGTGCCCAGAATGGCGGGCAGCTCAGCCTGGGCAAGCAGGTCCTG
CAGGTCATAAGATCCTCGCAGCACCAGTCGGGGCATGGTCAGGTGGATGGCCCGGG
GAGACAGTTTCTTCATCCAGTTGAGGGAGTTTTGCTGGAAAGTGAGACCCTCCACCT
TGTCCAGGTCAGAGGCGTAGTGAGGCTGAATCAGCAGCAAGCAGGCGCTCTCAGTA
AAGGGCACTTGAGTCACTGAGAAGTTGTCCTGGGCGTCGCTCCAGTGCTGGAAGGT
GCCCACGCCAGACAGCATGGGGACAGACACTGAGGTGCTGTTGTCCACCCAGAACT
CCTGGGGCTCAGCCAGCAGGAAGAAGTCCCTCATCTTCCCTTGGAAATGGACGTAG
GTGTTGAAAACCAGGGTGCTGTCCGCACTGGCTCCCGTCAGGGGGCTGCTAATCTTC
CATCCTGTCACAGCCTGCATGAACCTGTCAATCTTCTCAGCAGCGACTTCCAGGTCT
GTGAAGTCCAGAGAGCGTGGGAGGACCACAGGGGCATAGAGAGCCAGGCCCTGCA
CAAACGGCTGCTTCAGGTGCAGATCTGGGGCTGTGAAGAGACCCACCACTGTGGAC
AACAGCAGCTGGGACTGGCCGTCAGCCCTGCCCTGGGCCACCAGCAGGCCCTGTAC
AGCCTGCAGGGCAGAGAGGACCTTGTGCGCATCCAGCCGGGAGGTGCAGTTCTTGT
CCTTCCAAGGGACGCCCAGGATTGCCTGTAGCCTGTCGGCTGTGTGGTCCAACGCTC
CCAGGTAGAGAGAGGCCAGGGTGCCAAAGACAGCCGTTGGGGAGAGGATGGTGGC
CCCATGGACCACGCCCCATAGCTCACTGTGCATGCCATATATACGGAAGCCCAAGA
AGTTGGCCAGCATCCCGACCATCGCGGCTCTCAACTTGTCCTCGGTGTCGAGTTTTG
CGGCAACCAGCACTAGCTGGTCCTGCAGGGCCTTTTCATCCACAGGAGACGTCTTGG
CCTGTATCGGAACAGGTGTGAAGGTGGGATCTTTGGGCTTCCCAGCATCGGCCTTTG
CCAGCTGCTCACAGGTACTCTCATTGTGGATGACGAGGTGGAAGGGGTGTATGTAC

ACCCGGTCACCTGTGGCCAGGCCAGCCCAGGCCAGGAGGCAGAGGATGGTGGCCCT
CAGGCTCACGCTGGCAGGAGCCATCTCGGACTGGGGTGCTCGCTTCTGCATACCCTT
CTGCTGTAGTACCCAGAACAATGGCAGCTTCTT

SEQ ID NO:7

>gi|113461997|ref|NM_007428.3| Ангиотензиноген Mus musculus (серпиновый ингибитор пептидазы, член 8 клады A) (Agt), мРНК

GATAGCTGTGCTTGTCTAGGTTGGCGCTGAAGGATACACAGAAGCAAATGCACAGA
TCGGAGATGACTCC
CACGGGGGCAGGCCTGAAGGCCACCATCTTCTGCATCTTGACCTGGGTCAGCCTGAC
GGCTGGGGACCGC
GTATACATCCACCCCTTCCATCTCCTTTACCACAACAAGAGCACCTGCGCCCAGCTG
GAGAACCCCAGTG
TGGAGACACTCCCAGAGTCAACGTTCGAGCCTGTGCCCATTCAGGCCAAGACCTCCC
CTGTGAATGAGAA
GACCCTGCATGATCAGCTCGTGCTGGCCGCCGAGAAGCTAGAGGATGAGGACCGGA
AGCGGGCTGCCCAG
GTCGCAATGATCGCCAACTTCGTGGGCTTCCGCATGTACAAGATGCTGAATGAGGCA
GGAAGTGGGGCCA
GTGGGGCCATCCTCTCACCACCAGCTCTCTTTGGCACCCTGGTCTCTTTCTACCTTGG
ATCCTTAGATCC
CACGGCCAGCCAGCTGCAGACGCTGCTGGATGTCCCTGTGAAGGAGGGAGACTGCA
CCTCCCGACTAGAT
GGACACAAGGTCCTCGCTGCCCTGCGGGCCATTCAGGGCTTGCTGGTCACCCAGGGT
GGGAGCAGCAGCC
AGACACCCCTGCTACAGTCCATTGTGGTGGGGCTCTTCACTGCTCCAGGCTTTCGTCT
AAAGCACTCATT
TGTTCAGAGCCTGGCTCTCTTTACCCCTGCCCTCTTCCCACGCTCTCTGGATTTATCC
ACTGACCCAGTT
CTTGCCACTGAGAAAATCAACAGGTTCATAAAGGCTGTGACAGGGTGGAAGATGAA
CTTGCCACTGGAGG
GGGTCAGTACAGACAGCACCCTACTTTTCAACACCTACGTTCACTTCCAAGGAACGA
TGAGAGGTTTCTC
TCAGCTGCCTGGAGTCCATGAATTCTGGGTGGACAACAGCATCTCGGTGTCTGTGCC
CATGATCTCCGGC
ACTGGCAACTTCCAGCACTGGAGTGACACCCAGAACAACTTCTCCGTGACGTGCGTG
CCCCTAGGTGAGA
GAGCCACCCTGCTGCTCATCCAGCCCCACTGCACCTCAGATCTCGACAGGGTGGAGG
CCCTCATCTTCCG
GAACGACCTCCTGACTTGGATAGAGAACCCGCCTCCTCGGGCCATCCGCCTGACTCT
GCCCCAGCTGGAA

ATCCGAGGATCCTACAATCTGCAGGACCTGCTGGCTGAGGACAAGCTGCCCACCCTT
TTGGGTGCGGAGG
CAAATCTGAACAACATTGGTGACACCAACCCCCGAGTGGGAGAGGTTCTCAATAGC
ATCCTCCTCGAACT
CAAAGCAGGAGAGGAGGAACAGCCGACCACGTCTGTCCAGCAGCCTGGCTCACCGG
AGGCACTGGATGTG
ACCCTGAGCAGCCCCTTCCTGTTCGCCATCTACGAGCAGGACTCAGGCACGCTGCAC
TTTCTGGGCAGAG
TGAATAACCCCCAGAGTGTGGTGTGAGGCCTTGTGCCTAGCCATGGAGACAAGGCC
GGTGTCGGAGAACC
GTTCTGGGCAAAACTCAGTGCTGTCACCCCTGGCTCCCCATCACGCCTTGTAGCGCG
GCAGAGGCCGTCT
CCTTGGAGACTGCGCTGACCGAGAATAAATGATGAGCAGCAGAGCCTCCTGGGATG
TGGGTTTGTTTGGA
TACTGGGGTGACAGCCAGAAGCTGGCACTCTGCACAGGACTGCCACTCTGGAAGAA
ATTTGGACCAAAAA
ACTGTTTGTGACACCAAAAAGCACCCCCCCTTTTTTTTATTTGAGGACAGAAATTGG
GTTTTAACATTAA
AATGCACATTATCCCCTTAAAAAAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO:8

Обратный комплемент SEQ ID NO:7

TTTTTTTTTTTTTTTTTTAAGGGGATAATGTGCATTTTAATGTTAAAACCCAAT
TTCTGTCCTCAAATAAAAAAAAGGGGGGGTGCTTTTTGGTGTCACAAACAGTTTTTT
GGTCCAAATTTCTTCCAGAGTGGCAGTCCTGTGCAGAGTGCCAGCTTCTGGCTGTCA
CCCCAGTATCCAAACAAACCCACATCCCAGGAGGCTCTGCTGCTCATCATTTATTCT
CGGTCAGCGCAGTCTCCAAGGAGACGGCCTCTGCCGCGCTACAAGGCGTGATGGGG
AGCCAGGGGTGACAGCACTGAGTTTTGCCCAGAACGGTTCTCCGACACCGGCCTTGT
CTCCATGGCTAGGCACAAGGCCTCACACCACACTCTGGGGGTTATTCACTCTGCCCA
GAAAGTGCAGCGTGCCTGAGTCCTGCTCGTAGATGGCGAACAGGAAGGGGCTGCTC
AGGGTCACATCCAGTGCCTCCGGTGAGCCAGGCTGCTGGACAGACGTGGTCGGCTG
TTCCTCCTCTCCTGCTTTGAGTTCGAGGAGGATGCTATTGAGAACCTCTCCCACTCGG
GGGTTGGTGTCACCAATGTTGTTCAGATTTGCCTCCGCACCCAAAAGGGTGGGCAGC
TTGTCCTCAGCCAGCAGGTCCTGCAGATTGTAGGATCCTCGGATTTCCAGCTGGGGC
AGAGTCAGGCGGATGGCCCGAGGAGGCGGGTTCTCTATCCAAGTCAGGAGGTCGTT
CCGGAAGATGAGGGCCTCCACCCTGTCGAGATCTGAGGTGCAGTGGGGCTGGATGA
GCAGCAGGGTGGCTCTCTCACCTAGGGGCACGCACGTCACGGAGAAGTTGTTCTGG
GTGTCACTCCAGTGCTGGAAGTTGCCAGTGCCGGAGATCATGGGCACAGACACCGA
GATGCTGTTGTCCACCCAGAATTCATGGACTCCAGGCAGCTGAGAGAAACCTCTCAT
CGTTCCTTGGAAGTGAACGTAGGTGTTGAAAAGTAGGGTGCTGTCTGTACTGACCCC
CTCCAGTGGCAAGTTCATCTTCCACCCTGTCACAGCCTTTATGAACCTGTTGATTTTC

TCAGTGGCAAGAACTGGGTCAGTGGATAAATCCAGAGAGCGTGGGAAGAGGGCAG
GGGTAAAGAGAGCCAGGCTCTGAACAAATGAGTGCTTTAGACGAAAGCCTGGAGCA
GTGAAGAGCCCCACCACAATGGACTGTAGCAGGGGTGTCTGGCTGCTGCTCCCACC
CTGGGTGACCAGCAAGCCCTGAATGGCCCGCAGGGCAGCGAGGACCTTGTGTCCAT
CTAGTCGGGAGGTGCAGTCTCCCTCCTTCACAGGGACATCCAGCAGCGTCTGCAGCT
GGCTGGCCGTGGGATCTAAGGATCCAAGGTAGAAAGAGACCAGGGTGCCAAAGAG
AGCTGGTGGTGAGAGGATGGCCCCACTGGCCCCACTTCCTGCCTCATTCAGCATCTT
GTACATGCGGAAGCCCACGAAGTTGGCGATCATTGCGACCTGGGCAGCCCGCTTCC
GGTCCTCATCCTCTAGCTTCTCGGCGGCCAGCACGAGCTGATCATGCAGGGTCTTCT
CATTCACAGGGGAGGTCTTGGCCTGAATGGGCACAGGCTCGAACGTTGACTCTGGG
AGTGTCTCCACACTGGGGTTCTCCAGCTGGGCGCAGGTGCTCTTGTTGTGGTAAAGG
AGATGGAAGGGGTGGATGTATACGCGGTCCCCAGCCGTCAGGCTGACCCAGGTCAA
GATGCAGAAGATGGTGGCCTTCAGGCCTGCCCCCGTGGGAGTCATCTCCGATCTGTG
CATTTGCTTCTGTGTATCCTTCAGCGCCAACCTAGACAAGCACAGCTATC

SEQ ID NO:9

>gi|51036672|ref|NM_134432.2| Ангиотензиноген Rattus norvegicus (серпиновый ингибитор пептидазы, член 8 клады A) (Agt), мРНК

CCTTGCTCCATCTTGGCTAAGCCTGGATTCCCATGGTCCCCCGACCTGGGTCCTCCCC
CAGCCTCTGTAC
AGAGTAGCCTGGGAATAGATCCATCTTCACCCCCTCGAGTATAAATAAGGCTGCTTG
GTTCACCAGGGGA
TAGCTGTGCTTGTCTGGGCTGGAGCTAAAGGACACACAGAAGCAAGTCCACAGATC
CGTGATGACTCCCA
CGGGGGCAGGCCTGAAGGCCACCATCTTCTGCATCCTGACCTGGGTCAGCCTGACA
GCTGGGGACCGCGT
ATACATCCACCCCTTTCATCTCCTCTACTACAGCAAGAGCACCTGCGCCCAGCTGGA
GAACCCCAGTGTG
GAGACGCTCCCAGAGCCAACCTTTGAGCCTGTGCCCATTCAGGCCAAGACCTCCCCC
GTGGATGAGAAGA
CCCTGCGAGATAAGCTCGTGCTGGCCACTGAGAAGCTAGAGGCTGAGGATCGGCAG
CGAGCTGCCCAGGT
CGCGATGATTGCCAACTTCATGGGTTTCCGCATGTACAAGATGCTGAGTGAGGCAAG
AGGTGTAGCCAGT
GGGGCCGTCCTCTCTCCACCGGCCCTCTTTGGCACCCTGGTCTCTTTCTACCTTGGAT
CGTTGGATCCCA
CGGCCAGCCAGTTGCAGGTGCTGCTGGGCGTCCCTGTGAAGGAGGGAGACTGCACC
TCCCGGCTGGACGG
ACATAAGGTCCTCACTGCCCTGCAGGCTGTTCAGGGCTTGCTGGTCACCCAGGGTGG
AAGCAGCAGCCAG
ACACCCCTGCTACAGTCCACCGTGGTGGGCCTCTTCACTGCCCCAGGCTTGCGCCTA

AAACAGCCATTTG
TTGAGAGCTTGGGTCCCTTCACCCCCGCCATCTTCCCTCGCTCTCTGGACTTATCCAC
TGACCCAGTTCT
TGCTGCCCAGAAAATCAACAGGTTTGTGCAGGCTGTGACAGGGTGGAAGATGAACT
TGCCACTAGAGGGG
GTCAGCACGGACAGCACCCTATTTTTCAACACCTACGTTCACTTCCAAGGGAAGATG
AGAGGCTTCTCCC
AGCTGACTGGGCTCCATGAGTTCTGGGTGGACAACAGCACCTCAGTGTCTGTGCCCA
TGCTCTCGGGCAC
TGGCAACTTCCAGCACTGGAGTGACGCCCAGAACAACTTCTCCGTGACACGCGTGCC
CCTGGGTGAGAGT
GTCACCCTGCTGCTGATCCAGCCCCAGTGCGCCTCAGATCTCGACAGGGTGGAGGTC
CTCGTCTTCCAGC
ACGACTTCCTGACTTGGATAAAGAACCCGCCTCCTCGGGCCATCCGTCTGACCCTGC
CGCAGCTGGAAAT
TCGGGGATCCTACAACCTGCAGGACCTGCTGGCTCAGGCCAAGCTGTCTACCCTTTT
GGGTGCTGAGGCA
AATCTGGGCAAGATGGGTGACACCAACCCCCGAGTGGGAGAGGTTCTCAACAGCAT
CCTCCTTGAACTCC
AAGCAGGCGAGGAGGAGCAGCCCACAGAGTCTGCCCAGCAGCCTGGCTCACCCGAG
GTGCTGGACGTGAC
CCTGAGCAGTCCGTTCCTGTTCGCCATCTACGAGCGGGACTCAGGTGCGCTGCACTT
TCTGGGCAGAGTG
GATAACCCCCAAAATGTGGTGTGATGCCTCCTGTGTAGCCATGGAGACAAGGCCAG
CGTCAGAGAGCTAT
CCTGGGCAAAAATCAGTGCCTTCACCCCTGGCTTCCCGTCACTCCTTCCAGCAAGGC
AGAGGCCGTCTCC
TTGGAGATGGCGCTAACTGAGAATAAATGATGAGCAGCAGCCTCCTGGGGTGTGGG
TTTGTTTGGACACT
GGGGTGAGAGCCAGGAGCTGGCACTCTGTATAGGAGGACTGCCATCCTGGAAAAAA
AAAATGGACCAAAC
AACTGTTTGTGAAATAAAAAAAAAAAAATTCCCTTTTTATTTGAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO:10

Обратный комплемент SEQ ID NO:9

TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCAAATAAAAAGGGAATTTTTTTTTTTTTATT
TCACAAACAGTTGTTTGGTCCATTTTTTTTTCCAGGATGGCAGTCCTCCTATACAGA
GTGCCAGCTCCTGGCTCTCACCCCAGTGTCCAAACAAACCCACACCCCAGGAGGCTG
CTGCTCATCATTTATTCTCAGTTAGCGCCATCTCCAAGGAGACGGCCTCTGCCTTGCT
GGAAGGAGTGACGGGAAGCCAGGGGTGAAGGCACTGATTTTTGCCCAGGATAGCTC

TCTGACGCTGGCCTTGTCTCCATGGCTACACAGGAGGCATCACACCACATTTTGGGG
GTTATCCACTCTGCCCAGAAAGTGCAGCGCACCTGAGTCCCGCTCGTAGATGGCGAA
CAGGAACGGACTGCTCAGGGTCACGTCCAGCACCTCGGGTGAGCCAGGCTGCTGGG
CAGACTCTGTGGGCTGCTCCTCCTCGCCTGCTTGGAGTTCAAGGAGGATGCTGTTGA
GAACCTCTCCCACTCGGGGGTTGGTGTCACCCATCTTGCCCAGATTTGCCTCAGCAC
CCAAAAGGGTAGACAGCTTGGCCTGAGCCAGCAGGTCCTGCAGGTTGTAGGATCCC
CGAATTTCCAGCTGCGGCAGGGTCAGACGGATGGCCCGAGGAGGCGGGTTCTTTAT
CCAAGTCAGGAAGTCGTGCTGGAAGACGAGGACCTCCACCCTGTCGAGATCTGAGG
CGCACTGGGGCTGGATCAGCAGCAGGGTGACACTCTCACCCAGGGGCACGCGTGTC
ACGGAGAAGTTGTTCTGGGCGTCACTCCAGTGCTGGAAGTTGCCAGTGCCCGAGAG
CATGGGCACAGACACTGAGGTGCTGTTGTCCACCCAGAACTCATGGAGCCCAGTCA
GCTGGGAGAAGCCTCTCATCTTCCCTTGGAAGTGAACGTAGGTGTTGAAAAATAGG
GTGCTGTCCGTGCTGACCCCCTCTAGTGGCAAGTTCATCTTCCACCCTGTCACAGCCT
GCACAAACCTGTTGATTTTCTGGGCAGCAAGAACTGGGTCAGTGGATAAGTCCAGA
GAGCGAGGGAAGATGGCGGGGGTGAAGGGACCCAAGCTCTCAACAAATGGCTGTTT
TAGGCGCAAGCCTGGGGCAGTGAAGAGGCCCACCACGGTGGACTGTAGCAGGGGTG
TCTGGCTGCTGCTTCCACCCTGGGTGACCAGCAAGCCCTGAACAGCCTGCAGGGCAG
TGAGGACCTTATGTCCGTCCAGCCGGGAGGTGCAGTCTCCCTCCTTCACAGGGACGC
CCAGCAGCACCTGCAACTGGCTGGCCGTGGGATCCAACGATCCAAGGTAGAAAGAG
ACCAGGGTGCCAAAGAGGGCCGGTGGAGAGAGGACGGCCCCACTGGCTACACCTCT
TGCCTCACTCAGCATCTTGTACATGCGGAAACCCATGAAGTTGGCAATCATCGCGAC
CTGGGCAGCTCGCTGCCGATCCTCAGCCTCTAGCTTCTCAGTGGCCAGCACGAGCTT
ATCTCGCAGGGTCTTCTCATCCACGGGGGAGGTCTTGGCCTGAATGGGCACAGGCTC
AAAGGTTGGCTCTGGGAGCGTCTCCACACTGGGGTTCTCCAGCTGGGCGCAGGTGCT
CTTGCTGTAGTAGAGGAGATGAAAGGGGTGGATGTATACGCGGTCCCCAGCTGTCA
GGCTGACCCAGGTCAGGATGCAGAAGATGGTGGCCTTCAGGCCTGCCCCCGTGGGA
GTCATCACGGATCTGTGGACTTGCTTCTGTGTGTCCTTTAGCTCCAGCCCAGACAAG
CACAGCTATCCCCTGGTGAACCAAGCAGCCTTATTTATACTCGAGGGGGTGAAGATG
GATCTATTCCCAGGCTACTCTGTACAGAGGCTGGGGGAGGACCCAGGTCGGGGGAC
CATGGGAATCCAGGCTTAGCCAAGATGGAGCAAGG

SEQ ID NO:11

>XM_015126038.2 ПРОГНОЗИРУЕМАЯ: Ангиотензиноген Macaca mulatta (AGT), вариант транскрипта X2, мРНК

AGAAGCTGCCATTGTTCTGGGTACTACAGCAGAAGACATGAATGGACTTATTCTGGG
CTAAATGGTGACA
GAGAATATTGAGACAATGAAAAATCTGGTTAGATGGCACTTAACGATCAGTTAATA
GTAATCACCTTTCA
CCCTTTGCAAAATGATATTTCAGGGTATGCAGAAGCGAGCACCCCAGTCCGAGATG
GCTCCTGCCAGCGT
GAGCCTGAGGGCCACCATCCTCTGCCTCCTGGCCTGGGCTGGCCTGGCCACAGGTGA

CCGGGTGTACATA
CACCCCTTCCACCTCGTCATCCACAATGAGAGTACCTGTGAGCAGCTGGCAAAGGCC
AATGCTGGGAAGC
CCAAAGATCCCACCTTCACACCTGTTCCGATACAGGCCAAGACGTCCCCTGTGGATG
AAAAGGCCCTGCA
GGACCAGCTAGTGCTGGTCGCTGCAAAACTCGACACCGAGGACAAGTTGAGAGCCG
CGATGGTCGGGATG
CTGGCCAACTTCTTGGGCTTCCGTATATATGGCATGCACAGTGAGCTATGGGGCGTG
GTCCATGGGGCCA
CCATCCTCTCCCCAACGGCTGTCTTTGGCACCCTGGCCTCTCTCTACCTGGGAGCGTT
GGACCACACAGC
CGACAGGCTACAGGCAATCCTGGGCGTCCCTTGGAAGGACAAGAACTGCACCTCCC
GGCTGGATGCGCAC
AAGGTCCTCTCTGCCCTGCAGGCTGTACAGGGCCTGCTGGTGGCCCAGGGCAGGGCT
GACGGCCAGTCCC
AGCTGCTGTTGTCCACAGTGGTGGGTCTCTTCACAGCCCCAGATCTGCACCTGAAGC
AGCCGTTTGTGCA
GGGCCTGGCTCTCTATGCCCCTGTGGTCCTCCCACGCTCTCTGGACTTCACAGACCTG
GAAGTCGCTGCT
GAGAAGATTGACAGGTTCATGCAGGCTGTGACAGGATGGAAGATTAGCAGCCCCCT
GACGGGAGCCAGTG
CGGACAGCACCCTGGTTTTCAACACCTACGTCCATTTCCAAGGGAAGATGAGGGACT
TCTTCCTGCTGGC
TGAGCCCCAGGAGTTCTGGGTGGACAACAGCACCTCAGTGTCTGTCCCCATGCTGTC
TGGCGTGGGCACC
TTCCAGCACTGGAGCGACGCCCAGGACAACTTCTCAGTGACTCAAGTGCCCTTTACT
GAGAGCGCCTGCT
TGCTGCTGATTCAGCCTCACTACGCCTCTGACCTGGACAAGGTGGAGGGTCTCACTT
TCCAGCAAAACTC
CCTCAACTGGATGAAGAAACTGTCTCCCCGGGCCATCCACCTGACCATGCCCCGACT
GGTGCTGCGAGGA
TCTTATGACCTGCAGGACCTGCTTGCCCAGGCTGAGCTGCCCGCCATTCTGGGCACC
GAGCTGAACCTGC
AAAAATTGAGCAATGACGACCTCAGGGTGGGGAAGGTGCTGAACAGCATTTTTTTT
GAACTCGAAGCGGA
TGAGAGAGAGCCCACAGAGTCTACCCGACAGCTGAACAGGCCTGAGTTCTTGGAGG
TGACCCTGGACCGC
CCATTCCTGTTTGCTGTGTATGATCAAAGTGCCACTGCCCTGCACTTCCTGGGCCGTG
TGGCCAACCCGC
TGAGCCCAGCATGAGGCCAGGGCCCCAGAACACAGCGCCTGGCAAGGCCTCTGCCC

CTGGCCTTTGAGGC
GAAGGCCAGCGGCAGATAGTAACTCTGGACAAACCAGCGATTTGTCACCCCCAGTC
TCCCACCTTTTCTT
CTAATGAGTCAACTTCGAGCTGGAAAGCAGTCGTTTCTCCTTGGTCTAAGTGGTGCT
GCGTGGAGTGAGC
AGTAAGAAACCTGTGGCAGCACAAATGCGCCTCCCAGGTTGCTGGGTTTATTTTAGA
GAATGGGGGTGGG
GAGGCAAGAACCAGTGTTTAGCGCGGGACCACCGTTCCAAAAAGAATTCCAACCGA
CCAGCTTGTTTGTG
AAACAAAAAAGTGTTCCCTTTTCAAGTTGAGAACAAAAATTGGGTTTTAAAATTAAA
GTATACATTTTTG
CATTGCCTTCGGTTTGTATTTAGTGTCTTGAATGTAAGAACATGACCTCCGTGTAGTG
TCTACAGTAGCT
TAGTTTTTTCCACAGATGCTTGTGATTTTTTTGAACAACACGTGAAAGATGCAAGCA
TCTGAATTTCTGT
TTGAATGTGGAAACCATAGCTGGTTATTTCTCTTTTGTGTTAGTAATAAACGTCTTGC
AACAATAA

SEQ ID NO:12

Обратный комплемент SEQ ID NO:11

TTATTGTTGCAAGACGTTTATTACTAACACAAAAGAGAAATAACCAGCTATG
GTTTCCACATTCAAACAGAAATTCAGATGCTTGCATCTTTCACGTGTTGTTCAAAAA
AATCACAAGCATCTGTGGAAAAAACTAAGCTACTGTAGACACTACACGGAGGTCAT
GTTCTTACATTCAAGACACTAAATACAAACCGAAGGCAATGCAAAAATGTATACTTT
AATTTTAAAACCCAATTTTTGTTCTCAACTTGAAAAGGGAACACTTTTTTGTTTCACA
AACAAGCTGGTCGGTTGGAATTCTTTTTGGAACGGTGGTCCCGCGCTAAACACTGGT
TCTTGCCTCCCCACCCCCATTCTCTAAAATAAACCCAGCAACCTGGGAGGCGCATTT
GTGCTGCCACAGGTTTCTTACTGCTCACTCCACGCAGCACCACTTAGACCAAGGAGA
AACGACTGCTTTCCAGCTCGAAGTTGACTCATTAGAAGAAAAGGTGGGAGACTGGG
GGTGACAAATCGCTGGTTTGTCCAGAGTTACTATCTGCCGCTGGCCTTCGCCTCAAA
GGCCAGGGGCAGAGGCCTTGCCAGGCGCTGTGTTCTGGGGCCCTGGCCTCATGCTG
GGCTCAGCGGGTTGGCCACACGGCCCAGGAAGTGCAGGGCAGTGGCACTTTGATCA
TACACAGCAAACAGGAATGGGCGGTCCAGGGTCACCTCCAAGAACTCAGGCCTGTT
CAGCTGTCGGGTAGACTCTGTGGGCTCTCTCTCATCCGCTTCGAGTTCAAAAAAAAT
GCTGTTCAGCACCTTCCCCACCCTGAGGTCGTCATTGCTCAATTTTTGCAGGTTCAGC
TCGGTGCCCAGAATGGCGGGCAGCTCAGCCTGGGCAAGCAGGTCCTGCAGGTCATA
AGATCCTCGCAGCACCAGTCGGGGCATGGTCAGGTGGATGGCCCGGGGAGACAGTT
TCTTCATCCAGTTGAGGGAGTTTTGCTGGAAAGTGAGACCCTCCACCTTGTCCAGGT
CAGAGGCGTAGTGAGGCTGAATCAGCAGCAAGCAGGCGCTCTCAGTAAAGGGCACT
TGAGTCACTGAGAAGTTGTCCTGGGCGTCGCTCCAGTGCTGGAAGGTGCCCACGCCA
GACAGCATGGGGACAGACACTGAGGTGCTGTTGTCCACCCAGAACTCCTGGGGCTC

AGCCAGCAGGAAGAAGTCCCTCATCTTCCCTTGGAAATGGACGTAGGTGTTGAAAA
CCAGGGTGCTGTCCGCACTGGCTCCCGTCAGGGGGCTGCTAATCTTCCATCCTGTCA
CAGCCTGCATGAACCTGTCAATCTTCTCAGCAGCGACTTCCAGGTCTGTGAAGTCCA
GAGAGCGTGGGAGGACCACAGGGGCATAGAGAGCCAGGCCCTGCACAAACGGCTG
CTTCAGGTGCAGATCTGGGGCTGTGAAGAGACCCACCACTGTGGACAACAGCAGCT
GGGACTGGCCGTCAGCCCTGCCCTGGGCCACCAGCAGGCCCTGTACAGCCTGCAGG
GCAGAGAGGACCTTGTGCGCATCCAGCCGGGAGGTGCAGTTCTTGTCCTTCCAAGG
GACGCCCAGGATTGCCTGTAGCCTGTCGGCTGTGTGGTCCAACGCTCCCAGGTAGAG
AGAGGCCAGGGTGCCAAAGACAGCCGTTGGGGAGAGGATGGTGGCCCCATGGACC
ACGCCCCATAGCTCACTGTGCATGCCATATATACGGAAGCCCAAGAAGTTGGCCAG
CATCCCGACCATCGCGGCTCTCAACTTGTCCTCGGTGTCGAGTTTTGCAGCGACCAG
CACTAGCTGGTCCTGCAGGGCCTTTTCATCCACAGGGGACGTCTTGGCCTGTATCGG
AACAGGTGTGAAGGTGGGATCTTTGGGCTTCCCAGCATTGGCCTTTGCCAGCTGCTC
ACAGGTACTCTCATTGTGGATGACGAGGTGGAAGGGGTGTATGTACACCCGGTCAC
CTGTGGCCAGGCCAGCCCAGGCCAGGAGGCAGAGGATGGTGGCCCTCAGGCTCACG
CTGGCAGGAGCCATCTCGGACTGGGGTGCTCGCTTCTGCATACCCTGAAATATCATT
TTGCAAAGGGTGAAAGGTGATTACTATTAACTGATCGTTAAGTGCCATCTAACCAGA
TTTTTCATTGTCTCAATATTCTCTGTCACCATTTAGCCCAGAATAAGTCCATTCATGT
CTTCTGCTGTAGTACCCAGAACAATGGCAGCTTCT

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Агент на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии ангиотензиногена (AGT) в клетке, где указанный агент на основе дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие двухцепочечную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности мРНК, кодирующей AGT, и где указанная область комплементарности содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от любой из антисмысловых нуклеотидных последовательностей в любой из таблиц 2-7.

2. Агент на основе дцРНК по п. 1, где агент на основе дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей смысловых цепей в любой из таблиц 2-7, и антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на три нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловых цепей в любой из таблиц 2-7.

3. Агент на основе дцРНК по п. 1, где агент на основе дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на два нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей смысловых цепей в любой из таблиц 2-7, и антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на два нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловых цепей в любой из таблиц 2-7.

4. Агент на основе дцРНК по п. 1, где агент на основе дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на один нуклеотид от любой из нуклеотидных последовательностей смысловых цепей в любой из таблиц 2-7, и антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на один нуклеотид от любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловых цепей в любой из таблиц 2-7.

5. Агент на основе дцРНК по п. 1, где агент на основе дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из любой из нуклеотидных последовательностей смысловых цепей в любой из таблиц 2-7, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из любой из нуклеотидных последовательностей антисмысловых цепей в любой из таблиц 2-7.

6. Агент на основе дцРНК по п. 1, где агент на основе дцРНК содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

7. Агент на основе дцРНК по п. 1 или п. 6, где по существу все нуклеотиды смысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды; по существу все нуклеотиды антисмысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды; или по существу все нуклеотиды смысловой цепи и по существу все нуклеотиды антисмысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды.

8. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 1, 6 или 7, где все нуклеотиды смысловой

цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды; все нуклеотиды антисмысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды; или все нуклеотиды смысловой цепи и все нуклеотиды антисмысловой цепи представляют собой модифицированные нуклеотиды.

9. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 6-8, где по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 3'-концевого дезокситимидинового (dT) нуклеотида, 2'-О-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, замкнутого нуклеотида, 2'-5'-связанного рибонуклеотида (3'-РНК), незамкнутого (разомкнутого) нуклеотида, конформационно ограниченного нуклеотида, конформационно ограниченного этилом нуклеотида, нуклеотида с удаленным азотистым основанием, 2'-амино-модифицированного нуклеотида, 2'-О-аллил-модифицированного нуклеотида, 2'-С-алкил-модифицированного нуклеотида, 2'-гидрокси-модифицированного нуклеотида, 2'-метоксиэтил-модифицированного нуклеотида, 2'-О-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинового нуклеотида, фосфорамидата, нуклеотида, содержащего неприродное основание, тетрагидропиран-модифицированного нуклеотида, 1,5-ангидрогексит-модифицированного нуклеотида, циклогексенил-модифицированного нуклеотида, нуклеотида, содержащего фосфоротиоатную группу, нуклеотида, содержащего метилфосфонатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-фосфат, нуклеотида, содержащего миметик 5'-фосфата, винилфосфонатного нуклеотида, термически дестабилизирующего нуклеотида, гликоль-модифицированного нуклеотида (GNA), нуклеотида, содержащего 2'-фосфат, и 2-О-(N-метилацетамид)-модифицированного нуклеотида; и их комбинаций.

10. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 6-8, где по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтила, 2'-О-алкила, 2'-О-аллила, 2'-С-аллила, 2'-фтора, 2'-дезокси, 2'-гидроксила и гликоля; и их комбинаций.

11. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 6-8, где по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из дезоксинуклеотида, 2'-О-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, гликоль-модифицированного нуклеотида (GNA), нуклеотида, содержащего 2'-фосфат, и нуклеотида, содержащего фосфоротиоатную группу; и их комбинаций.

12. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 6-8, где по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов представляет собой нуклеотид, модифицированный термически дестабилизирующей нуклеотидной модификацией.

13. Агент на основе дцРНК по п. 12, где термически дестабилизирующая нуклеотидная модификация выбрана из группы, состоящей из модификации с удаленным азотистым основанием; ошибки спаривания с противоположным нуклеотидом в дуплексе; дестабилизирующей модификации сахара, 2'-дезокси-модификации, ациклического нуклеотида, незамкнутой нуклеиновой кислоты (UNA) и глицериновой нуклеиновой

кислоты (GNA).

14. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-13, где двухцепочечная область имеет длину 19-30 пар нуклеотидов.

15. Агент на основе дцРНК по п. 14, где двухцепочечная область имеет длину 19-25 пар нуклеотидов.

16. Агент на основе дцРНК по п. 14, где двухцепочечная область имеет длину 19-23 пары нуклеотидов.

17. Агент на основе дцРНК по п. 14, где двухцепочечная область имеет длину 23-27 пар нуклеотидов.

18. Агент на основе дцРНК по п. 14, где двухцепочечная область имеет длину 21-23 пары нуклеотидов.

19. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-18, где каждая цепь независимо имеет длину не более 30 нуклеотидов.

20. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-19, где смысловая цепь имеет длину 21 нуклеотид, а антисмысловая цепь имеет длину 23 нуклеотида.

21. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-20, где область комплементарности имеет длину по меньшей мере 17 нуклеотидов.

22. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-21, где область комплементарности имеет длину от 19 до 23 нуклеотидов.

23. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-22, где область комплементарности имеет длину 19 нуклеотидов.

24. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-23, где по меньшей мере одна цепь содержит 3’-выступающий конец из по меньшей мере 1 нуклеотида.

25. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-23, где по меньшей мере одна цепь содержит 3’-выступающий конец из по меньшей мере 2 нуклеотидов.

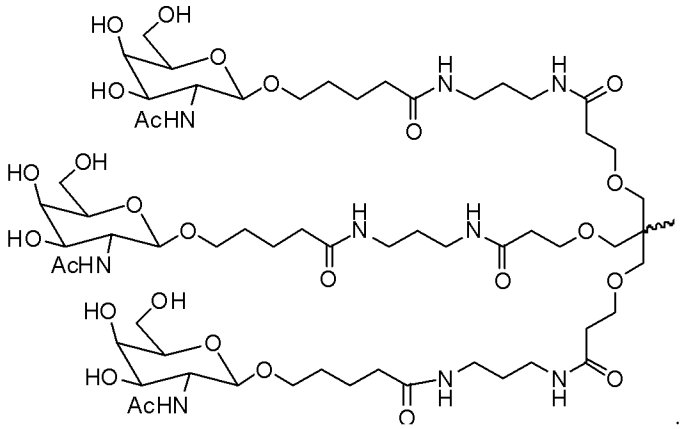
26. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-25, дополнительно содержащий лиганд.

27. Агент на основе дцРНК по п. 26, где лиганд конъюгирован с 3’-концом смысловой цепи агента на основе дцРНК.

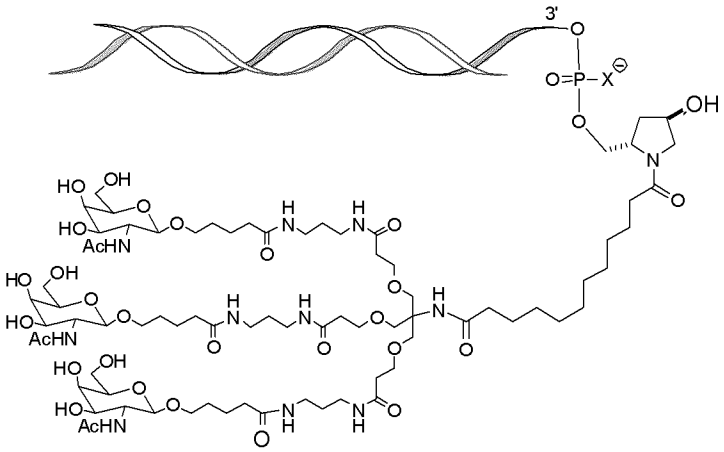
28. Агент на основе дцРНК по п. 26 или п. 27, где лиганд представляет собой производное N-ацетилгалактозамина (GalNAc).

29. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 26-28, где лиганд представляет собой одно или более производных GalNAc, присоединенных посредством одновалентного, двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

30. Агент на основе дцРНК по п. 28 или п. 29, где лиганд представляет собой



31. Агент на основе дцРНК по п. 30, где агент на основе дцРНК конъюгирован с лигандом, как показано на следующем схематическом изображении



и где X представляет собой O или S.

32. Агент на основе дцРНК по п. 31, где X представляет собой O.

33. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-32, где агент на основе дцРНК дополнительно содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь.

34. Агент на основе дцРНК по п. 33, где фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 3'-конце одной цепи.

35. Агент на основе дцРНК по п. 34, где указанная цепь представляет собой антисмысловую цепь.

36. Агент на основе дцРНК по п. 34, где указанная цепь представляет собой смысловую цепь.

37. Агент на основе дцРНК по п. 33, где фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5'-конце одной цепи.

38. Агент на основе дцРНК по п. 37, где указанная цепь представляет собой антисмысловую цепь.

39. Агент на основе дцРНК по п. 37, где указанная цепь представляет собой смысловую цепь.

40. Агент на основе дцРНК по п. 33, где фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится как на 5'-, так и на 3'-конце одной цепи.

41. Агент на основе дцРНК по п. 40, где указанная цепь представляет собой антисмысловую цепь.

42. Агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-41, где пара оснований в положении 1 5'-конца антисмысловой цепи дуплекса представляет собой пару оснований AU.

43. Клетка, содержащая агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-42.

44. Фармацевтическая композиция для ингибирования экспрессии гена, кодирующего ангиотензиноген (AGT), содержащая агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-42 и фармацевтически приемлемый носитель.

45. Фармацевтическая композиция по п. 44, где агент на основе дцРНК находится в незабуференном растворе.

46. Фармацевтическая композиция по п. 45, где незабуференный раствор представляет собой солевой раствор или воду.

47. Фармацевтическая композиция по п. 44, где указанный агент на основе дцРНК находится в буферном растворе.

48. Фармацевтическая композиция по п. 47, где буферный раствор содержит ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат, или любую их комбинацию.

49. Фармацевтическая композиция по п. 48, где буферный раствор представляет собой натрий-фосфатный буфер (PBS).

50. Способ ингибирования экспрессии гена ангиотензиногена (AGT) в клетке, включающий приведение указанной клетки в контакт с агентом на основе дцРНК по любому из пп. 1-42 или фармацевтической композицией по любому из пп. 44-49, с осуществлением, таким образом, ингибирования экспрессии гена AGT в указанной клетке.

51. Способ по п. 50, где клетка находится в организме субъекта.

52. Способ по п. 51, где субъект представляет собой человека.

53. Способ по п. 51, где субъект имеет AGT-ассоциированное нарушение.

54. Способ по п. 53, где AGT-ассоциированное нарушение выбрано из группы, состоящей из высокого кровяного давления, гипертензии, пограничной гипертензии, первичной гипертензии, вторичной гипертензии, изолированной систолической или диастолической гипертензии, гипертензии беременных, диабетической гипертензии, резистентной гипертензии, рефрактерной гипертензии, пароксизмальной гипертензии, вазоренальной гипертензии, гипертензии Голдблатта, гипертензии, связанной с низкой активностью ренина в плазме крови или концентрацией ренина в плазме крови, глазной гипертензии, глаукомы, легочной гипертензии, портальной гипертензии, системной венозной гипертензии, систолической гипертензии, лабильной гипертензии; гипертонической болезни сердца, гипертонической нефропатии, атеросклероза, артериосклероза, васкулопатии, диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии, хронической сердечной недостаточности, кардиомиопатии, диабетической кардиомиопатии, гломерулосклероза, коарктации аорты, аневризмы аорты, фиброза

желудочка, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, заболевания почек, почечной недостаточности, системного склероза, задержки внутриутробного развития (IUGR), задержки развития плода, ожирения, стеатоза печени/жировой дистрофии печени, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП); нарушения толерантности к глюкозе, диабета 2 типа (инсулиннезависимого диабета) и метаболического синдрома.

55. Способ по п. 54, где систолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 130 мм рт. ст., или диастолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 80 мм рт. ст.

56. Способ по п. 54, где систолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 140 мм рт. ст., и диастолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 80 мм рт. ст.

57. Способ по п. 54, где субъект является частью группы, подверженной солевой чувствительности, имеет избыточный вес, ожирение или является беременным.

58. Способ по любому из пп. 50-57, где приведение клетки в контакт с агентом на основе дцРНК ингибирует экспрессию AGT на по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

59. Способ по любому из пп. 50-58, где ингибирование экспрессии AGT снижает уровень белка AGT в сыворотке крови субъекта на по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%.

60. Способ лечения субъекта, имеющего нарушение, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии ангиотензиногена (AGT), включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества агента на основе дцРНК по любому из пп. 1-42 или фармацевтической композиции по любому из пп. 44-49, с осуществлением, таким образом, лечения указанного субъекта, имеющего нарушение, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии AGT.

61. Способ предотвращения по меньшей мере одного симптома у субъекта, имеющего нарушение, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии ангиотензиногена (AGT), включающий введение указанному субъекту профилактически эффективного количества агента на основе дцРНК по любому из пп. 1-42 или фармацевтической композиции по любому из пп. 44-49, с осуществлением, таким образом, предотвращения по меньшей мере одного симптома у указанного субъекта, имеющего нарушение, на которое положительно повлияло бы снижение экспрессии AGT.

62. Способ по п. 60 или п. 61, где нарушение представляет собой AGT-ассоциированное нарушение.

63. Способ по п. 62, где AGT-ассоциированное нарушение выбрано из группы, состоящей из высокого кровяного давления, гипертензии, пограничной гипертензии, первичной гипертензии, вторичной гипертензии, изолированной систолической или диастолической гипертензии, гипертензии беременных, диабетической гипертензии, резистентной гипертензии, рефрактерной гипертензии, пароксизмальной гипертензии,

вазоренальной гипертензии, гипертензии Голдблатта, гипертензии, связанной с низкой активностью ренина в плазме крови или концентрацией ренина в плазме крови, глазной гипертензии, глаукомы, легочной гипертензии, портальной гипертензии, системной венозной гипертензии, систолической гипертензии, лабильной гипертензии; гипертонической болезни сердца, гипертонической нефропатии, атеросклероза, артериосклероза, васкулопатии, диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии, хронической сердечной недостаточности, кардиомиопатии, диабетической кардиомиопатии, гломерулосклероза, коарктации аорты, аневризмы аорты, фиброза желудочка, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, заболевания почек, почечной недостаточности, системного склероза, задержки внутриутробного развития (IUGR), задержки развития плода, ожирения, стеатоза печени/жировой дистрофии печени, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП); нарушения толерантности к глюкозе, диабета 2 типа (инсулиннезависимого диабета) и метаболического синдрома.

64. Способ по п. 63, где систолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 130 мм рт. ст., или диастолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 80 мм рт. ст.

65. Способ по п. 63, где систолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 140 мм рт. ст., и диастолическое кровяное давление субъекта составляет по меньшей мере 80 мм рт. ст.

66. Способ по п. 63, где субъект является частью группы, подверженной солевой чувствительности, имеет избыточный вес, ожирение или является беременным.

67. Способ по любому из пп. 60-66, где субъект представляет собой человека.

68. Способ по любому из пп. 60-67, где введение агента на основе дцРНК субъекту вызывает снижение накопления белка AGT у субъекта.

69. Способ по любому из пп. 60-68, где агент на основе дцРНК вводят субъекту в дозе от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг.

70. Способ по любому из пп. 60-69, где агент на основе дцРНК вводят субъекту подкожно.

71. Способ по любому из пп. 60-70, дополнительно включающий определение уровня AGT в образце (образцах), полученном от субъекта.

72. Способ по п. 71, где уровень AGT в образце (образцах), полученном от субъекта, представляет собой уровень белка AGT в образце (образцах) крови, или сыворотки крови, или мочи, или ткани печени.

73. Способ по любому из пп. 60-72, дополнительно включающий определение уровня брадикинина, прокалликреина или кровяного давления у субъекта.

74. Способ по любому из пп. 60-73, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного терапевтического агента для лечения AGT-ассоциированного нарушения.

75. Способ по п. 74, где дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из диуретика, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE),

антагониста рецепторов ангиотензина II, бета-блокатора, вазодилататора, блокатора кальциевых каналов, антагониста альдостерона, альфа-2-агониста, ингибитора ренина, альфа-блокатора, адренергического агента периферического действия, селективного частичного агониста D1-рецепторов, неселективного альфа-адренергического антагониста, синтетического препарата и стероидного антиминералокортикоидного агента, ингибитора рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ), Entresto®, сакубитрила/валсартана; или антагониста рецепторов эндотелина (АРЭ), ситаксентана, амбризентана, атразентана, BQ-123, зиботентана, бозентана, мацитентана и тезосентана; комбинации любого из вышеуказанных; и терапевтического агента для лечения гипертензии, представленного в виде комбинации агентов.

76. Способ по п. 74, где дополнительный терапевтический агент включает антагонист рецепторов ангиотензина II.

77. Способ по п. 76, где антагонист рецепторов ангиотензина II выбран из группы, состоящей из лозартана, валсартана, олмесартана, эпросартана и азилсартана.

78. Набор, содержащий агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-42 или фармацевтическую композицию по любому из пп. 44-49.

79. Флакон, содержащий агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-42 или фармацевтическую композицию по любому из пп. 44-49.

80. Шприц, содержащий агент на основе дцРНК по любому из пп. 1-42 или фармацевтическую композицию по любому из пп. 44-49.

81. РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), содержащий антисмысловую цепь любого из агентов на основе дцРНК по пп. 1-42.

По доверенности