

Перехресне посилання на споріднені заявки

За даною заявкою запитується пріоритет відповідно до попередньої заявки на патент США 62/720434, поданої 21 серпня 2018 року, попередньої заявки на патент США № 62/643927, поданої 16 березня 2018 року, і попередньої заявки на патент США № 62/556818, поданої 11 вересня 2017 року, зміст кожної з яких включений в цей документ за допомогою посилання повністю.

Перелік послідовностей

Дана заявка містить перелік послідовностей, який був представлений у форматі ASCII і таким чином включений за допомогою посилання повністю. Копія ASCII називається 30655_SeqList, і розмір її файлу становить 195 Кбіт.

Галузь винаходу

Даний винахід стосується агентів на основі РНК-інтерференції (РНКі), наприклад, агентів на основі інтерференції з дволанцюжковою РНК (длРНКі-агенти), для інгібування експресії гена аполіпопротеїну С-III, композицій, які включають агенти на основі РНК-інтерференції (РНКі-агенти) для інгібування експресії гена аполіпопротеїну С-III, і способів їх застосування.

Рівень техніки

Аполіпопротеїн С-III (що також називається АРОС3, apoC-III, АРОС-III і АРО С-III), що кодується геном аполіпопротеїну С-III людини, нещодавно став перспективною мішенню для лікування захворювань, пов'язаних з гіпертригліцеридемією. Підвищені рівні тригліцеридів (ТГ) у сироватці були визначені як незалежний фактор ризику серцево-судинного захворювання, і як фактор, що сприяє розвитку атеросклерозу. Люди з важкою формою гіпертригліцеридемії (звичайно >1000 мг/дл) також схильні до ризику захворювання на рецидивний панкреатит. Тригліцериди, переважно, транспортуються в крові як основний компонент частинок ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) і хіломікрону, які відомі як тригліцерид-збагачені ліпопротеїни. Ліпопротеїни складаються з гідрофобного ядра, яке містить триацилгліцерини і ефір холестерину, а також гідрофільного зовнішнього шару з фосфоліпідів, холестерину і апопротеїнів. АРОС3 є одним з таких апопротеїнів.

АРОС3, в основному, синтезується в печінці і грає важливу роль у виробленні, метаболізмі і виведенні тригліцерид-збагачених ліпопротеїнів із плазми. У промоторній ділянці гена АРОС3 було виявлено кілька поліморфізмів з набутими новими функціями, які, як вважають, сприяють розвитку гіпертригліцеридемії. (Див., наприклад, Wang, Y., et al., Association of Apolipoprotein C3 Genetic Polymorphisms with the Risk of Ischemic Stroke in the Northern Chinese Han Population, 11 PLoS One e0163910 (2016); Li, Y., et al., Apolipoprotein C3 gene variants and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis 9 Meta Gene 104-109 (2016)). Підвищений синтез АРОС3 в печінці сприяє секреції ТГ-збагачених ЛПДНГ. Крім того, надмірна кількість АРОС3 інгібує активність ліпопротеїніліази і печінкової ліпази, ще більше підвищуючи рівні ТГ у сироватці крові, затримуючи катаболізм ТГ-збагачених ліпопротеїнів. Крім того, підвищений рівень АРОС3 також затримує печінковий кліренс ТГ-збагачених ліпопротеїнів і їх залишкових частинок, перешкоджаючи їх зв'язуванню з рецепторами печінки. Кілька масштабних генетичних досліджень показали, що у людей з мутаціями АРОС3 із втратою функції виявляються низькі рівні тригліцеридів і зниження кількості випадків серцево-судинних захворювань. (Див., наприклад, Bernelot Moens, S. J., et al., Inhibition of ApoCIII: the next PCSK9? 25 Curr Opin Lipidol 418-422 (2014); Saleheen, D., et al., Human knockouts and phenotypic analysis in a cohort with a high rate of consanguinity, 544 Nature 235-239 (2017)).

Зараз гіпертригліцеридемію звичайно лікують фібратами, або в поєднанні зі статинами, у випадках захворювання середньої тяжкості; однак, в більшості випадків, зниження рівня ТГ у сироватці є незначним. Крім того, доступні терапевтичні засоби часто є неефективними у пацієнтів з моногенними причинами дуже важкої форми гіпертригліцеридемії (наприклад, у пацієнтів з сімейним синдромом хіломікронемії), тому що мутації, які викликають захворювання, дають дисфункціональну ліпопротеїніліазу, при тому що функціональна ліпопротеїніліаза необхідна для оптимальної відповіді на стандартну терапію. Існує потреба в ефективному терапевтичному засобі, який може забезпечити значний ефект зниження рівня ТГ для лікування захворювань, в яких може грати роль АРОС3, таких як панкреатит, викликаний гіпертригліцеридемією, метаболічний синдром, цукровий діабет II типу, сімейний синдром хіломікронемії, сімейна часткова ліподистрофія, ожиріння, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, порушення метаболізму ліпідів і/або холестерину, атеросклероз, серцево-судинні захворювання, ішемічна хвороба серця й інші метаболічні порушення і захворювання. Було показано, що деякі інші АРОС3-специфічні агенти на основі РНК-інтерференції (РНКі) інгібують експресію гена АРОС3, наприклад, в публікації Міжнародної патентної заявки № WO 2016/011123 A1, Weiler et al., яка включена в цей документ за допомогою посилання повністю. Однак АРОС3 РНКі-агенти, що описуються в цьому документі, раніше не були описані або відомі, і при цьому забезпечують потужне й ефективне інгібування експресії гена АРОС3.

Суть винаходу

Існує потреба в нових агентах на основі РНК-інтерференції (РНКі) для інгібування експресії гена АРОС3 (які також називаються в цьому документі РНКі-агентом, РНКі-тригером або тригером), які здатні селективно і ефективно інгібувати експресію гена АРОС3. Крім того, існує потреба в

композиціях, які включають нові АРОС3-специфічні РНКі-агенти для лікування захворювань, пов'язаних, серед іншого, з підвищеними рівнями тригліцеридів (ТГ).

Загалом, даний винахід описує АРОС3 ген-специфічні РНКі агенти, композиції, які включають АРОС3 РНКі-агенти, і способи інгібування експресії гена АРОС3 *in vitro* і/або *in vivo* з використанням АРОС3 РНКі-агентів і композицій, які включають АРОС3 РНКі-агенти, описані в цьому документі. АРОС3 РНКі-агенти, описані в цьому документі, можуть вибірково і ефективно знижувати або інгібувати експресію гена АРОС3 і, таким чином, знижувати рівні ТГ і/або рівні холестерину у суб'єкта, наприклад, людини або тварини.

Описані АРОС3 РНКі-агенти можуть застосовуватися в способах лікування (включаючи профілактичне і превентивне лікування) симптомів і захворювань, пов'язаних з підвищеними рівнями ТГ і/або підвищеними рівнями холестерину, включаючи, але ними не обмежуючись, ожиріння, гіперліпідемію, гіпертригліцеридемію, патологічний метаболізм ліпідів і/або холестерину, атеросклероз, серцево-судинні захворювання, ішемічну хворобу серця, панкреатит, викликаний гіпертригліцеридемією, метаболічний синдром, цукровий діабет II типу, сімейний синдром хіломікронемії, сімейну часткову ліподистрофію й інші метаболічні порушення і захворювання. АРОС3 РНКі-агенти, описані в цьому документі, можуть вибірково знижувати експресію гена АРОС3, що може приводити до зниження, серед іншого, рівнів ТГ і/або рівнів холестерину у суб'єкта. Описані в цьому документі способи включають введення одного або більше АРОС3 РНКі-агентів суб'єкту, наприклад, людині або тварині, з використанням будь-яких придатних способів, відомих в даній галузі техніки, таких як підшкірна ін'єкція або внутрішньовенне введення.

У одному з аспектів опис стосується РНКі-агентів для інгібування експресії гена АРОС3 людини, де РНКі-агент включає смисловий ланцюг і антисмисловий ланцюг. Також в цьому документі описані композиції, які складаються з або включають РНКі-агент, здатний інгібувати експресію гена АРОС3, де АРОС3 РНКі-агент включає або складається зі смислового ланцюга і антисмислового ланцюга, і композиція додатково включає щонайменше один фармацевтично прийнятний наповнювач. Композиції, описані в цьому документі, які включають один або більше описаних АРОС3 РНКі-агентів, здатні вибірково і ефективно знижувати експресію гена АРОС3. Композиції, які включають один або більше АРОС3 РНКі-агентів, можуть вводитися суб'єкту, наприклад, людині або тварині, для лікування (включаючи профілактичне лікування або інгібування) симптомів і захворювань, пов'язаних з підвищеними рівнями ТГ, підвищеним рівнем холестерину і/або підвищеною експресією АРОС3.

Описаний в цьому документі АРОС3 РНКі-агент включає смисловий ланцюг (що також називається "супровідним" ланцюгом) і антисмисловий ланцюг (що також називається "напрямним" ланцюгом). Смисловий ланцюг і антисмисловий ланцюг можуть бути частково, в основному або повністю комплементарні один одному. Довжина кожної зі смислових і антисмислових ланцюгів РНКі-агента, описаних в цьому документі, може становити від 16 до 30 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення смисловий і антисмисловий ланцюги незалежно мають довжину від 17 до 26 нуклеотидів. Смислові і антисмислові ланцюги можуть мати однакову довжину або різні довжини. У деяких варіантах здійснення смисловий і антисмисловий ланцюги незалежно мають довжину від 21 до 26 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення смисловий і антисмисловий ланцюги незалежно мають довжину від 21 до 24 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення як смисловий ланцюг, так і антисмисловий ланцюг мають довжину, що становить 21 нуклеотид. У деяких варіантах здійснення смислові і/або антисмислові ланцюги незалежно мають довжину 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 або 30 нуклеотидів. Описані в цьому документі РНКі-агенти при доставці в клітину, яка експресує АРОС3, інгібують експресію одного або більше генів АРОС3 *in vivo* або *in vitro*.

Описаний в цьому документі смисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агентів включає щонайменше 16 послідовних нуклеотидів, які щонайменше на 85 % ідентичні послідовності корової ділянки (що також називається в цьому документі "корова ділянка" або "корова послідовність") аналогічної кількості нуклеотидів в мРНК АРОС3. У деяких варіантах здійснення корова ділянка смислового ланцюга щонайменше на 85 % ідентична послідовності в мРНК АРОС3, має довжину, що відповідає 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 або 23 нуклеотидам. У деяких варіантах здійснення корова ділянка смислового ланцюга щонайменше на 85 % ідентична послідовності в мРНК АРОС3, має довжину, що відповідає 19 нуклеотидам. У деяких варіантах здійснення корова ділянка смислового ланцюга має довжину, що відповідає 17 нуклеотидам.

Антисмисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента включає щонайменше 16 послідовних нуклеотидів, які мають щонайменше 85 % комплементарності коровій ділянці з такою ж кількістю нуклеотидів в мРНК АРОС3 і коровій ділянці з такою ж кількістю нуклеотидів у відповідному смислового ланцюгу. У деяких варіантах здійснення корова ділянка антисмислового ланцюга, що має щонайменше 85 % комплементарності послідовності в мРНК АРОС3 або відповідному смислового ланцюгу, має довжину, що відповідає 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 або 23 нуклеотидам. У деяких варіантах здійснення ця корова ділянка антисмислового ланцюга має довжину, що відповідає 19 нуклеотидам. У деяких варіантах здійснення ця корова ділянка антисмислового ланцюга має довжину, що відповідає 17 нуклеотидам.

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі АРОС3 РНКі-агенти націлені на частину гена АРОС3, що має послідовність, що відповідає будь-якій з послідовностей, описаних в таблиці 1.

Приклади смислових ланцюгів АРОС3 РНКі-агента і антисмислових ланцюгів, які можуть бути включені в описані в цьому документі АРОС3 РНКі-агенти, представлені в таблицях 3, 4 і 5. Приклади дуплексів АРОС3 РНКі-агента представлені в таблицях 3 і 6. Приклади послідовностей корової ділянки завдовжки 19 нуклеотидів, які складаються або включені в смислові ланцюги і антисмислові ланцюга АРОС3 РНКі-агентів, описаних в цьому документі, представлені в таблиці 2.

У іншому аспекті винаходу описані способи доставки АРОС3 РНКі-агентів в клітини печінки суб'єкта, такого як ссавець, *in vivo*. Також в цьому документі описані композиції для застосування в таких способах. Один або більше АРОС3 РНКі-агентів можуть доставлятися в клітині-мішені або тканині-мішені з використанням будь-якої технології доставки олігонуклеотидів, відомої в даній галузі. Способи доставки нуклеїнової кислоти включають, але ними не обмежуються, інкапсулювання в ліпосоми, іонофорез або включення в інші носії, такі як гідрогелі, циклодекстрини, нанокapsули, які біологічно руйнуються, і біоадгезивні мікросфери, білкові вектори або динамічні полікон'югати™ (DPC) (див., наприклад, WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169 і WO 2012/083185, кожна з яких включена в цей документ за допомогою посилання).

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент доставляється в клітині-мішені або тканині-мішені шляхом ковалентного зв'язування або кон'югування РНКі-агента з цільовою групою, такою як ліганд рецептора асіалоглікопротеїну. У деяких варіантах здійснення ліганд рецептора асіалоглікопротеїну включає, складається з або в основному складається з кластера галактози або похідного галактози. У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент зв'язаний зі специфічним лігандом, що містить похідне галактози N-ацетилгалактозамін. У деяких варіантах здійснення кластер похідного галактози включає N-ацетилгалактозаміновий тример або N-ацетилгалактозаміновий тетрамер. У деяких варіантах здійснення кластер похідного галактози являє собою N-ацетилгалактозаміновий тример або N-ацетилгалактозаміновий тетрамер. У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агенти, які кон'юговані зі специфічними лігандами, які включають N-ацетилгалактозамін, селективно інтерналізуються клітинами печінки і, зокрема, гепатоцитами, або шляхом рецептор-опосередкованого ендцитозу, або за допомогою інших засобів. Приклади цільових груп, що використовуються для доставки РНКі-агентів, описані, наприклад, в Міжнародних публікаціях патентних заявок №№ WO 2018/044350 і WO 2017/156012, які включені в цей документ за допомогою посилання повністю.

Напрямна група може бути зв'язана з 3' або 5'-кінцем смислового ланцюга або антисмислового ланцюга АРОС3 РНКі-агента. У деяких варіантах здійснення прямна група зв'язана з 3' або 5'-кінцем смислового ланцюга. У деяких варіантах здійснення прямна група зв'язана з 5'-кінцем смислового ланцюга. У деяких варіантах здійснення прямна група внутрішньо зв'язана з нуклеотидом на смисловому ланцюгу і/або антисмисловому ланцюгу РНКі-агента. У деяких варіантах здійснення прямна група зв'язана з РНКі-агентом через лінкер.

Напрямна група, з або без лінкеру, може бути зв'язана з 5' або 3'-кінцем будь-якого зі смислових і/або антисмислових ланцюгів, представлених в таблицях 2, 3, 4 і 5. Лінкер, з або без прямої групи, може бути приєднаний до 5' або 3'-кінця будь-якого зі смислових і/або антисмислових ланцюгів, представлених в таблицях 2, 3, 4 і 5.

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі композиції, які включають один або більше АРОС3 РНКі-агентів, що мають дуплексні послідовності, описані в таблиці 6.

У додатковому аспекті, в цьому документі описані фармацевтичні композиції, які включають один або більше описаних АРОС3 РНКі-агентів необов'язково в поєднанні з одним або більше додатковими (тобто другими, третіми і т.д.) терапевтичними засобами. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції, які включають один або більше описаних АРОС3 РНКі-агентів, необов'язково в поєднанні з одним або більше додатковими (тобто другими, третіми і т.д.) терапевтичними засобами, можуть бути об'єднані з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. У деяких варіантах здійснення ці композиції можна вводити суб'єкту, такому як ссавець. У деяких варіантах здійснення ссавець є людиною.

У деяких варіантах здійснення композиції, описані в цьому документі, включають поєднання або суміш щонайменше двох АРОС3 РНКі-агентів, що мають різні нуклеотидні послідовності. У деяких варіантах здійснення два або більше різні АРОС3 РНКі-агенти, кожний, окремо і незалежно, зв'язані з напрямними групами. У деяких варіантах здійснення два або більше різні АРОС3 РНКі-агенти, кожний, зв'язані з напрямними групами, які включають або містять специфічні ліганди, які включають один або більше фрагментів, які націлені на рецептор асіалоглікопротеїну. У деяких варіантах здійснення два або більше різні АРОС3 РНКі-агенти, кожний, зв'язані з напрямними групами, які включають або містять специфічні ліганди, які включають одне або більше похідних галактози. У деяких варіантах здійснення два або більше різні АРОС3 РНКі-агенти, кожний, зв'язані з напрямними групами, які включають або містять специфічні ліганди, які включають один або більше N-ацетил-галактозамінів.

У іншому аспекті даний винахід стосується способів інгібування експресії гена АРОС3 у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, або в клітину суб'єкта, деякої кількості АРОС3 РНКі-агента, здатного інгібувати експресію гена АРОС3, де АРОС3 РНКі-агент містить смисловий ланцюг і антисмисловий ланцюг, і де антисмисловий ланцюг включає послідовність, будь-яку з нуклеотидних послідовностей антисмислового ланцюга, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 4. В деяких варіантах здійснення описані композиції для доставки АРОС3 РНКі-агента в клітину печінки, зокрема гепатоцити, *in vivo*, причому композиції включають: АРОС3 РНКі-агент, кон'югований з напрямною групою. У деяких варіантах здійснення напрямна група являє собою ліганд рецептора асіалоглікопротеїну.

У цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані способи інгібування експресії гена АРОС3, що включають введення суб'єкту, або в клітину суб'єкта, деякої кількості РНКі-агента АРОС3, здатного інгібувати експресію гена АРОС3, де АРОС3 РНКі-агент містить смисловий ланцюг і антисмисловий ланцюг, і де смисловий ланцюг включає послідовність, будь-яку з нуклеотидних послідовностей смислового ланцюга, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 5. Також в цьому документі описані композиції для застосування в таких способах.

У додатковому аспекті винахід стосується способів лікування (включаючи превентивне або профілактичне лікування) захворювань або симптомів, викликаних підвищеними рівнями ТГ і/або підвищеними рівнями холестерину, причому способи включають введення суб'єкту, який потребує такого лікування, АРОС3 РНКі-агента, що має антисмисловий ланцюг, який включає послідовність, будь-яку з послідовностей, представлених в таблицях 2, 3 або 4. В цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані способи лікування (включаючи превентивне або профілактичне лікування) захворювань або симптомів, викликаних підвищеними рівнями ТГ і/або підвищеними рівнями холестерину, де способи включають введення суб'єкту, який потребує такого лікування, АРОС3 РНКі-агента, що має смисловий ланцюг, що містить послідовність, будь-яку з послідовностей, представлених в таблицях 2, 3 або 5. Також в цьому документі описані композиції для застосування в таких способах.

Також описані способи лікування суб'єкта-людини, що має патологічний стан (такий як розлад або захворювання) або схильний до ризику розвитку патологічного стану, який щонайменше частково опосередкований експресією гена АРОС3, причому способи включають стадію введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості АРОС3 РНКі-агента і/або композиції, що містить АРОС3 РНКі-агент. Спосіб лікування суб'єкта за допомогою АРОС3 РНКі-агента і/або композиції, що містить АРОС3 РНКі-агент, може необов'язково поєднуватися з однією або більше стадіями введення одного або більше додаткових (тобто другого, третього і т.д.) терапевтичних засобів або методів лікування. АРОС3 РНКі-агент і додаткові терапевтичні засоби можуть вводитися в одній композиції або їх можна вводити роздільно. Додатковим терапевтичним засобом може бути інший АРОС3 РНКі-агент (наприклад, АРОС3 РНКі-агент, який націлений на іншу послідовність в гені АРОС3). Додатковим терапевтичним засобом також може бути низькомолекулярний лікарський засіб, антитіло, фрагмент антитіла і/або аптамер. У деяких варіантах здійснення одним або більше додатковим терапевтичним засобом є статин, такий як аторвастатин, флувастатин, правастатин, пітавастатин, розувастатин або симвастатин.

У деяких варіантах здійснення описаний(і) АРОС3 РНКі-агент(и) необов'язково об'єднаний(і) з одним або більше додатковими терапевтичними засобами, причому один або більше додаткових терапевтичних засобів вводять окремо в окремих лікарських формах від РНКі-агента (наприклад, АРОС3 РНКі-агент вводять шляхом підшкірної ін'єкції, при цьому додатковий терапевтичний засіб, включений в спосіб лікування з режимом дозування, вводять перорально). У деяких варіантах здійснення описаний(і) АРОС3 РНКі-агент(и) вводять суб'єкту, який потребує такого введення, за допомогою підшкірної ін'єкції, і один або більше необов'язкових додаткових терапевтичних засобів вводять перорально, при цьому вони спільно забезпечують схему лікування захворювань і станів, пов'язаних з підвищеними рівнями ТГ і/або холестерину. У деяких варіантах здійснення описаний(і) АРОС3 РНКі-агент(и) вводять суб'єкту, який потребує такого введення, за допомогою підшкірної ін'єкції, і один або більше необов'язкових додаткових терапевтичних засобів вводять за допомогою окремої підшкірної ін'єкції. У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент і один або більше додаткових терапевтичних засобів об'єднані в одній лікарській формі (наприклад, "коктейль", отриманий у вигляді єдиної композиції для підшкірної ін'єкції). АРОС3 РНКі-агенти з одним або більше додатковими терапевтичними засобами, або без них, можуть бути об'єднані з одним або більше наповнювачами для формування фармацевтичних композицій.

У цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані способи інгібування експресії гена АРОС3, що включають введення в клітину або суб'єкту АРОС3 РНКі-агента, який включає смисловий ланцюг, що включає, що містить або по суті містить послідовність, будь-яку з послідовностей, представлених в таблицях 2, 3 або 5. В цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані способи інгібування експресії гена АРОС3, що включають введення АРОС3 РНКі-агента, який включає смисловий ланцюг, що містить послідовність, будь-яку з послідовностей, представлених в таблиці 5, і

антисмисловий ланцюг, що включає, що містить або по суті містить послідовність, будь-яку з послідовностей, представлених в таблиці 4.

У цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані способи інгібування експресії гена АРОС3 в клітині або у суб'єкта, де способи включають введення в клітину або суб'єкту АРОС3 РНКі-агента, який включає смисловий ланцюг, який включає послідовність нуклеїнової основи, будь-яку з представлених в таблиці 5, і антисмисловий ланцюг, який включає послідовність нуклеїнової основи, будь-яку з послідовностей, представлених в таблиці 4. В цьому документі, в інших варіантах здійснення, описані способи інгібування експресії гена АРОС3, що включають введення суб'єкту АРОС3 РНКі-агента, який включає смисловий ланцюг, що містить модифіковану послідовність, будь-яку з представлених в таблиці 5, і антисмисловий ланцюг, що містить модифіковану послідовність, будь-яку з представлених в таблиці 4.

У деяких варіантах здійснення описані композиції для доставки РНКі-агента АРОС3 в клітину печінки, зокрема гепатоцити, *in vivo*, причому композиції включають: АРОС3 РНКі-агент, кон'югований з прямою групою. У деяких варіантах здійснення пряма група являє собою ліганд рецептора асіалоглікопротеїну (тобто ліганд, який включає основу, що має спорідненість до рецептора асіалоглікопротеїну). У деяких варіантах здійснення пряма група містить N-ацетилгалактозамін.

У цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані способи інгібування експресії гена АРОС3 в клітині, причому способи включають введення одного або більше АРОС3 РНКі-агентів, що мають дуплексну структуру дуплексу, представленого в таблиці 6.

У цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані способи лікування (включаючи профілактичне або превентивне лікування) захворювань, розладів або симптомів, викликаних підвищеними рівнями ТГ і/або підвищеними рівнями холестерину, де способи включають введення суб'єкту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості АРОС3 РНКі-агента, що містить антисмисловий ланцюг, який щонайменше частково комплементарний частині мРНК АРОС3, що має послідовність, представлену в таблиці 1. В цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані способи лікування (включаючи профілактичне або превентивне лікування) захворювань або симптомів, викликаних підвищеними рівнями ТГ і/або підвищеними рівнями холестерину, де способи включають введення суб'єкту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості АРОС3 РНКі-агента, який включає антисмисловий ланцюг, що містить послідовність, будь-яку з представлених в таблицях 2, 3 або 4, і смисловий ланцюг, який містить будь-яку з послідовностей, представлених в таблицях 2, 3 або 5, яка є щонайменше частково комплементарною до антисмислового ланцюга. У цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані способи лікування (включаючи профілактичне або превентивне лікування) захворювань або симптомів, викликаних підвищеними рівнями ТГ і/або підвищеними рівнями холестерину, де способи включають введення суб'єкту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості АРОС3 РНКі-агента, який включає смисловий ланцюг, який містить будь-яку з послідовностей, представлених в таблицях 2, 3 або 5, і антисмисловий ланцюг, що містить послідовність, будь-яку з представлених в таблицях 2, 3 або 4, яка є щонайменше частково комплементарною смислому ланцюгу.

У цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані способи інгібування експресії гена АРОС3 в клітині, де способи включають введення в клітину АРОС3 РНКі-агента, який включає антисмисловий ланцюг, який щонайменше частково комплементарний частині мРНК АРОС3 з послідовністю, представленою в таблиці 1. В цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані способи інгібування експресії гена АРОС3 в клітині, де способи включають введення в клітину АРОС3 РНКі-агента, який включає антисмисловий ланцюг, що містить послідовність, будь-яку з представлених в таблицях 2, 3 або 4, і смисловий ланцюг, який містить будь-яку з представлених в таблицях 2, 3 або 5, яка щонайменше частково комплементарна антисмислому ланцюгу. У цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані способи інгібування експресії гена АРОС3 в клітині, де способи включають введення АРОС3 РНКі-агента, який включає смисловий ланцюг, який містить будь-яку з послідовностей, представлених в таблицях 2, 3 або 5, і антисмисловий ланцюг, який включає послідовність, будь-яку з представлених в таблицях 2, 3 або 4, яка щонайменше частково комплементарна смислому ланцюгу.

У цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані композиції для інгібування експресії гена АРОС3 в клітині, де способи включають введення композиції, яка містить АРОС3 РНКі-агент, що має дуплексну структуру дуплексу, представленого в таблиці 6.

У цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані композиції для доставки АРОС3 РНКі-агента в клітину печінки *in vivo*, причому композиція включає АРОС3 РНКі-агент, кон'югований або зв'язаний з прямою групою. У деяких варіантах здійснення пряма група являє собою ліганд рецептора асіалоглікопротеїну. У деяких варіантах здійснення описані композиції для доставки АРОС3 РНКі-агента в клітину печінки *in vivo*, причому композиція включає АРОС3 РНКі-агент, зв'язаний з лігандом, націленим на N-ацетилгалактозамін.

АРОС3 РНКі-агенти, описані в цьому документі, призначені для націлення на конкретні положення в гені АРОС3 (SEQ ID NO: 1). Як визначено в цьому документі, послідовність антисмислового ланцюга

призначена для націлення на ген АРОС3 в заданому положенні в гені, коли 5'-термінальна нуклеосонова антисмислового ланцюга буде співпадати з положенням, яке знаходиться на 19 нуклеотидів "нижче" у напрямку (до 3'-кінця) від положення в гені при спарюванні основи з геном. Наприклад, як показано в таблицях 1 і 2 в цьому документі, для послідовності антисмислового ланцюга, призначеної для націлення на ген АРОС3 в положенні 438, потрібно, щоб, при спарюванні основи з геном, 5'-термінальна нуклеосонова антисмислового ланцюга співпадала з положенням 456 гена АРОС3.

Як указано в цьому документі, для АРОС3 РНКі-агента не потрібно, щоб нуклеосонова в положенні 1 (в напрямку від 5' до 3') антисмислового ланцюга була комплементарна гену за умови, що комплементарність становить щонайменше 85 % (наприклад щонайменше 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 або 100 % комплементарності) антисмислового ланцюга, і гену в межах послідовності корової ділянки щонайменше 16 послідовних нуклеотидів. Наприклад, для описаного в цьому документі АРОС3 РНКі-агента, який призначений для націлення на положення 438 гена АРОС3, 5'-термінальна нуклеосонова антисмислового ланцюга АРОС3 РНКі-агента повинна співпадати з положенням 456 гена; однак 5'-термінальна нуклеосонова антисмислового ланцюга може бути, але не обов'язково, комплементарною положенню 456 гена АРОС3, за умови, що комплементарність становить щонайменше 85 % (наприклад щонайменше 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 або 100 % комплементарності) антисмислового ланцюга, і гену в межах послідовності корової ділянки щонайменше 16 послідовних нуклеотидів. Як видно з, серед іншого, різних прикладів, описаних в цьому документі, специфічний сайт зв'язування гена з антисмисловим ланцюгом АРОС3 РНКі-агента (наприклад, чи АРОС3 РНКі-агент призначений для націлення на ген АРОС3 в положенні 438, в положенні 506, в положенні 432, чи в якому-небудь іншому положенні) важливий для рівня інгібування, що досягається АРОС3 РНКі-агентом.

Застосування АРОС3 РНКі-агентів забезпечує способи терапевтичного (включаючи профілактичне) лікування захворювань/розладів, пов'язаних з підвищеними рівнями ТГ і/або холестерину, і/або підвищеною або підвищеною експресією АРОС3. Описані АРОС3 РНКі-агенти опосередковують РНК-інтерференцію для інгібування експресії одного або більше генів, необхідних для продукування АРОС3. АРОС3 РНКі-агенти також можуть застосовуватися для лікування або профілактики різних захворювань або порушень, включаючи ожиріння, гіперліпідемію, гіпертригліцеридемію, порушення метаболізму ліпідів і/або холестерину, атеросклероз, серцево-судинні захворювання, ішемічну хворобу серця, панкреатит, викликаний гіпертригліцеридемією, метаболічний синдром, цукровий діабет II типу, синдром сімейної хіломікронемії, сімейну часткову ліподистрофію і інші метаболічні розлади і захворювання. Крім того, описані композиції для доставки АРОС3 РНКі-агентів у клітини печінки *in vivo*.

Фармацевтичні композиції, що містять один або більше АРОС3 РНКі-агентів, можна вводити кількома способами залежно від того, чи потрібне місцеве або системне лікування. Введення може бути, але ними не обмежуючись, внутрішньовенним, внутрішньоартеріальним, підшкірним, внутрішньочеревинним, підшкірним (наприклад, за допомогою імплантованого пристрою) і внутрішньопаренхіматозним введенням. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, вводять шляхом підшкірної ін'єкції.

У цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані композиції для доставки АРОС3 РНКі-агента в клітину печінки *in vivo*, де композиція включає АРОС3 РНКі-агент, кон'югований або зв'язаний з напрямною групою. У деяких варіантах здійснення напрямна група являє собою ліганд рецептора асіалоглікопротеїну. У деяких варіантах здійснення описані композиції для доставки АРОС3 РНКі-агента в клітину печінки *in vivo*, де композиція включає АРОС3 РНКі-агент, зв'язаний зі специфічним лігандом, який включає N-ацетилгалактозамін.

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі АРОС3 РНКі-агенти можуть включати одну або більше напрямних груп, що мають структуру (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), (NAG39)s, кожна з яких представлена в цьому документі в таблиці 7.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агенти, описані в цьому документі, включають одну напрямну групу на 5'-кінці смислового ланцюга, яка має структуру (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), (NAG39)s, кожна з яких представлена в цьому документі в таблиці 7.

Описані АРОС3 РНКі-агенти і/або композиції, які включають АРОС3 РНКі-агенти, можуть бути використані в способах терапевтичного лікування захворювань або станів, викликаних підвищеними рівнями ТГ. Такі способи включають введення АРОС3 РНКі-агента, як описано в цьому документі, суб'єкту, наприклад, людині або тварині. У деяких варіантах здійснення один або більше з описаних

АРОСЗ РНКі-агентів вводять суб'єкту, такому як ссавець, у фармацевтично прийнятному носії або розріджувачі. У деяких варіантах здійснення ссавець є людиною.

Описані в цьому документі АРОСЗ РНКі-агенти можуть бути включені в композицію, що містить один або більше описаних АРОСЗ РНКі-агентів і щонайменше один фармацевтично прийнятний наповнювач. У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі композиції, що містять один або більше описаних АРОСЗ РНКі-агентів і щонайменше один фармацевтично прийнятний наповнювач, являють собою фармацевтичну композицію.

У деяких варіантах здійснення композиції, що містять один або більше описаних АРОСЗ РНКі-агентів і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, можуть додатково містити один або більше додаткових терапевтичних засобів або препаратів.

У деяких варіантах здійснення композиції, описані в цьому документі, що містять один або більше АРОСЗ РНКі-агентів, упаковані в набір, контейнер, пакет, дозатор, заздалегідь заповнені шприци або флакони. У деяких варіантах здійснення композиції, описані в цьому документі, вводять парентерально.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеоснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеоснову від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3). У деяких варіантах здійснення описаний в цьому документі АРОСЗ РНКі-агент включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3), де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами. У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеоснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеоснову від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3), де SEQ ID NO: 3 знаходиться в положеннях 1-21 (в напрямку від 5' до 3') антисмислового ланцюга.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, складається по суті з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 2), де a, c, g і u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіоатний зв'язок, і де смисловий ланцюг щонайменше значною мірою комплементарний антисмислового ланцюгу. Як зрозуміло фахівцям в даній галузі техніки, включення фосфоротіоатного зв'язку, як показано в модифікованих нуклеотидних послідовностях, описаних в цьому документі, замінює фосфодіефірний зв'язок, звичайно присутній в олігонуклеотидах (див., наприклад, фіг. 1A-1I, на яких показані всі міжнуклеозидні зв'язки). У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, складається по суті з або містить нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 2), де a, c, g і u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіоатний зв'язок, і де смисловий ланцюг щонайменше значною мірою комплементарний антисмислового ланцюгу.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеоснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеоснову від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO: 5). У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO: 5), де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами. У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеоснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеоснову від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO: 5), де SEQ ID NO: 5 знаходиться в положеннях 1-21 (в напрямку від 5' до 3') антисмислового ланцюга.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, складається по суті з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO: 4), де a, c, g і u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-

фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіоатний зв'язок, і де смисловий ланцюг щонайменше значною мірою комплементарний антисмислового ланцюгу. Як зрозуміло фахівцям в даній галузі, включення фосфоротіоатного зв'язку, як показано в модифікованих нуклеотидних послідовностях, описаних в цьому документі, замінює фосфодієфірний зв'язок, звичайно присутній в олігонуклеотидах (див., наприклад, Фіг. 1A-1I, що показують всі міжнуклеозидні зв'язки). У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, складається по суті з або містить нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO: 4), де a, c, g і u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіоатний зв'язок, і де смисловий ланцюг щонайменше значною мірою комплементарний антисмислового ланцюгу.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, складається по суті з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 6), де a, c, g і u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіоатний зв'язок, і де смисловий ланцюг щонайменше значною мірою комплементарний антисмислового ланцюгу. Як зрозуміло фахівцям в даній галузі техніки, включення фосфоротіоатного зв'язку, як показано в описаних в цьому документі модифікованих нуклеотидних послідовностях, замінює фосфодієфірний зв'язок, звичайно присутній в олігонуклеотидах (див., наприклад, Фіг. 1A-1I, що показують всі міжнуклеозидні зв'язки). У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, складається по суті з або містить нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 6), де a, c, g і u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіоатний зв'язок, і де смисловий ланцюг щонайменше значною мірою комплементарний антисмислового ланцюгу.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеоснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеоснову від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO: 8). У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO: 8), де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами. У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеоснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеоснову від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO: 8), де SEQ ID NO: 8 знаходиться в положеннях 1-21 (в напрямку від 5' до 3') антисмислового ланцюга.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, складається по суті з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO: 7), де a, c, g і u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіоатний зв'язок, і де смисловий ланцюг щонайменше значною мірою комплементарний антисмислового ланцюгу. У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, складається по суті з або містить нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO: 7), де a, c, g і u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіоатний зв'язок, і де смисловий ланцюг щонайменше значною мірою комплементарний антисмислового ланцюгу.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеоснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеоснову від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO: 10). У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO: 10), де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмысловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеосом, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеосому від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO: 3), і смисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеосом, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеосому від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO: 16). (І являє собою інозиновий нуклеотид.) У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмысловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO: 3), де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами, і смисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO: 16), де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеоснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеоснову від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO: 3), і смисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеоснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеоснову від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 21). У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO: 3), де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами, і смисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 21), де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами.

У деяких варіантах здійснення APOC3 РНКi-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеоснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеоснову від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO: 8), і смисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеоснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеоснову від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO: 23). У деяких варіантах здійснення APOC3 РНКi-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид

У деяких варіантах здійснення APOC3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеоснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеоснову від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO: 14), і смисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеоснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеоснову від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO: 31). У деяких варіантах здійснення APOC3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO: 14), де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами, і смисловий ланцюг, який

складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO: 31), де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 2), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') gagggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO: 15), де a, c, g, і та u означають 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин, інозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіоатний зв'язок. У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 2), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') gagggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO: 15), і де смисловий ланцюг додатково включає інвертовані залишки з видаленою азотистою основою в 3'-термінальній ділянці і на 5'-кінці нуклеотидної послідовності, і смисловий ланцюг також включає специфічний ліганд, який ковалентно зв'язаний з 5'-термінальною ділянкою, де специфічний ліганд включає N-ацетилгалактозамін.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO: 4), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') acgggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO: 17), де а, с, g, і та u означають 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин, інозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіатний зв'язок. У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO: 4), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') acgggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO: 17), і де смисловий ланцюг додатково включає інвертовані залишки з видаленою азотистою основою в 3'-термінальній ділянці і на 5'-кінці нуклеотидної послідовності, і смисловий ланцюг також включає специфічний ліганд, який ковалентно зв'язаний з 5'-термінальною ділянкою, де специфічний ліганд включає N-ацетилгалактозамін.

У деяких варіантах здійснення APOC3 RHKi-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usCfsascugagaaAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 6), смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') gagggacaGfuAfuUfcucaguia (SEQ ID NO: 19), де a, c, g, і тат u означають 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин, інозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіоатний зв'язок. У деяких варіантах здійснення APOC3 RHKi-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usCfsascugagaaAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 6), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') gagggacaGfuAfuUfcucaguia (SEQ ID NO: 19), і де смисловий ланцюг додатково включає інвертовані залишки з видаленою азотистою основою в 3'-термінальній ділянці і на 5'-кінці нуклеотидної послідовності, і смисловий ланцюг також включає специфічний ліганд, який ковалентно зв'язаний з 5'-термінальною ділянкою, де специфічний ліганд включає N-ацетилгалактозамін.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 2), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO: 20), де а, с, g та u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіоатний зв'язок. У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:

антисмисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfaGfsc (SEQ ID NO: 11), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') gcuuaaaaGfGfGfacaguuuucu (SEQ ID NO: 28), і де смисловий ланцюг додатково включає інвертовані залишки з видаленою азотистою основою в 3'-термінальній ділянці і на 5'-кінці нуклеотидної послідовності, і смисловий ланцюг також включає специфічний ліганд, який ковалентно зв'язаний з 5'-термінальною ділянкою, де специфічний ліганд включає N-ацетилгалактозамін.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO: 13), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') ggcaaaggGfAfCfaguauuucucu (SEQ ID NO: 30), де а, с, g та u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіоатний зв'язок. У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO: 13), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') ggcaaaggGfAfCfaguauuucucu (SEQ ID NO: 30), і де смисловий ланцюг додатково включає інвертовані залишки з видаленою азотистою основою в 3'-термінальній ділянці і на 5'-кінці нуклеотидної послідовності, і смисловий ланцюг також включає специфічний ліганд, який ковалентно зв'язаний з 5'-термінальною ділянкою, де специфічний ліганд включає N-ацетилгалактозамін.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка не відрізняється або відрізняється на 1 нуклеотид від однієї з наступних нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3);
UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO: 5);
UUCUUGUCCAGCUUUUAGGC (SEQ ID NO: 8);
AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO: 10);
AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO: 12); або
UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO: 14),

де АРОС3 РНКі-агент додатково включає смисловий ланцюг, який щонайменше частково комплементарний антисмислового ланцюгу; і де всі або по суті всі нуклеотиди, як в антисмислового ланцюгу, так і в смислового ланцюгу, являють собою модифіковані нуклеотиди.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка не відрізняється або відрізняється на 1 нуклеотид від однієї з наступних нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3);
UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO: 5);
UUCUUGUCCAGCUUUUAGGC (SEQ ID NO: 8);
AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO: 10);
AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO: 12); або
UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO: 14);

де АРОС3 РНКі-агент додатково включає смисловий ланцюг, який щонайменше частково комплементарний антисмислового ланцюгу; де всі або по суті всі нуклеотиди в антисмислового ланцюгу і смислового ланцюгу являють собою модифіковані нуклеотиди; і де смисловий ланцюг додатково включає інвертовані залишки з видаленою азотистою основою в 3'-термінальній ділянці і на 5'-кінці нуклеотидної послідовності, і смисловий ланцюг також включає специфічний ліганд, який ковалентно зв'язаний з 5'-термінальною ділянкою, де специфічний ліганд включає N-ацетилгалактозамін.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить нуклеотидну послідовність, яка не відрізняється або відрізняється на 1 нуклеотид від однієї з наступних нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3);
UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO: 5);
UUCUUGUCCAGCUUUUAGGC (SEQ ID NO: 8);
AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO: 10);

AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO: 12); або

UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO: 14);

де АРОС3 РНКі-агент додатково включає смисловий ланцюг, який щонайменше частково комплементарний антисмислового ланцюгу; де всі або по суті всі нуклеотиди в антисмислового ланцюгу і смислового ланцюгу являють собою модифіковані нуклеотиди; і де смисловий ланцюг додатково включає інвертовані залишки з видаленою азотистою основою в 3'-термінальній ділянці і на 5'-кінці нуклеотидної послідовності, і смисловий ланцюг також включає специфічний ліганд, який ковалентно зв'язаний з 5'-термінальною ділянкою, де специфічний ліганд включає N-ацетилгалактозамін; і де відповідна послідовність антисмислового ланцюга знаходиться в положеннях 1-21 антисмислового ланцюга.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг, де антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг складається з, по суті складається з або містить нуклеотидні послідовності, які не відрізняються або відрізняються на 1 нуклеотид від однієї з наступних пар нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3) і GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO: 16);
UCACUGAGAAUACUGUCCGU (SEQ ID NO: 5) і ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO: 18);
UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3) і GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 21);
UUCUUGUCCAGCUUUUUAUUGG (SEQ ID NO: 8) і GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO: 23);
UUCUUGUCCAGCUUUUUAUUGG (SEQ ID NO: 8) і GCCAAUAAACUGGACAAGAA (SEQ ID NO: 25);
AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO: 10) і CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:

27);

AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO: 12) і GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:

29); або

UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO: 14) і GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:

31);

де всі або по суті всі нуклеотиди як на антисмислового ланцюгу, так і на смислового ланцюгу являють собою модифіковані нуклеотиди.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг, де антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг складається з, по суті складається з або містить нуклеотидні послідовності, які не відрізняються або відрізняються на 1 нуклеотид від однієї з наступних пар нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3) і GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:16);
UCACUGAGAAUACUGUCCGU (SEQ ID NO: 5) і ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:18);
UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3) і GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:21);
UUCUUGUCCAGCUUUUUAUUGG (SEQ ID NO: 8) і GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:23);
UUCUUGUCCAGCUUUUUAUUGG (SEQ ID NO: 8) і GCCAAUAAACUGGACAAGAA (SEQ ID NO:25);
AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO: 10) і CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID

NO:27);

AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO: 12) і GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:29);

або

UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO: 14) і GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:

31);

де всі або по суті всі нуклеотиди в антисмислового ланцюгу і смислового ланцюгу являють собою модифіковані нуклеотиди; і де смисловий ланцюг додатково включає інвертовані залишки з видаленою азотистою основою в 3'-термінальній ділянці і на 5'-кінці нуклеотидної послідовності, і смисловий ланцюг також включає специфічний ліганд, який ковалентно зв'язаний з 5'-термінальною ділянкою, де специфічний ліганд включає N-ацетилгалактозамін.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність, яка на 0 або 1 нуклеотид відрізняється від однієї з наступних нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 2);

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO: 4);

usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 6);

usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO: 7);

asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO: 9);

asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO: 11); або

usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO: 13);

де а, с, g і u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; s являє собою фосфоротіоатний

зв'язок; і де АРОС3 РНКі-агент додатково включає смисловий ланцюг, який щонайменше частково комплементарний антисмислового ланцюгу; і де всі або по суті всі нуклеотиди на смисловому ланцюгу є модифікованими нуклеотидами.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність, яка не відрізняється або відрізняється на 1 нуклеотид від однієї з наступних нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 2);
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO: 4);
usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 6);
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO: 7);
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO: 9);
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO: 11); або
usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO: 13);

де АРОС3 РНКі-агент додатково включає смисловий ланцюг, який щонайменше частково комплементарний антисмислового ланцюгу; де всі або по суті всі нуклеотиди на смисловому ланцюгу є модифікованими нуклеотидами; де всі або по суті всі нуклеотиди в антисмислового ланцюгу і смисловому ланцюгу являють собою модифіковані нуклеотиди; і де смисловий ланцюг додатково включає інвертовані залишки з видаленою азотистою основою в 3'-термінальній ділянці і на 5'-кінці нуклеотидної послідовності, і смисловий ланцюг також включає специфічний ліганд, який ковалентно зв'язаний з 5'-термінальною ділянкою, де специфічний ліганд включає N-ацетилгалактозамін.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковані нуклеотидні послідовності, які не відрізняються або відрізняються на 1 нуклеотид від однієї з наступних пар нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 2) і
gagggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO: 15);
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO: 4) і
acgggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO: 17);
usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 6) і
gagggacaGfuAfuUfcucaguia (SEQ ID NO: 19);
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 2) і
gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO: 20);
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO: 7) і
gccaaauaaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO: 22);
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO: 7) і
gccaaauaaAfIfCfuggacaagaa (SEQ ID NO: 24);
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO: 9) і
cccuaaaaGfGfGfacaguauucu (SEQ ID NO: 26);
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO: 11) і
gcuuaaaaGfGfGfacaguauucu (SEQ ID NO: 28); або
usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO: 13) і
ggcaaaggGfAfCfaguauucuca (SEQ ID NO: 30);

де а, с, g, і та u означають 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин, інозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf, If і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин, інозин або уридин відповідно; і s являє собою фосфоротіоатний зв'язок.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить одну з наступних пар нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 2) і
gagggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO: 15);
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO: 4) і
acgggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO: 17);
usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 6) і
gagggacaGfuAfuUfcucaguia (SEQ ID NO: 19);
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 2) і
gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO: 20);
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO: 7) і
gccaaauaaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO: 22);
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO: 7) і
gccaaauaaAfIfCfuggacaagaa (SEQ ID NO: 24);
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO: 9) і

cccuaaaaGfGfGfacaguuucu (SEQ ID NO: 26);
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO: 11) і
gcuuaaaaGfGfGfacaguuucu (SEQ ID NO: 28); або
usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO: 13) і
ggcaaaggGfAfcfaguuuucuca (SEQ ID NO: 30);

де а, с, g, і та u означають 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин, інозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf, If і Uf являють 2'-фтораденозин, цитидин, гуанозин, інозин або уридин відповідно; s являє собою фосфоротіоатний зв'язок; і де смисловий ланцюг додатково включає інвертовані залишки з видаленою азотистою основою в 3'-термінальній ділянці і на 5'-кінці нуклеотидної послідовності, і смисловий ланцюг також включає специфічний ліганд, який ковалентно зв'язаний з 5'-термінальною ділянкою, де специфічний ліганд включає N-ацетилгалактозамін.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить одну з наступних пар нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO: 49);
UUCUUGUCCAGCUUUUUAUUG (SEQ ID NO: 53);
AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO: 57);
AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO: 58); або
UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO: 106).

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить одну з наступних пар нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO: 49);
UUCUUGUCCAGCUUUUUAUUG (SEQ ID NO: 53);
AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO: 57);
AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO: 58); або
UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO: 106); і

де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить одну з наступних пар нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO: 49);
UUCUUGUCCAGCUUUUUAUUG (SEQ ID NO: 53);
AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO: 57);
AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO: 58); або
UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO: 106); і

де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами, і де SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58 або SEQ ID NO: 106, відповідно, розташовані в положеннях нуклеотидів 1-19 (в напрямку від 5' до 3') антисмислового ланцюга.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг, кожний з яких включає послідовності нуклеоснов, які не відрізняються або відрізняються на 1 нуклеоснову від пар нуклеотидних послідовностей, вибраних з групи, що складається з (в напрямку від 5' до 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO: 49) і GGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO: 113);
UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO: 49) і GGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 112);
UUCUUGUCCAGCUUUUUAUUG (SEQ ID NO: 53) і CAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO: 117);
UUCUUGUCCAGCUUUUUAUUG (SEQ ID NO: 53) і CAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO: 118);
AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO: 57) і UUAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO: 122);
AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO: 58) і CUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO: 123); або
UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO: 106) і CAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO: 171).

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент, описаний в цьому документі, включає антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг, кожний з яких включає послідовності нуклеоснов, які не відрізняються або відрізняються на 1 нуклеоснову від пар нуклеотидних послідовностей, вибраних з групи, що складається з (в напрямку від 5' до 3'):

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO: 49) і GGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO: 113);
UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO: 49) і GGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 112);
UUCUUGUCCAGCUUUUUAUUG (SEQ ID NO: 53) і CAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO: 117);
UUCUUGUCCAGCUUUUUAUUG (SEQ ID NO: 53) і CAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO: 118);
AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO: 57) і UUAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO: 122);
AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO: 58) і CUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO: 123); або
UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO: 106) і CAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO: 171); і
де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами.

Терміни, що використовуються в цьому документі, "олігонуклеотид" і "полінуклеотид" означають полімер зв'язаних нуклеозидів, кожний з яких може бути незалежно модифікованим або не модифікованим.

Термін, що використовується в цьому документі, "РНКі-агент" (що також називається "РНКі-тригер") означає композицію, яка містить молекулу РНК або РНК-подібну (наприклад, хімічно модифіковану РНК) олігонуклеотиду, яка здатна послаблювати або інгібувати (наприклад, послаблювати або інгібувати у відповідних умовах) трансляцію транскриптів матричної РНК (мРНК) цільової мРНК специфічним до послідовності чином. Як використовується в цьому документі, РНКі-агенти можуть функціонувати за допомогою механізму РНК-інтерференції (тобто індукувати РНК-інтерференцію за допомогою взаємодії з механізмом шляху РНК-інтерференції (РНК-індукований сайленсинг-комплекс або RISC) клітин ссавців) або будь-яким альтернативним механізмом(ами) або шляхом(ами). Хоча вважають, що РНКі-агенти, як цей термін розуміється в цьому документі, функціонують, головним чином, за допомогою механізму РНК-інтерференції, описані РНКі-агенти не зв'язані або обмежені яким-небудь конкретним шляхом або механізмом дії. Описані в цьому документі РНКі-агенти складаються зі смислового ланцюга і антисмислового ланцюга і включають, але ними не обмежуються: короткі (або малі) інтерферуючі РНК (кіРНК), дволанцюжкові РНК (дцРНК), мікроРНК (міРНК), короткі шпилькові РНК (кшРНК) і дайсер-субстрат. Описаний в цьому документі антисмисловий ланцюг РНКі-агентів щонайменше частково комплементарний цільовій мРНК (тобто мРНК АРОС3). РНКі-агенти можуть включати один або більше модифікованих нуклеотидів і/або один або більше нефосфодієфірних зв'язків.

Терміни, що використовуються в цьому документі, "виключати", "послаблювати", "інгібувати", "пригнічувати" або "нокдаун", при посиланні на експресію даного гена, означають, що експресія гена, визначена рівнем РНК, транскрибованої з гена, або рівнем поліпептиду, білка або білкової субодиниці, що транслюється з мРНК в клітині, групі клітин, тканині, органі або у суб'єкта, у якого транскрибується ген, зменшується, коли клітина, група клітин, тканина, орган або суб'єкт обробляються описаними в цьому документі РНКі-агентами, порівняно з другою клітиною, групою клітин, тканиною, органом або суб'єктом, який не піддавали або які не піддавали такій обробці.

Терміни, що використовуються в цьому документі, "послідовність" і "нуклеотидна послідовність" означають послідовність або порядок нуклеоснов або нуклеотидів, описаних послідовністю букв з використанням стандартної номенклатури.

Термін, що використовується в цьому документі, "основа", "нуклеотидна основа" або "нуклеоснова" означає гетероциклічну піримідинову або пуринову основу, яка є компонентом нуклеотиду і включає первинні пуринові основи аденін і гуанін, а також первинні піримідинові основи цитозин, тимін і урацил. Нуклеоснова може бути додатково модифікована, щоб включати, без обмеження, універсальні основи, гідрофобні основи, змішані основи, розширені за розміром основи і фторовані основи. (Див., наприклад, *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008). Синтез такої модифікованої нуклеоснови (включаючи сполуки фосфорамідиту, які включають модифіковані нуклеоснови) відомий в даній галузі техніки.

Термін, що використовується в цьому документі, і якщо не вказано інше, "комплементарний", коли він використовується для опису першої послідовності нуклеоснов або нуклеотидів (наприклад, смислового ланцюга РНКі-агента або цільової мРНК) відносно другої послідовності нуклеоснов або нуклеотидів (наприклад, антисмислового ланцюга РНКі-агента або одноланцюжкового антисмислового олігонуклеотиду), означає здатність олігонуклеотиду або полінуклеотиду, включаючи першу нуклеотидну послідовність, гібридизуватися (утворювати водневі зв'язки пари основ у фізіологічних умовах у ссавців (або аналогічних умовах *in vitro*)) і утворювати дуплекс або подвійну спіральну структуру в певних стандартних умовах з олігонуклеотидом або полінуклеотидом, включаючи другу нуклеотидну послідовність. Комплементарні послідовності включають пари основ Уотсона-Крика або пару основ, відмінних від основ Уотсона-Крика, і включають природні або модифіковані нуклеотиди або нуклеотидні імітатори щонайменше в тій мірі, в якій виконуються вищезгадані вимоги гібридизації. Ідентичність або комплементарність послідовності не залежить від модифікації. Наприклад, а і Af, як визначено в цьому документі, комплементарні U (або T) й ідентичні A для цілей визначення ідентичності або комплементарності.

Термін, що використовується в цьому документі, "в повній мірі комплементарний" або "повністю комплементарний" означає, що в гібридизованій парі молекул нуклеоснови або нуклеотидної послідовності всі (100 %) основи в суміжній послідовності першого олігонуклеотиду будуть гібридизуватися з такою ж кількістю основ у суміжній послідовності другого олігонуклеотиду. Суміжна послідовність може містити всю або частину першої або другої нуклеотидної послідовності.

Термін, що використовується в цьому документі, "частково комплементарний" означає, що в гібридизованій парі молекул нуклеоснов або нуклеотидної послідовності щонайменше 70 %, але не всі, основ у суміжній послідовності першого олігонуклеотиду будуть гібридизуватися з такою ж кількістю основ у суміжній послідовності другого олігонуклеотиду. Суміжна послідовність може включати всю або частину першої або другої нуклеотидної послідовності.

Термін, що використовується в цьому документі, "по суті комплементарний" означає, що в гібридизованій парі молекул нуклеоснов або нуклеотидної послідовності щонайменше 85 %, але не всі, основ у суміжній послідовності першого олігонуклеотиду будуть гібридизуватися з такою ж кількістю основ у суміжній послідовності другого олігонуклеотиду. Суміжна послідовність може включати всю або частину першої або другої нуклеотидної послідовності.

Терміни, що використовуються в цьому документі, "комплементарний", "повністю комплементарний", "частково комплементарний" і "по суті комплементарний" використовуються відносно нуклеоснови або нуклеотидної відповідності між смисловим ланцюгом і антисмисловим ланцюгом РНКі-агента або між антисмисловим ланцюгом РНКі-агента і послідовністю мРНК АРОСЗ.

Термін, що використовується в цьому документі, "по суті ідентичний" або "суттєва ідентичність", застосовно до послідовності нуклеїнової кислоти, означає, що нуклеотидна послідовність (або частина нуклеотидної послідовності) має щонайменше близько 85 % ідентичності послідовності або більше, наприклад щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або щонайменше 99 % ідентичності порівняно з еталонною послідовністю. Процент ідентичності послідовності визначається шляхом порівняння двох оптимально вирівняних послідовностей у вікні порівняння. Процент розраховується шляхом визначення кількості положень, в яких один і той же тип основи нуклеїнової кислоти зустрічається в обох послідовностях, з отриманням кількості співпадаючих положень, ділення кількості співпадаючих положень на загальну кількість положень у вікні порівняння і множення результату на 100 з отриманням відсотка ідентичності послідовності. Описаний в цьому документі винахід охоплює нуклеотидні послідовності, практично ідентичні послідовностям, описаним в цьому документі.

Терміни, що використовуються в цьому документі, "лікувати", "лікування" і тому подібне стосуються способів або заходів, що робляться для полегшення або зменшення кількості, тяжкості і/або частоти одного або більше симптомів захворювання суб'єкта. Термін, що використовується в цьому документі, "лікувати" і "лікування" може включати превентивне лікування, терапію, профілактичне лікування і/або інгібування, або зменшення кількості, тяжкості і/або частоти одного або більше симптомів захворювання у суб'єкта.

Вираз, що використовується в цьому документі, "введення в клітину", при описі РНКі-агента, означає функціональну доставку РНКі-агента в клітину. Фраза "функціональна доставка" означає доставку РНКі-агента у клітину таким чином, щоб РНКі-агент мав очікувану біологічну активність, наприклад сиквенс-специфічне інгібування експресії генів.

Якщо не вказано інше, застосування символу , що використовується в цьому документі, означає, що будь-яка група або групи можуть бути зв'язані в цьому місці, що відповідає обсягу винаходу, описаному в цьому документі.

Термін, що використовується в цьому документі, "ізомери" стосується сполук, які мають ідентичні молекулярні формули, але відрізняються за природою або послідовністю зв'язування їх атомів, або за розташуванням атомів у просторі. Ізомери, які відрізняються за розташуванням своїх атомів у просторі, називаються "стереоізомерами". Стереоізомери, які не є дзеркальними відображеннями один одного, називаються "діастереоізомерами", а стереоізомери, які не є співпадаючими при накладенні дзеркальними зображеннями, називаються "енантіомерами" або іноді оптичними ізомерами. Атом вуглецю, зв'язаний з чотирма неідентичними замісниками, називається "хіральним центром".

Як використовується в цьому документі, якщо особливо не визначено відносно структури, як такої, що має певну конформацію, відносно кожної структури, в якій присутні асиметричні центри і, відповідно, утворюються енантіомери, діастереомери або інші стереоізомерні конфігурації, кожна структура, описана в цьому документі, представляє всі такі можливі ізомери, включаючи їх оптично чисті і рацемічні форми. Наприклад, описані в цьому документі структури охоплюють суміші діастереомерів, а також окремі стереоізомери.

Фраза, що використовується у формулі винаходу, "що складається з" виключає будь-який елемент, стадію або інгредієнти, не вказані у формулі винаходу. При використанні у формулі винаходу фрази "що складається в основному з" обмежує обсяг формули винаходу вказаними матеріалами або стадіями, і тими, які не впливають суттєво на основну(і) і нову(і) властивість(вості) заявленого винаходу.

Фахівець у даній галузі техніки легко зрозуміє і прийме до уваги, що сполуки і композиції, описані в цьому документі, можуть мати певні атоми (наприклад, атоми N, O або S) у протонованому або депротонованому стані, залежно від середовища, в якому сполука або композиція вміщені. Відповідно, як використовується в цьому документі, структури, описані в цьому документі, передбачають, що певні функціональні групи, такі як, наприклад, OH, SH або NH, можуть бути протоновані або депротоновані. Даний винахід охоплює описані сполуки і композиції незалежно від їх стану протонування, зумовленого навколишнім середовищем (наприклад, pH), що буде легко зрозуміти фахівцеві в даній галузі.

Термін, що використовується в цьому документі, "зв'язаний" або "кон'югований", при посиланні на сполуку між двома сполуками або молекулами, означає, що дві сполуки або молекули з'єднані ковалентним зв'язком. Якщо не вказано інше, терміни "зв'язаний" або "кон'югований", що використовуються в цьому документі, можуть стосуватися зв'язку між першою сполукою і другою сполукою або з будь-якими проміжними атомами, або з групами атомів, або без них.

Термін, що використовується в цьому документі, "включаючи" використовується в значенні "включаючи, але не обмежуючись" і взаємозамінно з цією фразою. Термін "або" використовується в цьому документі в значенні "і/або" і взаємозамінно з цим терміном, якщо інше в явній формі не слугує контексту.

Якщо не вказано інше, всі технічні і наукові терміни, що використовуються в цьому документі, мають те ж значення, яке звичайно розуміють фахівці у даній галузі техніки. Хоча способи і матеріали, аналогічні або еквівалентні тим, які описані в цьому документі, можуть використовуватися в практичному застосуванні або випробуванні даного винаходу, придатні способи і матеріали описані нижче. Всі публікації, патентні заявки, патенти й інші посилання, вказані в цьому документі, включені за допомогою посилання повністю. У випадку конфлікту, даний опис, включаючи визначення, буде мати переважну силу. Крім того, матеріали, способи і приклади є тільки ілюстративними і не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

Інші об'єкти, ознаки, аспекти і ефекти за винаходом будуть очевидні з наступного детального опису, прикладених фігур і з формули винаходу.

Короткий опис креслень

Фіг. 1A. Схематичне зображення модифікованих смислового і антисмислового ланцюгів АРОС3 РНКі-агент AD05251 (див. таблиці 4-6), кон'югованих з тридентатним N-ацетил-галактозаміновмісним специфічним лігандом, що має структуру (NAG37)s (див. таблицю 7). На Фіг. 1A представлені SEQ ID NO: 2 і 501.

Наступні скорочення використовуються на фіг. 1A-1I: а, с, g, і та u являють собою 2'-О-метил-модифіковані нуклеотиди (для і нуклеосонова являє собою гіпоксантин (тобто основу для інозинових нуклеотидів)); Af, Cf, Gf, If і Uf є 2'-фтормодифікованими нуклеотидами (для і нуклеосонова являє собою гіпоксантин (тобто основу для інозинових нуклеотидів)); р являє собою фосфодіефірний зв'язок; s являє собою фосфоротіоатний зв'язок; invAb являє собою інвертований абазиновий (дезоксирибозний) залишок (див. таблицю 7); і (NAG37)s являє собою тридентатний N-ацетил-галактозаміновмісний специфічний ліганд, що має структуру, зображену в таблиці 7.

Фіг. 1B. Схематичне зображення модифікованих смислового і антисмислового ланцюгів АРОС3 РНКі-агента AD05876 (див. таблиці 4-6), кон'югованого з тридентатним N-ацетил-галактозаміновмісним специфічним лігандом, що має структуру (NAG37)s (див. таблицю 7). На фіг. 1B представлені SEQ ID NO: 4 і 572.

Фіг. 1C. Схематичне зображення модифікованих смислового і антисмислового ланцюгів АРОС3 РНКі-агента AD05769 (див. таблиці 4-6), кон'югованого з тридентатним N-ацетилгалактозаміновмісним специфічним лігандом, що має структуру (NAG37)s (див. таблицю 7). На фіг. 1C представлені SEQ ID NO: 6 і 557.

Фіг. 1D. Схематичне зображення модифікованих смислового і антисмислового ланцюгів АРОС3 РНКі-агента AD05169 (див. таблиці 4-6), кон'югованого з тридентатним N-ацетилгалактозаміновмісним специфічним лігандом, що має структуру (NAG37)s (див. таблицю 7). На фіг. 1D представлені SEQ ID NO: 2 і 482.

Фіг. 1E. Схематичне зображення модифікованих смислового і антисмислового ланцюгів АРОС3 РНКі-агента AD05220 (див. абзаци 4-6), кон'югованого з тридентатним N-ацетил-галактозаміновмісним специфічним лігандом, що має структуру (NAG37)s (див. таблицю 7). На фіг. 1E представлені SEQ ID NO: 7 і 494.

Фіг. 1F. Схематичне зображення модифікованих смислового і антисмислового ланцюгів АРОС3 РНКі-агента AD05547 (див. таблиці 4-6), кон'югованого з тридентатним N-ацетилгалактозаміновмісним специфічним лігандом, що має структуру (NAG37)s (див. таблицю 7). На фіг. 1F представлені SEQ ID NO: 7 і 545.

Фіг. 1G. Схематичне зображення модифікованих смислового і антисмислового ланцюгів АРОС3 РНКі-агента AD05299 (див. Таблиці 4-6), кон'югованого з тридентатним N-ацетилгалактозаміновмісним специфічним лігандом, що має структуру (NAG37)s (див. таблицю 7). На фіг. 1G представлені SEQ ID NO: 9 і 521.

Фіг. 1H. Схематичне зображення модифікованих смислового і антисмислового ланцюгів АРОС3 РНКі-агента AD05223 (див. таблиці 4-6), кон'югованого з тридентатним N-ацетилгалактозаміновмісним специфічним лігандом, що має структуру (NAG37)s (див. таблицю 7). На фіг. 1H представлені SEQ ID NO: 11 і 497.

Фіг. 1I. Схематичне зображення модифікованих смислового і антисмислового ланцюгів АРОС3 РНКі-агента AD05171 (див. таблиці 4-6), кон'югованого з тридентатним N-ацетилгалактозаміновмісним

специфічним лігандом, що має структуру (NAG37)s (див. таблицю 7). На фіг. 1A представлені SEQ ID NO: 13 і 483.

Фіг. 2A-2D. Представлення хімічної структури АРОС3 РНКі-агента AD05251, що включає тридентатний N-ацетилгалактозаміновмісний специфічний ліганд (що має структуру (NAG37)s), кон'югований в 5'-термінальній ділянці смислового ланцюга, показаного у вигляді вільної кислоти.

Фіг. 3A-3D. Представлення хімічної структури АРОС3 РНКі-агента AD05251, що включає тридентатний N-ацетилгалактозаміновмісний специфічний ліганд (що має структуру (NAG37)s), кон'югований в 5'-термінальній ділянці смислового ланцюга, показаного у вигляді натрієвої солі.

Фіг. 4A-4D. Представлення хімічної структури АРОС3 РНКі-агента AD05876, що включає тридентатний N-ацетилгалактозаміновмісний специфічний ліганд (що має структуру (NAG37)s), кон'югований в 5'-термінальній ділянці смислового ланцюга, показаного у вигляді вільної кислоти.

Фіг. 5A-5D. Представлення хімічної структури АРОС3 РНКі-агента AD05876, що включає тридентатний N-ацетилгалактозаміновмісний специфічний ліганд (що має структуру (NAG37)s), кон'югований в 5'-термінальній ділянці смислового ланцюга, показаного у вигляді натрієвої солі.

Фіг. 6A-6D. Представлення хімічної структури АРОС3 РНКі-агента AD05220, що включає тридентатний N-ацетилгалактозаміновмісний специфічний ліганд (що має структуру (NAG37)s), кон'югований в 5'-термінальній ділянці смислового ланцюга, показаного у вигляді вільної кислоти.

Фіг. 7A-7D. Представлення хімічної структури АРОС3 РНКі-агента AD05220, що включає тридентатний N-ацетилгалактозаміновмісний специфічний ліганд (що має структуру (NAG37)s), кон'югований в 5'-термінальній ділянці смислового ланцюга, показаного у вигляді натрієвої солі.

Детальний опис

РНКі-агенти

У цьому документі описані РНКі-агенти для інгібування експресії гена АРОС3 (які називаються в цьому документі АРОС3 РНКі-агентами або АРОС3 РНКі-тригерами). Кожний АРОС3 РНКі-агент містить смисловий ланцюг і антисмисловий ланцюг. Смисловий ланцюг і антисмисловий ланцюг можуть мати довжину від 16 до 30 нуклеотидів. Смислові і антисмислові нитки можуть мати однакову довжину або різну довжину. У деяких варіантах здійснення кожний зі смислових і антисмислових ланцюгів має, незалежно, довжину від 17 до 27 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення кожний зі смислових і антисмислових ланцюгів має, незалежно, довжину 17-21 нуклеотид. У деяких варіантах здійснення смисловий і антисмисловий ланцюги мають, кожний, довжину 21-26 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення смисловий і антисмисловий ланцюги мають, кожний, довжину 21-24 нуклеотиди. У деяких варіантах здійснення довжина смислового ланцюга становить приблизно 19 нуклеотидів, тоді як довжина антисмислового ланцюга становить приблизно 21 нуклеотид. У деяких варіантах здійснення довжина смислового ланцюга становить приблизно 21 нуклеотид, тоді як довжина антисмислового ланцюга становить приблизно 23 нуклеотиди. У деяких варіантах здійснення довжина смислового ланцюга становить 23 нуклеотиди, а довжина антисмислового ланцюга становить 21 нуклеотид. У деяких варіантах здійснення як смисловий, так і антисмисловий ланцюги мають, кожний, довжину 21 нуклеотид. У деяких варіантах здійснення довжина РНКі-агента смислового і антисмислового ланцюгів, незалежно, становить 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 або 26 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення дволанцюжковий РНКі-агент має довжину дуплексу близько 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24 нуклеотиди.

У деяких варіантах здійснення ділянка повної, суттєвої або часткової комплементарності між смисловим ланцюгом і антисмисловим ланцюгом відповідає 16-26 (наприклад, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 або 26) нуклеотидам у довжину і присутня на 5'-кінці антисмислового ланцюга або поруч з ним (наприклад, ця ділянка може бути відділена від 5'-кінця антисмислового ланцюга на 0, 1, 2, 3 або 4 нуклеотиди, які не є повністю, по суті або частково комплементарними).

Кожний зі смислових ланцюгів і антисмислових ланцюгів містить корову ділянку (що також називається тут "коровою послідовністю" або "послідовністю корової ділянки"), довжина якої становить від 16 до 23 нуклеотидів. Корова ділянка антисмислового ланцюга на 100 % (повністю) комплементарна або щонайменше приблизно на 85 % (по суті) комплементарна нуклеотидній послідовності (що іноді називається, наприклад, цільовою послідовністю), присутній в АРОС3 мРНК-мішені. Послідовність корової ділянки смислового ланцюга на 100 % (повністю) комплементарна або щонайменше приблизно на 85 % (суттєво) комплементарна послідовності корової ділянки в антисмисловому ланцюгу, і, таким чином, послідовність корової ділянки смислового ланцюга звичайно повністю ідентична або щонайменше приблизно на 85 % ідентична нуклеотидній послідовності (цільовій послідовності), присутній в АРОС3 мРНК-мішені. Послідовність корової ділянки смислового ланцюга може мати ту ж довжину, що і відповідна послідовність корової ділянки антисмислового ланцюга, або може мати іншу довжину. У деяких варіантах здійснення послідовність корової ділянки антисмислового ланцюга має довжину 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 або 23 нуклеотиди. У деяких варіантах здійснення послідовність корової ділянки смислових ланцюгів має довжину 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 або 23 нуклеотиди.

Приклади нуклеотидних послідовностей смислових і антисмислових ланцюгів, використаних при синтезі АРОСЗ РНКі-агентів, наведені в таблицях 2, 3, 4 і 5. Приклади дуплексів РНКі-агентів, які включають послідовності смислових ланцюгів і антисмислових ланцюгів, представлених у таблицях 2, 4, і 5, показані в таблиці 6.

Смислові і антисмислові ланцюги РОСЗ РНКі-агента ренатурують з утворенням дуплексу. Смисловий ланцюг і антисмисловий ланцюг АРОСЗ РНКі-агента можуть бути частково, по суті або повністю комплементарні один одному. У комплементарній дуплексній ділянці послідовність корової ділянки смислового ланцюга є щонайменше на 85 % комплементарною або на 100 % комплементарною послідовності корових ділянок антисмислового ланцюга. У деяких варіантах здійснення послідовність корової ділянки смислового ланцюга містить послідовність щонайменше 16, щонайменше 17, щонайменше 18, щонайменше 19, щонайменше 20, щонайменше 21, щонайменше 22 або щонайменше 23 нуклеотиди, тобто, щонайменше на 85 % або 100 % комплементарну відповідній послідовності з 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 або 23 нуклеотидів у послідовності корової ділянки антисмислового ланцюга (тобто послідовності корової ділянки смислового і антисмислового ланцюга АРОСЗ РНК-агента мають ділянки, що містять щонайменше 16, щонайменше 17, щонайменше 18, щонайменше 19, щонайменше 20, щонайменше 21, щонайменше 22 або щонайменше 23 нуклеотиди, тобто щонайменше 85 % парних основ або 100 % парних основ).

У деяких варіантах здійснення антисмисловий ланцюг АРОСЗ РНКі-агента, описаний в цьому документі, відрізняється на 0, 1, 2 або 3 нуклеотиди від будь-якої з послідовностей антисмислового ланцюга, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 4. В деяких варіантах здійснення смисловий ланцюг АРОСЗ РНКі-агента, описаний в цьому документі, відрізняється на 0, 1, 2 або 3 нуклеотиди від будь-якої послідовності смислових ланцюгів, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 5.

Смисловий ланцюг і/або антисмисловий ланцюг може необов'язково і незалежно містити додаткові 1, 2, 3, 4, 5 або 6 нуклеотидів (подовження) на 3'-кінці, 5'-кінці, або на обох 3'-і на 5'-кінцях послідовностей корової ділянки. Додаткові нуклеотиди антисмислового ланцюга, якщо вони присутні, можуть бути або можуть не бути комплементарними відповідній послідовності в мРНК АРОСЗ. Додаткові нуклеотиди смислового ланцюга, якщо вони присутні, можуть бути або не бути ідентичні відповідній послідовності в мРНК АРОСЗ. Додаткові нуклеотиди антисмислового ланцюга, якщо вони присутні, можуть або не можуть бути комплементарними додатковим нуклеотидам відповідного смислового ланцюга, якщо присутні.

Як використовується в цьому документі, подовження містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 нуклеотидів на 5' і/або 3'-кінці послідовності корової ділянки смислового ланцюга і/або послідовності корової ділянки антисмислового ланцюга. Нуклеотиди подовження на смисловому ланцюгу можуть бути або можуть не бути комплементарними нуклеотидам, або нуклеотидам послідовності корової ділянки або нуклеотидам подовження, у відповідному антисмисловому ланцюгу. І навпаки: нуклеотиди подовження в антисмисловому ланцюгу можуть бути або можуть не бути комплементарними нуклеотидам або нуклеотидам корової ділянки, або нуклеотидам подовження, у відповідному смисловому ланцюгу. У деяких варіантах здійснення як смисловий ланцюг, так і антисмисловий ланцюг РНКі-агента містять подовження на 3'-і 5'-кінцях. У деяких варіантах здійснення один або більше нуклеотидів подовження на 3'-кінці однієї пари основ ланцюга з одним або більше нуклеотидами на 5'-кінці подовження іншого ланцюга. У інших варіантах здійснення один або більше нуклеотидів подовження на 3'-кінці одного ланцюга не основані на утворюють пару з одним або більше нуклеотидами подовження на 5'-кінці іншого ланцюга. У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент має антисмисловий ланцюг, що має подовження на 3'-кінці, і смисловий ланцюг, що має подовження на 5'-кінці. У деяких варіантах здійснення нуклеотид(и) подовження є неспареними і утворюють "липкий" кінець. Термін, що використовується тут, "липкий кінець" стосується ділянки одного або більше неспарених нуклеотидів, розташованих у термінальній ділянці або смисловому ланцюгу, або антисмисловому ланцюгу, який не утворює частину гібридизованої або дуплексної частини РНКі-агента, описаного в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення РНКі-агент АРОСЗ містить антисмисловий ланцюг, що має 3'-подовження завдовжки 1, 2, 3, 4, 5 або 6 нуклеотидів. У інших варіантах здійснення РНКі-агент АРОСЗ містить антисмисловий ланцюг, що має 3'-подовження в 1, 2 або 3 нуклеотиди в довжину. У деяких варіантах здійснення один або більше нуклеотидів подовження антисмислового ланцюга включають урацилові або тимідинові нуклеотиди, або нуклеотиди, які комплементарні відповідній послідовності мРНК АРОСЗ.

У деяких варіантах здійснення 3'-кінець антисмислового ланцюга може включати з видаленою азотистою основою залишки (Ab), які також можуть позначатися як "сайт з видаленою азотистою основою" або "нуклеотид з видаленою азотистою основою". Залишок із видаленою азотистою основою (Ab) являє собою нуклеотид або нуклеозид, який позбавлений нуклеооснови в положенні 1' цукрового фрагмента. (Див., наприклад, патент США № 5998203). У деяких варіантах здійснення Ab або AbAb можуть бути додані до 3'-кінця антисмислового ланцюга.

У деяких варіантах здійснення смисловий ланцюг або антисмисловий ланцюг може включати "термінальний кеп", який в контексті даного опису являє собою нуклеотидну сполуку або інший фрагмент, який може бути включений на одному або більше кінцях ланцюга описаного в цьому документі РНКі-агента, і може наділити РНКі-агент, в деяких випадках, певними корисними властивостями, такими як, наприклад, захист від екзонуклеазної деградації. У деяких варіантах здійснення інвертовані залишки з видаленою азотистою основою (invAb) додають як термінальні кепи (див. таблицю 76). (Див., наприклад, F. Czauderna, *Nucleic Acids Res.*, 2003, 31(11), 2705-16). Термінальні кепи звичайно відомі в даній галузі техніки і включають, наприклад, інвертовані залишки з видаленою азотистою основою, а також вуглецеві ланцюги, такі як термінальні C3, C6 або C12 групи. У деяких варіантах здійснення термінальний кеп присутній або в 5' термінальній ділянці, 3'-термінальній ділянці, або в 5' і 3'-термінальних ділянках смислового ланцюга.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить смисловий ланцюг, що має 3'-подовження з 1, 2, 3, 4 або 5 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення один або більше нуклеотидів подовження смислового ланцюга включають аденозині, урацильні або тимідинові нуклеотиди, АТ-динуклеотид або нуклеотиди, які відповідають нуклеотидам в послідовності мРНК АРОС3. У деяких варіантах здійснення подовження 3'-смислового ланцюга включає або містить одну з наступних, але ними не обмежуючись, послідовностей: T, UT, TT, UU, UUT, TTT або TTTT (кожна з перерахованих від 5' до 3'-кінця).

У деяких варіантах здійснення 3'-кінець смислового ланцюга може включати додаткові залишки з видаленою азотистою основою або інвертовані термінальні кепи з видаленою азотистою основою. У деяких варіантах здійснення UUAб, UAb або Ab додаються до 3'-кінця смислового ланцюга.

У деяких варіантах здійснення один або більше інвертованих залишків з видаленими азотистими основами (invAb) додають до 3'-кінця смислового ланцюга. У деяких варіантах здійснення один або більше інвертованих залишків з видаленими азотистими основами або інвертованих сайтів з видаленими азотистими основами вставляються між специфічним лігандом і нуклеоосновною послідовністю смислового ланцюга РНКі-агента. У деяких варіантах здійснення включення одного або більше інвертованих залишків з видаленими азотистими основами або інвертованих сайтів з видаленими азотистими основами в термінальну ділянку або термінальні ділянки, або поблизу термінальної ділянки або термінальних ділянок, дозволяє підвищити смислому ланцюгу РНКі-агента активність або інші бажані властивості РНКі-агента.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить смисловий ланцюг, що має 5'-подовження з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення один або більше нуклеотидів подовження смислового ланцюга містять урацилові або аденозині нуклеотиди, або нуклеотиди, які відповідають нуклеотидам в послідовності мРНК АРОС3. У деяких варіантах здійснення 5'-подовження смислового ланцюга являє собою одну з наступних, але ними не обмежуючись, послідовностей: CA, AUAGGC, AUAGG, AUAG, AUA, A, AA, AC, GCA, GGCA, GGC, UAUCA, UAUC, UCA, UAU, U, UU (кожна з перерахованих від 5' до 3'). Смисловий ланцюг може мати 3'-подовження і/або 5'-подовження.

У деяких варіантах здійснення 5'-кінець смислового ланцюга може включати один або більше додаткових залишків з видаленими азотистими основами (наприклад, (Ab) або (AbAb)). У деяких варіантах здійснення один або більше інвертованих залишків з видаленими азотистими основами (invAb) додаються до 5'-кінця смислового ланцюга. У деяких варіантах здійснення один або більше інвертованих залишків з видаленими азотистими основами можуть бути вставлені між специфічним лігандом і нуклеоосновною послідовністю смислового ланцюга РНКі-агента. У деяких варіантах здійснення включення одного або більше інвертованих залишків з видаленими азотистими основами в термінальну ділянку або термінальні ділянки, або поблизу термінальної ділянки або термінальних ділянок смислового ланцюга РНКі-агента може забезпечити підвищення активності або інших бажаних властивостей РНКі-агента. У деяких варіантах здійснення залишок з видаленою азотистою основою (дезоксирибоза) може бути замінений на рибітоловий залишок (рибоза з видаленою азотистою основою).

У деяких варіантах здійснення 3'-кінець послідовності корової ділянки антисмислового ланцюга або 3'-кінець послідовності антисмислового ланцюга може включати інвертований залишок з видаленою азотистою основою (invAb (див. таблицю 7)).

Приклади послідовностей, що використовуються при утворенні АРОС3 РНКі-агентів, представлені в таблицях 2, 3, 4 і 5. В деяких варіантах здійснення антисмисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента включає послідовність, будь-яку з представлених в таблицях 2, 3 або 4. В деяких варіантах здійснення антисмисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента містить або складається з будь-якої з модифікованих послідовностей, представлених в таблиці 4. В деяких варіантах здійснення антисмисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента включає послідовність нуклеотидів (від 5'-кінця до 3'-кінця) 1-17, 2-15, 2-17, 1-18, 2-18, 119, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21, 2-21, 1-22, 2-22, 1-23, 2-23, 1-24 або 2-24 будь-які з послідовностей, представлених в таблицях 2 або 4. В деяких варіантах здійснення смисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента включає послідовність, будь-яку з представлених в таблицях 2 або 5. В деяких варіантах

здійснення смисловий ланцюг РНКі-агент АРОСЗ включає послідовність нуклеотидів (від 5' кінця до 3'-кінця) 1-18, 1-19, 1-20, 121, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-26, 2-19, 2-20, 2-21, 2-22, 2-23, 2-24, 3-20, 3-21, 3-22, 3-23, 3-24, 4-21, 4-22, 4-23, 4-24, 5-22, 5-23 або 5-24 будь-якої з послідовностей, представлених в таблицях 2 або 5. В деяких варіантах здійснення смисловий ланцюг АРОСЗ РНКі-агента складається з або містить модифіковану послідовність, будь-яку з модифікованих послідовностей, представлених в таблиці 5.

У деяких варіантах здійснення смислові і антисмислові ланцюга описаних в цьому документі РНКі-агентів містять однакову кількість нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення смислові і антисмислові ланцюги РНКі-агентів, описаних в цьому документі, містять різну кількість нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення 5' кінець смислового ланцюга і 3'-кінець антисмислового ланцюга РНКі-агента утворює тупий кінець. У деяких варіантах здійснення 3'-кінець смислового ланцюга і 5' кінець антисмислового ланцюга РНКі-агента утворює тупий кінець. У деяких варіантах здійснення обидва кінці РНКі-агента утворюють тупі кінці. У деяких варіантах здійснення жоден з кінців РНКі-агента не є тупим. Термін, що використовується в цьому документі, "тупий кінець" стосується кінця дволанцюжкового РНКі-агента, в якому кінцеві нуклеотиди двох ренатурованих ланцюгів є комплементарними (утворюють комплементарну пару основ).

У деяких варіантах здійснення 5' кінець смислового ланцюга і 3'-кінець антисмислового ланцюга РНКі-агента утворюють кінець, що січеться. У деяких варіантах здійснення 3'-кінець смислового ланцюга і 5' кінець антисмислового ланцюга РНКі-агента утворюють кінець, що січеться. У деяких варіантах здійснення обидва кінці РНКі-агента утворюють кінець, що січеться. У деяких варіантах здійснення жоден з кінців РНКі-агента не є кінцем, що січеться. Термін, що використовується в цьому документі, "кінець, що січеться" стосується кінця дволанцюжкового РНКі-агента, в якому кінцеві нуклеотиди двох ренатурованих ланцюгів утворюють пару (тобто не утворюють липкий кінець), але не є комплементарними (тобто утворюють некомплементарну пару). У деяких варіантах здійснення один або більше неспарених нуклеотидів на кінці одного ланцюга дволанцюжкового РНКі-агента утворюють липкий кінець. Неспарені нуклеотиди можуть знаходитися на смисловому ланцюгу або на антисмисловому ланцюгу, утворюючи послідовність корової ділянки смислового ланцюга. У деяких варіантах здійснення РНКі-агент містить: тупий кінець і кінець, що січеться, тупий кінець і 5' липкий кінець, тупий кінець і 3' липкий кінець, кінець, що січеться, і 5' липкий кінець, кінець, що січеться, і 3' липкий кінець, два 5' липкі кінці, два 3' липкі кінці, 5' липких кінців і 3' липкі кінці, два кінці, що січуться, або два тупі кінці. Звичайно, коли вони присутні, липкі кінці розташовуються в 3'-термінальних ділянках смислового ланцюга, антисмислового ланцюга або одночасно смислового ланцюга і антисмислового ланцюга.

Модифіковані нуклеотиди, при використанні в різних полінуклеотидних або олігонуклеотидних конструкціях, можуть зберігати активність сполуки в клітинах, разом з тим одночасно підвищуючи стабільність цих сполук у сироватці, а також можуть мінімізувати можливість активації інтерференової активності у людей при введенні полінуклеотидної або олігонуклеотидної конструкції.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент отримують або надають у вигляді солі, змішаної солі або вільної кислоти. У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент отримують у вигляді натрієвої солі. Такі форми, які добре відомі в даній галузі техніки, знаходяться в межах обсягу винаходів, описаних в цьому документі.

Модифіковані нуклеотиди

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент містить один або більше модифікованих нуклеотидів. Термін, що використовується в цьому документі, "модифікований нуклеотид" являє собою нуклеотид, відмінний від рибонуклеотиду (2'-гідроксильний нуклеотид). У деяких варіантах здійснення щонайменше 50 % (наприклад щонайменше 60 %, щонайменше 70 %, щонайменше 80 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 %, щонайменше 99 % або 100 %) нуклеотидів є модифікованими нуклеотидами. Як використовують в цьому документі, модифіковані нуклеотиди можуть включати, але ними не обмежуватися, дезоксирибонуклеотиди, нуклеотидні міметики, нуклеотиди з видаленою азотистою основою (позначені тут як Ab), 2'-модифіковані нуклеотиди, 3'-3'-зв'язані (інвертовані) нуклеотиди (представлені тут як invdN, invN, invn), нуклеотиди, що містять модифіковану нуклеоснову, містчкові нуклеотиди, пептидні нуклеїнові кислоти (PNA), 2', 3'-секо нуклеотидні імітатори (аналоги розблокованої нуклеоснови, представлені тут як NUNA або NUNA), заблоковані нуклеотиди (представлені тут як NLNA або NLNA), 3'-О-метокси(2'-міжнуклеозидно-зв'язані)нуклеотиди (представлені тут як 3'-OMen), 2'-F-арабіно-нуклеотиди (представлені тут як NfANA або NfANA), 5'-Me, 2'-фторнуклеотид (представлений тут як 5Me-Nf), морфолінонуклеотиди, вінілфосфонат дезоксирибонуклеотиди (представлені тут як vpdN), вінілфосфонатовмісні нуклеотиди і циклопропілфосфонатовмісні нуклеотиди (сPrpN). 2'-Модифіковані нуклеотиди (тобто нуклеотид з групою, відмінною від гідроксильної групи в положенні 2' п'ятичленного цукрового кільця) включають, але ними не обмежуються, 2'-метилнуклеотиди (позначені тут малою буквою 'n' в нуклеотидній послідовності), 2'-дезоксид-2'-фторнуклеотиди (які також називаються тут 2'-фторнуклеотидом і представлені тут як Nf), 2'-дезоксинуклеотиди (представлені тут як dN), 2'-

метоксіетил(2'-О-2-метоксилетил)нуклеотиди (що також позначаються тут як 2'-МОЕ і представлені тут як NM), 2'-аміонуклеотиди і 2'-алкілнуклеотиди. Не обов'язково, щоб всі положення в даній сполуці були однаково модифікованими. І навпаки: більше ніж одна модифікація може бути включена в один АРОСЗ РНКі-агент або навіть в його один нуклеотид. Смыслові ланцюги і антисмыслові ланцюги АРОСЗ РНКі-агента можуть бути синтезовані і/або модифіковані способами, відомими в даній галузі. Модифікація на одному нуклеотиді не залежить від модифікації на іншому нуклеотиді.

Модифіковані нуклеососнови включають синтетичні і природні нуклеососнови, такі як 5-заміщені піримідини, 6-азапіримідини і N-2, N-6 і O-6 заміщені пурины (наприклад, 2-амінопропіладенін, 5-пропінілурацил або 5-пропінілцитозин), 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гідроксиметилцитозин, інозин, ксантин, гіпоксантин, 2-аміноаденін, 6-алкіл (наприклад, 6-метил, 6-етил, 6-ізопропіл або 6-n-бутил) похідні аденіну і гуаніну, 2-алкіл (наприклад, 2-метил, 2-етил, 2-ізопропіл або 2-n-бутил) і інші алкільні похідні аденіну і гуаніну, 2-тіоурацил, 2-тіотимін, 2-тіоцитозин, 5-галоурацил, цитозин, 5-пропінілурацил, 5-пропінілцитозин, 6-азоурацил, 6-азоцитозин, 6-азотимін, 5-урацил (псевдоурацил), 4-тіоурацил, 8-галоген, 8-аміно, 8-сульфгідрил 8-тіоалкіл, 8-гідроксил і інші 8-заміщені аденіни і гуаніни, 5-галоген (наприклад, 5-бром), 5-трифторметил і інші 5-заміщені урацили і цитозини, 7-метилгуанін і 7-метилу денін, 8-азагуанін і 8-азааденін, 7деазагуанін, 7деазааденін, 3-деазагуанін і 3-деазааденін.

У деяких варіантах здійснення всі або по суті всі нуклеотиди РНКі-агента є модифікованими нуклеотидами. Термін, що використовується в цьому документі, "РНКі-агент", в якому по суті всі присутні нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами, являє собою РНКі-агент, що має чотири або менше (тобто 0, 1, 2, 3 або 4) нуклеотиди, як в смысловому ланцюгу, так і в антисмысловому ланцюгу, які є рибонуклеотидами (тобто немодифікованими). Термін, що використовується в цьому документі, "смысловий ланцюг", в якому по суті всі присутні нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами, являє собою смысловий ланцюг, що має два або менше (тобто 0, 1 або 2) нуклеотиди в смысловому ланцюгу, що є немодифікованими рибонуклеотидами. Термін, що використовується в цьому документі, "антисмысловий смысловий ланцюг", в якому по суті всі присутні нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами, являє собою антисмысловий ланцюг, що має два або менше (тобто 0, 1 або 2) нуклеотиди в антисмысловому ланцюгу, що є немодифікованими рибонуклеотидами. У деяких варіантах здійснення один або більше нуклеотидів РНКі-агента являють собою немодифікований рибонуклеотид.

Модифіковані міжнуклеозидні зв'язки

У деяких варіантах здійснення один або більше нуклеотидів АРОСЗ РНКі-агента зв'язані нестандартними зв'язками або кістяками (тобто модифікованими міжнуклеозидними зв'язками або модифікованими кістяками). Модифіковані міжнуклеозидні зв'язки або кістяки включають, але ними не обмежуються, фосфоротіоатні групи (позначені тут малими буквами), хіральні фосфоротіоати, тіофосфати, фосфородитіоати, фосфотриєфіри, аміноалкілфосфотриєфіри, алкілфосфонати (наприклад, метилфосфонати або 3'-алкіленфосфонати), хіральні фосфонати, фосфіати, фосфорамідати (наприклад, 3'-амінофосфорамідати, аміноалкілфосфорамідати або тіонофосфорамідати), тіоноалкілфосфонати, тіоноалкілфосфотриєфіри, морфоліно-зв'язки, боранофосфати, що мають нормальні 3'-5' зв'язки, 2'-5' зв'язані аналоги боранофосфатів, або боранофосфати, що мають інвертовану полярність, в якій суміжні пари нуклеозидних ланок зв'язані 3'-5' з 5'-3' або 2'-5' з 5'-2'. У деяких варіантах здійснення модифікований міжнуклеозидний зв'язок або кістяк позбавлені атома фосфору. Модифіковані міжнуклеозидні зв'язки, в яких відсутній атом фосфору, включають, але ними не обмежуються, коротколанцюжкові алкільні або циклоалкільні міжцукрові зв'язки, змішані гетероатомні і алкільні або циклоалкільні міжцукрові зв'язки або один або більше коротколанцюжкових гетероатомних або гетероциклічних міжцукрових зв'язків. У деяких варіантах здійснення модифіковані міжнуклеозидні кістяки включають, але ними не обмежуються, силосанові кістяки, сульфідні кістяки, сульфоксидні кістяки, сульфонові кістяки, формацетиллові і тіоформацетиллові кістяки, метиленформацетиллові і тіоформацетиллові кістяки, алкеновмісні кістяки, сульфаматні кістяки, метиленімінові і метиленгідразинові кістяки, сульфонатні і сульфонамідні кістяки, амідні кістяки і інші кістяки, що мають комплексні компоненти N, O, S і CH₂.

У деяких варіантах здійснення смысловий ланцюг АРОСЗ РНКі-агента може містити 1, 2, 3, 4, 5 або 6 фосфоротіоатних зв'язків, антисмысловий ланцюг АРОСЗ РНКі-агента може містити 1, 2, 3, 4, 5 або 6 фосфоротіоатних зв'язків, або обидва, як смысловий ланцюг, так і антисмысловий ланцюг, незалежно, можуть містити 1, 2, 3, 4, 5 або 6 фосфоротіоатних зв'язків. У деяких варіантах здійснення смысловий ланцюг АРОСЗ РНКі-агента може містити 1, 2, 3 або 4 фосфоротіоатних зв'язків, антисмысловий ланцюг АРОСЗ РНКі-агента може містити 1, 2, 3 або 4 фосфоротіоатних зв'язків, або обидва, як смысловий ланцюг, так і антисмысловий ланцюг, незалежно, можуть містити 1, 2, 3 або 4 фосфоротіоатні зв'язки.

У деяких варіантах здійснення смысловий ланцюг АРОСЗ РНКі-агента містить щонайменше два фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки. У деяких варіантах здійснення щонайменше два фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки знаходяться між нуклеотидами в положеннях 1-3 від 3'-кінця

смыслового ланцюга. У деяких варіантах здійснення один фосфоротіоатна міжнуклеозидний зв'язок знаходиться на 5'-кінці смыслового ланцюга, а інший фосфоротіоатний зв'язок знаходиться на 3'-кінці смыслового ланцюга. У деяких варіантах здійснення два фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки розташовані на 5'-кінці смыслового ланцюга, а інший фосфоротіоатний зв'язок знаходиться на 3'-кінці смыслового ланцюга. У деяких варіантах здійснення доза смыслового ланцюга не включає які-небудь фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки між нуклеотидами, але містить один, два або три фосфоротіоатні зв'язки між кінцевими нуклеотидами на 5' і 3'-кінцях і необов'язково присутніми термінальними кепами інвертованого залишку з видаленою азотистою основою. У деяких варіантах здійснення специфічний ліганд зв'язаний зі смысловим ланцюгом за допомогою фосфоротіоатного зв'язку.

У деяких варіантах здійснення антисмысловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента містить чотири фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки. У деяких варіантах здійснення чотири фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки знаходяться між нуклеотидами в положеннях 1-3 від 5'-кінця антисмыслового ланцюга і між нуклеотидами в положеннях 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25 або 24-26 від 5'-кінця. У деяких варіантах здійснення три фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки розташовані між положеннями 1-4 від 5'-кінця антисмыслового ланцюга, і четвертий фосфоротіоатний міжнуклеозидний зв'язок розташований між положеннями 20-21 від 5'-кінця антисмыслового ланцюга. У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить щонайменше три або чотири фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки в антисмысловому ланцюгу.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить один або більше модифікованих нуклеотидів і один або більше модифікованих міжнуклеозидних зв'язків. У деяких варіантах здійснення 2'-модифікований нуклеозид об'єднаний з модифікованим міжнуклеозидним зв'язком.

АРОС3 РНКі-агенти

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі АРОС3 РНКі-агенти націлені на ген АРОС3 в положеннях гена АРОС3 або поруч з ними, як показано в таблиці 1. В деяких варіантах здійснення антисмысловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента, описаний в цьому документі, включає послідовність корової ділянки, яка повністю, по суті або щонайменше частково комплементарна 19-вимірній цільовій послідовності АРОС3, наведеній в таблиці 1.

Таблиця 1

19-вимірні цільові послідовності мРНК АРОС3 (отримано з транскрипту аполіпоротеїну С3 людини (АРОС3), GenBank NM_000040. (SEQ ID NO: 1)

SEQ ID No.	19-вимірні цільові послідовності АРОС3 (5' → 3')	Відповідні положення в SEQ ID NO: 1
32	GGGACAGUAUUCUCAGUGC	438-456
33	CAAUAAAGCUGGACAAGAA	506-524
34	UUAAAAGGGACAGUAUUCU	432-450
35	CGGGUACUCCUUGUUGUUG	56-74
36	GGUACUCCUUGUUGUUGCC	58-76
37	GCUGGGUGACCGAUGGCUU	228-246
38	GACCGAUGGCUUCAGUUC	235-253
39	GCUUCAGUUCCUGAAAGA	243-261
40	UCAGUUCCUGAAAGACUA	246-264
41	GACUACUGGAGCACCGUUA	260-278
42	ACUACUGGAGCACCGUUA	261-279
43	GCACCGUUAAGGACAAGUU	270-288
44	ACCGUUAAGGACAAGUUCU	272-290
45	CCGUUAAGGACAAGUUCUC	273-291
46	CCUCAAUACCCCAAGUCCA	349-367
47	AAAAGGGACAGUAUUCUCA	434-452
48	AGGGACAGUAUUCUCAGUG	437-455

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент включає антисмысловий ланцюг, в якому положення 19 антисмыслового ланцюга (в напрямку від 5' до 3') здатне утворювати пару основ з положенням 1 в 19-вимірній послідовності-мішені, наведеній в таблиці 1. В деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент включає антисмысловий ланцюг, в якому положення 1 в антисмысловому ланцюгу (в напрямку від 5' до 3') здатне утворювати пару основ з положенням 19 в 19-вимірній послідовності-мішені, наведеній в таблиці 1.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент включає антисмисловий ланцюг, в якому положення 2 в антисмисловому ланцюгу (в напрямку від 5' до 3') здатне утворювати пару основ з положенням 18 у 19-вимірній послідовності-мішені, наведений в таблиці 1. В деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент включає антисмисловий ланцюг, в якому положення 2-18 в антисмисловому ланцюгу (в напрямку від 5' до 3') здатні утворювати пари основ з кожною з відповідних комплементарних основ, розташованих в положеннях 18-2 у 19-вимірній послідовності-мішені, наведений в таблиці 1.

Для описаних в даному документі РНКі-агентів, нуклеотид у положенні 1 антисмислового ланцюга (в напрямку від 5'-кінця до 3'-кінця) може бути повністю комплементарний гену АРОС3 або може не бути комплементарним гену АРОС3. У деяких варіантах здійснення нуклеотид в положенні 1 антисмислового ланцюга (в напрямку від 5'-кінця до 3'-кінця) являє собою U, A або dT. У деяких варіантах здійснення нуклеотид в положенні 1 антисмислового ланцюга (в напрямку від 5'-кінця до 3'-кінця) утворює пару основ A:U або U:A зі смисловим ланцюгом.

У деяких варіантах здійснення антисмисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента містить послідовність нуклеотидів (в напрямку від 5'-кінця до 3'-кінця) 2-18 або 2-19 будь-яких з послідовностей антисмислового ланцюга, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 4. В деяких варіантах здійснення смисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента містить послідовність нуклеотидів (в напрямку від 5'-кінця до 3'-кінця) 1-17, 1-18 або 2-18 будь-яких з послідовностей смислового ланцюга, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 5.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент складається з (i) антисмислового ланцюга, що включає послідовність нуклеотидів (в напрямку від 5'-кінця до 3'-кінця) 2-18 або 2-19 будь-яких з послідовностей антисмислового ланцюга, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 4, і (ii) смислового ланцюга, що містить послідовність нуклеотидів (в напрямку від 5'-кінця до 3'-кінця) 1-17 або 1-18 будь-яких з послідовностей смислового ланцюга, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 5.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агенти включають корові 19-вимірні нуклеотидні послідовності, показані в наступній таблиці 2.

Таблиця 2

Послідовність основ корової ділянки антисмислового ланцюга і смислового ланцюга АРОС3 РНКі-агента (N=будь-яка нуклеосонова)

EQ ID No.	Послідовність основ в антисмисловому (некодуєчому) ланцюгу (від 5' до 3') (Показана як немодифікована нуклеотидна послідовність)	SEQ ID No.	Послідовність основ у смисловому (кодуєчому) ланцюгу (від 5' до 3') (Показана як немодифікована нуклеотидна послідовність)	Відповідні положення в SEQ ID NO: 1
49	UCACUGAGAAUA CUGUCCC	114	GGGACAGUAUU CUCAGUGA	438-456
49	UCACUGAGAAUA CUGUCCC	115	GGGACAGUAUU CUCAGUIA	438-456
50	GCACUGAGAAUA CUGUCCC	116	GGGACAGUAUU CUCAGUGC	438-456
51	NCACUGAGAAUA CUGUCCC	117	GGGACAGUAUU CUCAGUGN	438-456
52	NCACUGAGAAUA CUGUCCN	118	NGGACAGUAUU CUCAGUGN	438-456
53	UUCUUGUCCAG CUUUUAUUG	119	CAAUAAAGCUG GACAAGAA	506-524
53	UUCUUGUCCAG CUUUUAUUG	120	CAAUAAAICUG GACAAGAA	506-524
54	NUCUUGUCCAG CUUUUAUUG	121	CAAUAAAGCUG GACAAGAN	506-524
55	NUCUUGUCCAG CUUUUAUUN	122	NAAUAAAGCUG GACAAGAN	506-524
56	UGAAUACUGUC CCUUUUUAA	123	UUAAAAGGGAC AGUAUUCA	432-450
57	AGAAUACUGUC	124	UUAAAAGGGAC	432-450

	CCUUUUAA		AGUAUUCU	
58	AGAAUACUGU CCCUUUUAG	125	CUAAAAGGGA CAGUAUUCU	432-450
59	NGAAUACUGU CCCUUUUAA	126	UUAAAAGGGA CAGUAUUCN	432-450
60	NGAAUACUGU CCCUUUUAG	127	CUAAAAGGGA CAGUAUUCN	432-450
61	NGAAUACUGU CCCUUUUAN	128	NUAAAAGGGA CAGUAUUCN	432-450
62	UAACAACAAG GAGUACCCG	129	CGGGUACUCC UUGUUGUUA	56-74
63	CAACAACAAG GAGUACCCG	130	CGGGUACUCC UUGUUGUUG	56-74
64	NAACAACAAG GAGUACCCG	131	CGGGUACUCC UUGUUGUUN	56-74
65	NAACAACAAG GAGUACCCN	132	NGGGUACUCC UUGUUGUUN	56-74
66	UGCAACAACA AGGAGUACC	133	GGUACUCCUU GUUGUUGCA	58-76
67	GGCAACAACA AGGAGUACC	134	GGUACUCCUU GUUGUUGCC	58-76
68	NGCAACAACA AGGAGUACC	135	GGUACUCCUU GUUGUUGCN	58-76
69	NGCAACAACA AGGAGUACN	136	NGUACUCCUU GUUGUUGCN	58-76
70	UAGCCAUCGG UCACCCAGC	137	GCUGGGUGAC CGAUGGCUA	228-246
71	AAGCCAUCGG UCACCCAGC	138	GCUGGGUGAC CGAUGGCUU	228-246
72	NAGCCAUCGG UCACCCAGC	139	GCUGGGUGACC GAUGGCUN	228-246
73	NAGCCAUCGG UCACCCAGN	140	NCUGGGUGACC GAUGGCUN	228-246
74	UGAACUGAAG CCAUCGGUC	141	GACCGAUGGCU UCAGUUCA	235-253
75	GGAACUGAAG CCAUCGGUC	142	GACCGAUGGCU UCAGUUCC	235-253
76	NGAACUGAAG CCAUCGGUC	143	GACCGAUGGCU UCAGUUCN	235-253
77	NGAACUGAAG CCAUCGGUN	144	NACCGAUGGCU UCAGUUCN	235-253
78	UCUUUCAGG GAACUGAAGC	145	GCUUCAGUUCC CUGAAAGA	243-261
79	NCUUUCAGG GAACUGAAGC	146	GCUUCAGUUCC CUGAAAGN	243-261
80	NCUUUCAGG GAACUGAAGN	147	NCUUCAGUUCC CUGAAAGN	243-261
81	UAGUCUUUCA GGGAACUGA	148	UCAGUUCCUG AAAGACUA	246-264
82	NAGUCUUUCA GGGAACUGA	149	UCAGUUCCUG AAAGACUN	246-264
83	NAGUCUUUCA GGGAACUGN	150	NCAGUUCCUG AAAGACUN	246-264
84	UAACGGUGCU CCAGUAGUC	151	GACUACUGGAG CACCGUUA	260-278
85	NAACGGUGCU CCAGUAGUC	152	GACUACUGGAG CACCGUUN	260-278
86	NAACGGUGCU CCAGUAGUN	153	NACUACUGGAG CACCGUUN	260-278
87	UUAACGGUGCU	154	ACUACUGGAGC	261-279

	CCAGUAGU		ACCGUUA	
88	NUAACGGUG CUCCAGUAGU	155	ACUACUGGAG CACCGUUAN	261-279
89	NUAACGGUG CUCCAGUAGN	156	NCUACUGGAG CACCGUUAN	261-279
90	UACUUGUCCU UAACGGUGC	157	GCACCGUUAAG GACAAGUA	270-288
91	AACUUGUCCU UAACGGUGC	158	GCACCGUUAAG GACAAGUU	270-288
92	NACUUGUCCU UAACGGUGC	159	GCACCGUUAAG GACAAGUN	270-288
93	NACUUGUCCU UAACGGUGN	160	NCACCGUUAAG GACAAGUN	270-288
94	UGAACUUGUC CUUAACGGU	161	ACCGUUAAGGA CAAGUUCA	272-290
95	AGAACUUGUC CUUAACGGU	162	ACCGUUAAGGA CAAGUUCU	272-290
96	NGAACUUGUC CUUAACGGU	163	ACCGUUAAGGA CAAGUUCN	272-290
97	NGAACUUGUC CUUAACGGN	164	NCCGUUAAGGA CAAGUUCN	272-290
98	UAGAACUUGUC CUUAACGG	165	CCGUUAAGGAC AAGUUCUA	273-291
99	GAGAACUUGUC CUUAACGG	166	CCGUUAAGGAC AAGUUCUC	273-291
100	NAGAACUUGUC CUUAACGG	167	CCGUUAAGGAC AAGUUCUN	273-291
101	NAGAACUUGUC CUUAACGN	168	NCGUUAAGGAC AAGUUCUN	273-291
102	UGGACUUGGG GUUUUGAGG	169	CCUCAAUACCC CAAGUCCA	349-367
103	NGGACUUGGG GUUUUGAGG	170	CCUCAAUACCC CAAGUCCN	349-367
104	NGGACUUGGG GUUUUGAGN	171	NCUCAAUACCC CAAGUCCN	349-367
105	UGAGAAUACUG UCCCUUUU	172	AAAAGGGACAG UAUUCUCA	434-452
106	UGAGAAUACUG UCCCUUUG	173	CAAAGGGACAG UAUUCUCA	434-452
107	NGAGAAUACUG UCCCUUUU	174	AAAAGGGACAG UAUUCUCN	434-452
108	NGAGAAUACUG UCCCUUUG	175	CAAAGGGACAG UAUUCUCN	434-452
109	NGAGAAUACUG UCCCUUUN	176	NAAAGGGACAG UAUUCUCN	434-452
110	UACUGAGAAUA CUGUCCCU	177	AGGGACAGUAU UCUCAGUA	437-455
111	CACUGAGAAUA CUGUCCCU	178	AGGGACAGUAU UCUCAGUG	437-455
112	NACUGAGAAUA CUGUCCCU	179	AGGGACAGUAU UCUCAGUN	437-455
113	NACUGAGAAUA CUGUCCCN	180	NGGGACAGUAU UCUCAGUN	437-455

Смислові і антисмислові ланцюги АПОС3 РНКі-агента, які містять або складаються з нуклеотидних послідовностей, представлених в таблиці 2, можуть бути модифікованими нуклеотидами або немодифікованими нуклеотидами. У деяких варіантах здійснення АПОС3 РНКі-агенти, що мають послідовності смислового і антисмислового ланцюгів, які включають або складаються з нуклеотидних послідовностей, представлених в таблиці 2, являють собою всі або по суті всі модифіковані нуклеотиди.

У деяких варіантах здійснення антисмисловий ланцюг АРОСЗ РНКі-агента, описаний в цьому документі, відрізняється на 0, 1, 2 або 3 нуклеотиди від будь-якої з послідовностей антисмислового ланцюга, представлених в таблиці 2. В деяких варіантах здійснення смисловий ланцюг АРОСЗ РНКі-агента, описаний в цьому документі, відрізняється на 0, 1, 2 або 3 нуклеотиди від будь-якої з послідовностей смислового ланцюга, представлених в таблиці 2.

Як використовується в цьому документі, кожний N, вказаний в послідовності, описаний в таблиці 2, може бути незалежно вибраний з будь-якої і всіх нуклеооснов (включаючи нуклеооснови, які виявлені як в модифікованих, так і в немодифікованих нуклеотидах). У деяких варіантах здійснення N-нуклеотид, вказаний в послідовності, представлений в таблиці 2, має нуклеооснову, яка комплементарна N-нуклеотиду у відповідному положенні на іншому ланцюгу. У деяких варіантах здійснення N-нуклеотид, вказаний в послідовності, представлений в таблиці 2, має нуклеооснову, яка не комплементарна N-нуклеотиду у відповідному положенні на іншому ланцюгу. У деяких варіантах здійснення N-нуклеотид, вказаний в послідовності, представлений в таблиці 2, має нуклеооснову, яка є такою ж, як N-нуклеотид у відповідному положенні на іншому ланцюгу. У деяких варіантах здійснення N-нуклеотид, вказаний в послідовності, представлений в таблиці 2, має нуклеооснову, яка відрізняється від N-нуклеотиду у відповідному положенні на іншому ланцюгу.

Деякі модифіковані антисмислові ланцюги АРОСЗ РНКі-агента, а також їх відповідні немодифіковані послідовності нуклеооснов, представлені в таблицях 3 і 4. Деякі модифіковані смислові ланцюги АРОСЗ РНКі-агента, а також їх відповідні немодифіковані нуклеооснови представлені в таблицях 3 і 5. При утворенні АРОСЗ РНКі-агентів кожний з нуклеотидів в кожній з відповідних послідовностей основ, перерахованих в таблицях 3, 4 і 5, а також в наведеній вище таблиці 2, може бути модифікованим нуклеотидом.

Описані в цьому документі АРОСЗ РНКі-агенти утворюються шляхом ренатурації антисмислового ланцюга зі смисловим ланцюгом. Смисловий ланцюг, що містить послідовність, вказану в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 5, може бути гібридизований з будь-яким антисмисловим ланцюгом, що містить послідовність, вказану в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 4, за умови, що дві послідовності мають ділянку щонайменше на 85 % комплементарну безперервній послідовності з 16, 17, 18, 19, 20 або 21 нуклеотиду.

У деяких варіантах здійснення антисмисловий ланцюг АРОСЗ РНКі-агента містить нуклеотидну послідовність, будь-яку з послідовностей, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 4.

У деяких варіантах здійснення АРОСЗ РНКі-агент включає або складається з дуплексу, що має послідовності нуклеооснов смислового ланцюга і антисмислового ланцюга, будь-яку з послідовностей, представлених в таблиці 2, таблиці 3, таблиці 4 або таблиці 5.

Приклади антисмислових ланцюгів, що містять модифіковані нуклеотиди, представлені в таблиці 4. Приклади смислових ланцюгів, що містять модифіковані нуклеотиди, представлені в таблиці 5. Додаткові приклади антисмислових ланцюгів і смислових ланцюгів, що містять модифіковані нуклеотиди, представлені в таблиці 3.

Наступні позначення, що використовуються в таблицях 3, 4 і 5, використовуються для позначення модифікованих нуклеотидів, напрямних груп і зв'язувальних груп:

A=аденозин-3'-фосфат;

C=цитидин-3'-фосфат;

G=гуанозин-3'-фосфат;

U=уридин-3'-фосфат

I=інозин-3'-фосфат

n=будь-який 2'-ОМе модифікований нуклеотид

a=2'-О-метиладенозин-3'-фосфат

as=2'-О-метиладенозин-3'-фосфоротіоат

c=2'-О-метилцитидин-3'-фосфат

cs=2'-О-метилцитидин-3'-фосфоротіоат

g=2'-О-метилгуанозин-3'-фосфат

gs=2'-О-метилгуанозин-3'-фосфоротіоат

t=2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфат

ts=2'-О-метил-5-метилуридин-3'-фосфоротіоат

u=2'-О-метилуридин-3'-фосфат

us=2'-О-метилуридин-3'-фосфоротіоат

i=2'-О-метилінозин-3'-фосфат

is=2'-О-метилінозин-3'-фосфоротіоат

Nf=будь-який 2'-фтор-модифікований нуклеотид

Af=2'-фтораденозин-3'-фосфат

Afs=2'-фтораденозин-3'-фосфотіоат

Cf=2'-фторцитидин-3'-фосфат

Cfs=2'-фторцитидин-3'-фосфоротіоат

Gf=2'-фторгуанозин-3'-фосфат
 Gfs=2'-фторгуанозин-3'-фосфоротіоат
 If=2'-фторінозин-3'-фосфат
 Ifs=2'-фторінозин-3'-фосфоротіоат
 Tf=2'-фтор-5'-метилуридин-3'-фосфат
 Tfs=2'-фтор-5'-метилуридин-3'-фосфоротіоат
 Uf=2'-фторуридин-3'-фосфат
 Ufs=2'-фторуридин-3'-фосфоротіоат
 dN=будь-який 2'-дезоксирибонуклеотид
 dA=2'-дезоксiаденозин-3'-фосфат
 dAs=2'-дезоксiаденозин-3'-фосфоротіоат
 dC=2'-дезоксiцитидин-3'-фосфат
 dCs=2'-дезоксiцитидин-3'-фосфоротіоат
 dG=2'-дезоксигуанозин-3'-фосфат
 dGs=2'-дезоксигуанозин-3'-фосфоротіоат
 dT=2'-дезокситимідин-3'-фосфат
 dTs=2'-дезокситимідин-3'-фосфоротіоат
 dU=2'-дезоксіуридин-3'-фосфат
 dUs=2'-дезоксіуридин-3'-фосфоротіоат
 N_{UNA}=2',3'-секо-нуклеотидні імітатори (аналоги розблокованої нуклеооснови)-3'-фосфат
 N_{UNAS}=2',3'-секо-нуклеотидні імітатори (аналоги розблокованогої нуклеооснови)-3'-фосфоротіоат
 A_{UNA}=2',3'-секоаденозин-3'-фосфат
 A_{UNAS}=2',3'-секоаденозин-3'-фосфоротіоат
 C_{UNA}=2',3'-секоцитидин-3'-фосфат
 C_{UNAS}=2',3'-секоцитидин-3'-фосфоротіоат
 G_{UNA}=2',3'-секогуанозин-3'-фосфат
 G_{UNAS}=2',3'-секогуанозин-3'-фосфоротіоат
 U_{UNA}=2',3'-секоуридин-3'-фосфат
 U_{UNAS}=2',3'-секоуридин-3'-фосфоротіоат
 a_{2N}=див. таблицю 7
 a_{2Ns}=див. таблицю 7
 ru_{2N}=див. таблицю 7
 ru_{2Ns}=див. таблицю 7
 N_{LNA}=заблокований нуклеотид
 Nf_{ANA}=2'-F-арабіно-нуклеотид
 NM=2'-O-метоксіетиловий нуклеотид
 AM=2'-O-метоксіетиладенозин-3'-фосфат
 AMs=2'-O-метоксіетиладенозин-3'-фосфоротіоат
 GM=2'-O-метоксіетилгуанозин-3'-фосфат
 GMs=2'-O-метоксіетилгуанозин-3'-фосфоротіоат
 TM=2'-O-метоксіетилтимідин-3'-фосфат
 TMs=2'-O-метоксіетилтимідин-3'-фосфоротіоат
 mCM=див. таблицю 7
 mCMs=див. таблицю 7
 R=рибітол
 (invdN) = будь-який інвертований дезоксирибонуклеотид (3'-3' зв'язаний нуклеотид)
 (invAb) = інвертований (3'-3' зв'язаний) дезоксирибонуклеотид з видаленою азотистою основою,
 див. таблицю 7
 (invAb)s=інвертований (3'-3' зв'язаний) дезоксирибонуклеотид-5'-фосфоротіоат з видаленою
 азотистою основою, див. таблицю 7
 (invn) = будь-який інвертований 2'-OMe нуклеотид (3'-3' зв'язаний нуклеотид)
 s=фосфоротіоатний зв'язок
 sr=див. таблицю 7
 D2u=див. таблицю 7
 pD2u=див. таблицю 7
 vpdN=дезоксирибонуклеотидвінілфосфонат
 (5Me-Nf) = 5'-Me, 2'-фторнуклеотид
 cPrp=циклопропілфосфонат, див. таблицю 7
 epTcPr=див. таблицю 7
 epTM=див. таблицю 7
 Фахівець у даній галузі техніки легко зрозуміє, якщо в послідовності не вказано інше (наприклад,
 фосфоротіоатний зв'язок "s"), що у випадку, якщо присутні в олігонуклеотиді, нуклеотидні мономери

взаємно зв'язані 5'-3'-фосфодієфірними зв'язками. Як зрозуміло фахівцям у даній галузі техніки, включення фосфоротіоатного зв'язку, як показано в описаних в цьому документі модифікованих нуклеотидних послідовностях, замінює фосфодієфірний зв'язок, звичайно присутній в олігонуклеотидах (див., наприклад, фіг. 1A-1I, на яких показані всі міжнуклеозидні зв'язки). Крім того, фахівець у даній галузі техніки легко зрозуміє, що кінцевий нуклеотид на 3'-кінці даної олігонуклеотидної послідовності звичайно має гідроксильну групу (-OH) у відповідному 3' положенні даного мономера замість фосфатної групи *ex vivo*. Крім того, фахівець у даній галузі техніки легко зрозуміє і прийме до уваги, що, хоча фосфоротіоатні хімічні структури, зображені в цьому документі, звичайно показують аніон на атомі сірки, об'єкти, представлені в цьому документі, охоплюють всі фосфоротіоатні таутомери і/або діастереомери (наприклад, у випадку, коли атом сірки має подвійний зв'язок і аніон знаходиться на атомі кисню). Якщо в цьому документі явно не вказано інше, таке розуміння фахівця в даній галузі техніки використовується при описі АРОС3 РНКі-агентів і композицій АРОС3 РНКі-агентів, описаних в цьому документі.

Деякі приклади напрямних груп і зв'язувальних груп, використаних з описаними в цьому документі АРОС3 РНКі-агентами, представлені нижче в таблиці 7. Більш конкретно, напрямні групи і зв'язувальні групи включають наступні групи, відносно яких їх хімічні структури наведені нижче в таблиці 7: (PAZ), (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), (NAG39)s. Кожний смисловий ланцюг і/або антисмисловий ланцюг може мати будь-які напрямні групи або зв'язувальні групи, перераховані в цьому документі, а також інші націлювальні або зв'язувальні групи, кон'юговані з 5' і/або 3'-кінцем послідовності.

Таблиця 3

Дуплекси між модифікованим антисмисловим і модифікованим смисловим ланцюгами АРОС3 РНКі-агента

Номер ID No. дуплексу:	SEQ ID NO.	Антисмислова послідовність (в напрямку від 5'-кінця до 3'-кінця)	SEQ ID NO.	Смислова послідовність (в напрямку від 5'-кінця до 3'-кінця)
56_1	181	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	246	cgGfgUfaCfUfCfcUfuGfuUfgUfuauu
56_2	182	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	247	cggguaCfUfCfcuuguuguuuuu
56_3	183	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfggg	248	ccggguaCfUfCfcuuguuguua
56_4	184	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfggg	249	cccgguuaCfUfCfcuuguuguua
56_5	185	uAfaCfaAfaaggAfgUfaCfcCfggg	250	cccgguuaCfUfCfcuuguuguua
58_1	186	uGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcuu	251	ggUfaCfuCfUfuGfuUfgUfuGfcauu
58_2	187	uGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcuu	252	gguaCuCfCfUfuguuguugcauu
58_3	188	uGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfccu	253	ggguacuCfCfUfuguuguugca
58_4	189	uGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfccg	254	cgguacuCfCfUfuguuguugca
58_5	190	uGfcAfaCfaaaggAfgUfaCfccg	255	cgguacuCfCfUfuguuguugca
228_1	191	uAfgCfcAfuCfGfGfuCfaCfcCfaGfcuu	256	gcUfgGfgUfGfAfcCfGfAfuGfgCfuauu
228_2	192	uAfgCfcAfuCfGfGfuCfaCfcCfaGfcuu	257	gcugggUfGfAfcggauggcuauu
228_3	193	uAfgCfcAfuCfGfGfuCfaCfcCfaGfccu	258	ggcugggUfGfAfcggauggcuau
228_4	194	uAfgCfcAfuCfGfGfuCfaCfcCfaGfcc	259	gggcugggUfGfAfcggauggcuau
228_5	195	uAfgCfcAfuCfGfGfuCfaCfcCfaGfcc	260	gggcugggUfGfAfcggauggcuau
235_1	196	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcuu	261	gaCfcGfaUfGfGfcUfuCfaGfuUfcauu
235_2	197	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcuu	262	gaccgaUfGfGfcuucaguucauu
235_3	198	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcuu	263	ugaccgaUfGfGfcuucaguuca
235_4	199	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcac	264	gugaccgaUfGfGfcuucaguuca
235_5	200	uGfaAfcUfgaaggCfaUfcGfgUfcac	265	gugaccgaUfGfGfcuucaguuca
243_1	201	uCfuUfuCfaGfGfGfaAfcUfgAfaGfcuu	266	gcUfuCfaGfUfCfcUfgAfaAfgauu
243_2	202	uCfuUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfcuu	267	gcuucaGfUfUfccugaaagauu
243_3	203	uCfuUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfccu	268	ggcuucaGfUfUfccugaaaga
243_4	204	uCfuUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfcca	269	uggcuucaGfUfUfccugaaaga
243_5	205	uCfuUfuCfagggaAfcUfgAfaGfcca	270	uggcuucaGfUfUfccugaaaga
260_1	206	uAfaCfGfGfuGfCfUfcCfaGfuAfgUfcuu	271	gaCfuAfcUfGfGfaGfcAfcCfGfuauu
260_2	207	uAfaCfGfGfuGfCfUfcCfaGfuAfgUfcuu	272	gacuacUfGfGfagaccguuuuu
260_3	208	uAfaCfGfGfuGfCfUfcCfaGfuAfgUfcuu	273	agacuacUfGfGfagaccguua

260 4	209	uAfaCfGfGfuGfcUfcCfaGfuAfgUfcuu	274	aagacuacUfGfGfagcaccguua
260 5	210	uAfaCfGfGfugcucCfaGfuAfgUfcuu	275	aagacuacUfGfGfagcaccguua
261 1	211	uUfaAfcGfgUfGfCfuCfcAfgUfaGfuuu	276	acUfaCfuGfGfAfgCfaCfcGfuUfaauu
261 2	212	uUfaAfcGfgUfgCfuCfcAfgUfaGfuuu	277	acuacuGfGfAfgcaccguuaauu
261 3	213	uUfaAfcGfgUfgCfuCfcAfgUfaGfucu	278	gacuacuGfGfAfgcaccguuaa
261 4	214	uUfaAfcGfgUfgCfuCfcAfgUfaGfucu	279	agacuacuGfGfAfgcaccguuaa
261 5	215	uUfaAfcGfgugcuCfcAfgUfaGfucu	280	agacuacuGfGfAfgcaccguuaa
270 1	216	uAfcUfuGfuCfCfUfuAfaCfGfGfuGfcuu	281	gcAfcCfGfUfUfaGfgAfcAfaGfuauu
270 2	217	uAfcUfuGfuCfCfUfuAfaCfGfGfuGfcuu	282	gcaccgUfUfAfggacaaguauu
270 3	218	uAfcUfuGfuCfCfUfuAfaCfGfGfuGfcuu	283	agcaccgUfUfAfggacaagua
270 4	219	uAfcUfuGfuCfCfUfuAfaCfGfGfucuc	284	gagcaccgUfUfAfggacaagua
270 5	220	uAfcUfuGfuccuuAfaCfGfGfuGfcuc	285	gagcaccgUfUfAfggacaagua
272 1	221	uGfaAfcUfuGfUfCfcUfuAfaCfGfGfuuu	286	acCfGfUfuAfaGfgAfcAfaGfuUfcauu
272 2	222	uGfaAfcUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuuu	287	accguuAfAfGfgacaaguucuu
272 3	223	uGfaAfcUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfugu	288	caccguuAfAfGfgacaaguuca
272 4	224	uGfaAfcUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfugc	289	gcaccguuAfAfGfgacaaguuca
272 5	225	uGfaAfcUfuguccUfuAfaCfGfGfugc	290	gcaccguuAfAfGfgacaaguuca
273 1	226	uAfgAfaCfuUfGfUfcCfuUfaAfcGfguu	291	ccGfuUfaAfGfGfaCfaAfgUfuCfuauu
273 2	227	uAfgAfaCfuUfGfUfcCfuUfaAfcGfguu	292	ccguuaAfGfGfacaaguucuu
273 3	228	uAfgAfaCfuUfGfUfcCfuUfaAfcGfguu	293	accguuaAfGfGfacaaguucua
273 4	229	uAfgAfaCfuUfGfUfcCfuUfaAfcGfgug	294	caccguuaAfGfGfacaaguucua
273 5	230	uAfgAfaCfuugucCfuUfaAfcGfgug	295	caccguuaAfGfGfacaaguucua
349 1	231	uGfgAfcUfuGfGfGfgUfaUfuGfaGfguu	296	ccUfcAfaUfAfCfcCfcAfaGfuCfcauu
349 2	232	uGfgAfcUfuGfgGfgUfaUfuGfaGfguu	297	ccucaaUfAfCfccaaguuccauu
349 3	233	uGfgAfcUfuGfgGfgUfaUfuGfaGfguu	298	accucaaUfAfCfccaaguucca
349 4	234	uGfgAfcUfuGfgGfgUfaUfuGfaGfguc	299	gaccucaaUfAfCfccaaguucca
349 5	235	uGfgAfcUfuggggUfaUfuGfaGfguc	300	gaccucaaUfAfCfccaaguucca
434 1	236	uGfaGfaAfuAfCfUfgUfcCfcUfuUfuuu	301	aaAfaGfgGfAfCfaGfuAfuUfcUfcauu
434 2	237	uGfaGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuuu	302	aaaaggGfAfCfaguauucuu
434 3	238	uGfaGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuau	303	uaaaaggGfAfCfaguauucua
434 4	239	uGfaGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuua	304	uaaaaggGfAfCfaguauucua
434 5	240	uGfaGfaAfuacugUfcCfcUfuUfuua	305	uaaaaggGfAfCfaguauucua
437 1	241	uAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfuuu	306	agGfgAfcAfgUfaUfuCfuCfaGfuauu
437 2	242	uAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfuuu	307	agggacAfGfUfauucucaguauu
437 3	243	uAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfuuu	308	aagggacAfGfUfauucucagua
437 4	244	uAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfuuu	309	aaagggacAfGfUfauucucagua
437 5	245	uAfcUfgAfgaauaCfuGfuCfcCfuuu	310	aaagggacAfGfUfauucucagua

Таблиця 4

Послідовності антисмислових ланцюгів АРОСЗ РНКi-агента

ID смислового ланцюга:	Модифікований антисмисловий ланцюг (від 5' до 3')	SEQ ID NO.	Відповідна послідовність основ (від 5' до 3') (Показана як немодифікована нуклеотидна послідовність)	SEQ ID NO.
AM06203-AS	usAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuGfcusu	311	UACUUGUCCUUAACG GUGCUU	603
AM06204-AS	usAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuGfcusc	312	UACUUGUCCUUAACG GUGCUC	604
AM06205-AS	asAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuGfcusu	313	AACUUGUCCUUAACG GUGCUU	655
AM06210-AS	usGfsgsAfcUfuGfgGfgUfaUfuGfaGfgusu	314	UGGACUUGGGGUUAU UGAGGUU	610
AM06211-AS	usGfsgsAfcUfuGfgGfgUfaUfuGfaGfgusc	315	UGGACUUGGGGUUAU UGAGGUC	611
AM06214-AS	usCfsusUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfcusu	316	UCUUUCAGGGAACU GAAGCUU	597
AM06215-AS	usCfsusUfuCfaGfgGfa	317	UCUUUCAGGGAACU	598

	AfcUfgAfaGfccsu		GAAGCCU	
AM06218-AS	usGfsasAfcUfgAfaGfc CfaUfcGfgUfcusu	318	UGAACUGAAGCCAU CGGUCUU	594
AM06219-AS	usGfsasAfcUfgAfaGfc CfaUfcGfgUfcasc	319	UGAACUGAAGCCAU CGGUCAC	596
AM06262-AS	usGfsasGfaAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfugsg	320	UGAGAAUACUGUCC CUUUUGG	656
AM06263-AS	usGfsasGfaAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfugcsg	321	UGAGAAUACUGUCC CUUUUGCG	657
AM06266-AS	usAfsasCfgGfuGfcUfc CfaGfuAfgUfcusu	322	UAACGGUGCUCCAG UAGUCUU	500
AM06267-AS	usAfsasCfgGfuGfcUfc CfaGfuAfgUfcgsu	323	UAACGGUGCUCCAG UAGUCGU	658
AM06272-AS	usAfscsUfgAfgAfaUfa CfuGfuCfcCfuusu	324	UACUGAGAAUACUG UCCCCUU	615
AM06273-AS	usAfscsUfgAfgAfaUfa CfuGfuCfcCfugsu	325	UACUGAGAAUACUG UCCCUGU	659
AM06276-AS	usUfsasAfcGfgUfgCfu CfcAfgUfaGfucsu	326	UUAACGGUGCUCCA GUAGUCU	602
AM06277-AS	usUfsasAfcGfgUfgCfu CfcAfgUfaGfgcsu	327	UUAACGGUGCUCCA GUAGGCU	660
AM06309-AS	usAfsgsCfcAfuCfgGfu CfaCfcCfaGfcusu	328	UAGCCAUCGGUCAC CCAGCUU	591
AM06310-AS	asAfsgsCfcAfuCfgGfu CfaCfcCfaGfcusu	329	AAGCCAUCGGUCAC CCAGCUU	661
AM06314-AS	usAfsgsAfaCfuUfgUfc CfuUfaAfcGfgusu	330	UAGAACUUGUCCUU AACGGUU	608
AM06315-AS	usAfsgsAfaCfuUfgUfc CfuUfaAfcGfgusg	331	UAGAACUUGUCCUU AACGGUG	609
AM06318-AS	usGfsasAfcUfuGfuCfc UfuAfaCfgGfuusu	332	UGAACUUGUCCUU AACGGUUU	65
AM06319-AS	asGfsasAfcUfuGfuCfc UfuAfaCfgGfuusu	333	AGAACUUGUCCUU AACGGUUU	662
AM06320-AS	usGfsasAfcUfuGfuCfc UfuAfaCfgGfugsc	334	UGAACUUGUCCUU AACGGUGC	607
AM06324-AS	usGfscsAfaCfaAfcAfa GfgAfgUfaCfcusu	335	UGCAACAACAAGG AGUACCUU	588
AM06325-AS	usGfscsAfaCfaAfcAfa GfgAfgUfaCfccsg	336	UGCAACAACAAGG AGUACCCG	590
AM06328-AS	usAfsasCfaAfcAfaGfg AfgUfaCfcCfugusu	337	UAACAACAAGGAG UACCCGUU	585
AM06330-AS	usGfscsAfcUfgAfgAfa UfaCfuGfuCfccusu	338	UGCACUGAGAAUA CUGUCCCUU	663
AM06331-AS	asGfscsAfcUfgAfgAfa UfaCfuGfuCfccusu	339	AGCACUGAGAAUA CUGUCCCUU	664
AM06469-AS	cPrpusAfscsUfuGfu CfcUfuAfaCfgGfuGfcusu	340	UACUUGUCCUUA CGGUGCUU	603
AM06471-AS	asAfscsUfuGfuCfc UfuAfaCfgGfuGfcusc	341	AACUUGUCCUUA CGGUGCUC	666
AM06472-AS	usAfscsUfuGfuCfc UfuAfaCfgGfugsc	342	UACUUGUCCUUA CGGUGC	667
AM06475-AS	usAfscsUfuGfuCfc UfuAfaCfgGfuGfcucsc	343	UACUUGUCCUUA CGGUGCUC	668
AM06476-AS	usAfscsUfuGfuCfc UfuAfaCfgGfuGfcucusu	344	UACUUGUCCUUA CGGUGCUCU	669
AM06477-AS	usAfscsUfuGfuCfc UfuAfaCfgGfuGfuccsa	345	UACUUGUCCUUA CGGUGCUC	670
AM06478-AS	asAfscsUfuGfuCfc UfuAfaCfgGfugsc	346	AACUUGUCCUUA CGGUGC	671
AM06481-AS	asAfscsUfuGfuCfc	347	AACUUGUCCUUA	672

	UfuAfaCfgGfuGfcucsc		CGGUGCUCC	
AM06507-AS	usGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfuusu	348	UGAGAAUACUGU CCCUUUUUU	612
AM06509-AS	usGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfugsu	349	UGAGAAUACUGU CCCUUUUUGU	673
AM06511-AS	usGfsaGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfugsg	350	UGAGAAUACUGU CCCUUUUUGG	656
AM06513-AS	asGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfugsg	351	AGAGAAUACUGU CCCUUUUUGG	674
AM06514-AS	usGfscsAfaCfaAfc AfaGfgAfgUfaCfsc	352	UGCAACAACAAG GAGUACC	675
AM06517-AS	usGfscsAfaCfaacaa GfgAfgUfaCfccsu	353	UGCAACAACAAG GAGUACCCU	589
AM06518-AS	usGfscsAfaCfaacaa GfgAfgUfaCfcusu	354	UGCAACAACAAG GAGUACCUU	588
AM06519-AS	usGfscsaacaAfaAfa GfgAfguaccusu	355	UGCAACAACAAG GAGUACCUU	588
AM06521-AS	usGfcAfaCfaAfcAfa GfgAfgUfaCfcusu	356	UGCAACAACAAG GAGUACCUU	588
AM06523-AS	asGfscsAfaCfaAfc AfaGfgAfgUfaCfcusu	357	AGCAACAACAAG GAGUACCUU	676
AM06712-AS	usCfsusGfaAfgccau CfgGfuCfaCfcCfsa	358	UCUGAAGCCAUC GGUCACCCA	677
AM06714-AS	asCfsusGfaAfgccau CfgGfuCfaCfcCfsa	359	ACUGAAGCCAUCG GUCACCCA	678
AM06716-AS	usGfsgsAfaCfugaag CfcAfuCfgGfuCfsa	360	UGGAACUGAAGC CAUCGGUCA	679
AM06718-AS	usGfsgsAfaCfugaag CfcAfuCfgGfuCfsc	361	UGGAACUGAAGC CAUCGGUCC	680
AM06720-AS	usUfscsUfuUfcaggg AfaCfuGfaAfgCfsc	362	UUCUUUCAGGGA ACUGAAGCC	681
AM06722-AS	usUfsusAfaCfggugc UfcCfaGfuAfgUfsc	363	UUUAACGGUGCU CCAGUAGUC	682
AM06724-AS	usCfscsUfuAfacggg GfcUfcCfaGfuAfsq	364	UCCUUAACGGUG CUCCAGUAG	683
AM06726-AS	usUfscsCfuUfaacgg UfgCfuCfcAfgUfsa	365	UUCCUUAACGGUG CUCCAGUA	684
AM06728-AS	usUfscsCfuUfaacgg UfgCfuCfcAfgUfsc	366	UUCCUUAACGGUG CUCCAGUC	685
AM06730-AS	usAfscsUfuGfuCfc UfuAfaCfgGfuGfcUfsc	367	UACUUGUCCUUA CGGUGCUC	604
AM06732-AS	asAfscsUfuGfuCfc UfuAfaCfgGfuGfcsUfsc	368	AACUUGUCCUUA CGGUGCUC	666
AM06734-AS	usUfsgsAfgGfucuca GfgCfaGfcCfaCfsu	369	UUGAGGUCUCAGG CAGCCACU	686
AM06736-AS	usUfsasUfuGfaGfg UfcUfcAfgGfcAfgCfsc	370	UUAUUGAGGUCU CAGGCAGCC	687
AM06738-AS	usGfsusAfuUfgAfg GfuCfuCfaGfgCfaGfsc	371	UGUAUUGAGGUCU CAGGCAGC	688
AM06740-AS	usCfsasCfuGfaGfa AfuAfcUfgUfcCfcUfsu	372	UCACUGAGAAUACU GUCCCUU	689
AM06741-AS	usCfsasCfuGfagaau AfcUfgUfcCfcUfsu	373	UCACUGAGAAUAC UGUCCCUU	689
AM06743-AS	usCfsasCfuGfagaau AfcUfgUfcCfcGfsu	4	UCACUGAGAAUA CUGUCCCGU	5
AM06745-AS	usCfsusUfuUfaAfg CfaAfcCfuAfcAfgGfsg	374	UCUUUUUAAGCAAC CUACAGGG	690
AM06780-AS	usGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfucsc	375	UGAGAAUACUGUC CCUUUUCC	691
AM06783-AS	usCfsasCfuGfagaau	2	UCACUGAGAAUACU	3

	AfcUfgUfcCfcUfsc		GUCCCUC	
AM06784-AS	usUfsasUfuGfagguc UfcAfgGfcAfgCfsc	376	UUAUUGAGGUCU CAGGCAGCC	687
AM06786-AS	usGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfgcsc	13	UGAGAAUACUGUC CCUUUGCC	14
AM06862-AS	usGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfuCfsc	377	UGAGAAUACUGUC CCUUUUCC	691
AM06865-AS	usGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfucsu	378	UGAGAAUACUGUC CCUUUUUCU	692
AM06868-AS	usUfscsUfuGfuCfc AfgCfuUfuAfuUfgGfsg	379	UUCUUGUCCAGCU UUAUUGGG	693
AM06870-AS	usUfscsUfuGfuCfc AfgCfuUfuAfuUfgGfsc	7	UUCUUGUCCAGCU UUAUUGGC	8
AM06872-AS	usAfsgsUfcUfuUfc AfgGfgAfaCfuGfaAfsg	380	UAGUCUUUCAGGG AACUGAAG	694
AM06874-AS	usAfsgsUfcUfuUfc AfgGfgAfaCfuGfaAfsc	381	UAGUCUUUCAGGG AACUGAAC	695
AM06876-AS	asGfsasAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfuAfaGfsc	11	AGAAUACUGUCCC UUUUAAGC	12
AM06908-AS	usCfsasCfuGfagaau AfcUfgUfcCfcusu	382	UCACUGAGAAUAC UGUCCCUU	689
AM06928-AS	usCfsasCfuGfagaau AfcUfgUfcCfcusu	383	UCACUGAGAAUAC UGUCCGUU	696
AM06951-AS	usAfsgsUfcUfuUfc AfgGfgAfaCfuGfaCfsg	384	UAGUCUUUCAGGG AACUGACG	697
AM06953-AS	usAfsgsUfcUfuUfc AfgGfgAfaCfuGfaGfsg	385	UAGUCUUUCAGGG AACUGAGG	698
AM06956-AS	usAfsgsUfcUfuUfc AfgGfgAfaCfuGfaCfsc	386	UAGUCUUUCAGGG AACUGACC	699
AM06958-AS	usAfsgsUfcUfuUfc AfgGfgAfaCfuGfaGfsc	387	UAGUCUUUCAGGG AACUGAGC	700
AM06961-AS	asGfsasAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfuAfgGfsc	388	AGAAUACUGUCCC UUUUAGGC	701
AM06963-AS	asGfsasAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfuAfaGfsg	389	AGAAUACUGUCCC UUUUAAGG	702
AM06988-AS	asGfsasAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfuAfgGfsg	9	AGAAUACUGUCCC UUUUAGGG	10
AM07179-AS	usGfscsAfaCfA _{UNA} acaaGfgAfgUfaCfccsu	390	UGCAACAACAAGG AGUACCCU	589
AM07182-AS	usAfsgsUfcUfU _{UNA} UfcAfgGfgAfaCfuGfaAfsg	391	UAGUCUUUCAGGG AACUGAAG	694
AM07185-AS	asGfsasAfuAfcU _{UNA} UfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc	392	AGAAUACUGUCCC UUUUAAGC	12
AM07188-AS	usGfsasGfaAfU _{UNA} AfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc	393	UGAGAAUACUGUC CCUUUGCC	14
AM07190-AS	usCfsasCfuGfA _{UNA} gaauAfcUfgUfcCfcUfsc	394	UCACUGAGAAUACU GUCCCUC	3
AM07193-AS	usUfscsUfuGfU _{UNA} CfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc	395	UUCUUGUCCAGCU UUAUUGGC	8
AM07518-AS	asGfsasAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfuAfgGfsu	396	AGAAUACUGUCCCU UUUAGGU	707
AM07520-AS	asGfsasAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfuAfcGfsc	397	AGAAUACUGUCCCU UUUACGC	708
AM07522-AS	asGfsasAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfuAfgAfsc	398	AGAAUACUGUCCCU UUUAGAC	709
AM07524-AS	usCfsascugagaau AfcUfgUfcCfcUfsc	6	UCACUGAGAAUACU GUCCCUC	3
AM07600-AS	asGfsasauacuguc CfcUfuUfuAfgGfsc	399	AGAAUACUGUCCCU UUUAGGC	701
AM07645-AS	usUfscsuuguccag	400	UUCUUGUCCAGCU	8

	CfuUfuAfuUfgGfsc		UUUUUGGC	
AM07750-AS	usCfsasCfuGfagaau AfcUfgUfcCfcUfsg	401	UCACUGAGAAUA CUGUCCCUG	710
AM07753-AS	usCfsasCfuGfagaau AfcUfgUfcCfcCfsu	402	UCACUGAGAAUA CUGUCCCCU	711
AM07755-AS	usCfsA _{UNAS} CfuGfagaau AfcUfgUfcCfcUfsc	403	UCACUGAGAAUA CUGUCCCUC	3
AM07756-AS	usCfsasC _{UNAU} Gfagaau AfcUfgUfcCfcUfsc	404	UCACUGAGAAUA CUGUCCCUC	3
AM07757-AS	usCfsasCfU _{UNA} Gfagaau AfcUfgUfcCfcUfsc	405	UCACUGAGAAUA CUGUCCCUC	3
AM07758-AS	usCfsasCfuG _{UNAGA} au AfcUfgUfcCfcUfsc	406	UCACUGAGAAUA CUGUCCCUC	3
AM07760-AS	asGfsusGfcAfuccuu GfgCfgGfuCfuusu	407	AGUGCAUCCUUG GCGGUCUUU	712
AM07762-AS	asGfsusGfcAfU _{UNACCUU} GfgCfgGfuCfuusu	408	AGUGCAUCCUUG GCGGUCUUU	712
AM07764-AS	asGfsusAfgUfcuuuc AfgGfgAfaCfuGfsc	409	AGUAGUCUUUCA GGGAACUGA	713
AM07765-AS	asGfsusAfgUfC _{UNAUUUU} C AfgGfgAfaCfuGfsc	410	AGUAGUCUUUCA GGGAACUGA	713
AM07767-AS	usGfsusAfgUfcuuuc AfgGfgAfaCfuGfsc	411	UGUAGUCUUUCA GGGAACUGA	714
AM07769-AS	usCfsusUfaAfcggug CfuCfcAfgUfaGfsu	412	UCUUAACGGUGC UCCAGUAGU	715
AM07771-AS	usCfscsUfuUfuaagc AfaCfcUfaCfaGfsg	413	UCCUUUUUAAGCA ACCUACAGG	716
AM07773-AS	usCfscsUfuUfuaagc AfaCfcUfaCfaGfsc	414	UCCUUUUUAAGCAA CCUACAGC	717
AM07775-AS	usAfsusUfcUfuucag GfgAfaCfuGfaCfsc	415	UAGUCUUUCAGG GAACUGACC	699

Таблиця 5

Послідовності смислового ланцюга АРОС3 РНКi-агента

ID смиловог о ланцюга:	Модифікований смисловий ланцюг (від 5' до 3')	SE Q ID NO.	Відповідна послідовність основ (від 5' до 3') (Показана як немодифікована нуклеотидна послідовність)	SE Q ID NO.
AM06206-SS	(NAG37)s(invAb) sgcaccgUfUfA faggacaaguauus(invAb)	416	GCACCGUUAAGG ACAAGUAUU	718
AM06207-SS	(NAG37)s(invAb) sgagcaccgUfUfA faggacaagus(invAb)	417	GAGCACCGUUA GGACAAGUA	719
AM06208-SS	(NAG37)s(invAb) sgcaccgUfUfAf aggacaagus(invAb)	418	GCACCGUUAAGG ACAAGUA	720
AM06209-SS	(NAG37)s(invAb) sgcaccgUfUf Afaaggacaaguus(invAb)	419	GCACCGUUAAGG ACAAGUU	721
AM06212-SS	(NAG37)s(invAb) sccucaaUfAfC fcccaaguccs(invAb)	420	CCUCAAUACCCC AAGUCCA	722
AM06213-SS	(NAG37)s(invAb) sgaccucaaUfAfC fcccaaguccs(invAb)	421	GACCUCAAUACC CCAAGUCCA	723
AM06216-SS	(NAG37)s(invAb) sgcucaaGfUfU	422	GCUUCAGUUC UGAAAGA	724

	fcccugaaags(inv dA)			
AM06217-SS	(NAG37)s(invAb) sggcuucaGfUfU fcccugaaags(inv dA)	423	GCGUUCAGUUC CCUGAAAGA	725
AM06220-SS	(NAG37)s(invAb) sgaccgaUfGfGf cuucaguucs(inv dA)	424	GACCGAUGGCU UCAGUUCA	726
AM06221-SS	(NAG37)s(invAb) sgugaccgaUfGfG fcuucaguucs(inv dA)	425	GUGACCGAUGG CUUCAGUUCA	727
AM06264-SS	(NAG37)s(invAb) sccaaaaggGfAfC faguauucucs(inv dA)	426	CCAAAAGGGACA GUUUUCUCA	728
AM06265-SS	(NAG37)scsgcaaaagg GfAfCfaguauucucs(inv dA)	427	CGCAAAAGGGGA CAGUUAUUCUCA	729
AM06268-SS	(NAG37)s(invAb) sgacuacUfGfG fagcaccguus(inv dA)	428	GACUACUGGAG CACCGUUA	730
AM06269-SS	(NAG37)s(invAb) sgacuacUfGfG fagcacuguus(inv dA)	429	GACUACUGGAG CACUGUUA	731
AM06270-SS	(NAG37)s(invAb) scgacuacUfGfG fagcaccguus(inv dA)	430	CGACUACUGGA GCACCGUUA	732
AM06271-SS	(NAG37)s(invAb) sgacuacUfGfG fagcaucguus(inv dA)	431	GACUACUGGAG CAUCGUUA	733
AM06274-SS	(NAG37)s(invAb) sagggacAfGfU fauucucagus(inv dA)	432	AGGGACAGUAU UCUCAGUA	734
AM06275-SS	(NAG37)s(invAb) scagggacAfGfU fauucucagus(inv dA)	433	CAGGGACAGUA UUCUCAGUA	735
AM06278-SS	(NAG37)s(invAb) sgacuacuGfGfA fgcaccguuas(inv dA)	434	GACUACUGGAG CACCGUUA	736
AM06279-SS	(NAG37)s(invAb) sgccuacuGfGfAf gcaccguuas(inv dA)	435	GCCUACUGGAG CACCGUUA	737
AM06280-SS	(NAG37)s(invAb) sgccuacuGfGfA fgcacuguuas(inv dA)	436	GCCUACUGGAG CACUGUUA	738
AM06311-SS	(NAG37)s(invAb) sgcugggUfGfA fccgauggcus(inv dA)	437	GCUGGGUGACC GAUGGCUA	739
AM06312-SS	(NAG37)s(invAb) sgcugggUfGfA fccgauggcuus(invAb)	438	GCUGGGUGACC GAUGGCUU	740
AM06313-SS	(NAG37)s(invAb) sgcugggUfGfA fccgaugacus(inv dA)	439	GCUGGGUGACC GAUGACUA	741
AM06316-SS	(NAG37)s(invAb) sccguuaAfGfG facaaguucus(inv dA)	440	CCGUUAAGGA CAAGUUCUA	742
AM06317-SS	(NAG37)s(invAb) scaccguuaAfGfG facaaguucus(inv dA)	441	CACCGUUAAG GACAAGUUCUA	743
AM06321-SS	(NAG37)s(invAb) saccguuAfAfG fgacaaguucs(inv dA)	442	ACCGUUAAGGA CAAGUUCA	744
AM06322-	(NAG37)s(invAb)	443	ACCGUUAAGGA	745

SS	saccguuAfAfG fgacaaguucus(invAb)		CAAGUUCU	
AM06323-SS	(NAG37)s(invAb) sgcaccguuAfAfG fgacaaguucs(invAb)	444	GCACCGUUA GGACAAGUUA	746
AM06326-SS	(NAG37)s(invAb) sgguacuCfCfU fuguuguugcs(invAb)	445	GGUACUCCUU GUUGUUGCA	747
AM06327-SS	(NAG37)s(invAb) scggguacuCfCfU fuguuguugcs(invAb)	446	CGGGUACUCCU UGUUGUUGCA	748
AM06329-SS	(NAG37)s(invAb) scggguaCfUfC fcuuguuguus(invAb)	447	CGGGUACUCCU UGUUGUUA	749
AM06332-SS	(NAG37)s(invAb) sgggacagUfAfU fucucagugcs(invAb)	448	GGGACAGUAU CUCAGUGCA	750
AM06333-SS	(NAG37)s(invAb) sgggacagUfAfU fucucagugcus(invAb)	449	GGGACAGUAU CUCAGUGCU	751
AM06470-SS	(NAG37)sgscaccg UfUfAflagacaaguus (invAb)	450	GCACCGUUAAG GACAAGUUU	752
AM06473-SS	(NAG37)sgsagcaccg UfUfAflagacaagus(invAb)	451	GAGCACCGUUA AGGACAAGUA	719
AM06474-SS	(NAG37)sgsgagcaccg UfUfAflagacaagus(invAb)	452	GGAGCACCGU UAAGGACAAGUA	753
AM06479-SS	(NAG37)sgsagcaccg UfUfAflagacaaguus(invAb)	453	GAGCACCGUUA AGGACAAGUU	754
AM06480-SS	(NAG37)sgsgagcaccg UfUfAflagacaaguus(invAb)	454	GGAGCACCGUU AAGGACAAGUU	755
AM06506-SS	(NAG37)s(invAb)saaaaggGfAfCfaguauucacaus(invAb)	455	AAAAGGGACAGU AUUCUCAU	756
AM06508-SS	(NAG37)s(invAb) scaaaaggGfAfC faguauucucs(invAb)	456	CAAAAGGGACAG UAUUCUCA	757
AM06510-SS	(NAG37)(invAb) ccaaaaggGfAfC faguauucuc(invAb)	457	CCAAAAGGGACA GUAUUCUCA	728
AM06512-SS	(NAG37)s(invAb) sccaaaaggGfAfC faguauucucus(invAb)	458	CCAAAAGGGACA GUAUUCUCU	758
AM06515-SS	(NAG37)s(invAb) sgguacuCfCfU fuguuguugcaus(invAb)	459	GGUACUCCUUGU UGUUGCAU	759
AM06516-SS	(NAG37)s(invAb) sgguacuCfCfU uguuguugcs(invAb)	460	GGGUACUCCUUG UUGUUGCA	760
AM06520-SS	(NAG37)(invAb) gguacuCfCfU uguuguugc(invAb)	461	GGUACUCCUUGU UGUUGCA	747
AM06522-SS	(NAG37)s(invAb) sgguacuCfCfU fuguuguugcus(invAb)	462	GGUACUCCUUGU UGUUGCU	761
AM06711-SS	(NAG37)s(invAb) suggugacCfGfA fuggcuucagas(invAb)	463	UGGGUGACCGAU GGCUUCAGA	762
AM06713-SS	(NAG37)s(invAb) suggugacCfGfA uggcuucagus(invAb)	464	UGGGUGACCGAU GGCUUCAGU	763

AM06715-SS	(NAG37)s(invAb) sugaccgauGfGfC fuucaguuccas(invAb)	465	UGACCGAUGGC UUCAGUUCCA	764
AM06717-SS	(NAG37)s(invAb) sggaccgauGfGfC fuucaguuccas(invAb)	466	GGACCGAUGGC UUCAGUUCCA	765
AM06719-SS	(NAG37)s(invAb) sggcuucagUfUfCf ccugaaagaas(invAb)	467	GGCUUCAGUUC CCUGAAAGAA	766
AM06721-SS	(NAG37)s(invAb) sgacuacugGfAfGf caccguuaaas(invAb)	468	GACUACUGGAG CACCGUAAAA	767
AM06723-SS	(NAG37)s(invAb)s cuacuggaGfCfAfc cguaaaggas(invAb)	469	CUACUGGAGCA CCGUUAAGGA	768
AM06725-SS	(NAG37)s(invAb) suacuggagCfAfCf cguaaaggas(invAb)	470	UACUGGAGCAC CGUUAAGGAA	769
AM06727-SS	(NAG37)s(invAb) sgacuggagCfAfCf cguaaaggas(invAb)	471	GACUGGAGCAC CGUUAAGGAA	770
AM06729-SS	(NAG37)s(invAb)s gagcaccgUfUfAfa ggacaaguas(invAb)	472	GAGCACCGUUA AGGACAAGUA	719
AM06731-SS	(NAG37)s(invAb) sgagcaccgUfUfAfa ggacaaguus(invAb)	473	GAGCACCGUUA AGGACAAGUU	754
AM06733-SS	(NAG37)s(invAb)sa guggcugCfCfUfgag accucaas(invAb)	474	AGUGGCUGCCU GAGACCUCAA	771
AM06735-SS	(NAG37)s(invAb) sggcugccuGfAfGf accucaauaas(invAb)	475	GGCUGCCUGAG ACCUCAAUAA	772
AM06737-SS	(NAG37)s(invAb) sgcugccugAfGfAf ccucaauacas(invAb)	476	GCUGCCUGAGA CCUCAAUACA	773
AM06739-SS	(NAG37)s(invAb) saagggacaGfUfA fuucucagugas(invAb)	477	AAGGGACAGUUAU UCUCAGUGA	774
AM06742-SS	(NAG37)s(invAb) sacgggacaGfUfA fuucucagugas(invAb)	478	ACGGGACAGUUAU UCUCAGUGA	775
AM06744-SS	(NAG37)s(invAb) scccuguagGfUfU fgcuuaaaagas(invAb)	479	CCCUGUAGGUU GCUUAAAAGA	776
AM06779-SS	(NAG37)s(invAb) sggaaaaggGfAfC faguauucucas(invAb)	480	GGAAAAGGGAC AGUAUUCUCA	777
AM06781-SS	(NAG37)gsgaaaagg GfAfCfaguauucucas(invAb)	481	GGAAAAGGGAC AGUAUUCUCA	777
AM06782-SS	(NAG37)s(invAb) sgagggacaGfUfA fuucucagugas(invAb)	482	GAGGGACAGUA UUCUCAGUGA	21
AM06785-SS	(NAG37)s(invAb) sggcaaaggGfAfC faguauucucas(invAb)	483	GGCAAAGGGACA GUAUUCUCA	31
AM06787-SS	(NAG37)gsgcaaagg GfAfCfaguauucucas(invAb)	484	GGCAAAGGGACA GUAUUCUCA	31
AM06788-SS	(NAG37)s(invAb) susgaccgauGfGfC fuucaiuuccas(invAb)	485	UGACCGAUGGCU UCAIUUCCA	780

AM06789-SS	(NAG37)usgaccgau GfGfCfuucaguuccas(invAb)	486	UGACCGAUGGC UUCAGUUCCA	764
AM06790-SS	(NAG37)usgaccgau GfGfCfuucaiuuccas(invAb)	487	UGACCGAUGGC UUCAIUUCCA	780
AM06791-SS	(NAG37)gsagggaca GfUfAfuucucagugas(invAb)	488	GAGGGACAGUA UUCUCAGUGA	21
AM06792-SS	(NAG37)gsgcugccu GfAfGfaccucaauaas(invAb)	489	GGCUGCCUGAG ACCUCAAUAA	772
AM06863-SS	(NAG37)s(invAb) sgga_2NaaaggGfAfC faguauucucas(invAb)	490	GG(A ^{2N})AAAGGG ACAGUAUUCUCA	781
AM06864-SS	(NAG37)s(invAb) sa_2NgaaggGfAfC faguauucucas(invAb)	491	(A ^{2N})GAAAAGGGA CAGUAUUCUCA	782
AM06866-SS	(NAG37)s(invAb) sa_2Na_2Naaagg GfAfCfaguauucucas(invAb)	492	(A ^{2N})(A ^{2N})AAAAGG GACAGUAUUCUCA	783
AM06867-SS	(NAG37)s(invAb) scccauaaaAfGfC fuggacaagaas(invAb)	493	CCCAUAAAAGCU GGACAAGAA	784
AM06869-SS	(NAG37)s(invAb) sgccaauaaAfGfC fuggacaagaas(invAb)	494	GCCAUAAAAGCU GGACAAGAA	23
AM06871-SS	(NAG37)s(invAb) scuucaguuCfCfC fugaaagacuas(invAb)	495	CUUCAGUUCCCU GAAAGACUA	786
AM06873-SS	(NAG37)s(invAb) sguucaguuCfCfC fugaaagacuas(invAb)	496	GUUCAGUUCCCU GAAAGACUA	787
AM06875-SS	(NAG37)s(invAb) sgcuuaaaaGfGfG facaguauucus(invAb)	497	GCUUAAAAGGGA CAGUAUUCU	29
AM06907-SS	(NAG37)s(invAb) sgggacaGfUfA fuucucagugauus(invAb)	498	GGGACAGUAUU CUCAGUGAUU	789
AM06922-SS	(NAG37)s(invAb) sa_2NagggacaGfUfA fuucucagugas(invAb)	499	(A ^{2N})AGGGACAG UAUUCUCAGUGA	790
AM06923-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuucucaiugas(invAb)	500	GAGGGACAGUA UUCUCAIUGA	791
AM06924-SS	(NAG37)s(invAb) sgagggacaGfUfAf uucucaguias(invAb)	501	GAGGGACAGUA UUCUCAGUIA	16
AM06925-SS	(NAG37)ascgggaca GfUfAfuucucagugas(invAb)	502	ACGGGACAGUA UUCUCAGUGA	775
AM06926-SS	(NAG37)gsggaca GfUfAfuucucagugauus(invAb)	503	GGGACAGUAUU CUCAGUGAUU	789
AM06927-SS	(NAG37)s(invAb) scggacaGfUfA fuucucagugauus(invAb)	504	CGGACAGUAUU CUCAGUGAUU	793
AM06929-SS	(NAG37)gsgcaaagg GfAfCfGuauucucas(invAb)	505	GGCAAAGGGAC AGUAUUCUCA	31
AM06932-SS	(NAG37)s(invAb) sggcaaagiGfAfC faguauucucas(invAb)	506	GGCAAAGIGACA GUAUUCUCA	794
AM06933-SS	(NAG37)s(invAb) sggcaaigGfAfC faguauucucas(invAb)	507	GGCAAAGGACA GUAUUCUCA	778
AM06934-SS	(NAG37)s(invAb) sagggacuCfCfU	508	AGGGUACUCCU UGUUGUUGCA	795

	fuguuguucas(invAb)			
AM06948-SS	(NAG37)s(invAb) scuucaguuCfUfC fugaaagacuas(invAb)	509	CUUCAGUUCU CUGAAAGACUA	796
AM06949-SS	(NAG37)s(invAb) scuucaguuUfCfC fugaaagacuas(invAb)	510	CUUCAGUUUC CUGAAAGACUA	797
AM06950-SS	(NAG37)s(invAb) scgucaguuCfCfC fugaaagacuas(invAb)	511	CGUCAGUUCC CUGAAAGACUA	798
AM06952-SS	(NAG37)s(invAb) sccucaguuCfCfC fugaaagacuas(invAb)	512	CCUCAGUUCC CUGAAAGACUA	799
AM06954-SS	(NAG37)s(invAb) scgucaguuCfUfC fugaaagacuas(invAb)	513	CGUCAGUUCU CUGAAAGACUA	800
AM06955-SS	(NAG37)s(invAb) sggucaguuCfCfC fugaaagacuas(invAb)	514	GGUCAGUUCC CUGAAAGACUA	801
AM06957-SS	(NAG37)s(invAb) sgcucaguuCfCfC fugaaagacuas(invAb)	515	GCUCAGUUCC CUGAAAGACUA	802
AM06960-SS	(NAG37)s(invAb) sgccuaaaaGfGfG facaguuuucus(invAb)	516	GCCUAAAAGG GACAGUAUUCU	803
AM06962-SS	(NAG37)s(invAb) sccuuaaaaGfGfG facaguuuucus(invAb)	517	CCUAAAAGG GACAGUAUUCU	804
AM06964-SS	(NAG37)s(invAb) sgcuuaaaaGfG fiacaguuuucus(invAb)	518	GCUAAAAGGI ACAGUAUUCU	805
AM06965-SS	(NAG37)s(invAb) sgcuuaaaaGfiG facaguuuucus(invAb)	519	GCUAAAAGIG ACAGUAUUCU	779
AM06966-SS	(NAG37)s(invAb) sgcuuaaaaiGfG facaguuuucus(invAb)	520	GCUAAAAGIG ACAGUAUUCU	785
AM06987-SS	(NAG37)s(invAb) scccuuaaaaGfGfG facaguuuucus(invAb)	521	CCCUAAAAGG ACAGUAUUCU	27
AM07178-SS	(NAG37)s(invAb) sagguuacuCfCfU fuguuguuicas(invAb)	522	AGGGUACUCCU UGUUGUUIA	807
AM07180-SS	(NAG37)s(invAb) sagguuacuCfCfUfu Guuguugcas(invAb)	523	AGGGUACUCCU UGUUGUUGCA	795
AM07181-SS	(NAG37)s(invAb) scuucaguuCfCfC fugaaagaiuas(invAb)	524	CUUCAGUUCCC UGAAAGAIUA	808
AM07183-SS	(NAG37)s(invAb) scuucaguuCfCfCfu Gaaagacuas(invAb)	525	CUUCAGUUCCC UGAAAGACUA	786
AM07184-SS	(NAG37)s(invAb) sgcuuaaaaGfGfG facaguuuius(invAb)	526	GCUAAAAGGG ACAGUAUIU	809
AM07186-SS	(NAG37)s(invAb) sgcuuaaaaGfGfGfa Caguuuucus(invAb)	527	GCUAAAAGGG ACAGUAUUCU	29
AM07187-SS	(NAG37)s(invAb) sggcaaaggGfAfC faguauucuias(invAb)	528	GGCAAAGGGAC AGUAUUCUIA	810

AM07189-SS	(NAG37)s(invAb) sggcaaaggGfAfCfa Guauucucas(invAb)	529	GGCAAAGGGA CAGUAUUCUCA	31
AM07191-SS	(NAG37)s(invAb)s gagggacaGfUfAfU Ucucaguias(invAb)	530	GAGGGACAGU AUUCUCAGUIA	16
AM07192-SS	(NAG37)s(invAb)s gccaaauaaAfGfCfu ggacaaiaas(invAb)	531	GCCAAUAAAGC UGGACAAIAA	811
AM07194-SS	(NAG37)s(invAb) sgccaaauaaAfGfCfu Ggacaagaas(invAb)	532	GCCAAUAAAGC UGGACAAGAA	23
AM07309-SS	(NAG37)s(invAb) sagguacuCflfU fuguuguugcas(invAb)	533	AGGGUACUCIU UGUUGUUGCA	812
AM07310-SS	(NAG37)s(invAb) sagguaculCfUf uguuguugcas(invAb)	534	AGGGUACUICU UGUUGUUGCA	788
AM07311-SS	(NAG37)s(invAb)s cuucaguuCfCflfug aaagacuas(invAb)	535	CUUCAGUUCI UGAAAGACUA	813
AM07312-SS	(NAG37)s(invAb)s cuucaguuCflfCfug aaagacuas(invAb)	536	CUUCAGUUCICU GAAAGACUA	792
AM07313-SS	(NAG37)s(invAb)s cuucaguulCfCfuga aagacuas(invAb)	537	CUUCAGUUICCU GAAAGACUA	806
AM07314-SS	(NAG37)s(invAb)sg cuuaaaaGfGflfacagu auucus(invAb)	538	GCUUAAAAGGIA CAGUAUUCU	805
AM07315-SS	(NAG37)s(invAb)sg cuuaaaaGflfGfacag uauucus(invAb)	539	GCUUAAAAGIGA CAGUAUUCU	817
AM07316-SS	(NAG37)s(invAb)sg cuuaaaalfGfGfacagu auucus(invAb)	540	GCUUAAAAGIGA CAGUAUUCU	824
AM07317-SS	(NAG37)s(invAb)sg gcaaaggGfAflfagua uucucas(invAb)	541	GGCAAAGGGAIA GUAUUCUCA	814
AM07318-SS	(NAG37)s(invAb)sg gcaaaggGfAflfagua uucucas(invAb)	542	GGCAAAGGIACA GUAUUCUCA	794
AM07319-SS	(NAG37)s(invAb)sga gggacalfUfAfuucuca guias(invAb)	543	GAGGGACAIUAU UCUCAGUIA	815
AM07320-SS	(NAG37)s(invAb)sg ccaaauaaAfGflfaggac aagaas(invAb)	544	GCCAAUAAAGIU GGACAAGAA	816
AM07321-SS	(NAG37)s(invAb)sgc caauaaAflfCfuggaca agaas(invAb)	545	GCCAAUAAAICU GGACAAGAA	25
AM07515-SS	(NAG37)s(invAb)sgcc uaaaaGfGfiacaguauucus (invAb)	546	GCCUAAAAGGIA CAGUAUUCU	818
AM07516-SS	(NAG37)s(invAb) sgccuaaaaGfGflfacag uauucus(invAb)	547	GCCUAAAAGGIA CAGUAUUCU	818
AM07517-SS	(NAG37)s(invAb)sacc uaaaaGfGfGfacaguau ucus(invAb)	548	ACCUAAAAGGGA CAGUAUUCU	819
AM07519-	(NAG37)s(invAb)sgcg	549	GCGUAAAAGGGA	820

SS	uaaaaGfGfGfacagu auucus(invAb)		CAGUAUUCU	
AM07521-SS	(NAG37)s(invAb)sgu cuaaaaGfGfGfacagua uucus(invAb)	550	GUCUAAAAGGGA CAGUAUUCU	821
AM07523-SS	(NAG37)s(invAb)sgag ggacaGfUfAfuUcucag ugas(invAb)	551	GAGGGACAGUAU UCUCAGUGA	21
AM07525-SS	(NAG37)s(invAb)sggg acaGfUfAfuucucaguiuus (invAb)	552	GGGACAGUAUUC UCAGUIAUU	822
AM07526-SS	(NAG37)s(invAb)s gccauaaaAfGfCfud Ggacaagaas(invAb)	553	GCCAAUAAAGC UGGACAAGAA	23
AM07598-SS	(NAG37)s(invAb)s gccuaaaaGfGfGfa Cfaguauucus(invAb)	554	GCCUAAAAGGG ACAGUAUUCU	803
AM07599-SS	(NAG37)s(invAb)s gccuaaaaGfGfGfCfa guauucus(invAb)	555	GCCUAAAAGGIA CAGUAUUCU	818
AM07601-SS	(NAG37)s(invAb)sga gggacaGfuAfuUfcuca gugas(invAb)	556	GAGGGACAGUA UUCUCAGUGA	21
AM07602-SS	(NAG37)s(invAb)sga gggacaGfuAfuUfcuca guias(invAb)	557	GAGGGACAGUA UUCUCAGUIA	16
AM07644-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfaAfuAfaAfGfCfugga caagaas(invAb)	558	GCCAAUAAAGC UGGACAAGAA	23
AM07646-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfaAfuAfaAfGfCfuggac aagaas(invAb)	559	GCCAAUAAAGC UGGACAAGAA	23
AM07647-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfaAfuAfaAfGfCfugga caagaas(invAb)	560	GCCAAUAAAGC UGGACAAGAA	23
AM07648-SS	(NAG37)s(invAb)sgc caauaAMAfGfCfugga caagaas(invAb)	561	GCCAAUAAAGC UGGACAAGAA	23
AM07649-SS	(NAG37)s(invAb)sgcc AMauaaAfGfCfuggac aagaas(invAb)	562	GCCAAUAAAGC UGGACAAGAA	23
AM07650-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfaAfuAfaAfGfCfugga caagaas(invAb)	563	GCCAAUAAAICU GGACAAGAA	25
AM07651-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfaAfuAfaAfGfCfugg acaagaas(invAb)	564	GCCAAUAAAICU GGACAAGAA	25
AM07652-SS	(NAG37)s(invAb)sgcc aaauaaAfGfCfuggacaag aas(invAb)	565	GCCAAUAAAICU GGACAAGAA	25
AM07653-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfaAfuAfaAfGfCfuiga caagaas(invAb)	566	GCCAAUAAAGC UIGACAAGAA	823
AM07654-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfaAfuAfaAfGfCfugia caagaas(invAb)	567	GCCAAUAAAGC UGIACAAGAA	836
AM07655-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfuAfaAfaGfGfGfacag uauucus(invAb)	568	GCCUAAAAGGG ACAGUAUUCU	803
AM07656-SS	(NAG37)s(invAb)sgcC fuAfaAfaGfGfGfacagua	569	GCCUAAAAGGG ACAGUAUUCU	803

	uucus(invAb)			
AM07657-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfuAfaAfaGfGflfacag uauucus(invAb)	570	GCCUAAAAGGI ACAGUAUUCU	818
AM07658-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfuAfaAfaGfGflfacagu auucus(invAb)	571	GCCUAAAAGGI ACAGUAUUCU	818
AM07748-SS	(NAG37)s(invAb)sac gggacaGfUfAfuucuc aguias(invAb)	572	ACGGGACAGUA UUCUCAGUIA	18
AM07749-SS	(NAG37)s(invAb)sca gggacaGfUfAfuucuca gugas(invAb)	573	CAGGGACAGUA UUCUCAGUGA	825
AM07751-SS	(NAG37)s(invAb)scag ggacaGfUfAfuucucag uias(invAb)	574	CAGGGACAGU AUUCUCAGUIA	837
AM07752-SS	(NAG37)s(invAb)sag gggacaGfUfAfuucuca gugas(invAb)	575	AGGGGACAGU AUUCUCAGUGA	826
AM07754-SS	(NAG37)s(invAb)sagg ggacaGfUfAfuucucag uias(invAb)	576	AGGGGACAGU AUUCUCAGUIA	827
AM07759-SS	(NAG37)s(invAb)saga ccgCfCfAfaaggaugacu uus(invAb)	577	AGACCGCCAA GGAUGCACUUU	828
AM07761-SS	(NAG37)s(invAb)sag accgCfCfAfaaggaui cuus(invAb)	578	AGACCGCCAA GGAUICACUUU	829
AM07763-SS	(NAG37)s(invAb)suca guuccCfUfGfaaagac uacus(invAb)	579	UCAGUUCUU GAAAGACUACU	830
AM07766-SS	(NAG37)s(invAb)suca guuccCfUfGfaaagacu acas(invAb)	580	UCAGUUCUU GAAAGACUACA	831
AM07768-SS	(NAG37)s(invAb)sacu acuggAfGfCfacciuuaa gas(invAb)	581	ACUACUGGAG CACCIUUAAGA	832
AM07770-SS	(NAG37)s(invAb)sccu guaggUfUfGfcuuaaaa ggas(invAb)	582	CCUGUAGGUU GCUUAAAAGGA	833
AM07772-SS	(NAG37)s(invAb)sgcu guaggUfUfGfcuuaaaa ggas(invAb)	583	GCUGUAGGUU GCUUAAAAGGA	834
AM07774-SS	(NAG37)s(invAb)sggu caguuCfUfCfugaaga cuas(invAb)	584	GGUCAGUUCU CUGAAAGACUA	835

(A^{2N}) = 2-аміноадениновий нуклеотид

Описані в цьому документі АРОС3 РНКі-агенти утворені шляхом ренатурації антисмислового ланцюга зі смисловим ланцюгом. Смысловий ланцюг, що містить послідовність, вказану в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 5, може бути гібридизований з будь-яким антисмисловим ланцюгом, що містить послідовність, вказану в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 4, за умови, що дві послідовності мають ділянку, щонайменше на 85 % комплементарну безперервній послідовності з 16, 17, 18, 19, 20 або 21 нуклеотиду.

У деяких варіантах здійснення антисмисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента, описаний в даному документі, відрізняється на 0, 1, 2 або 3 нуклеотиди від будь-якої з послідовностей антисмислового ланцюга, описаних в таблиці 4. В деяких варіантах здійснення смысловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента, описаний в цьому документі, відрізняється на 0, 1, 2 або 3 нуклеотиди від будь-якої з послідовностей смыслового ланцюга, описаних в таблиці 5.

У деяких варіантах здійснення антисмисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента містить нуклеотидну послідовність, будь-яку з представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 4. В деяких варіантах здійснення антисмисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента містить послідовність (від 5' кінця до 3' кінця) 1-17, 2-17, 1-18, 2-18, 1-19, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21, 2-21, 1-22, 2-22, 1-23, 2-23, 1-24 або 2-24, 1-25, 2-25, 1-16 або 2-16 нуклеотидів, будь-яку з послідовностей, представлених в таблиці 2, таблиці 3, або в таблиці 4. В деяких варіантах здійснення антисмисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента містить або складається з модифікованої послідовності, будь-якої з модифікованих послідовностей, представлених в таблиці 4. В деяких варіантах здійснення антисмисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента містить або складається з модифікованої послідовності, будь-якої з модифікованих послідовностей, представлених в таблиці 3.

У деяких варіантах здійснення смисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента містить нуклеотидну послідовність, будь-яку з послідовностей, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 5. В деяких варіантах здійснення смисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента включає послідовність (від 5' кінця до 3' кінця) 1-17, 2-17, 3-17, 4-17, 1-18, 2-18, 3-18, 4-18, 1-19, 2-19, 3-19, 4-19, 1-20, 2-20, 3-20, 4-20, 1-21, 2-21, 3-21, 4-21, 1-22, 2-22, 3-22, 4-22, 1-23, 2-23, 3-23, 4-23, 1-24, 2-24, 3-24, 4-24, 1-25, 2-25, 3-25, 4-25, 1-26, 2-26, 3-26 або 4-26 нуклеотидів, будь-яку з послідовностей, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 5. В певних варіантах здійснення, смисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента включає або складається з модифікованої послідовності, будь-якої з модифікованих послідовностей, представлених в таблиці 5. В деяких варіантах здійснення смисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента містить або складається з модифікованої послідовності, будь-якої з модифікованих послідовностей, представлених в таблиці 3.

Відносно описаних в даному АРОС3 РНКі-агентів, нуклеотид в положенні 1 антисмислового ланцюга (від 5'-кінця до 3'-кінця) може бути повністю комплементарний гену АРОС3 або може не бути комплементарний гену АРОС3. У деяких варіантах здійснення нуклеотид в положенні 1 антисмислового ланцюга (від 5'-кінця до 3'-кінця) являє собою U, A або dT (або їх модифіковану версію). У деяких варіантах здійснення нуклеотид в положенні 1 антисмислового ланцюга (від 5' кінця до 3'-кінця) утворює пару основ A:U або U:A зі смисловим ланцюгом.

У деяких варіантах здійснення антисмисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента містить послідовність (від 5'-кінця до 3'-кінця) 2-18 або 2-19 нуклеотидів будь-яких з послідовностей антисмислового ланцюга, представлених в таблиці 2 або таблиці 4. В деяких варіантах здійснення смисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента містить послідовність (від 5'-кінця до 3'-кінця) 1-17 або 1-18 нуклеотидів будь-яких з послідовностей смислового ланцюга, представлених в таблиці 2 або таблиці 5.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент включає (i) антисмисловий ланцюг, що містить послідовність (від 5'-кінця до 3'-кінця) 2-18 або 2-19 нуклеотидів будь-яких з послідовностей антисмислового ланцюга, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 4, і (ii) смисловий ланцюг, що містить послідовність (від 5' кінця до 3'-кінця) 1-17 або 1-18 нуклеотидів будь-яких з послідовностей смислового ланцюга, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 5.

Смисловий ланцюг, що містить послідовність, вказану в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 5, може бути гібридизований з будь-яким антисмисловим ланцюгом, що містить послідовність, вказану в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 4, за умови, що дві послідовності мають ділянку, щонайменше на 85 % комплементарну безперервній послідовності з 16, 17, 18, 19, 20 або 21 нуклеотиду. У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент має смисловий ланцюг, що містить модифіковану послідовність, будь-яку з представлених в таблиці 5, і антисмисловий ланцюг, що містить модифіковану послідовність, будь-яку з представлених в таблиці 4. Типове спарювання послідовностей ілюструються номерами ID No. дуплексів, представленими в таблиці 3 і таблиці 6.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить будь-який з дуплексів, представлених будь-яким номером ID No., представленим в цьому документі. У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент складається з будь-якого дуплексу, представленого будь-яким номером ID No. дуплексу, представленим в цьому документі. У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить нуклеотидні послідовності смислового ланцюга і антисмислового ланцюга будь-якого дуплексу, представленого будь-яким номером ID No. дуплексу, представленим в цьому документі. У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент включає нуклеотидні послідовності смислового ланцюга і антисмислового ланцюга будь-якого дуплексу, представленого будь-яким номером ID No. дуплексу, представленим в цьому документі, і пряму групу і/або зв'язувальну групу, де пряма група і/або зв'язувальна група ковалентно зв'язана (тобто кон'югована) зі смисловим ланцюгом або антисмисловим ланцюгом. У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент включає послідовності модифікованих нуклеотидів смислового ланцюга і антисмислового ланцюга будь-якого дуплексу, представленого будь-яким номером ID No. дуплексу, представленим в цьому документі. У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить послідовності модифікованих нуклеотидів смислового ланцюга і антисмислового ланцюга будь-якого дуплексу, представленого будь-яким номером ID No. дуплексу, представленим в цьому документі, і пряму групу і/або зв'язувальну групу, де пряма

група і/або зв'язувальна група ковалентно зв'язана зі смисловим ланцюгом або антисмисловим ланцюгом.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг, що має нуклеотидні послідовності будь-якого з дуплексів антисмислового ланцюга/смислового ланцюга, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 6, і містить пряму групу ліганду рецептора асіалоглікопротеїну.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг, які мають нуклеотидні послідовності будь-якого з дуплексів антисмислового ланцюга/смислового ланцюга, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 6, і додатково містять пряму групу, вибрану з групи, що складається з (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), (NAG39)s. В деяких варіантах здійснення пряма група являє собою (NAG25) або (NAG25)s, як визначено в таблиці 7. В інших варіантах здійснення пряма група являє собою (NAG37) або (NAG37)s, як визначено в таблиці 7.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг, що мають модифіковану нуклеотидну послідовність, будь-яку з нуклеотидних послідовностей антисмислового ланцюга і/або смислового ланцюга, будь-якого з дуплексів, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 6.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить антисмисловий ланцюг і смисловий ланцюг, що мають модифіковану нуклеотидну послідовність, будь-яку з нуклеотидних послідовностей антисмислового ланцюга і/або смислового ланцюга будь-якого з дуплексів, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 6, а також включає пряму групу ліганду рецептора асіалоглікопротеїну.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить будь-який з дуплексів, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 6.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент складається з будь-якого з дуплексів, представлених в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 6.

Таблиця 6

АРОС3 РНКі-агенти, що ідентифікуються за номером ID NO дуплексу з відповідними смисловими і антисмисловими ланцюгами

ID дуплексу	ID антисмислового ланцюга	ID смислового ланцюга
AD04812	AM06203-AS	AM06206-SS
AD04813	AM06204-AS	AM06207-SS
AD04814	AM06203-AS	AM06208-SS
AD04815	AM06205-AS	AM06209-SS
AD04816	AM06210-AS	AM06212-SS
AD04817	AM06211-AS	AM06213-SS
AD04818	AM06214-AS	AM06216-SS
AD04819	AM06215-AS	AM06217-SS
AD04820	AM06218-AS	AM06220-SS
AD04821	AM06219-AS	AM06221-SS
AD04860	AM06262-AS	AM06264-SS
AD04861	AM06263-AS	AM06265-SS
AD04862	AM06266-AS	AM06268-SS
AD04863	AM06266-AS	AM06269-SS
AD04864	AM06267-AS	AM06270-SS
AD04865	AM06266-AS	AM06271-SS
AD04866	AM06272-AS	AM06274-SS
AD04867	AM06273-AS	AM06275-SS
AD04868	AM06276-AS	AM06278-SS
AD04869	AM06277-AS	AM06279-SS
AD04870	AM06277-AS	AM06280-SS
AD04886	AM06309-AS	AM06311-SS
AD04887	AM06310-AS	AM06312-SS
AD04888	AM06309-AS	AM06313-SS
AD04889	AM06314-AS	AM06316-SS

AD04890	AM06315-AS	AM06317-SS
AD04891	AM06318-AS	AM06321-SS
AD04892	AM06319-AS	AM06322-SS
AD04893	AM06320-AS	AM06323-SS
AD04894	AM06324-AS	AM06326-SS
AD04895	AM06325-AS	AM06327-SS
AD04896	AM06328-AS	AM06329-SS
AD04897	AM06330-AS	AM06332-SS
AD04898	AM06331-AS	AM06333-SS
AD04987	AM06469-AS	AM06206-SS
AD04988	AM06469-AS	AM06208-SS
AD04989	AM06471-AS	AM06470-SS
AD04990	AM06205-AS	AM06470-SS
AD04991	AM06472-AS	AM06208-SS
AD04992	AM06204-AS	AM06473-SS
AD04993	AM06475-AS	AM06474-SS
AD04994	AM06476-AS	AM06207-SS
AD04995	AM06477-AS	AM06207-SS
AD04996	AM06478-AS	AM06209-SS
AD04997	AM06471-AS	AM06479-SS
AD04998	AM06481-AS	AM06480-SS
AD05007	AM06507-AS	AM06506-SS
AD05008	AM06509-AS	AM06508-SS
AD05009	AM06511-AS	AM06510-SS
AD05010	AM06513-AS	AM06512-SS
AD05011	AM06514-AS	AM06326-SS
AD05012	AM06324-AS	AM06515-SS
AD05013	AM06517-AS	AM06516-SS
AD05014	AM06518-AS	AM06326-SS
AD05015	AM06519-AS	AM06326-SS
AD05016	AM06521-AS	AM06520-SS
AD05017	AM06523-AS	AM06522-SS
AD05127	AM06712-AS	AM06711-SS
AD05128	AM06714-AS	AM06713-SS
AD05129	AM06716-AS	AM06715-SS
AD05130	AM06718-AS	AM06717-SS
AD05131	AM06720-AS	AM06719-SS
AD05132	AM06722-AS	AM06721-SS
AD05133	AM06724-AS	AM06723-SS
AD05134	AM06726-AS	AM06725-SS
AD05135	AM06728-AS	AM06727-SS
AD05136	AM06730-AS	AM06729-SS
AD05137	AM06732-AS	AM06731-SS
AD05138	AM06734-AS	AM06733-SS
AD05139	AM06736-AS	AM06735-SS
AD05140	AM06738-AS	AM06737-SS
AD05141	AM06740-AS	AM06739-SS
AD05142	AM06741-AS	AM06739-SS
AD05143	AM06743-AS	AM06742-SS
AD05144	AM06745-AS	AM06744-SS
AD05167	AM06780-AS	AM06779-SS
AD05168	AM06780-AS	AM06781-SS
AD05169	AM06783-AS	AM06782-SS
AD05170	AM06784-AS	AM06735-SS
AD05171	AM06786-AS	AM06785-SS
AD05172	AM06786-AS	AM06787-SS
AD05173	AM06716-AS	AM06788-SS
AD05174	AM06716-AS	AM06789-SS
AD05175	AM06716-AS	AM06790-SS

AD05176	AM06783-AS	AM06791-SS
AD05177	AM06784-AS	AM06792-SS
AD05215	AM06862-AS	AM06779-SS
AD05216	AM06780-AS	AM06863-SS
AD05217	AM06865-AS	AM06864-SS
AD05218	AM06507-AS	AM06866-SS
AD05219	AM06868-AS	AM06867-SS
AD05220	AM06870-AS	AM06869-SS
AD05221	AM06872-AS	AM06871-SS
AD05222	AM06874-AS	AM06873-SS
AD05223	AM06876-AS	AM06875-SS
AD05239	AM06908-AS	AM06907-SS
AD05249	AM06741-AS	AM06922-SS
AD05250	AM06783-AS	AM06923-SS
AD05251	AM06783-AS	AM06924-SS
AD05252	AM06743-AS	AM06925-SS
AD05253	AM06908-AS	AM06926-SS
AD05254	AM06928-AS	AM06927-SS
AD05255	AM06786-AS	AM06929-SS
AD05258	AM06786-AS	AM06932-SS
AD05259	AM06786-AS	AM06933-SS
AD05260	AM06517-AS	AM06934-SS
AD05275	AM06872-AS	AM06948-SS
AD05276	AM06872-AS	AM06949-SS
AD05277	AM06951-AS	AM06950-SS
AD05278	AM06953-AS	AM06952-SS
AD05279	AM06951-AS	AM06954-SS
AD05280	AM06956-AS	AM06955-SS
AD05281	AM06958-AS	AM06957-SS
AD05282	AM06959-AS	AM06875-SS
AD05283	AM06961-AS	AM06960-SS
AD05284	AM06963-AS	AM06962-SS
AD05285	AM06876-AS	AM06964-SS
AD05286	AM06876-AS	AM06965-SS
AD05287	AM06876-AS	AM06966-SS
AD05299	AM06988-AS	AM06987-SS
AD05431	AM06517-AS	AM07178-SS
AD05432	AM07179-AS	AM06934-SS
AD05433	AM06517-AS	AM07180-SS
AD05434	AM06872-AS	AM07181-SS
AD05435	AM07182-AS	AM06871-SS
AD05436	AM06872-AS	AM07183-SS
AD05437	AM06876-AS	AM07184-SS
AD05438	AM07185-AS	AM06875-SS
AD05439	AM06876-AS	AM07186-SS
AD05440	AM06786-AS	AM07187-SS
AD05441	AM07188-AS	AM06785-SS
AD05442	AM06786-AS	AM07189-SS
AD05443	AM07190-AS	AM06924-SS
AD05444	AM06783-AS	AM07191-SS
AD05445	AM06870-AS	AM07192-SS
AD05446	AM07193-AS	AM06869-SS
AD05447	AM06870-AS	AM07194-SS
AD05535	AM06517-AS	AM07309-SS
AD05536	AM06517-AS	AM07310-SS
AD05537	AM06872-AS	AM07311-SS
AD05538	AM06872-AS	AM07312-SS
AD05539	AM06872-AS	AM07313-SS
AD05540	AM06876-AS	AM07314-SS

AD05541	AM06876-AS	AM07315-SS
AD05542	AM06876-AS	AM07316-SS
AD05543	AM06786-AS	AM07317-SS
AD05544	AM06786-AS	AM07318-SS
AD05545	AM06783-AS	AM07319-SS
AD05546	AM06870-AS	AM07320-SS
AD05547	AM06870-AS	AM07321-SS
AD05705	AM06961-AS	AM07515-SS
AD05706	AM06961-AS	AM07516-SS
AD05707	AM07518-AS	AM07517-SS
AD05708	AM07520-AS	AM07519-SS
AD05709	AM07522-AS	AM07521-SS
AD05710	AM07190-AS	AM06782-SS
AD05711	AM06783-AS	AM07523-SS
AD05712	AM07524-AS	AM06924-SS
AD05713	AM06908-AS	AM07525-SS
AD05714	AM06870-AS	AM07526-SS
AD05761	AM06961-AS	AM07598-SS
AD05762	AM06961-AS	AM07599-SS
AD05763	AM07600-AS	AM06960-SS
AD05764	AM07600-AS	AM07516-SS
AD05765	AM07600-AS	AM07598-SS
AD05766	AM07600-AS	AM07599-SS
AD05767	AM07524-AS	AM06782-SS
AD05768	AM07524-AS	AM07601-SS
AD05769	AM07524-AS	AM07602-SS
AD05811	AM06870-AS	AM07644-SS
AD05812	AM07645-AS	AM07644-SS
AD05813	AM07645-AS	AM07646-SS
AD05814	AM07645-AS	AM07647-SS
AD05815	AM06870-AS	AM07648-SS
AD05816	AM06870-AS	AM07649-SS
AD05817	AM07645-AS	AM07650-SS
AD05818	AM07645-AS	AM07651-SS
AD05819	AM06870-AS	AM07652-SS
AD05820	AM07645-AS	AM07653-SS
AD05821	AM07645-AS	AM07654-SS
AD05822	AM07600-AS	AM07655-SS
AD05823	AM07600-AS	AM07656-SS
AD05824	AM07600-AS	AM07657-SS
AD05825	AM07600-AS	AM07658-SS
AD05876	AM06743-AS	AM07748-SS
AD05877	AM07750-AS	AM07749-SS
AD05878	AM07750-AS	AM07751-SS
AD05879	AM07753-AS	AM07752-SS
AD05880	AM07753-AS	AM07754-SS
AD05881	AM07755-AS	AM06782-SS
AD05882	AM07756-AS	AM06782-SS
AD05883	AM07757-AS	AM06782-SS
AD05884	AM07758-AS	AM06782-SS
AD05885	AM07755-AS	AM06924-SS
AD05886	AM07756-AS	AM06924-SS
AD05887	AM07757-AS	AM06924-SS
AD05888	AM07758-AS	AM06924-SS
AD05889	AM07760-AS	AM07759-SS
AD05890	AM07762-AS	AM07761-SS
AD05891	AM07764-AS	AM07763-SS
AD05892	AM07765-AS	AM07763-SS
AD05893	AM07767-AS	AM07766-SS

AD05894	AM07769-AS	AM07768-SS
AD05895	AM07771-AS	AM07770-SS
AD05896	AM07773-AS	AM07772-SS
AD05897	AM07775-AS	AM07774-SS

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент отримують або надають у вигляді солі, змішаної солі або вільної кислоти. Описані в цьому документі РНКі-агенти, при доставці в клітину, яка експресує ген АРОС3, інгібують або пригнічують експресію одного або більше генів АРОС3 *in vivo*.

Напрямні групи, зв'язувальні групи і засоби доставки

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент кон'югований з однією або більше нуклеотидними групами, включаючи, але ними не обмежуючись, напрямну групу, зв'язувальну групу, полімер для доставки або засіб доставки. Нуклеотидна група може посилювати націлення, доставку або приєднання РНКі-агента. Приклади напрямних груп і зв'язувальних груп наведені в таблиці 7. Нуклеотидна група може бути ковалентно зв'язана з 3' і/або 5'-кінцем або смислового ланцюга і/або антисмислового ланцюга. У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить нуклеотидну групу, зв'язану з 3' і/або 5'-кінцем смислового ланцюга. У деяких варіантах здійснення нуклеотидна група зв'язана з 5'-кінцем смислового ланцюга АРОС3 РНКі-агента. Нуклеотидна група може бути зв'язана прямо або непрямо з РНКі-агентом через лінкер/зв'язувальну групу. У деяких варіантах здійснення нуклеотидна група зв'язана з РНКі-агентом через лабільний, розщеплюваний або оборотний зв'язок або лінкер.

У деяких варіантах здійснення нуклеотидна група посилює фармакокінетичні або біорозподільувальні властивості РНКі-агента або кон'югата, до якого вона приєднана, для поліпшення клітинного або тканинспецифічного розподілу і клітинспецифічного поглинання РНКі-агента або кон'югата. У деяких варіантах здійснення нуклеотидна група посилює ендоцитоз РНКі-агента.

Напрямні групи або цільові фрагменти можуть посилювати фармакокінетичні або біорозподільувальні властивості кон'югата або РНКі-агента, до якого вони приєднані, для поліпшення клітинспецифічного розподілу і клітинспецифічного поглинання кон'югата або РНКі-агента. Напрямна група може бути одновалентною, двовалентною, тривалентною, чотиривалентною або мати більш високу валентність застосовно до мети, на яку вона спрямована. Репрезентативні напрямні групи включають, без обмеження, сполуки зі спорідненістю до молекул клітинної поверхні, ліганди клітинного рецептора, гаптени, антитіла, моноклональні антитіла, фрагменти антитіл і імітатори антитіл зі спорідненістю до молекул клітинної поверхні. У деяких варіантах здійснення напрямна група зв'язана з РНКі-агентом з використанням лінкеру, такого як ПЕГ-лінкер, або одного, двох або трьох залишків з видаленою азотистою основою і/або рибітолових (рибоза з видаленою азотистою основою) залишків, які в деяких випадках можуть служити лінкером. У деяких варіантах здійснення напрямна група містить похідне галактози.

Описані в цьому документі АРОС3 РНКі-агенти можуть бути синтезовані з використанням реакційноздатної групи, такої як аміногрупа, на 5'-кінці. Реакційноздатна група може бути використана для подальшого приєднання напрямної групи методами, що звичайно застосовуються в даній галузі.

У деяких варіантах здійснення напрямна група містить ліганд рецептора асіалоглікопротеїну. Використовуваний в цьому документі "ліганд рецептора асіалоглікопротеїну" являє собою ліганд, який містить сполуку, що має спорідненість до рецепторів асіалоглікопротеїну, які високо експресуються в гепатоцитах. У деяких варіантах здійснення ліганд рецептора асіалоглікопротеїну включає або складається з одного або більше похідних галактози. Термін, що використовується в цьому документі, "похідне галактози" включає як галактозу, так і похідні галактози, що мають спорідненість до рецептора асіалоглікопротеїну, рівень якого аналогічний або вище, ніж у галактози. Похідні галактози включають, але ними не обмежуються: галактозу, галактозамін, N-формілгалактозамін, N-ацетилгалактозамін, N-пропіонілгалактозамін, N-н-бутаноїлгалактозамін і N-ізобутаноїлгалактозамін (див., наприклад, Baenziger and Fiete, 1980, Cell, 22, 611-620; Connolly et al., 1982, J. Biol. Chem., 257, 939-945).

Похідні галактози використовуються для націлення молекул на гепатоцити *in vivo* за допомогою їх зв'язування з рецептором асіалоглікопротеїну, експресованим на поверхні гепатоцитів. Зв'язування лігандів рецептора асіалоглікопротеїну з рецептором(ами) асіалоглікопротеїну полегшує клітинспецифічне націлення на гепатоцити і ендоцитоз молекули в гепатоцити. Ліганди рецептора асіалоглікопротеїну можуть бути мономерними (наприклад, такими, що мають одне похідне галактози) або мультимерними (наприклад, такими, що мають кілька похідних галактози). Похідне галактози або кластер похідного галактози може бути приєднаний до 3' або 5'-кінця смислового або антисмислового ланцюга РНКі-агента методами, відомими в даній галузі техніки. Отримання напрямних груп, таких як кластери похідних галактози, описане, наприклад, в публікації Міжнародної заявки на патент № WO 2018/044350, виданій Arrowhead Pharmaceuticals, Inc., і публікації Міжнародної заявки на патент № WO

2017/156012, виданої Arrowhead Pharmaceuticals, Inc., зміст обох з яких включено в цей документ за допомогою посилання повністю.

Використовуваний в цьому документі "кластер похідного галактози" включає молекулу, що має від двох до чотирьох кінцевих похідних галактози. Кінцеве похідне галактози приєднане до молекули через вуглець C-1. У деяких варіантах здійснення кластер похідного галактози являє собою тример похідного галактози (що також називається похідним галактози з трьома гілками або тривалентним похідним галактози). У деяких варіантах здійснення кластер похідного галактози включає N-ацетилгалактозаміни. У деяких варіантах здійснення кластер похідного галактози включає три N-ацетилгалактозаміни. У деяких варіантах здійснення кластер похідного галактози являє собою тетрамер похідного галактози (що також називається похідним галактози з трьома гілками або похідним тетравалентної галактози). У деяких варіантах здійснення кластер похідного галактози включає чотири N-ацетилгалактозаміни.

Використовуваний в цьому документі "тример похідного галактози" містить три похідних галактози, кожне з яких зв'язане з центральною точкою гілкування. Використовуваний в цьому документі "тетрамер похідного галактози" містить чотири похідних галактози, кожне з яких зв'язане з центральною точкою гілкування. Похідні галактози можуть бути приєднані до центральної точки гілкування через атоми вуглецю C-1 сахаридів. У деяких варіантах здійснення похідні галактози зв'язані з точкою гілкування через лінкер або спейсери. У деяких варіантах здійснення лінкер або спейсер являє собою гнучкий гідрофільний спейсер, такий як ПЕГ-група (див., наприклад, патент США № 5886868; Biessen et al. J. Med. Chem. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546). В деяких варіантах здійснення ПЕГ-спейсер являє собою ПЕГ3-спейсер. Точкою гілкування може бути будь-яка мала молекула, яка дозволяє приєднувати три похідних галактози і додатково дозволяє приєднувати точку гілкування до РНКі-агента. Прикладом групи точки гілкування є ди-лізин або ди-глутамат. Приєднання точки гілкування до РНКі-агента може відбуватися через лінкер або спейсер. У деяких варіантах здійснення лінкер або спейсер містить гнучкий гідрофільний спейсер, такий як, але ним не обмежуючись, РЕГ-спейсер. У деяких варіантах здійснення лінкер містить жорсткий лінкер, такий як циклічна група. У деяких варіантах здійснення похідне галактози містить або складається з N-ацетилгалактозаміну. У деяких варіантах здійснення кластер похідного галактози складається з тетрамера похідного галактози, яким може бути, наприклад, тетрамер N-ацетилгалактозаміну.

Варіанти здійснення даного винаходу включають фармацевтичні композиції для доставки АРОС3 РНКі-агента в клітину печінки *in vivo*. Такі фармацевтичні композиції можуть включати, наприклад, АРОС3 РНКі-агент, кон'югований з кластером похідного галактози. У деяких варіантах здійснення кластер похідного галактози складається з тримера похідного галактози, який може являти собою, наприклад, тример N-ацетилгалактозаміну або тетрамер похідного галактози, який може являти собою, наприклад, тетрамер N-ацетилгалактозаміну.

Напрямні групи включають, але ними не обмежуються, (PAZ), (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39) і (NAG39)es, визначені в таблиці 7. Другі напрямні групи, включаючи ліганди, націлені на кластери галактози, відомі в даній галузі.

У деяких варіантах здійснення зв'язувальна група кон'югована з РНКі-агентом. Зв'язувальна група полегшує ковалентний зв'язок агента з прямою групою або полімером доставки, або засобом доставки. Зв'язувальна група може бути зв'язана з 3' або 5'-кінцем смислового ланцюга або антисмислового ланцюга РНКі-агента. У деяких варіантах здійснення зв'язувальна група зв'язана зі смисловим ланцюгом РНКі-агента. У деяких варіантах здійснення зв'язувальна група кон'югована з 5' або 3'-кінцем смислового ланцюга РНКі-агента. У деяких варіантах здійснення зв'язувальна група кон'югована з 5'-кінцем смислового ланцюга РНКі-агента. Приклади зв'язувальних груп можуть включати, але ними не обмежуючись: реакційноздатні групи, такі як первинні аміни і алкіни, алкільні групи, нуклеотиди з видаленою азотистою основою, рибітол (рибоза з видаленою азотистою основою) і/або ПЕГ-групи.

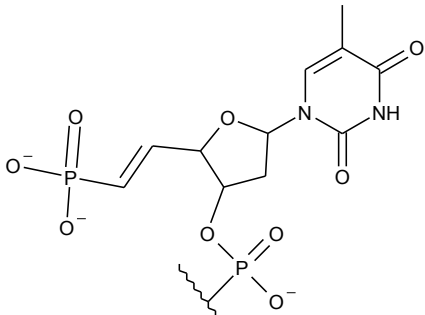
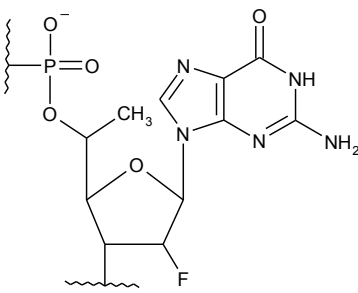
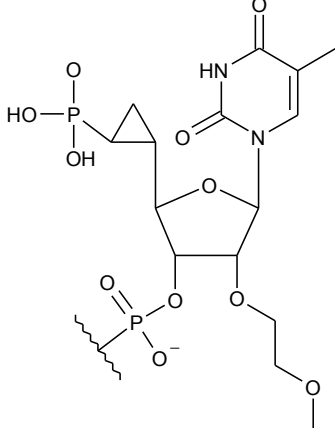
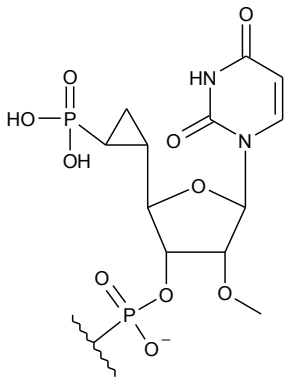
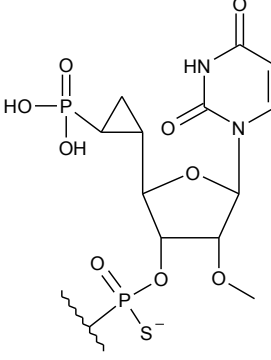
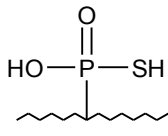
Лінкер або зв'язувальна група являє собою сполуку між двома атомами, яка зв'язує одну хімічну групу (таку як РНКі-агент) або сегмент, що становить інтерес, з іншою хімічною групою (такою як пряма група або полімер для доставки) або сегментом, що становить інтерес, за допомогою одного або більше ковалентних містків. Лабільний зв'язок містить лабільний місток. Зв'язок може необов'язково включати спейсер, який збільшує відстань між двома об'єднуваними атомами. Спейсер може додатково надавати гнучкість і/або збільшувати довжину зв'язку. Спейсери можуть включати, але ними не обмежуючись: алкільні групи, алкенільні групи, алкінільні групи, арильні групи, аралкільні групи, аралкенільні групи і аралкінільні групи, кожна з яких може містити один або більше гетероатомів, гетероциклів, амінокислот, нуклеотидів і сахаридів. Спейсерні групи добре відомі в даній галузі техніки і перерахований вище ряд не розглядається як такий, що обмежує обсяг даного винаходу.

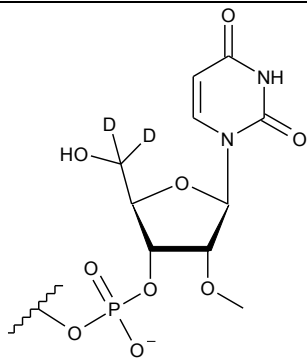
Будь-яка з нуклеотидних послідовностей АРОСЗ РНКі-агента, перерахованих в таблицях 2, 3, 4 або 5, як модифікованих, так і немодифікованих, може містити 3' або 5' напрямну групу або зв'язувальну групу. Будь-яка з послідовностей АРОСЗ РНКі-агента, перерахованих в таблиці 4 або 5, які містять 3' або 5' напрямну групу або зв'язувальну групу, можуть альтернативно не містити 3' або 5' напрямну групу або зв'язувальну групу, або можуть містити іншу 3' або 5' напрямну групу або зв'язувальну групу, включаючи, але ними не обмежуючись, представлені в таблиці 7. Будь-який з дуплексів АРОСЗ РНКі-агента, перерахованих в таблиці 2, таблиці 3 або таблиці 6, як модифікованих, так і немодифікованих, може додатково містити напрямну групу або зв'язувальну групу, включаючи, але ними не обмежуючись, групи, представлені в таблиці 7, причому напрямна група або зв'язувальна група можуть бути приєднані до 3' або 5'-кінця або смислового ланцюга, або антисмислового ланцюга дуплексу АРОСЗ РНКі-агента.

Приклади напрямних груп і зв'язувальних груп наведені в таблиці 7. В таблиці 5 представлено кілька варіантів здійснення смислових ланцюгів АРОСЗ РНКі-агента, що мають напрямну групу або зв'язувальну групу, зв'язані з 5' або 3'-кінцем.

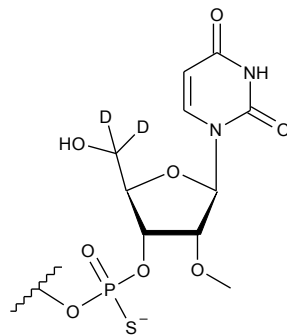
Таблиця 7

Структури, які являють різні модифіковані нуклеотиди, напрямні групи і зв'язувальні групи

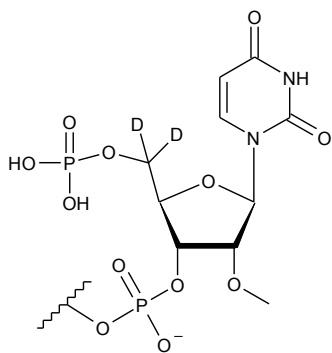
 vpdT	 5Me - Gf
 cPrpTM	 cPrpu
 cPrpus	 sp



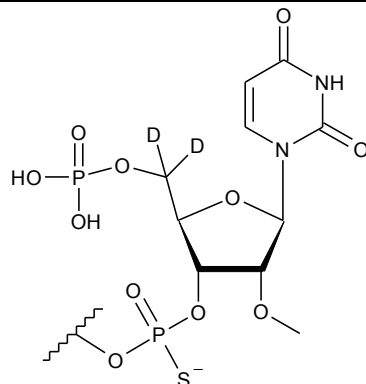
D2u



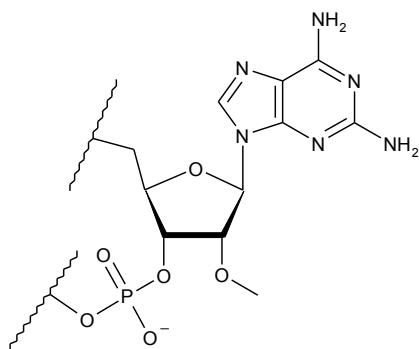
D2us



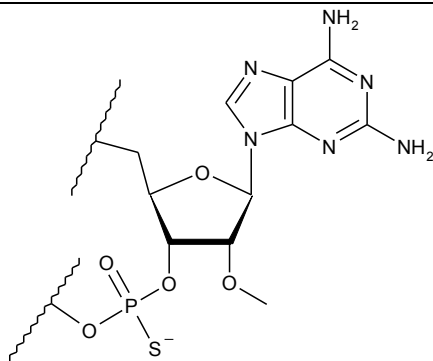
pD2u



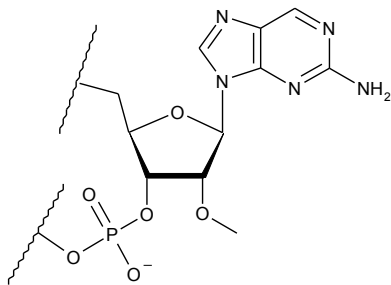
pD2us



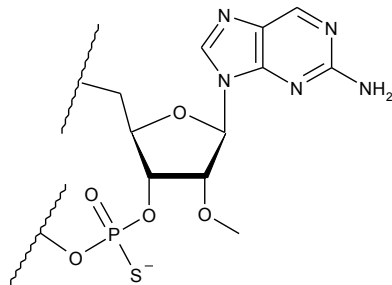
a_2N



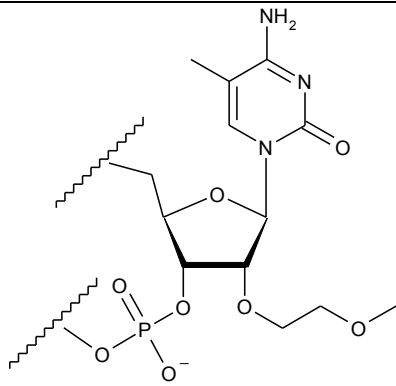
a_2Ns



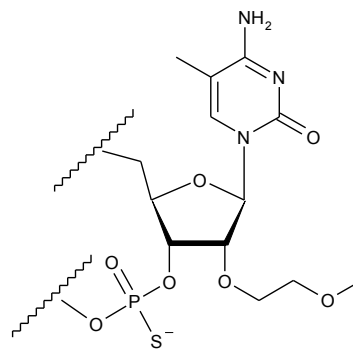
pu_2N



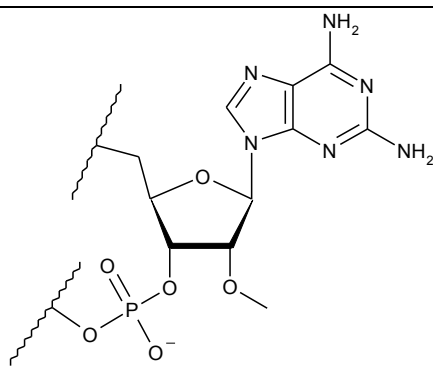
pu_2Ns



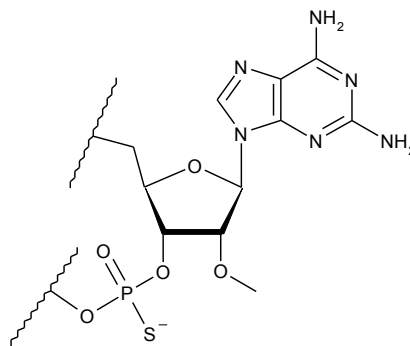
mCM



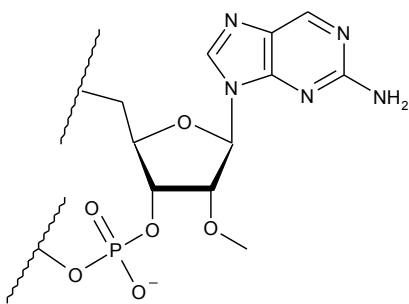
mCMs



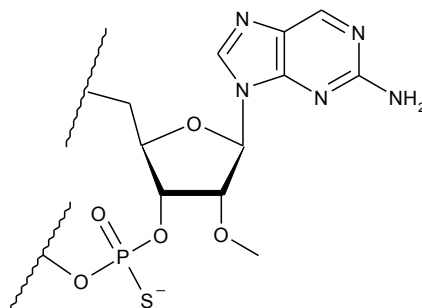
a_2N



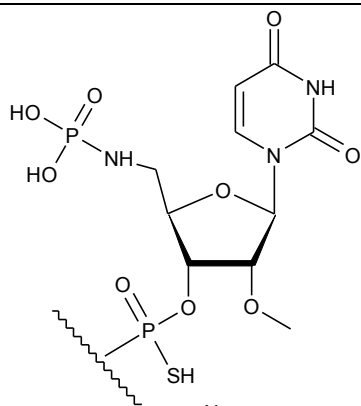
a_2Ns



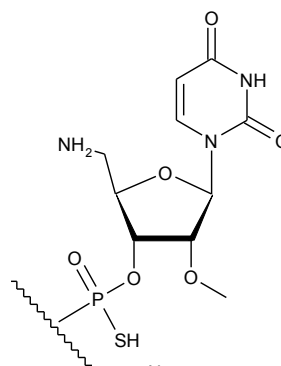
pu_2N



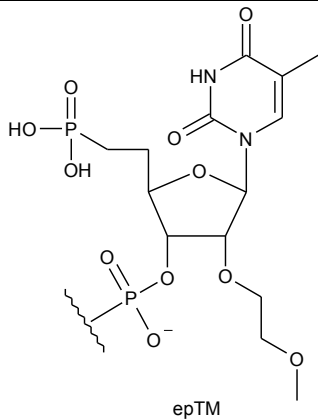
pu_2Ns



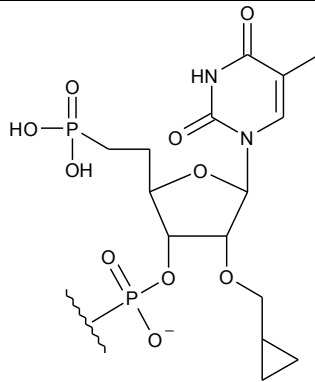
Npus



Nus



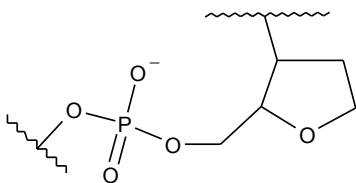
epTM



epTcPr

При внутрішньому розташуванні в олігонуклеотиді:

Зв'язок в напрямку з 5' -кінця
олігонуклеотиду

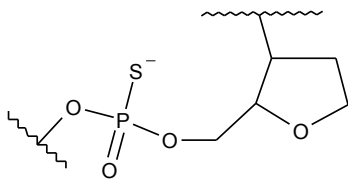


Зв'язок в напрямку з 3' -кінця
олігонуклеотиду

(invAb)

При внутрішньому розташуванні в олігонуклеотиді:

Зв'язок в напрямку з 5' -кінця
олігонуклеотиду

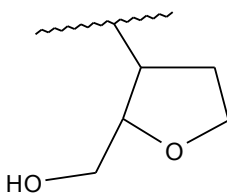


Зв'язок в напрямку з 3' -кінця
олігонуклеотиду

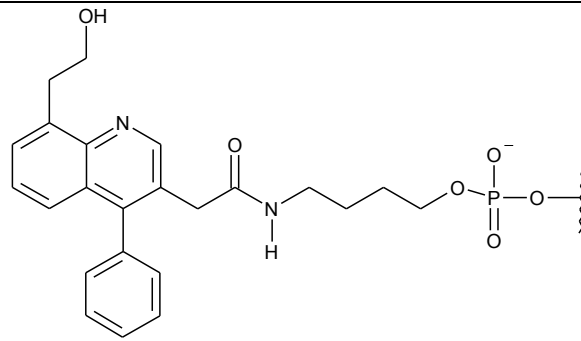
(invAb)s

При розташуванні в 3' термінальній ділянці олігонуклеотиду:

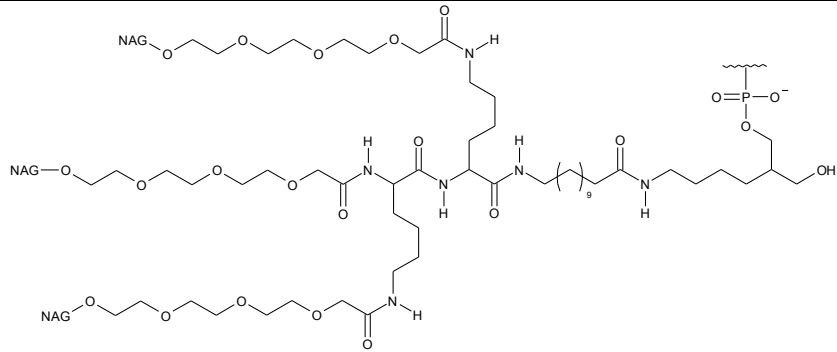
Зв'язок в напрямку з 5' -кінця
олігонуклеотиду



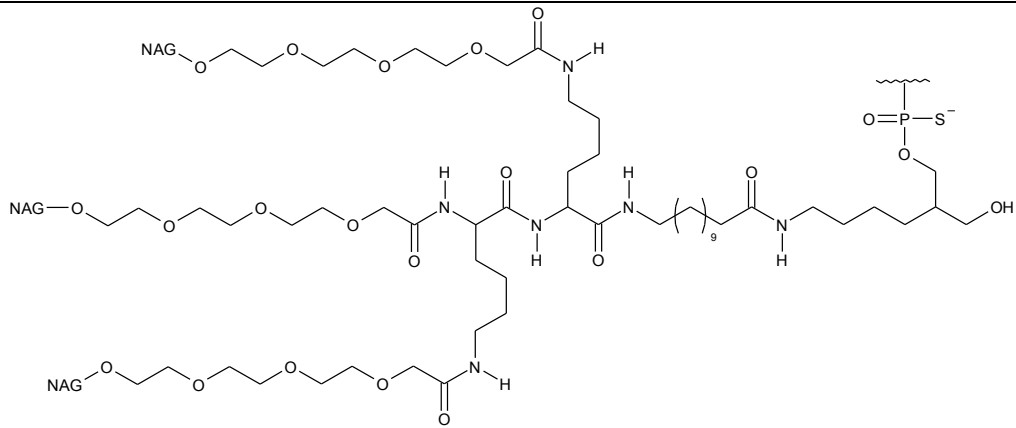
(invAb)



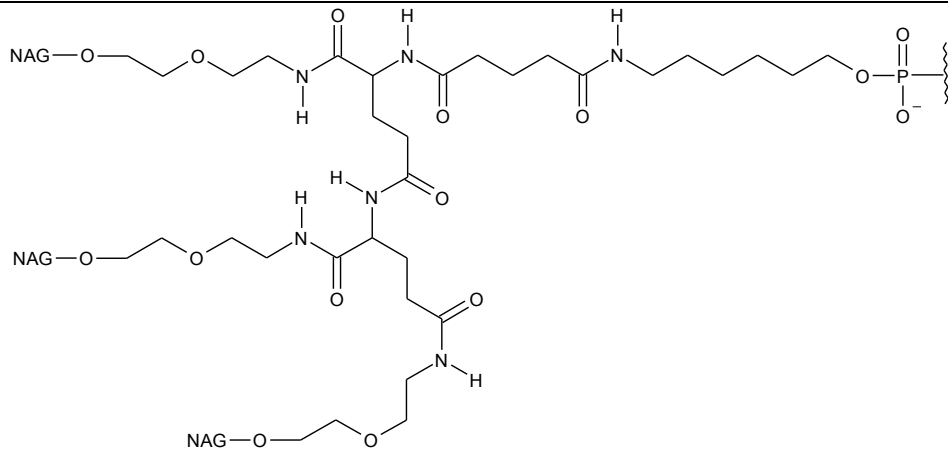
(PAZ)



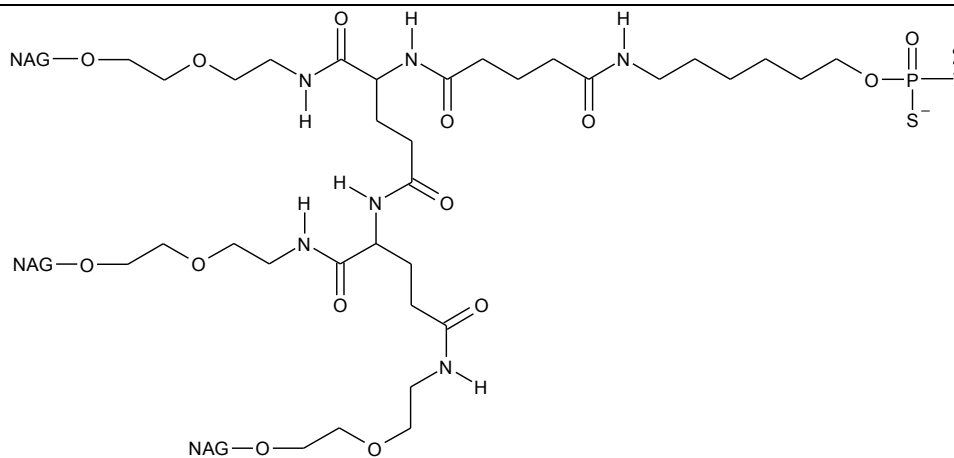
(NAG13)



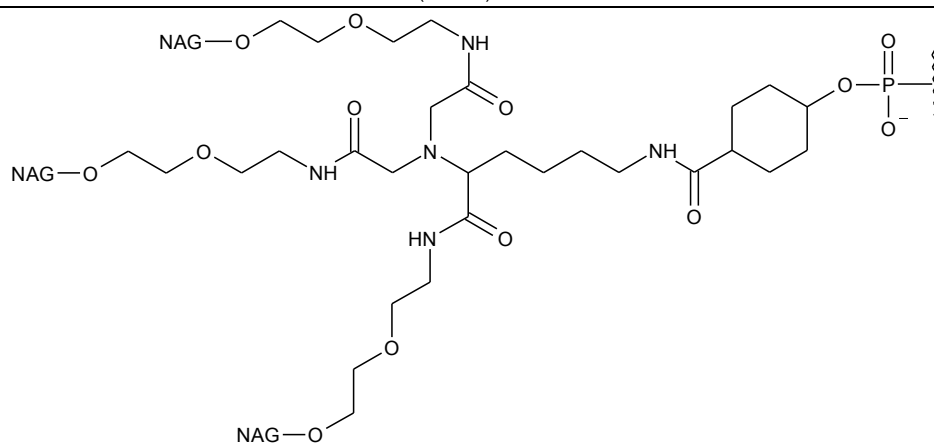
(NAG13)s



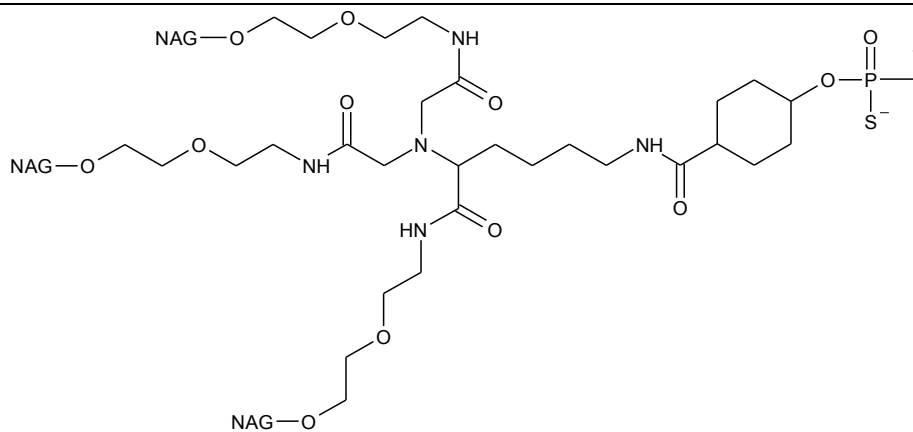
(NAG18)



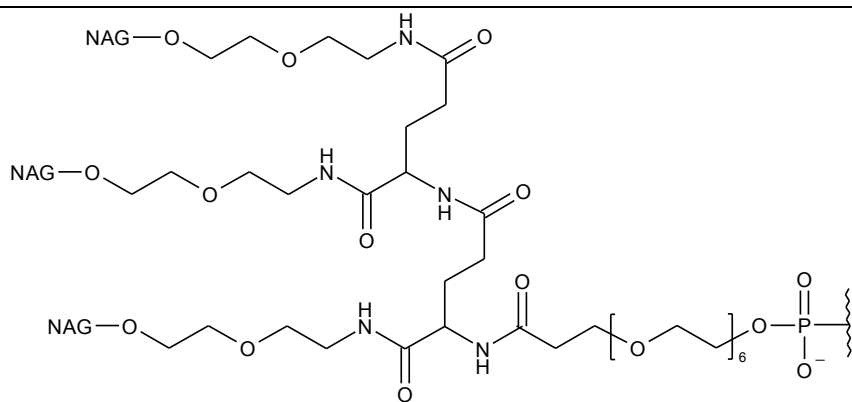
(NAG18)s



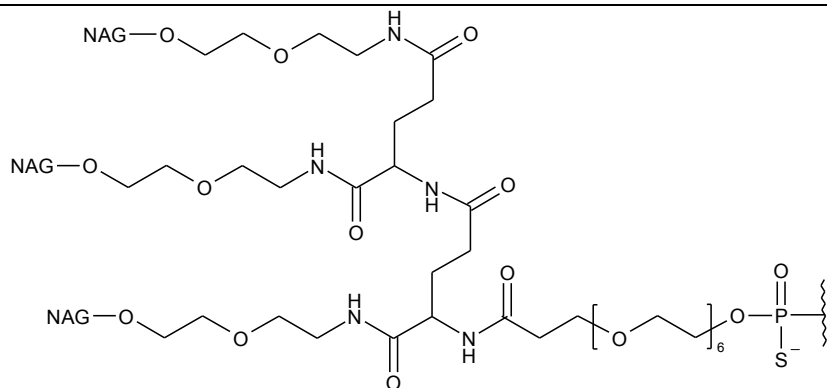
(NAG24)



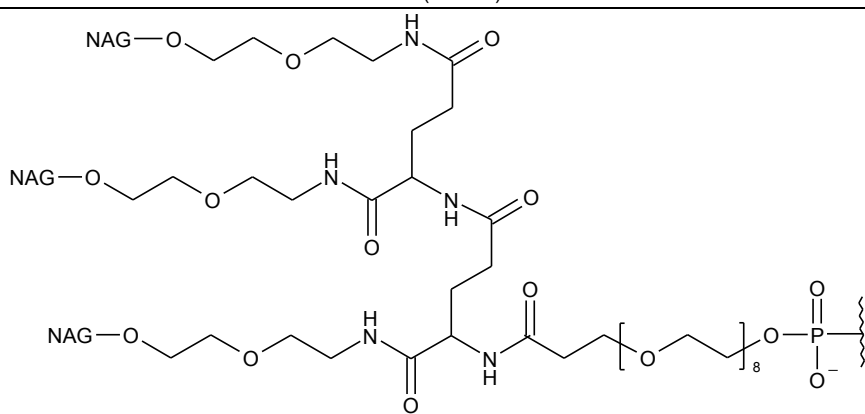
(NAG24)s



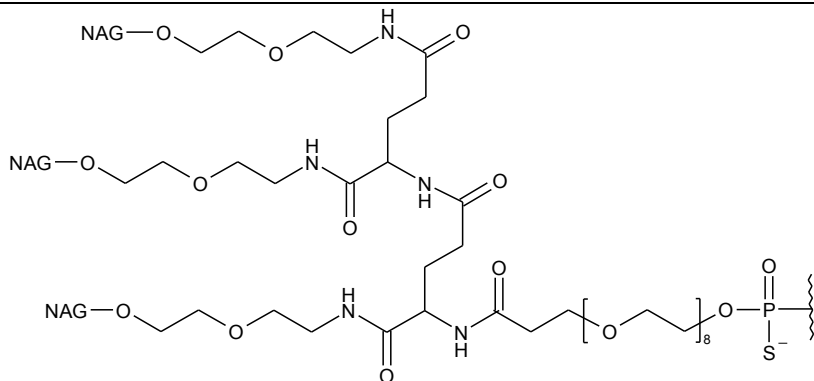
(NAG25)



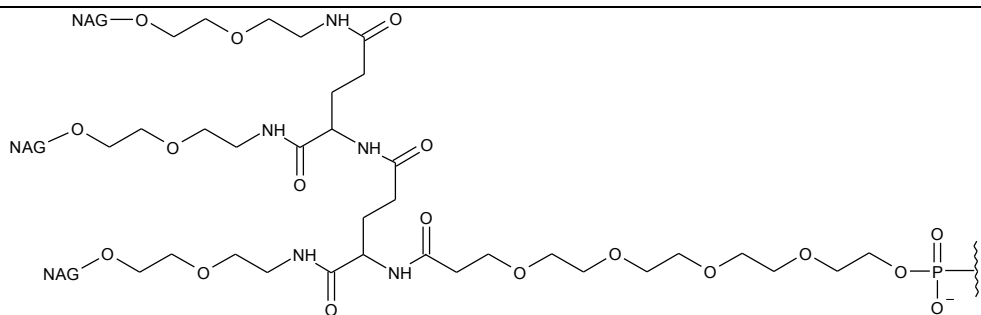
(NAG25)s



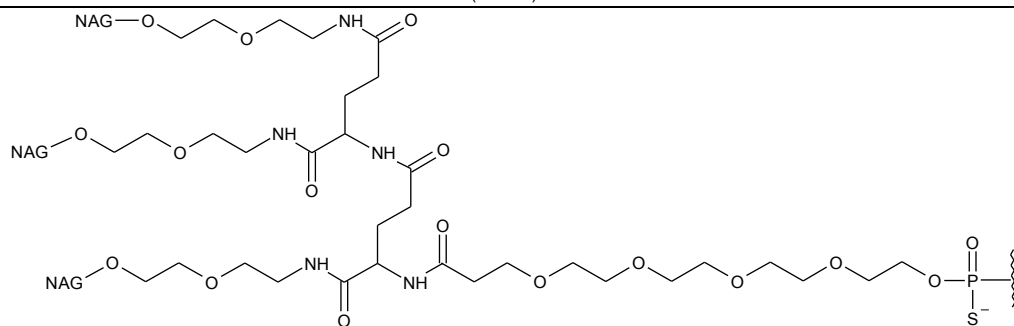
(NAG26)



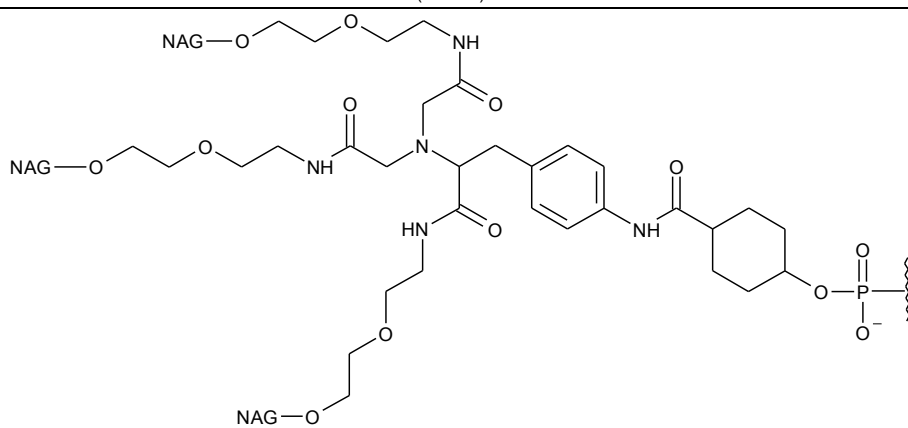
(NAG26)s



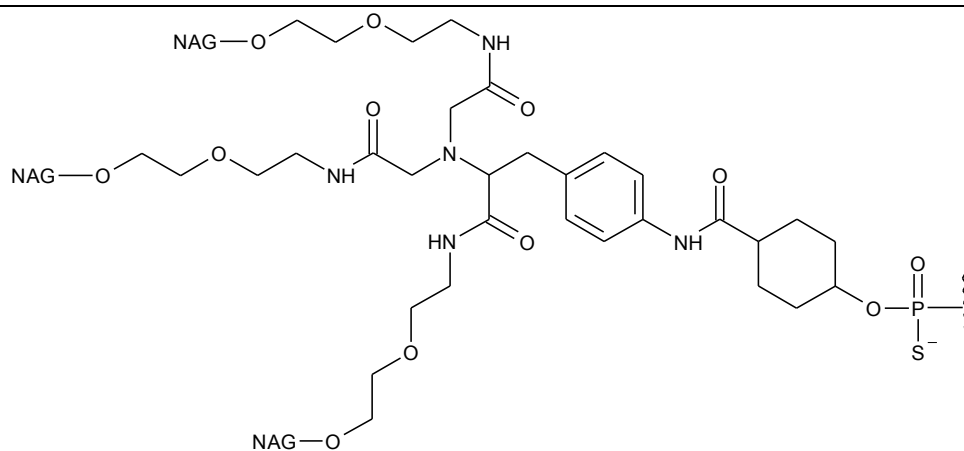
(NAG27)



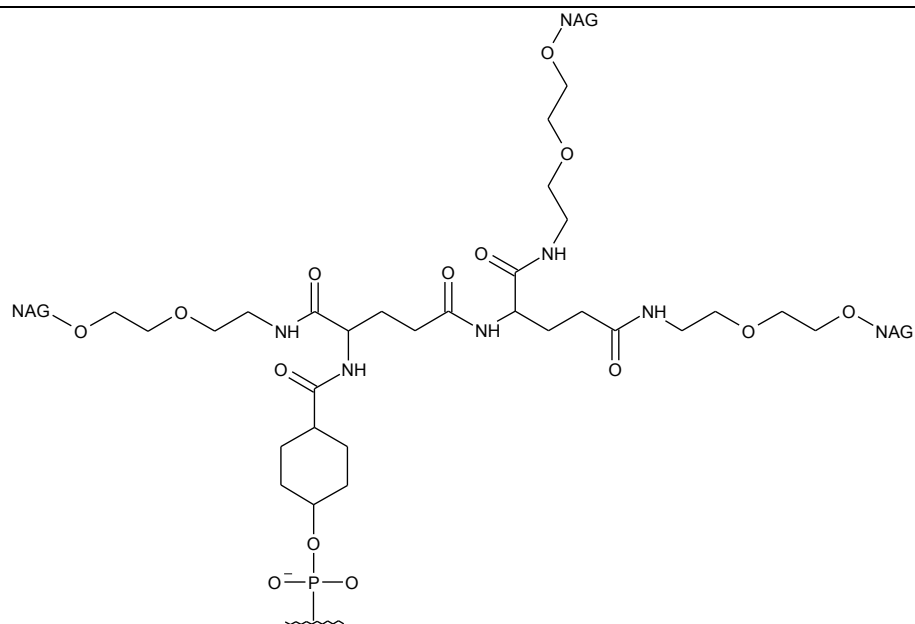
(NAG27)s



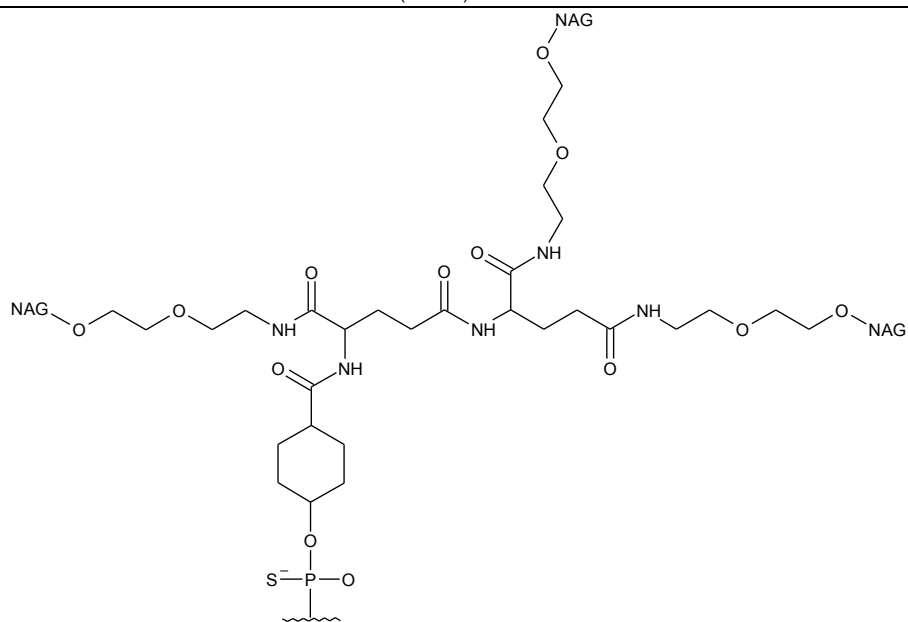
(NAG28)



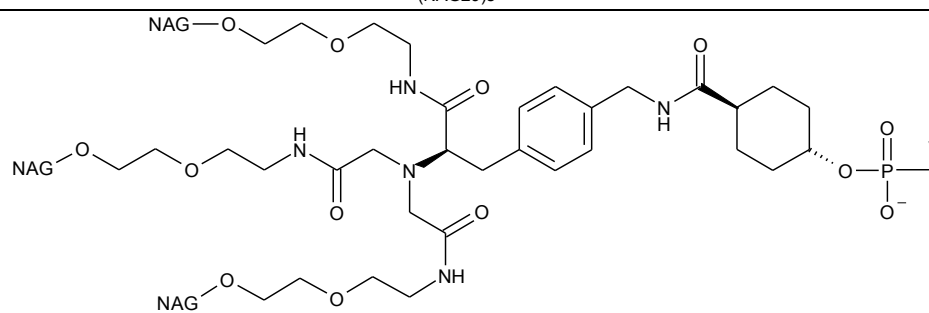
(NAG28)s



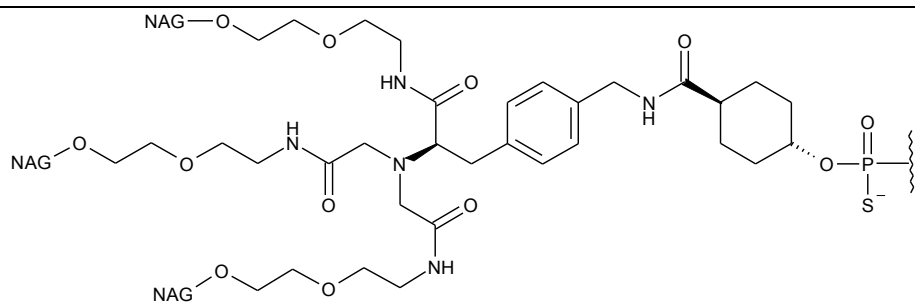
(NAG29)



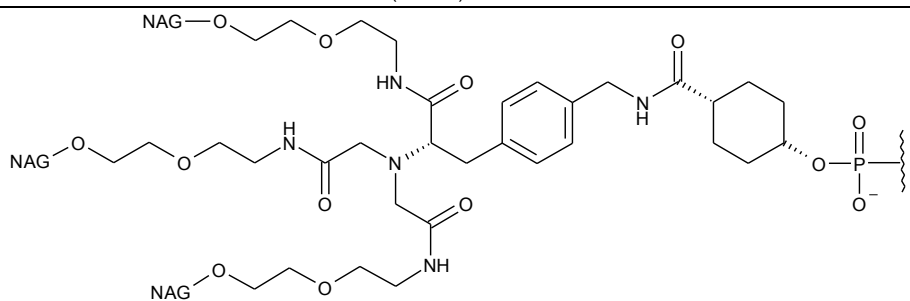
(NAG29)s



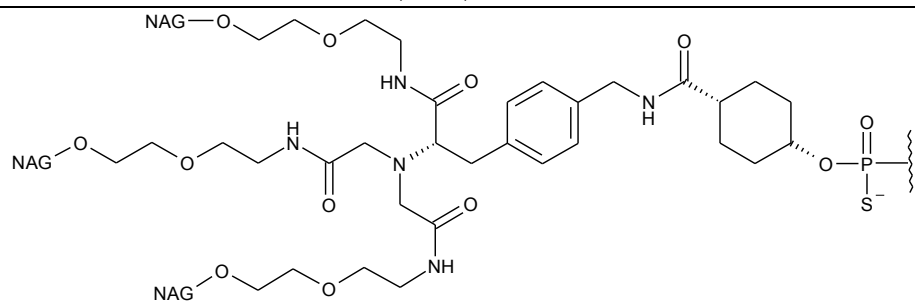
(NAG30)



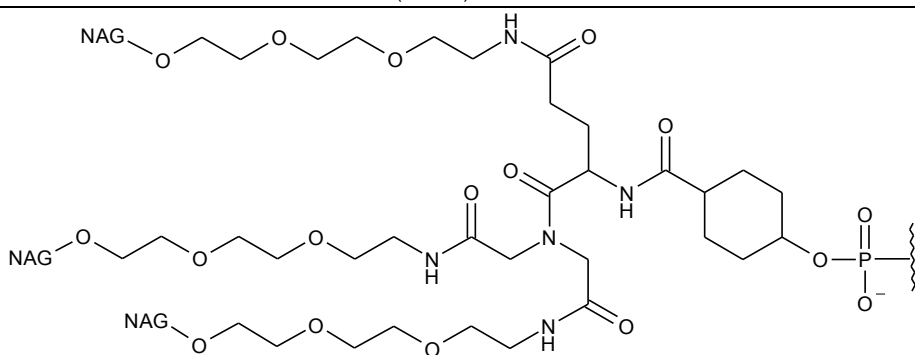
(NAG30)s



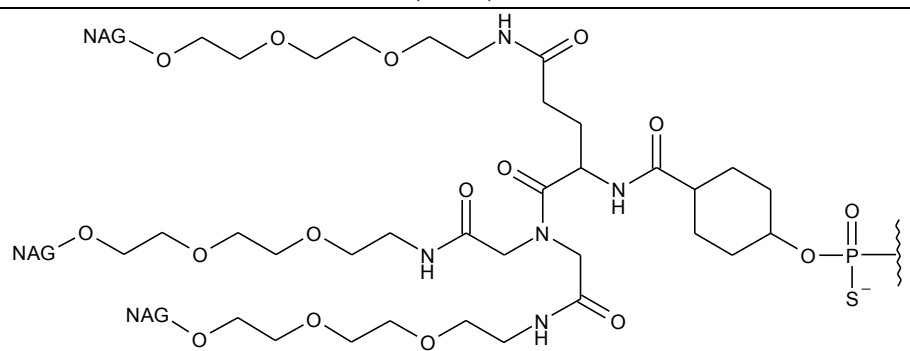
(NAG31)



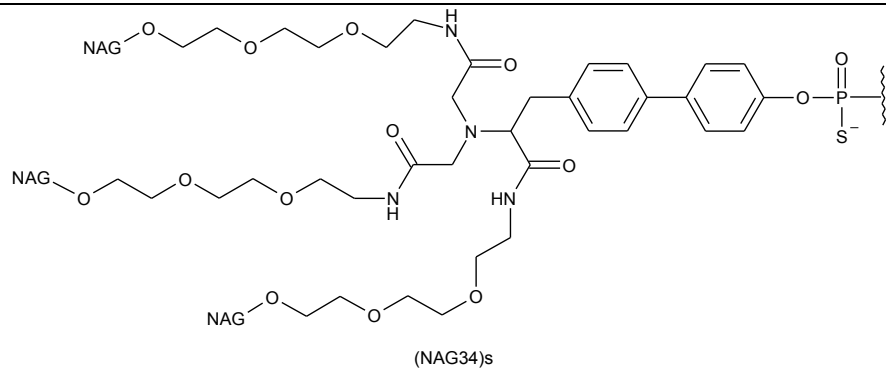
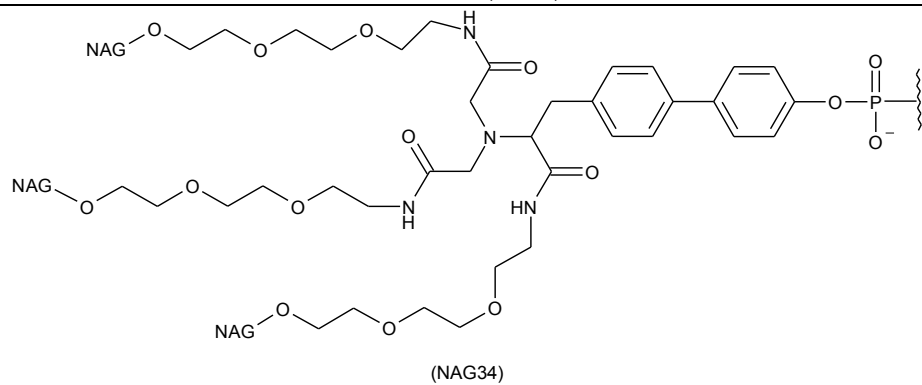
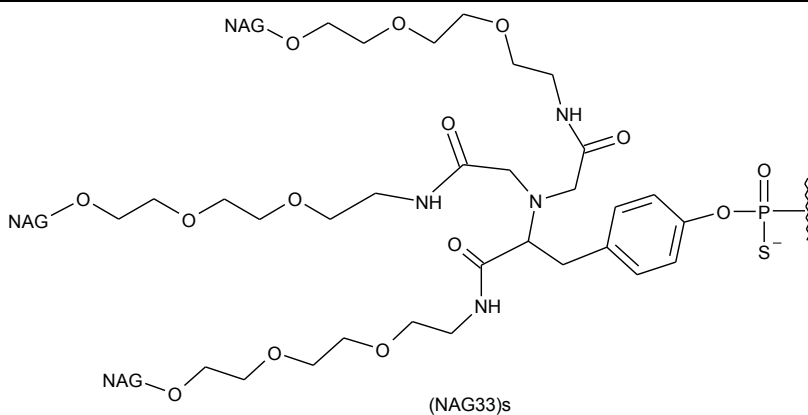
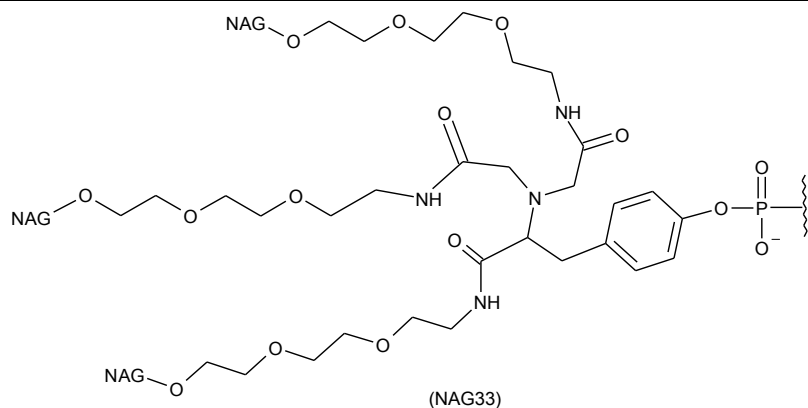
(NAG31)s

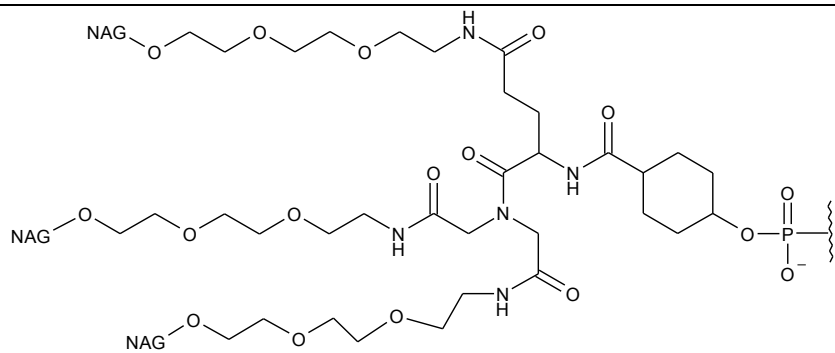


(NAG32)

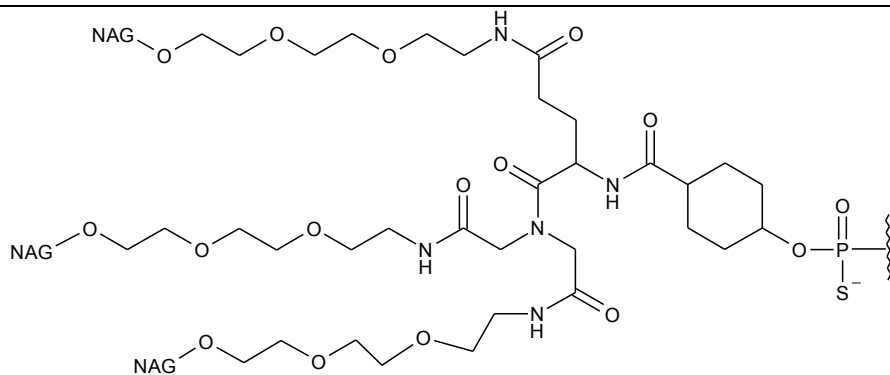


(NAG32)s

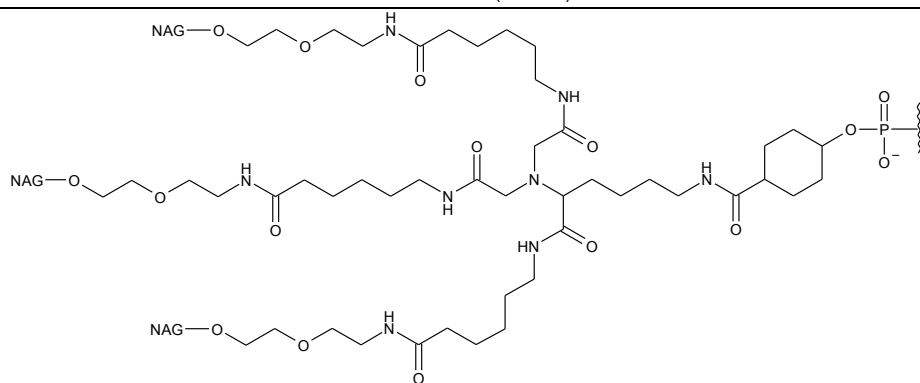




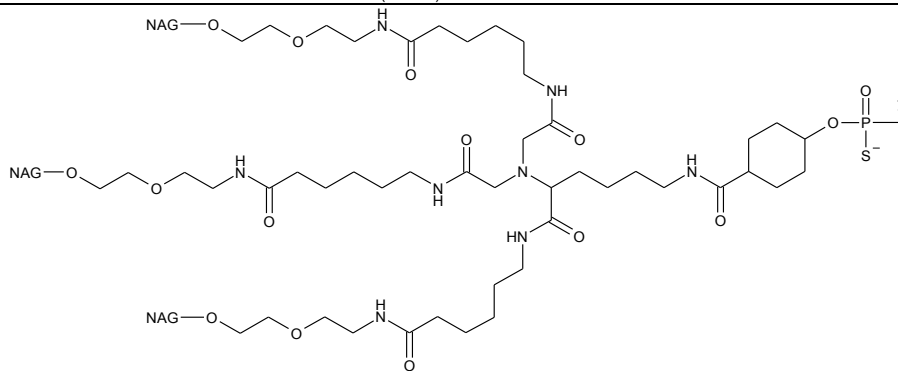
(NAG35)



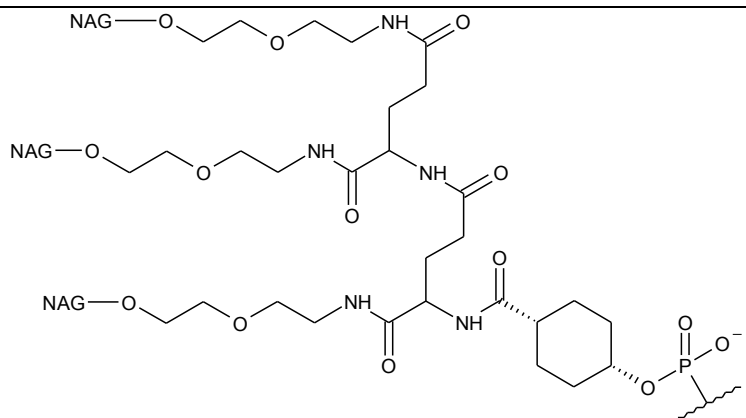
(NAG35)s



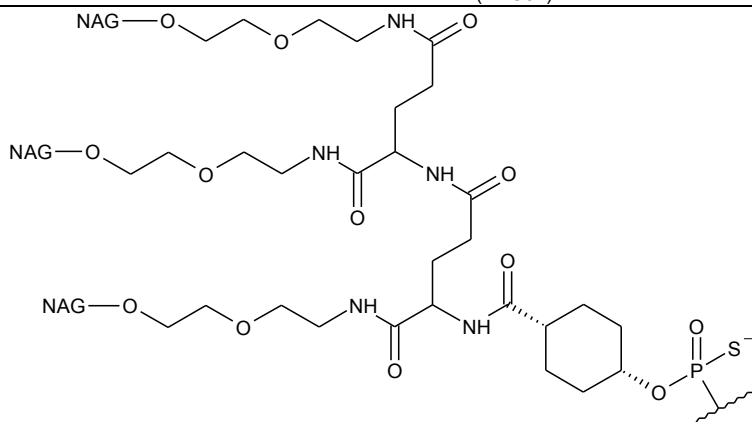
(NAG36)



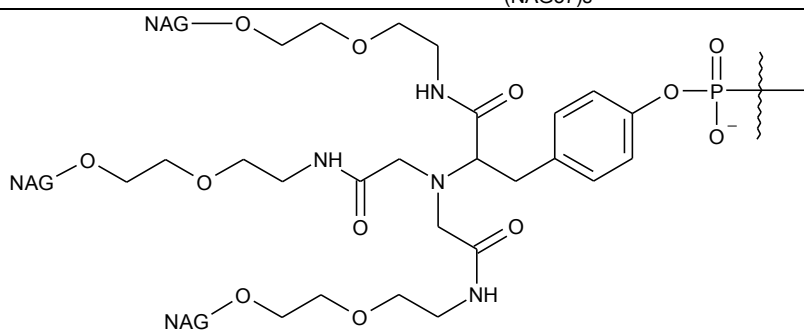
(NAG36)s



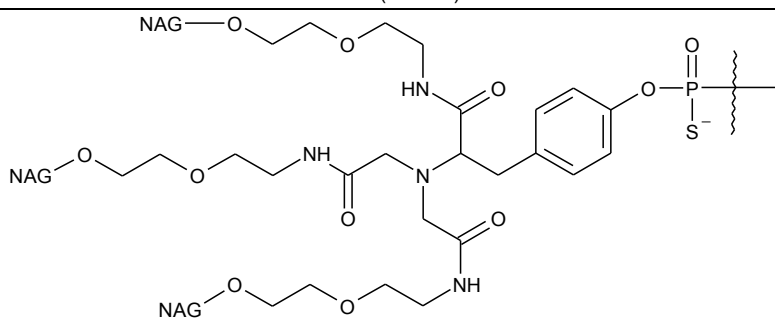
(NAG37)



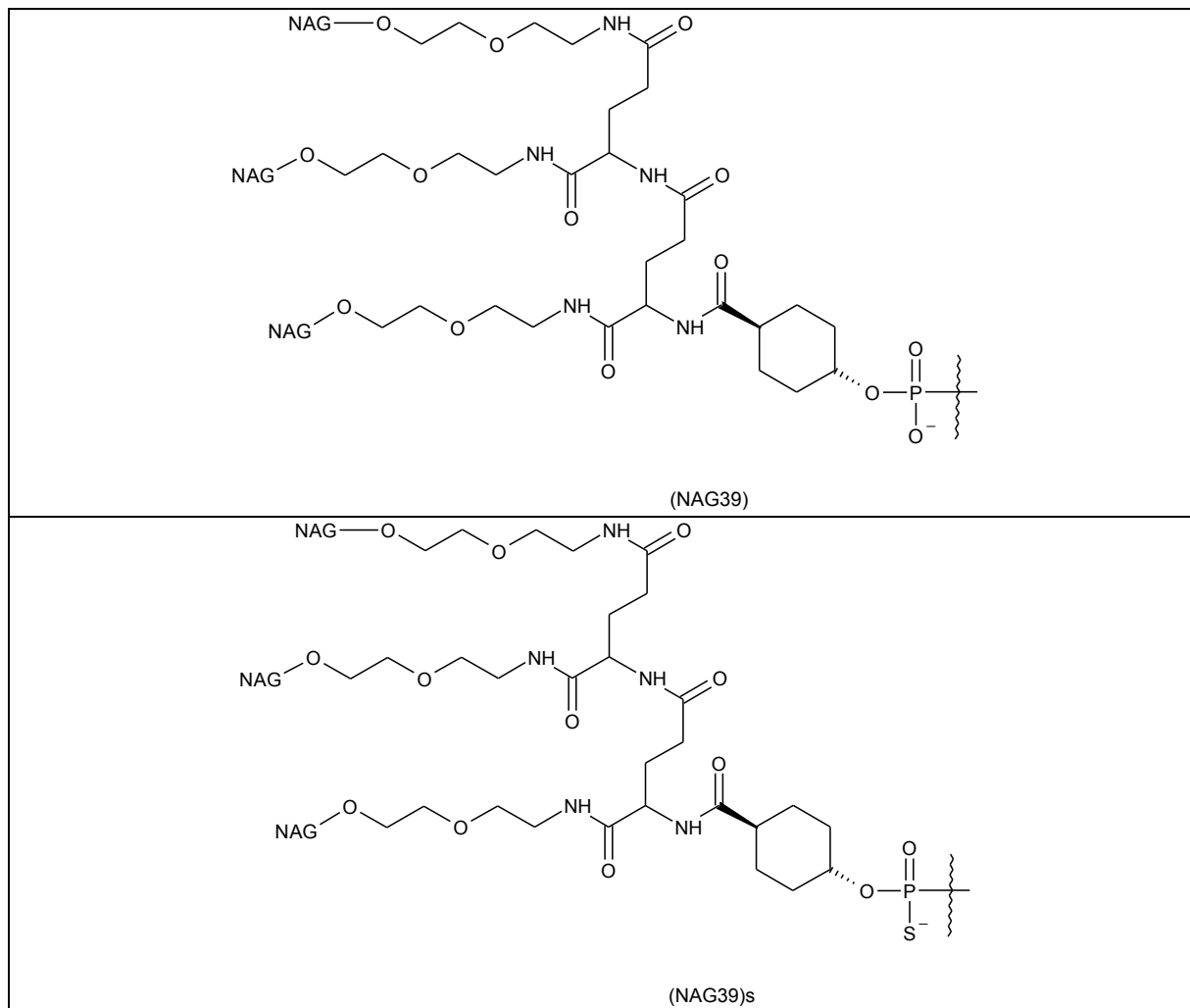
(NAG37)s



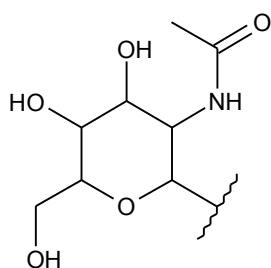
(NAG38)



(NAG38)s

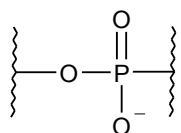


У кожній із вищезгаданих структур, представлених в таблиці 7, NAG містить N-ацетилгалактозамін або інше похідне галактози, що повинно бути зрозуміло фахівцеві в даній галузі техніки з точки зору структур, наведених вище, і опису, представленого в цьому документі. Наприклад, у деяких варіантах здійснення NAG у структурах, представлених в таблиці 7, представлений наступною структурою:

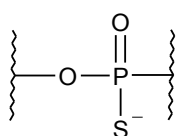


(N-ацетилгалактозамін)

Кожний (NAGx) може бути приєднаний до АПОСЗ РНКі-агента через фосфатну групу (як в (NAG25), (NAG30) і (NAG31)) або фосфотіоатну групу (як є (NAG25)s, (NAG29)s, (NAG30)s, (NAG31)s або (NAG37)s), або іншу зв'язувальну групу.



Фосфатна група



Фосфотіоатна група

Можуть бути використані інші зв'язувальні групи, відомі в даній галузі техніки.

У деяких варіантах здійснення засіб доставки може використовуватися для доставки РНКі-агента в клітину або тканину. Засіб доставки являє собою сполуку, яка поліпшує доставку РНКі-агента в клітину або тканину. Засіб доставки може включати або складатися з, але ними не обмежується, полімеру, такого як амфіпатичний полімер, мембрано-активний полімер, пептид, мелітиновий пептид, мелітинподібний пептид (MLP), ліпід, оборотно модифікований полімер або пептид або оборотно модифікований мембрано-активний поліамін. У деяких варіантах здійснення РНКі-агенти можна комбінувати з ліпідами, наночастинками, полімерами, ліпосомами, міцелами, DPC або іншими системами доставки, доступними в даній галузі. РНКі-агенти також можуть бути хімічно кон'юговані з напрямними групами, ліпідами (включаючи, без обмеження, холестерин і похідні холестерину), наночастинками, полімерами, ліпосомами, міцелами, DPC (див., наприклад, WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169 і WO 2012/083185, WO 2013/032829, WO 2013/158141, кожна з яких включена в цей документ за допомогою посилання) або іншими системами доставки, доступними в даній галузі техніки.

Фармацевтичні композиції і препарати

Описані в цьому документі АРОС3 РНКі-агенти можуть бути отримані у вигляді фармацевтичних композицій або препаратів. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції включають щонайменше один АРОС3 РНКі-агент. Ці фармацевтичні композиції, зокрема, застосовуються в інгібуванні експресії мРНК-мішені в клітині-мішені, групі клітин, тканині або організмі. Фармацевтичні композиції можуть застосовуватися в лікуванні суб'єкта із захворюванням або розладом, який отримав би лікувальний ефект від зниження рівня цільового мРНК або інгібування експресії гена-мішені. Фармацевтичні композиції можуть бути застосовуватися для лікування суб'єкта з ризиком розвитку захворювання, розладу або стану, який отримав би лікувальний ефект від зниження рівня мРНК-мішені або інгібування експресії гена-мішені. В одному з варіантів здійснення спосіб включає введення АРОС3 РНКі-агента, зв'язаного зі специфічним лігандом, описаним в цьому документі, суб'єкту, що підлягає лікуванню. У деяких варіантах здійснення одну або більше фармацевтично прийнятні допоміжні речовини (включаючи носії, наповнювачі, розріджувачі і/або полімери для доставки) додають до фармацевтичних композицій, включаючи АРОС3 РНКі-агент, тим самим утворюючи фармацевтичну композицію, придатну для доставки *in vivo* суб'єкту, включаючи людину.

Фармацевтичні композиції, які включають АРОС3 РНКі-агент, а так само способи, описані в цьому документі, можуть знижувати рівень мРНК-мішені в клітині, групі клітин, тканині або у суб'єкта, включаючи: введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості описаного в цьому документі АРОС3 РНКі-агента, тим самим інгібуючи експресію мРНК АРОС3 у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення суб'єкт раніше був ідентифікований як такий, що має патогенну підвищену активацію гена-мішені в клітині-мішені або тканині-мішені.

У деяких варіантах здійснення описані фармацевтичні композиції, що включають АРОС3 РНКі-агент, застосовуються для лікування або контролю клінічних проявів, асоційованих з підвищеними рівнями ТГ і/або надекспресією мРНК АРОС3 у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення терапевтично (включаючи профілактично) ефективну кількість однієї або більше фармацевтичних композицій вводять суб'єкту, який потребує такого лікування (включаючи профілактику або лікування симптомів, захворювань або розладів). У деяких варіантах здійснення введення будь-якого з описаних АРОС3 РНКі-агентів можна використати для зменшення кількості, тяжкості і/або частоти симптомів захворювання у суб'єкта.

Описані фармацевтичні композиції, які включають АРОС3 РНКі-агент, можуть застосовуватися для лікування щонайменше одного симптому у суб'єкта, що має захворювання або розлад, який отримав би лікувальний ефект від зниження або інгібування експресії мРНК АРОС3. У деяких варіантах здійснення суб'єкту вводять терапевтично ефективну кількість однієї або більше фармацевтичних композицій, включаючи АРОС3 РНКі-агент, тим самим здійснюючи лікування симптому. В інших варіантах здійснення суб'єкту вводять профілактично ефективну кількість одного або більше АРОС3 РНКі-агентів, тим самим запобігаючи щонайменше одному симптому.

Спосіб введення являє собою спосіб, за допомогою якого АРОС3 РНКі-агент приводиться в контакт з організмом. Загалом, способи введення лікарських засобів, олігонуклеотидів і нуклеїнових кислот для лікування ссавця добре відомі в даній галузі і можуть застосовуватися для введення композицій, описаних в цьому документі. Описані в цьому документі АРОС3 РНКі-агенти можна вводити будь-яким придатним способом у препараті, спеціально призначеним для конкретного способу введення. Таким чином, описані в цьому документі фармацевтичні композиції можна вводити шляхом ін'єкції, наприклад, внутрішньовенної, внутрішньом'язової, внутрішньошкірної, підшкірної, внутрішньосуглобової або внутрішньочеревинної. У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі фармацевтичні композиції вводять за допомогою підшкірної ін'єкції.

Фармацевтичні композиції, що включають АРОС3 РНКі-агент, описані в цьому документі, можуть бути доставлені в клітину, групу клітин, тканину або суб'єкту методами доставки олігонуклеотидів, відомих в даній галузі техніки. У загальному випадку будь-який придатний спосіб доставки молекули

нуклеїнової кислоти (in vitro або in vivo), визнаний в даній галузі техніки, може бути адаптований для використання з композиціями, описаними в цьому документі. Наприклад, доставка може здійснюватися шляхом місцевого введення (наприклад, шляхом прямої ін'єкції, імплантації або місцевого введення), системного або підшкірного, внутрішньовенного, внутрішньочеревинного або парентерального введення, включаючи внутрішньочерепний (наприклад, внутрішньошлуночковий, внутрішньопаренхіматозний і інтратекальний), внутрішньом'язовий, трансдермальний спосіб введення, введення через верхні дихальні шляхи (інгаляція), назальне, пероральне, ректальне або місцеве (включаючи букальне і під'язикове) введення. У деяких варіантах здійснення композиції вводять шляхом підшкірної або внутрішньовенної інфузії або ін'єкції.

Відповідно, у деяких варіантах здійснення фармацевтичної композиції, описані в цьому документі, містять одну або більше фармацевтично прийнятні допоміжні речовини. Фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, отримані для введення суб'єкту.

Термін, що використовується в цьому документі, "фармацевтична композиція" або "лікарський засіб" включає фармакологічно ефективну кількість щонайменше однієї з описаних терапевтичних сполук і однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. Фармацевтично прийнятні допоміжні речовини (допоміжні речовини) являють собою речовини, відмінні від активного фармацевтичного інгредієнта (API, терапевтичний продукт, наприклад, APOC3 RNKi-агент), які навмисно включені в систему доставки лікарських засобів. Допоміжні речовини не надають або не призначені для надання терапевтичного ефекту при передбачуваному дозуванні. Допоміжні речовини можуть діяти для: а) сприяння обробці системи доставки лікарського засобу в процесі виготовлення, b) захисту, підтримки або підвищення стабільності, біодоступності або прийнятності для пацієнта API, c) сприяння ідентифікації продукту, і/або d) поліпшення будь-яких інших показників загальної безпеки, ефективності доставки API при зберіганні або застосуванні. Фармацевтично прийнятна допоміжна речовина може бути або не бути інертною речовиною.

Допоміжні речовини включають, але ними не обмежуються: підсилювачі абсорбції, антиадгезиви, протиспінювач, антиоксиданти, зв'язуючі, буферні агенти, носії, покривні агенти, барвники, підсилювачі доставки, полімери для доставки, декстран, декстозу, розріджувачі, розпушувачі, емульгатори, екстендери, наповнювачі, ароматизатори, речовини, що забезпечують "ковзання", зволожувачі, мастильні речовини, олії, полімери, консерванти, фізіологічний розчин, солі, розчинники, цукри, суспендувальні агенти, матриці з уповільненням вивільненням, підсолоджувачі, загусники, регулятори тонічності, носії, водовідштовхувальні агенти і змочувальні агенти.

Фармацевтичні композиції, придатні для ін'єкційного застосування, включають стерильні водні розчини (за умови розчинності у воді) або дисперсії і стерильні порошки для негайного приготування стерильних ін'єктованих розчинів або дисперсій. Для внутрішньовенного введення придатні носії включають фізіологічний розчин, бактеріостатичну воду, Cremophor® ELTM (BASF, Parsippany, NJ) або фізіологічний розчин з фосфатним буфером (PBS). Придатні носії повинні бути стабільними в умовах виробництва і зберігання, і повинні бути захищені від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії і гриби. Носієм може бути розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь) і їх придатні суміші. Відповідна плінність може підтримуватися, наприклад, шляхом використання покриття, такого як лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру частинок у випадку дисперсії і шляхом використання поверхнево-активних речовин. У багатьох випадках буде переважно включати в композицію ізотонічні агенти, наприклад цукри, поліспирти, такі як маніт, сорбіт і хлорид натрію. Пролонгована абсорбція ін'єктованих композицій може бути досягнута шляхом включення в композицію агента, який затримує абсорбцію, наприклад моностеарату алюмінію і желатину.

Стерильні розчини для ін'єкцій можуть бути отримані шляхом включення активної сполуки в необхідній кількості у придатний розчинник з одним або поєднанням інгредієнтів, перерахованих вище, за необхідності, з подальшою стерилізацією фільтруванням. Як правило, дисперсії отримують шляхом включення активної сполуки у стерильний носій, який містить основне дисперсійне середовище і необхідні інші інгредієнти з перерахованих вище. У випадку стерильних порошків для отримання стерильних розчинів для ін'єкцій, способи отримання включають вакуумне сушіння і сушіння виморожування з відділенням порошку активного інгредієнта, і будь-якого додаткового бажаного інгредієнта, від його попередньо стерильно відфільтрованого розчину.

Композиції, придатні для внутрішньосуглобового введення, можуть бути у формі стерильного водного розчину лікарського препарату, який може бути в мікрокристалічній формі, наприклад, у формі водної мікрокристалічної суспензії. Ліпосомні композиції або біорозкладані полімерні системи також можуть бути використані для отримання лікарського засобу у формі, придатній як для внутрішньосуглобового, так і для офтальмологічного введення.

Активні сполуки можуть бути отримані з носіями, які захищають сполуку від швидкого виведення з організму, наприклад композиція з контрольованим вивільненням, включаючи імпланти і мікрокапсульовані системи доставки. Можуть бути використані біорозкладані біосумісні полімери, такі як етиленвінілацетат, поліангідриди, полігліколева кислота, колаген, поліортоєфіри і полімолочна

кислота. Способи отримання таких композицій будуть очевидні для фахівців у даній галузі техніки. Ліпосомальні суспензії також можна використати як фармацевтично прийнятні носії. Вони можуть бути отримані згідно зі способами, відомими фахівцям у даній галузі, наприклад, способами, описаними в патенті США № 4522811.

АРОС3 РНКі-агенти можуть об'єднуватися в складі композицій в одиничній дозованій формі для простоти введення і одноманітності дозування. Одинична дозована форма стосується фізично дискретних одиниць, придатних як однократні дози для суб'єкта, що підлягає лікуванню; кожна одиниця містить задану кількість активної сполуки, розраховану для отримання бажаного терапевтичного ефекту в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Опис одиничних дозованих форм за винаходом визначається і напряму залежить від унікальних характеристик активної сполуки і терапевтичного ефекту, який повинен бути досягнутий, і обмежень, характерних для способу отримання такої активної сполуки для лікування пацієнтів.

Фармацевтична композиція може містити інші додаткові компоненти, звичайно присутні у фармацевтичних композиціях. Такі додаткові компоненти включають, але ними не обмежуються: протисвербіжні засоби, в'яжучі засоби, місцеві анестетики, анальгетики, антигістамінні або протизапальні засоби (наприклад, ацетамінофен, НПЗП, дифенгідраміні і т. д.). Також передбачається, що клітини, тканини або виділені органи, які експресують або включають визначені в даному документі РНКі-агенти, можуть використовуватися як "фармацевтичні композиції". Термін, що використовується в цьому документі, "фармакологічно ефективна кількість", "терапевтично ефективна кількість" або просто "ефективна кількість" стосується кількості РНКі-агента для отримання фармакологічного, терапевтичного або профілактичного результату.

У деяких варіантах здійснення способи, описані в цьому документі, додатково включають стадію введення другого терапевтичного засобу або лікування в доповнення до введення РНКі-агента, описаного в цьому документі. У деяких варіантах здійснення другий терапевтичний засіб являє собою інший АРОС3 РНКі-агент (наприклад, АРОС3 РНКі-агент, який націлений на іншу послідовність в АРОС3-мішені). У інших варіантах здійснення другий терапевтичний засіб може являти собою низькомолекулярний лікарський засіб, антитіло, фрагмент антитіла або аптамер.

Звичайно ефективна кількість активної сполуки буде в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг/кг маси тіла/день, наприклад, від приблизно 1,0 до приблизно 50 мг/кг маси тіла/день. У деяких варіантах здійснення ефективна кількість активної сполуки буде знаходитися в діапазоні від приблизно 0,25 до приблизно 5 мг/кг маси тіла на дозу. У деяких варіантах здійснення ефективна кількість активного інгредієнта буде в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 4 мг/кг маси тіла на дозу. Кількість, що вводиться, також, ймовірно, буде залежати від таких змінних, як загальний стан здоров'я пацієнта, відносна біологічна ефективність доставленої сполуки, композиція препарату, наявність і типи допоміжних речовин в композиції, а також спосіб введення. Крім того, потрібно розуміти, що, для швидкого досягнення бажаного рівня в крові або в тканині, початкова доза, що вводиться, в деяких випадках, може виходити за межі вищезгаданого верхнього рівня, або початкова доза може, в деяких випадках, бути менш оптимальною.

Для лікування захворювання або для отримання лікарського засобу або композиції для лікування захворювання фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, які включають АРОС3 РНКі-агент, можна комбінувати з допоміжною речовиною або з другим терапевтичним засобом, або лікуванням, включаючи, але ними не обмежуючись, другий або інший РНКі-агент, низькомолекулярний лікарський засіб, антитіло, фрагмент антитіла, пептид і/або аптамер.

Описані АРОС3 РНКі-агенти при додаванні до фармацевтично прийнятних допоміжних речовин або ад'ювантів, можуть бути упаковані в набори, контейнери, упаковки або дозатори. Описані в цьому документі фармацевтичні композиції можуть бути упаковані в попередньо заповнені шприци або флакони.

Способи лікування і пригнічення експресії

АРОС3 РНКі-агенти, описані в цьому документі, можуть бути використані для лікування суб'єкта (наприклад, людини або іншого ссавця), що страждає на захворювання або розлад, який отримує лікувальний ефект від введення сполуки. У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі РНКі-агенти можуть бути використані для лікування суб'єкта (наприклад, людини), що страждає на захворювання або розлад, який отримав би лікувальний ефект від зниження і/або інгібування експресії мРНК АРОС3, наприклад, суб'єкта з діагнозом або ризиком розвитку симптомів, пов'язаних з ожирінням, гіперліпідемією, гіпертригліцеридемією, патологічним метаболізмом ліпідів і/або холестерину, атеросклерозом, серцево-судинними захворюваннями, ішемічною хворобою серця, панкреатитом, викликаним гіпертригліцеридемією, метаболічним синдромом, цукровим діабетом II типу, синдромом сімейної хіломікронемії, сімейною парціальною ліподистрофією і/або іншими метаболічними порушеннями і захворюваннями.

Суб'єкту вводять терапевтично ефективну кількість будь-якого одного або більше РНКі-агентів. Суб'єктом може бути людина, пацієнт або пацієнт-людина. Суб'єкт може бути дорослим, підлітком,

дитиною або немовлям. Введення фармацевтичної композиції, описаної в цьому документі, може здійснюватися людині або тварині.

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі АРОС3 РНКі-агенти використовуються для лікування суб'єкта із захворюванням або розладом, пов'язаним з АРОС3. У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі АРОС3 РНКі-агенти використовуються для лікування суб'єкта, який отримав би лікувальний ефект від зниження і/або інгібування експресії гена АРОС3. У деяких варіантах здійснення описані АРОС3 РНКі-агенти використовуються для лікування (включаючи профілактичне) щонайменше одного симптому або патологічного стану, опосередкованого щонайменше частково експресією гена АРОС3. Суб'єкту вводять терапевтично ефективну кількість будь-якого одного або більше з описаних РНКі-агентів. У деяких варіантах здійснення суб'єкту вводять профілактично ефективну кількість будь-якого одного або більше з описаних РНКі-агентів, тим самим запобігаючи щонайменше одному симптому.

У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується способів лікування захворювань, розладів, станів або патологічних станів, опосередкованих щонайменше частково експресією АРОС3, у пацієнта, який потребує такого лікування, де способи включають введення пацієнту будь-якого АРОС3 РНКі-агента, описаного в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агенти використовуються для лікування або контролю клінічних проявів у суб'єкта з АРОС3-пов'язаним захворюванням або розладом. Суб'єкту вводять терапевтично ефективну кількість одного або більше АРОС3 РНКі-агентів або композицій, що містять АРОС3 РНКі-агенти, описаних в цьому документі. У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення композиції, що містить АРОС3 РНКі-агент, описаної в цьому документі, суб'єкту, що підлягає лікуванню.

У деяких варіантах здійснення рівень експресії гена і/або рівень мРНК гена АРОС3 у суб'єкта, якому вводять описаний АРОС3 РНКі-агент, знижений щонайменше приблизно на 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або більше 99 % відносно рівня у суб'єкта до введення АРОС3 РНКі-агента, або у суб'єкта, який не одержує АРОС3 РНКі-агент. Рівень експресії гена і/або рівень мРНК у суб'єкта знижується в клітині, групі клітин і/або тканині суб'єкта.

У деяких варіантах здійснення рівень білка АРОС3 у суб'єкта, якому ввели описаний АРОС3 РНКі-агент, знижений щонайменше приблизно на 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або більше 99 % відносно рівня у суб'єкта до введення АРОС3 РНКі-агента, або суб'єкта, що не отримувал АРОС3 РНКі-агент. Рівень білка у суб'єкта знижується в клітині, групі клітин, тканині, крові і/або іншій рідині суб'єкта.

У деяких варіантах здійснення рівні тригліцеридів (ТГ) у суб'єкта, якому вводили описаний АРОС3 РНКі-агент, знижені щонайменше приблизно на 10 %, 20 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або більше 99 % відносно рівня у суб'єкта до введення АРОС3 РНКі-агента, або у суб'єкта, що не отримувал АРОС3 РНКі-агент. Рівень ТГ у суб'єкта може бути знижений в клітині, групі клітин, тканині, крові і/або іншій рідині суб'єкта.

У деяких варіантах здійснення рівні загального холестерину у суб'єкта, якому вводили описаний АРОС3 РНКі-агент, знижуються щонайменше приблизно на 10 %, 20 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або більше 99 % відносно рівня у суб'єкта до введення АРОС3 РНКі-агента, або у суб'єкта, що не отримувал АРОС3 РНКі-агент. У деяких варіантах здійснення рівні холестерину ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) у суб'єкта, якому вводили описаний АРОС3 РНКі-агент, знижені щонайменше приблизно на 10 %, 20 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або більше 99 % відносно рівня у суб'єкта до введення АРОС3 РНКі-агента, або у суб'єкта, який не одержував АРОС3 РНКі-агент. Загальні рівні холестерину і/або рівні холестерину ліпопротеїнів низької густини у суб'єкта можуть бути знижені в клітині, групі клітин, тканині, крові і/або іншій рідині суб'єкта.

Зниження рівнів експресії генів, мРНК, білка АРОС3, рівнів ТГ, рівнів холестерину і рівнів холестерину ліпопротеїнів низької густини можна оцінити будь-якими способами, відомими в даній галузі. Як використовується в цьому документі, зниження або зменшення рівня мРНК АРОС3 і/або рівня білка узагальнено вказуються в цьому документі як зменшення або зниження АРОС3, або інгібування, або зменшення, або пригнічення експресії АРОС3. Представлені в цьому документі приклади ілюструють відомі способи оцінки інгібування експресії гена АРОС3.

Клітини, тканини, органи і організми, що не належать людині

Розглядаються клітини, тканини, органи і організми, що не належать людині, які включають щонайменше один з АРОС3 РНКі-агентів, описаних в цьому документі. Клітина, тканина, орган або організм, що не належать людині, отримують шляхом доставки РНКі-агента в клітину, тканину, орган або організм, що не належить людині.

Вищезгадані варіанти здійснення і елементи в цьому документі ілюструються наступними необмежувальними прикладами.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Синтез АРОС3 РНКі-агентів.

Дуплекси АРОС3 РНКі-агента, показані в таблиці 3 і таблиці 6 вище, синтезували згідно з наступними загальними процедурами:

А. Синтез. Смыслові і антисмыслові ланцюги АРОС3 РНКі-агентів синтезували відповідно до фосфорамідного методу, що застосовується в синтезі олігонуклеотидів на твердій фазі. Залежно від масштабу, використовували MerMade96E® (біоавтоматизація), MerMade12® (біоавтоматизація) або OP Pilot 100 (GE Healthcare). Синтез проводили на твердій основі зі скла із заданим розміром пор (CPG, 500 Å або 600 Å, отриманій від Prime Synthesis, Aston, PA, USA). Всі РНК і 2'-модифіковані РНК фосфорамідити купували у компанії Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, USA). Зокрема, були використані наступні 2'-О-метилфосфорамідити: (5'-О-диметокситритил-N⁶-(бензоїл)-2'-О-метил-аденозин-3'-О-(2-ціаноетил-N,N-діізопропіламіно)фосфорамідит, 5'-О-диметокситритил-N⁴-(ацетил)-2'-О-метилцитидин-3'-О-(2-ціаноетил-N,N-діізопропіламіно)фосфорамідит, (5'-О-диметокситритил-N²-(ізобутирил)-2'-О-метилгуанозин-3'-О-(2-ціаноетил-N,N-діізопропіламіно)фосфорамідит і 5'-О-диметокситритил-2'-О-метилуридин-3'-О-(2-ціаноетил-N,N-діізопропіламіно)фосфорамідит. 2'-Дезокси-2'-фторфосфорамідити несуть ті ж захисні групи, що і 2'-О-метиламідити. 5'- Диметокситритил-2'-О-метил-інозин-3'-О-(2-ціаноетил-N,N-діізопропіламіно)фосфорамідити купували у компанії Glen Research (Virginia) або Hongene Biotech. Інвертовані з видаленою азотистою основою (3'-О-диметокситритил-2'-дезоксирибоза-5'-О-(2-ціаноетил-N,N-діізопропіламіно)фосфорамідити купували у компанії ChemGenes (Wilmington, MA, USA). 5'-(4,4'-диметокситритил)-2',3'-секо-уридин, 2'-бензоїл-3'-[(2-ціаноетил)-(N, N-діізопропіл)]фосфорамідит також купували у компанії Thermo Fisher Scientific або Hongene Biot. 5'-О-диметокситритил-N²,N⁶-(феноксіацетат)-2'-О-метил-діамінопуридин-3'-О-(2-ціаноетил-N,N-діізопропіламіно)фосфорамідит купували у компанії ChemGenes або Hongene Biotech.

Специфічний ліганд, що містить фосфорамідити, розчиняли в безводному дихлорметані або безводному ацетонітрилі (50 мМ), при цьому всі інші амідити розчиняли в безводному ацетонітрилі (50 мМ) або додавали безводний диметилформамід і молекулярні сита (3Å). Як активуючий розчин використовували 5-бензилтіо-1Н-тетразол (БТТ, 250 мМ в ацетонітрилі) або 5-етилтіо-1Н-тетразол (ЕТТ, 250 мМ в ацетонітрилі). Час зв'язування становив 12 хв. (РНК), 15 хв. (специфічний ліганд), 90 с (2'ОМе) і 60 с (2'F). Для введення фосфоротіоатних зв'язків використовували 100 мМ розчин 3-феніл-1,2,4-дитіазолін-5-ону (POS, отриманий від компанії PolyOrg, Inc., Leominster, MA, США) в безводному ацетонітрилі. Якщо РНКі-агент, що не має присутнього специфічного ліганду, спеціально не ідентифікований як "голий", в кожному дуплексі АРОС3 РНКі-агента, синтезованого і проаналізованого в наступних прикладах, використовувався N-ацетилгалактозамін як "NAG" в хімічних структурах специфічного ліганду, представлених в таблиці 7.

В. Розщеплення і видалення захисної групи олігомеру, зв'язаного з основою. Після завершення твердофазного синтезу висушену тверду основу обробляли розчином 1:1 за об'ємом 40 мас. % метиламіну у воді і 28 % розчину гідроксиду амонію (Aldrich) протягом 1,5 години при 30 °С. Розчин упарювали, і твердий залишок відновлювали у воді (див. нижче).

С. Очищення. Необроблені олігомери очищували з допомогою аніонообмінної ВЕРХ, використовуючи колонку TSKgel SuperQ-5PW 13 мкм і систему Shimadzu LC-8. Буфер А являв собою 20 мМ Тріс, 5 мМ ЕДТА, при рН 9,0, і містив 20 % ацетонітрилу, і буфер В був таким же, як буфер А з доданням 1,5 М хлориду натрію. УФ-сліди реєстрували при 260 нм. Відповідні фракції об'єднували, потім піддавали ексклюзійній ВЕРХ, використовуючи колонку GE Healthcare XK 26/40, заповнену Sephadex G_n25 з тонким розміром частинок, з рухомим буфером - відфільтровували деіонізованою водою або 100 мМ бікарбонатом амонію, при рН 6,7, і 20 % ацетонітрилу.

Д. Ренатурація. Комплементарні ланцюжки змішували шляхом об'єднання еквімолярних розчинів РНК (смыслові і антисмыслові) в 1 × фосфатно-сольовому буфері (Corning, Cellgro) з утворенням РНКі-агентів. Деякі РНКі-агенти ліофілізували і зберігали при температурі від -15 до -25 °С. Концентрацію дуплексу визначали шляхом вимірювання оптичної густини розчину на УФ/Вигляд у спектрометрі в 1 × фосфатно-сольовому буфері. Потім оптичну густину розчину при 260 нм множили на коефіцієнт перетворення і коефіцієнт розбавлення з визначенням концентрації дуплексу. Якщо не вказано інше, всі коефіцієнти перетворення становили 0,037 мг/(мл·см). Для деяких експериментів коефіцієнт перетворення обчислювали з експериментально визначеного коефіцієнта екстинкції.

Приклад 2. Дослідження АРОС3 РНКі-агентів in vitro.

Дуплекси послідовностей, що розглядаються, показані в наведеній вище таблиці 3, досліджували in vitro. АРОС3 РНКі-агенти отримували відповідно до процедур, наведених в прикладі 1.

Оцінку АРОС3 РНКі-агентів in vitro проводили шляхом трансфекції лінії клітин гепатоцелюлярної карциноми людини HuH7. Клітини висівали з щільністю ~7500 клітин на ямку в 96-ямковому планшеті, і кожний з 65 дуплексів АРОС3 РНКі-агента, показаних в таблиці 3, трансфікували в трьох концентраціях (10 нМ, 1 нМ і 0,1 нМ), використовуючи реагент для трансфекції LipoFectamine RNAiMax (Thermo Fisher). Відносну експресію кожного АРОС3 РНКі-агента визначали методом ПЛР у реальному часі шляхом порівняння рівнів експресії мРНК АРОС3 з ендogenous контролем і нормували

до необроблених клітин HnH7 (аналіз Δ CT), як показано в таблиці 8. Таким чином, для дуплексу з номером ID NO 56_1, середня відносна експресія, при 1 нМ, 0,126 показує нокдаун гена АРОС3 87,4 %.

Таблиця 8

Дослідження АРОС3 РНКі-агентів in vitro

Номер ID No. дуплексу	Серед. віднос. Експресії при 10 нМ	Висока (помилка)	Низька (помилка)	Серед. віднос. Експресії при 1 нМ	Висока (помилка)	Низька (помилка)	Серед. віднос. Експресії при 0,1 нМ	Висока (помилка)	Низька (помилка)
56_1	0,081	0,013	0,016	0,126	0,033	0,045	0,249	0,083	0,125
56_2	0,076	0,014	0,017	0,116	0,027	0,035	0,190	0,060	0,088
56_3	0,084	0,016	0,020	0,124	0,028	0,036	0,313	0,114	0,179
56_4	0,098	0,023	0,031	0,155	0,045	0,063	0,534	0,122	0,157
56_5	0,100	0,026	0,034	0,138	0,029	0,036	0,511	0,161	0,236
58_1	0,130	0,028	0,035	0,237	0,021	0,023	0,713	0,177	0,235
58_2	0,118	0,018	0,021	0,319	0,039	0,045	0,602	0,058	0,064
58_3	0,070	0,011	0,013	0,152	0,018	0,020	0,383	0,025	0,026
58_4	0,069	0,012	0,015	0,168	0,022	0,025	0,453	0,031	0,034
58_5	0,062	0,009	0,011	0,189	0,047	0,062	0,557	0,045	0,049
228_1	0,055	0,011	0,014	0,377	0,039	0,043	0,684	0,043	0,046
228_2	0,096	0,011	0,013	0,472	0,040	0,043	0,720	0,074	0,083
228_3	0,143	0,023	0,027	0,525	0,021	0,022	0,804	0,035	0,036
228_4	0,115	0,018	0,022	0,518	0,036	0,038	0,740	0,029	0,030
228_5	0,165	0,029	0,035	0,547	0,040	0,043	0,721	0,036	0,038
235_1	0,142	0,025	0,030	0,566	0,045	0,049	0,737	0,035	0,036
235_2	0,064	0,013	0,016	0,370	0,030	0,033	0,713	0,042	0,045
235_3	0,029	0,008	0,011	0,085	0,015	0,018	0,535	0,048	0,053
235_4	0,050	0,010	0,012	0,197	0,018	0,019	0,652	0,045	0,048
235_5	0,079	0,019	0,025	0,328	0,043	0,050	0,719	0,113	0,134
243_1	0,044	0,012	0,017	0,222	0,046	0,058	0,671	0,114	0,137
243_2	0,035	0,008	0,011	0,358	0,041	0,047	0,701	0,068	0,076
243_3	0,022	0,007	0,009	0,142	0,033	0,042	0,567	0,070	0,080
243_4	0,016	0,007	0,013	0,115	0,018	0,021	0,502	0,073	0,086
243_5	0,039	0,011	0,016	0,123	0,019	0,022	0,597	0,050	0,055
260_1	0,021	0,007	0,011	0,390	0,062	0,074	0,719	0,034	0,035
260_2	0,042	0,008	0,010	0,728	0,062	0,068	0,719	0,042	0,045
260_3	0,026	0,008	0,012	0,747	0,067	0,073	0,685	0,044	0,047
260_4	0,021	0,009	0,015	0,507	0,064	0,073	0,749	0,064	0,070
260_5	0,057	0,014	0,019	0,572	0,040	0,043	0,745	0,051	0,054
261_1	0,046	0,007	0,008	0,295	0,039	0,045	0,766	0,044	0,046
261_2	0,052	0,017	0,024	0,611	0,037	0,039	0,823	0,050	0,053
261_3	0,032	0,007	0,009	0,303	0,025	0,028	0,727	0,024	0,025
261_4	0,027	0,005	0,007	0,756	0,031	0,032	0,690	0,032	0,033
261_5	0,041	0,005	0,006	0,868	0,099	0,112	0,737	0,031	0,032
270_1	0,031	0,006	0,008	0,294	0,052	0,063	0,719	0,046	0,049
270_2	0,055	0,015	0,020	0,344	0,066	0,082	0,738	0,036	0,038
270_3	0,047	0,014	0,019	0,359	0,019	0,020	0,811	0,028	0,029
270_4	0,023	0,005	0,006	0,212	0,019	0,021	0,706	0,034	0,035
270_5	0,027	0,007	0,010	0,615	0,030	0,032	0,685	0,036	0,038
272_1	0,046	0,011	0,015	0,398	0,024	0,025	0,696	0,015	0,015
272_2	0,057	0,012	0,015	0,343	0,030	0,033	0,719	0,059	0,064
272_3	0,071	0,010	0,012	0,269	0,034	0,039	0,736	0,034	0,036
272_4	0,061	0,018	0,026	0,135	0,016	0,018	0,747	0,041	0,044
272_5	0,089	0,023	0,031	0,322	0,025	0,027	0,793	0,029	0,030

273_1	0,014	0,004	0,006	0,066	0,019	0,026	0,665	0,043	0,046
273_2	0,016	0,004	0,005	0,064	0,012	0,015	0,676	0,040	0,042
273_3	0,012	0,003	0,005	0,041	0,007	0,008	0,606	0,041	0,044
273_4	0,016	0,003	0,004	0,060	0,009	0,011	0,687	0,036	0,038
273_5	0,024	0,004	0,004	0,101	0,008	0,009	0,736	0,055	0,059
349_1	0,044	0,007	0,009	0,196	0,017	0,018	0,711	0,091	0,104
349_2	0,054	0,017	0,025	0,226	0,015	0,016	0,820	0,058	0,063
349_3	0,031	0,012	0,020	0,157	0,019	0,021	0,761	0,073	0,081
349_4	0,033	0,013	0,022	0,148	0,015	0,017	0,810	0,096	0,108
349_5	0,043	0,016	0,024	0,214	0,013	0,014	0,853	0,077	0,084
434_1	0,074	0,008	0,009	0,147	0,019	0,021	0,860	0,044	0,047
434_2	0,031	0,004	0,005	0,055	0,012	0,016	0,390	0,080	0,101
434_3	0,026	0,003	0,004	0,053	0,011	0,015	0,418	0,015	0,016
434_4	0,020	0,004	0,005	0,085	0,023	0,032	0,488	0,018	0,019
434_5	0,024	0,002	0,002	0,096	0,024	0,032	0,661	0,039	0,042
437_1	0,028	0,005	0,006	0,073	0,022	0,031	0,689	0,033	0,034
437_2	0,046	0,006	0,006	0,150	0,037	0,049	0,798	0,030	0,031
437_3	0,044	0,005	0,005	0,043	0,006	0,007	0,591	0,023	0,024
437_4	0,023	0,004	0,006	0,030	0,005	0,006	0,759	0,033	0,035
437_5	0,024	0,002	0,003	0,061	0,006	0,006	0,750	0,048	0,051

Приклад 3. АРОС3-SEAP мишача модель.

Самок мишей-альбіносів лінії C57BL/6 у віці від шести до восьми тижнів транзійентно трансфікували *in vivo* плазмідом шляхом гідродинамічної ін'єкції в хвостову вену, що вводиться щонайменше за 15 днів до введення АРОС3 РНКі-агента або контролю. Плазмід містить послідовність кДНК АРОС3 (GenBank NM_000040,1 (SEQ ID NO: 1)), вбудовану в 3'-UTR репортерного гени SEAP (секретована людська плацентарна лужна фосфатаза). Мишам у хвостову вену ін'єктували 50 мкг плазмід, що містить послідовність кДНК АРОС3 в розчині Рінгера в загальному об'ємі, що становить 10 % маси тіла тварини, для створення мишачих АРОС3-SEAP моделей. Розчин вводили через голку 27-го калібру протягом 5-7 секунд, як описано вище. (Zhang G et al., "High levels of foreign gene expression in hepatocytes after tail vein injection of naked plasmid DNA." Human Gene Therapy 1999 Vol. 10, p1735-1737.). Інгибування експресії АРОС3 за допомогою АРОС3 РНКі-агента приводить до супутньому інгибування експресії SEAP, яке аналізували. У день -1 рівні експресії SEAP у сироватці вимірювали за допомогою системи для аналізу репортерного гена Phospha-Light™ SEAP Reporter Gene Assay System (Invitrogen), і мишей групували згідно з середніми рівнями SEAP.

Аналізи: рівні SEAP можна вимірювати в різний час як до, так і після введення АРОС3 РНКі-агентів.

i) Збирання сироватки: мишей анестезували 2-3 % ізофлураном, і зразки крові відбирали з субмандибулярної ділянки в пробірки для відділення сироватки (Sarstedt AG & Co., Numbrecht, Germany). Кров залишали коагулюватися при температурі навколишнього середовища протягом 20 хв. Пробірки центрифугували при 8000 × g протягом 3 хвилин для відділення сироватки і зберігали при 4 °C.

ii) Рівні SEAP у сироватці: сироватку збирали і аналізували за допомогою системи для аналізу репортерного гена Phospha-Light™ SEAP Reporter Gene Assay System (Invitrogen) відповідно до інструкцій виробника. Рівні SEAP у сироватці для кожної тварини нормували по контрольній групі мишей, яким ін'єктували сольовий розчин для обліку не пов'язаного з лікуванням зниження експресії АРОС3 за допомогою цієї моделі. Спочатку рівень SEAP для кожної тварини в певний момент часу ділили на рівень експресії цієї тварини перед обробкою (день -1) з визначенням коефіцієнта експресії, "нормованої за рівнем попередньої обробки". Потім експресію в конкретний момент часу нормували за рівнем контрольної групи шляхом ділення коефіцієнта, "нормованого за рівнем попередньої обробки", для окремої тварини на середній коефіцієнт, "нормований за рівнем попередньої обробки", для всіх мишей в групі контролю фізіологічним розчином. Альтернативно, в деяких прикладах, описаних в цьому документі, рівні SEAP у сироватці для кожної тварини оцінювали шляхом нормування тільки за рівнями попередньої обробки.

Приклад 4. Дослідження АРОС3 РНКі-агентів на АРОС3-SEAP мишах *in vivo*.

Використовували мишачу АРОС3-SEAP модель, описану в прикладі 3 вище. У день 1 кожній миші однократно підшкірно вводили 200 мкл розчину, що містить або 5 мг/кг (міліграмів на кілограм) АРОС3 РНКі-агента, 3 мг/кг АРОС3 РНКі-агента, або 200 мкл забуференого фосфатом сольовий розчину без АРОС3 РНКі-агента для використання як контролю, згідно з наступною таблицею 9.

Таблиця 9

Групи дозування АРОС3-SEAP мишей з прикладу 4

Група	РНКі-агент і доза	Режим дозування
A	Сольовий розчин (відсутність РНКі-агента)	Однократна ін'єкція в день 1
B	5,0 мг/кг AD04812	Однократна ін'єкція в день 1
C	5,0 мг/кг AD04813	Однократна ін'єкція в день 1
D	5,0 мг/кг AD04814	Однократна ін'єкція в день 1
E	3,0 мг/кг AD04814	Однократна ін'єкція в день 1
F	5,0 мг/кг AD04815	Однократна ін'єкція в день 1
G	5,0 мг/кг AD04816	Однократна ін'єкція в день 1
H	3,0 мг/кг AD04816	Однократна ін'єкція в день 1
I	5,0 мг/кг AD04817	Однократна ін'єкція в день 1
J	5,0 мг/кг AD04818	Однократна ін'єкція в день 1
K	5,0 мг/кг AD04819	Однократна ін'єкція в день 1
L	5,0 мг/кг AD04820	Однократна ін'єкція в день 1
M	5,0 мг/кг AD04821	Однократна ін'єкція в день 1

Кожний з АРОС3 РНКі-агентів включав модифіковані нуклеотиди, які були кон'юговані в 5'-термінальній ділянці смислового ланцюга зі специфічним лігандом, який включав три N-ацетилгалактозамінові групи (тридентатний ліганд), що мають модифіковані послідовності, що показано в дуплексних структурах в цьому документі. (Див. таблиці 4, 5, 6 і 7 з даними про конкретні модифікації і структуру, що стосуються АРОС3 РНКі-агентів).

Ін'єкції виконували у шар між шкірним покривом і м'язами (тобто підшкірні ін'єкції) в пухкий шкірний покрив у ділянці шиї і плечей. Трьох (3) мишей в кожній групі піддавали дослідженню (n=3). Сироватку збирали в день 8, день 15, день 22 і день 29, і рівні експресії SEAP визначали відповідно до процедури, описаної в прикладі 3 вище. Дані експерименту наведені в наступній таблиці 10, де середнє SEAP показує нормоване середнє значення SEAP:

Таблиця 10

Середнє значення SEAP, нормоване за значенням до обробки і контролю фізіологічним розчином у АРОС3-SEAP мишей з прикладу 4

	День 8		День 15		День 22		День 29	
ID групи	Середнє SEAP	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє SEAP	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє SEAP	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє SEAP	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)
Група A (фізіологічний розчин)	1,000	0,157	1,000	0,603	1,000	0,864	1,000	0,701
Група B (5,0 мг/кг AD 04812)	0,112	0,009	0,112	0,009	0,047	0,014	0,089	0,032
Група C (5,0 мг/кг AD 04813)	0,091	0,009	0,046	0,015	0,052	0,019	0,102	0,045
Група D (5,0 мг/кг AD 04814)	0,065	0,023	0,045	0,016	0,039	0,017	0,073	0,027

Група Е (3,0 мг/кг AD 04814)	0,075	0,021	0,041	0,037	0,047	0,046	0,059	0,053
Група F (5,0 мг/кг AD 04815)	0,090	0,005	0,032	0,015	0,026	0,012	0,046	0,018
Група G (5,0 мг/кг AD04816)	0,401	0,122	0,399	0,136	0,274	0,053	0,331	0,094
Група H (3,0 мг/кг AD 04816)	0,389	0,129	0,292	0,090	0,218	0,070	0,185	0,039
Група I (5,0 мг/кг AD 04817)	0,371	0,210	0,266	0,091	0,098	0,014	0,144	0,033
Група J (5,0 мг/кг AD 04818)	0,373	0,028	0,467	0,190	0,218	0,153	0,323	0,232
Група K (5,0 мг/кг AD 04819)	0,216	0,123	0,334	0,034	0,407	0,053	0,408	0,042
Група L (5,0 мг/кг AD 04820)	0,164	0,085	0,226	0,206	0,219	0,165	0,252	0,157
Група M (5,0 мг/кг AD 04821)	0,169	0,097	0,128	0,061	0,150	0,105	0,191	0,143

Кожний з АРОС3 РНКі-агентів у кожній з груп дозування (тобто групи В-М) показав суттєве зниження SEAP порівняно з контролем сольовим розчином (група А) у всіх вимірних часових точках. Наприклад, АРОС3 РНКі-агент AD04815 продемонстрував зниження SEAP приблизно на 97,4 % в день 22 після однократної ін'єкції 5,0 мг/кг (0,026).

Приклад 5. Мишача трансгенна АРОС3 модель.

АРОС3 трансгенних мишей купували на комерційній основі і використовували (The Jackson Laboratory, 006907-B6; CBA-Tg (АРОС3) 3707Bres/J) для визначення і оцінки ефекту деяких інших АРОС3 РНКі-агентів in vivo. Для АРОС3 трансгенних мишей рівні білка АРОС3 людини в сироватці крові вимірювали на аналізаторі Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics) відповідно до рекомендацій виробника.

Для нормування рівень АРОС3 для кожної тварини в певний момент часу ділили на рівень експресії у цієї тварини до обробки з визначенням коефіцієнта експресії, "нормованої за рівнем до введення дози". У деяких описаних в цьому документі прикладах, експресію, в конкретний момент часу, також потім нормували за групою контролю носієм шляхом ділення коефіцієнта, "нормованого за рівнем до введення дози", для окремої тварини на середній, "нормований за рівнем до введення дози", коефіцієнт усіх мишей в групі контролю носієм. Це давало експресію для кожного моменту часу, нормовану за експресією в групі контролю.

Рівні АРОС3 можуть визначатися в різний час, як до, так і після введення АРОС3 РНКі-агентів. Якщо не вказано інше, мишей анестезували 2-3 % ізофлураном, і зразки крові відбирали з субмандибулярної ділянки в пробірки для розділення сироватки (Sarstedt AG & Co., Numbrecht, Germany). Кров залишали коагулюватися при температурі навколишнього середовища протягом 20 хв. Пробірки центрифугували при 8000 × g протягом 3 хвилин для розділення сироватки і зберігали при 4 °C.

Приклад 6. Дослідження АРОС3 РНКі-агентів на трансгенних АРОС3 мишах in vivo.

Використовували мишачу трансгенну АРОС3 модель, описану в прикладі 5 вище. У день 1 кожній миші однократно підшкірно вводили 200 мкл відповідного РНKi-агента, розчиненого в D5W (декстроза у 5 % воді), або контроль (D5W), включаючи групи дозування, показані в наступній таблиці 11.

Таблиця 11

Групи дозування трансгенних АРОС3 мишей з прикладу 6

Група	РНKi-агент і доза	Режим дозування
A	D5W (відсутність РНKi-агента)	Однократна ін'єкція в день 1
B	4,0 мг/кг AD05172	Однократна ін'єкція в день 1
C	2,0 мг/кг AD05172	Однократна ін'єкція в день 1
D	1,0 мг/кг AD05172	Однократна ін'єкція в день 1
E	0,5 мг/кг AD05172	Однократна ін'єкція в день 1
F	1,0 мг/кг AD05215	Однократна ін'єкція в день 1
G	1,0 мг/кг AD05216	Однократна ін'єкція в день 1
H	1,0 мг/кг AD05217	Однократна ін'єкція в день 1
I	1,0 мг/кг AD05218	Однократна ін'єкція в день 1
J	1,0 мг/кг AD05171	Однократна ін'єкція в день 1
K	2,0 мг/кг AD05219	Однократна ін'єкція в день 1
L	2,0 мг/кг AD05222	Однократна ін'єкція в день 1
M	2,0 мг/кг AD05221	Однократна ін'єкція в день 1
N	2,0 мг/кг AD05223	Однократна ін'єкція в день 1

Кожний АРОС3 РНKi-агент кон'югували зі специфічним лігандом, який включав три N-ацетилгалактозаміни (тобто тридентатний ліганд NAG), що має модифіковані послідовності і NAG структури, як описано в цьому документі. (Див. таблиці 4, 5, 6 і 7 з даними конкретних модифікацій і структур для АРОС3 РНKi-агентів, використаних в прикладі 6).

Ін'єкції виконували у шар між шкірним покривом і м'язами (тобто підшкірні ін'єкції) у пухкий шкірний покрив в ділянці шиї і плечей. Трьох (3) мишей в кожній групі піддавали дослідженню (n=3). Сироватку збирали у мишей, включаючи день -1 (перед введенням дози з чотиригодинним голодуванням), і в дні 8, 15, 22 і 29. Мишам не давали корм протягом чотирьох годин перед кожним збиранням зразків. Рівні експресії АРОС3 визначали відповідно до процедури, описаної в прикладі 5 вище. Дані наведені в наступній таблиці 12, де середнє значення АРОС3 відображає нормоване середнє значення білка АРОС3, експресованого в сироватці:

Таблиця 12

Середнє АРОС3 білки, нормоване за значенням до обробки і значенням групи носія (D5W) у трансгенних АРОС3 мишей з прикладу 6

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Серед- нє АРОС3	Серед- ньоквад- ратичне відхилен- ня (+/-)	Середнє АРОС3	Серед- ньоквад- ратичне відхилен- ня (+/-)	Середнє АРОС3	Серед- ньоквад- ратичне відхи- лення (+/-)	Середнє АРОС3	Серед- ньоквад- ратичне відхи- лення - (+/-)
Група A (D5W)	1,000	0,038	1,000	0,177	1,000	0,154	1,000	0,152
Група B (4,0 мг/кг AD 05172)	0,074	0,018	0,067	0,018	0,083	0,008	0,105	0,019
Група C (2,0 мг/кг AD 05172)	0,094	0,022	0,084	0,017	0,101	0,013	0,126	0,029

Група D (1,0 мг/кг AD 05172)	0,113	0,039	0,115	0,038	0,150	0,050	0,212	0,095
Група E (0,5 мг/кг AD 05172)	0,153	0,050	0,191	0,087	0,245	0,102	0,461	0,169
Група F (1,0 мг/кг AD 05215)	0,114	0,003	0,124	0,016	0,173	0,037	0,550	0,119
Група G (1,0 мг/кг AD 05216)	0,148	0,042	0,136	0,016	0,185	0,031	0,342	0,034
Група H (1,0 мг/кг AD 05217)	0,161	0,020	0,179	0,025	0,241	0,048	0,464	0,306
Група I (1,0 мг/кг AD 05218)	0,168	0,064	0,210	0,127	0,517	0,248	0,779	0,418
Група J (1,0 мг/кг AD 05171)	0,125	0,039	0,126	0,043	0,165	0,050	0,302	0,117
Група K (2,0 мг/кг AD 05219)	0,091	0,044	0,070	0,018	0,084	0,025	0,095	0,034
Група L (2,0 мг/кг AD 05222)	0,130	0,054	0,230	0,114	0,265	0,147	0,484	0,047
Група M (2,0 мг/кг AD 05221)	0,131	0,026	0,148	0,041	0,289	0,126	0,410	0,098
Група N (2,0 мг/кг AD 05223)	0,082	0,047	0,062	0,019	0,073	0,021	0,080	0,022

Кожний АРОСЗ РНКі-агент в кожній з груп дозування (тобто в групах В-М) демонстрував зниження АРОСЗ порівняно з контролем (група А) у всіх вимірних часових точках. Наприклад, після однократної дози 2,0 мг/кг в день 1 АРОСЗ РНКі-агент AD05223 показав зниження приблизно на 94 % (0,062) в день 15.

Приклад 7. Дослідження АРОСЗ РНКі-агентів на трансгенних АРОСЗ мишах in vivo.

Використовували мишачу трансгенну АРОСЗ модель, описану в прикладі 5 вище. У день 1 кожній миші однократно підшкірно вводили 200 мкл відповідного РНКі-агента, розчиненого в D5W (декстроза у 5 % воді), або контроль (D5W) відповідно до груп дозування, показаних в наступній таблиці 13.

Таблиця 13

Групи дозування трансгенних АРОСЗ мишей прикладу 7

Група	РНКі-агент і доза	Режим дозування
1	D5W (відсутність РНКі-агента)	Однократна ін'єкція в день 1
2	1,0 мг/кг AD05172	Однократна ін'єкція в день 1

3	1,0 мг/кг AD05255	Однократна ін'єкція в день 1
4	1,0 мг/кг AD05169	Однократна ін'єкція в день 1
5	1,0 мг/кг AD05249	Однократна ін'єкція в день 1
6	1,0 мг/кг AD05250	Однократна ін'єкція в день 1
7	1,0 мг/кг AD05251	Однократна ін'єкція в день 1
8	1,0 мг/кг AD05252	Однократна ін'єкція в день 1
9	1,0 мг/кг AD05253	Однократна ін'єкція в день 1
10	1,0 мг/кг AD05254	Однократна ін'єкція в день 1
11	1,0 мг/кг AD05220	Однократна ін'єкція в день 1

Кожний АРОС3 РНКі-агент включав модифіковані нуклеотиди, які були кон'юговані в 5' термінальній ділянці смислового ланцюга зі специфічним лігандом, який включав три групи N-ацетилгалактозаміну (тридентатний ліганд), що мають модифіковані послідовності, як показано в структурах дуплексів, описаних в цьому документі. (Див. таблиці 4, 5, 6 і 7 з даними про конкретні модифікації і структуру, що стосуються АРОС3 РНКі-агентів).

Ін'єкції виконували у шар між шкірним покривом і м'язами (тобто підшкірні ін'єкції) в пухкий шкірний покрив у ділянці шиї і плечей. Трьох (3) мишей в кожній групі піддавали дослідженню (n=3). Сироватку збирали у мишей, включаючи день -1 (перед введенням дози з чотиригодинним голодуванням), і в дні 8, 15, 22 і 29. Мишам не давали корм протягом чотирьох годин перед кожним збиранням зразків. Рівні експресії АРОС3 визначали відповідно до процедури, описаної в прикладі 5 вище. Дані дня 8 експерименту показані в наступній таблиці 14, де середнє значення АРОС3 відображає нормоване середнє значення білка АРОС3, експресованого в сироватці:

Таблиця 14

Середнє АРОС3 білка, нормоване за значенням до обробки і значенням групи носія (D5W) у трансгенних АРОС3 мишей з прикладу 7

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,000	0,092	1,000	0,096	1,000	0,089	1,000	0,103
Група 2 (1,0 мг/кг AD05172)	0,125	0,033	0,133	0,040	0,175	0,050	0,198	0,061
Група 3 (1,0 мг/кг AD05255)	N/A*	N/A*	0,279	0,394	0,969	0,050	1,103	0,216
Група 4 (1,0 мг/кг AD05169)	0,179	0,056	0,185	0,067	0,206	0,058	0,245	0,084
Група 5 (1,0 мг/кг AD05249)	0,212	0,045	0,263	0,055	0,460	0,083	0,863	0,586
Група 6 (1,0 мг/кг AD05250)	0,167	0,070	0,146	0,048	0,169	0,062	0,203	0,051
Група 7 (1,0 мг/кг AD05251)	0,140	0,071	0,121	0,077	0,170	0,094	0,181	0,103
Група 8 (1,0 мг/кг AD05252)	0,143	0,045	0,167	0,050	0,184	0,048	0,296	0,088
Група 9 (1,0 мг/кг AD05253)	0,192	0,068	0,202	0,063	0,238	0,096	0,473	0,220

Група 10 (1,0 мг/кг AD05254)	0,184	0,075	0,225	0,075	0,296	0,124	0,294	0,137
Група 11 (1,0 мг/кг AD05220)	0,089	0,012	0,109	0,014	0,107	0,018	0,118	0,027

* зразки для групи 3, день 8, були втрачені через відмову обладнання

Кожний АРОС3 РНКі-агент у кожній з груп дозування (тобто в групах 2-11) показав зниження рівнів білка АРОС3 порівняно з контролем (група 1) в дні 8 і 15. Зокрема, АРОС3 РНКі-агенти AD05251 і AD05169 (кожний має послідовність антисмислового ланцюга, призначену для націлювання на положення 438 гена АРОС3 (тобто SEQ ID NO: 1), а також АРОС3 РНК-агент AD05220 (що має послідовність антисмислового ланцюга, призначену для націлювання на положення 506 гена АРОС3), показали, зокрема, сильний інгібуючий ефект (див., наприклад, групи 4, 7 і 11 в таблиці 14 вище).

Приклад 8. Дослідження АРОС3 РНКі-агентів на трансгенних АРОС3 мишах in vivo.

Використовували мишачу трансгенну АРОС3 модель, описану в прикладі 5 вище. У день 1 кожній миші однократно підшкірно вводили 200 мкл відповідного РНКі-агента, розчиненого в D5W (декстроза у 5 % воді), або контроль (D5W) відповідно до груп дозування, показаних в наступній таблиці 13.

Таблиця 15

Групи дозування прикладу 8

Група	РНКі-агент і доза	Режим дозування
1	D5W (відсутність РНКі-агента)	Однократна ін'єкція в день 1
2	0,5 мг/кг AD05540	Однократна ін'єкція в день 1
3	0,5 мг/кг AD05283	Однократна ін'єкція в день 1
4	0,5 мг/кг AD05705	Однократна ін'єкція в день 1
5	0,5 мг/кг AD05706	Однократна ін'єкція в день 1
6	0,5 мг/кг AD05707	Однократна ін'єкція в день 1
7	0,5 мг/кг AD05708	Однократна ін'єкція в день 1
8	0,5 мг/кг AD05709	Однократна ін'єкція в день 1
9	0,5 мг/кг AD05251	Однократна ін'єкція в день 1
10	0,5 мг/кг AD05169	Однократна ін'єкція в день 1
11	0,5 мг/кг AD05710	Однократна ін'єкція в день 1
12	0,5 мг/кг AD05711	Однократна ін'єкція в день 1
13	0,5 мг/кг AD05712	Однократна ін'єкція в день 1
14	0,5 мг/кг AD05713	Однократна ін'єкція в день 1
15	0,5 мг/кг AD05220	Однократна ін'єкція в день 1
16	0,5 мг/кг AD05714	Однократна ін'єкція в день 1

Кожний з АРОС3 РНКі-агентів включав модифіковані нуклеотиди, які були кон'юговані в 5' термінальній ділянці смислового ланцюга зі специфічним лігандом, який включав три групи N-ацетилгалактозаміну (тридентатний ліганд), що мають модифіковані послідовності, вказані в дуплексних структурах в цьому документі. (Див. таблицю 4, 5, 6 і 7 з даними про конкретні модифікації і умови, що стосуються АРОС3 РНКі-агентів).

Ін'єкції виконували у шар між шкірним покривом і м'язами (тобто підшкірні ін'єкції) у пухкий шкірний покрив в ділянці шиї і плечей. Трьох (3) мишей в кожній групі піддавали дослідженню (n=3), за винятком групи 1 (носії D5W), де досліджували чотирьох (4) мишей (n=4). Сироватку збирали в день -1 (перед введенням дози з чотиригодинним голодуванням), а також в дні 8, 15, 22 і 29. Мишам не давали корм протягом чотирьох годин перед кожним збиранням зразків. Рівні експресії АРОС3 визначали відповідно до процедури, описаної в прикладі 5 вище. Рівні тригліцеридів, ліпопротеїнів високої густини (ЛПВП), ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) і загального холестерину в сироватці крові також вимірювали на аналізаторі Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics) відповідно до рекомендацій виробника.

Нормували рівні білка АРОС3, рівні тригліцеридів, рівні ЛПВП і рівні загального холестерину для кожної тварини. Для нормування рівень білка АРОС3, тригліцеридів, ЛПВП, ЛПНГ і загального холестерину, відповідно, для кожної тварини в певний момент часу ділили на рівень експресії перед обробкою цієї тварини (в цьому випадку в день -1) з визначенням коефіцієнта експресії, "нормованої

за рівнем до введення дози". Потім експресію в конкретний момент часу нормували за групою контролю носія шляхом ділення "нормованого за рівнем попередньої обробки" коефіцієнта для окремої тварини на середній, "нормований за рівнем попередньої обробки", коефіцієнт всіх мишей в групі контролю носієм. Це давало експресію для кожного моменту часу, нормовану за експресією в групі контролю. Дані експерименту наведені в наступних таблицях 16-20:

Таблиця 16

Середнє білка АРОС3, нормоване за значенням до обробки і значенням групи носія (D5W) з прикладу 8

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,000	0,104	1,000	0,297	1,000	0,343	1,000	0,354
Група 2 (0,5 мг/кг AD05540)	0,196	0,020	0,203	0,044	0,254	0,079	0,370	0,128
Група 3 (0,5 мг/кг AD05283)	0,178	0,077	0,195	0,080	0,282	0,070	0,331	0,038
Група 4 (0,5 мг/кг AD05705)	0,146	0,053	0,150	0,050	0,239	0,080	0,330	0,111
Група 5 (0,5 мг/кг AD05706)	0,153	0,067	0,156	0,076	0,206	0,068	0,309	0,065
Група 6 (0,5 мг/кг AD05707)	0,102	0,030	0,158	0,023	0,227	0,035	0,441	0,160
Група 7 (0,5 мг/кг AD05708)	0,203	0,091	0,211	0,079	0,264	0,098	0,504	0,237
Група 8 (0,5 мг/кг AD05709)	0,213	0,086	0,190	0,078	0,299	0,143	0,467	0,250
Група 9 (0,5 мг/кг AD05251)	0,170	0,062	0,142	0,062	0,138	0,073	0,184	0,061
Група 10 (0,5 мг/кг AD05169)	0,290	0,131	0,320	0,054	0,309	0,039	0,433	0,060
Група 11 (0,5 мг/кг AD05710)	0,379	0,024	0,481	0,146	0,696	0,116	0,790	0,171
Група 12 (0,5 мг/кг AD05711)	0,331	0,028	0,325	0,036	0,334	0,037	0,545	0,238
Група 13 (0,5 мг/кг AD05712)	0,208	0,058	0,223	0,130	0,247	0,132	0,419	0,227
Група 14 (0,5 мг/кг AD05713)	0,216	0,092	0,305	0,131	0,453	0,070	0,646	0,053

Група 15 (0,5 мг/кг AD05220)	0,232	0,104	0,125	0,071	0,205	0,129	0,333	0,192
Група 16 (0,5 мг/кг AD05714)	0,338	0,025	0,259	0,069	0,422	0,012	0,550	0,092

Таблиця 17

Середнє тригліцеридів, нормоване за значенням до обробки і значенням групи носія (D5W) з прикладу 8

	День 8		День 15		День 22		День 29	
ID групи	Серед- нє ТГ	Серед- ньоквад- ратичне відхилення (+/-)	Серед- нє ТГ	Серед- ньоквад- ратичне відхилення (+/-)	Серед- нє ТГ	Серед- ньоквад- ратичне відхилення (+/-)	Серед- нє ТГ	Серед- ньоквад- ратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,000	0,279	1,000	0,454	1,000	0,423	1,000	0,440
Група 2 (0,5 мг/кг AD 05540)	0,232	0,041	0,218	0,072	0,264	0,111	0,370	0,192
Група 3 (0,5 мг/кг AD 05283)	0,222	0,154	0,225	0,153	0,319	0,188	0,358	0,117
Група 4 (0,5 мг/кг AD 05705)	0,141	0,036	0,123	0,033	0,237	0,088	0,338	0,098
Група 5 (0,5 мг/кг AD 05706)	0,154	0,073	0,145	0,093	0,218	0,124	0,316	0,121
Група 6 (0,5 мг/кг AD 05707)	0,109	0,049	0,156	0,069	0,184	0,030	0,433	0,267
Група 7 (0,5 мг/кг AD 05708)	0,279	0,154	0,259	0,139	0,229	0,118	0,674	0,426
Група 8 (0,5 мг/кг AD 05709)	0,283	0,155	0,221	0,134	0,274	0,154	0,606	0,393
Група 9 (0,5 мг/кг AD 05251)	0,340	0,248	0,322	0,232	0,294	0,203	0,372	0,262
Група 10 (0,5 мг/кг AD 05169)	0,274	0,202	0,306	0,078	0,276	0,062	0,341	0,118
Група 11 (0,5 мг/кг AD 05710)	0,360	0,087	0,409	0,197	0,700	0,155	0,707	0,276
Група 12	0,268	0,096	0,288	0,061	0,293	0,054	0,488	0,248

(0,5 мг/кг AD 05711)								
Група 13 (0,5 мг/кг AD 05712)	0,170	0,068	0,171	0,100	0,213	0,127	0,448	0,264
Група 14 (0,5 мг/кг AD 05713)	0,183	0,088	0,262	0,148	0,399	0,083	0,581	0,135
Група 15 (0,5 мг/кг AD 05220)	0,208	0,121	0,081	0,048	0,280	0,135	0,351	0,263
Група 16 (0,5 мг/кг AD 05714)	0,319	0,082	0,242	0,101	0,461	0,059	0,596	0,150

Таблиця 18

Середнє загального холестерину, нормоване за значенням до обробки і значенням групи носія (D5W) з прикладу 8

	День 8		День 15		День 22		День 29	
ID групи	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,000	0,063	1,000	0,370	1,000	0,386	1,000	0,335
Група 2 (0,5 мг/кг AD05540)	0,414	0,103	0,464	0,144	0,483	0,179	0,583	0,214
Група 3 (0,5 мг/кг AD05283)	0,488	0,215	0,498	0,203	0,573	0,197	0,597	0,155
Група 4 (0,5 мг/кг AD05705)	0,377	0,230	0,359	0,205	0,401	0,198	0,429	0,199
Група 5 (0,5 мг/кг AD05706)	0,342	0,108	0,357	0,099	0,360	0,098	0,437	0,091
Група 6 (0,5 мг/кг AD05707)	0,271	0,196	0,294	0,176	0,322	0,176	0,441	0,235
Група 7 (0,5 мг/кг AD05708)	0,435	0,203	0,457	0,203	0,523	0,230	0,629	0,290
Група 8 (0,5 мг/кг AD05709)	0,455	0,233	0,436	0,197	0,454	0,216	0,590	0,321
Група 9 (0,5 мг/кг AD05251)	0,504	0,313	0,554	0,345	0,533	0,327	0,636	0,398
Група 10 (0,5 мг/кг AD05169)	0,544	0,240	0,595	0,285	0,538	0,235	0,578	0,155

Група 11 (0,5 мг/кг AD05710)	0,686	0,138	0,810	0,240	0,916	0,185	0,987	0,242
Група 12 (0,5 мг/кг AD05711)	0,493	0,105	0,457	0,094	0,483	0,076	0,658	0,222
Група 13 (0,5 мг/кг AD05712)	0,414	0,214	0,440	0,258	0,416	0,227	0,556	0,322
Група 14 (0,5 мг/кг AD05713)	0,354	0,148	0,441	0,187	0,557	0,108	0,658	0,014
Група 15 (0,5 мг/кг AD05220)	0,393	0,227	0,418	0,273	0,427	0,288	0,526	0,271
Група 16 (0,5 мг/кг AD05714)	0,632	0,014	0,706	0,011	0,797	0,030	0,932	0,070

Таблиця 19

Середнє значення ЛПВП, нормоване за значенням до обробки і значенням групи носія (D5W) з прикладу 8

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,000	0,365	1,000	0,141	1,000	0,100	1,000	0,338
Група 2 (0,5 мг/кг AD05540)	1,489	0,197	1,676	0,305	2,040	0,388	1,629	0,375
Група 3 (0,5 мг/кг AD05283)	2,192	1,116	2,227	1,009	2,859	1,499	1,982	0,785
Група 4 (0,5 мг/кг AD05705)	1,558	0,433	1,531	0,260	1,772	0,334	0,953	0,316
Група 5 (0,5 мг/кг AD05706)	2,248	0,626	2,556	0,938	2,736	0,875	1,878	0,629
Група 6 (0,5 мг/кг AD05707)	1,179	0,038	1,221	0,162	1,352	0,204	1,100	0,266
Група 7 (0,5 мг/кг AD05708)	1,086	0,158	1,187	0,252	1,670	0,203	0,972	0,400
Група 8 (0,5 мг/кг AD05709)	1,251	0,187	1,308	0,280	1,519	0,299	1,000	0,346
Група 9 (0,5 мг/кг AD05251)	1,337	0,326	1,369	0,372	1,961	0,901	1,426	0,438
Група 10 (0,5 мг/кг AD05169)	1,239	0,023	1,050	0,436	1,180	0,633	1,242	0,416
Група 11	1,169	0,089	1,417	0,356	1,359	0,149	1,244	0,290

(0,5 мг/кг AD05710)								
Група 12 (0,5 мг/кг AD05711)	1,666	0,481	1,360	0,314	1,607	0,627	1,486	0,824
Група 13 (0,5 мг/кг AD05712)	1,255	0,577	1,214	0,560	1,344	0,587	0,939	0,427
Група 14 (0,5 мг/кг AD05713)	1,324	0,264	1,347	0,402	1,519	0,673	1,047	0,507
Група 15 (0,5 мг/кг AD05220)	0,763	0,345	0,954	0,539	1,042	0,533	0,963	0,093
Група 16 (0,5 мг/кг AD05714)	0,960	0,145	1,099	0,151	1,382	0,108	1,124	0,022

Таблиця 20

Середнє значення ЛПНГ, нормоване за значенням до обробки і значенням групи носія (D5W) з прикладу 8

	День 8		День 15		День 22		День 29	
ID групи	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,000	0,314	1,000	0,350	1,000	0,448	1,000	0,268
Група 2 (0,5 мг/кг AD 05540)	0,265	0,076	0,318	0,100	0,340	0,104	0,517	0,199
Група 3 (0,5 мг/кг AD 05283)	0,404	0,201	0,426	0,209	0,560	0,292	0,596	0,166
Група 4 (0,5 мг/кг AD 05705)	0,303	0,245	0,271	0,209	0,315	0,191	0,378	0,224
Група 5 (0,5 мг/кг AD 05706)	0,226	0,101	0,272	0,056	0,266	0,052	0,367	0,067
Група 6 (0,5 мг/кг AD 05707)	0,160	0,128	0,204	0,146	0,259	0,159	0,337	0,164
Група 7 (0,5 мг/кг AD 05708)	0,251	0,130	0,281	0,100	0,459	0,214	0,445	0,137
Група 8 (0,5 мг/кг AD 05709)	0,242	0,135	0,230	0,077	0,389	0,209	0,371	0,166
Група 9	0,467	0,338	0,542	0,351	0,688	0,478	0,836	0,547

(0,5 мг/кг AD 05251)								
Група 10 (0,5 мг/кг AD 05169)	0,341	0,064	0,495	0,395	0,396	0,197	0,459	0,106
Група 11 (0,5 мг/кг AD 05710)	0,742	0,257	0,997	0,398	0,944	0,357	1,228	0,474
Група 12 (0,5 мг/кг AD 05711)	0,526	0,135	0,401	0,116	0,737	0,388	0,919	0,367
Група 13 (0,5 мг/кг AD 05712)	0,373	0,156	0,423	0,182	0,440	0,193	0,477	0,294
Група 14 (0,5 мг/кг AD 05713)	0,312	0,159	0,370	0,144	0,736	0,194	1,007	0,242
Група 15 (0,5 мг/кг AD 05220)	0,369	0,164	0,337	0,204	0,401	0,278	0,465	0,191
Група 16 (0,5 мг/кг AD 05714)	0,440	0,062	0,500	0,055	0,710	0,114	0,842	0,229

Кожний АРОС3 РНКі-агент у кожній з груп дозування (тобто групи 2-16) показав зниження рівнів білка АРОС3, рівнів тригліцеридів, рівнів загального холестерину і рівнів ЛПНГ порівняно з контролем (група 1). Наприклад, однократна доза 0,5 мг/кг АРОС3 РНКі-агента AD05251 (група 7) показала в день 22 зниження приблизно на 86 % рівнів білка АРОС3 (0,138), зниження приблизно на 70 % рівнів тригліцеридів (0,294), зниження приблизно на 47 % рівнів загального холестерину (0,533) і зниження приблизно на 31 % рівнів ЛПНГ (0,688). Крім того, як очікувалося, в день 22 введення AD05251 показало підвищення рівнів ЛПВП (див., наприклад, таблицю 19 вище).

Приклад 9. Дослідження дозозалежного ефекту АРОС3 РНКі-агентів на трансгенних АРОС3 мишах in vivo.

Використовували мишачу трансгенну АРОС3 модель, описану в прикладі 5 вище. У день 1 кожній миші однократно підшкірно вводили 200 мкл відповідного РНКі-агента, розчиненого в D5W (декстроза у 5 % воді), або контроль (D5W) відповідно до груп дозування, показаних в наступній таблиці 21:

Таблиця 21

Дозуючі групи прикладу 9

Група	РНКі-агент і доза	Режим дозування
1	D5W (без РНКі-агента)	Однократна ін'єкція в день 1
2	0,01 мг/кг AD05876	Однократна ін'єкція в день 1
3	0,05 мг/кг AD05876	Однократна ін'єкція в день 1
4	0,1 мг/кг AD05876	Однократна ін'єкція в день 1
5	0,25 мг/кг AD05876	Однократна ін'єкція в день 1
6	0,5 мг/кг AD05876	Однократна ін'єкція в день 1
7	1,0 мг/кг AD05876	Однократна ін'єкція в день 1
8	3,0 мг/кг AD05876	Однократна ін'єкція в день 1
9	0,01 мг/кг AD05251	Однократна ін'єкція в день 1
10	0,05 мг/кг AD05251	Однократна ін'єкція в день 1
11	0,1 мг/кг AD05251	Однократна ін'єкція в день 1

12	0,25 мг/кг AD05251	Однократна ін'єкція в день 1
13	0,5 мг/кг AD05251	Однократна ін'єкція в день 1
14	1,0 мг/кг AD05251	Однократна ін'єкція в день 1
15	3,0 мг/кг AD05251	Однократна ін'єкція в день 1

Кожний АРОСЗ РНКі-агент включав модифіковані нуклеотиди, які були кон'юговані в 5'-термінальній ділянці смислового ланцюга зі специфічним лігандом, що включає три групи N-ацетилгалактозаміну (тридентатний ліганд), що мають структуру (NAG37)s. (Див. таблиці 4, 5, 6 і 7 з даними про конкретні модифікації і структуру, що стосуються АРОСЗ РНКі-агентів).

Ін'єкції виконували у шар між шкірним покривом і м'язами (тобто підшкірні ін'єкції) у пухкий шкірний покрив у ділянці шиї і плечей. Чотирьох (4) мишей в кожній групі піддавали дослідженню. Сироватку збирали в день -1 (до введення дози з чотиригодинним голодуванням) і в дні 8, 15, 22, 29 і 36. Мишам не давали корм протягом чотирьох годин перед кожним збиранням зразків. Рівні експресії АРОСЗ, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої густини (ЛПВП), ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) і загального холестерину в сироватці крові вимірювали на аналізаторі Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics) відповідно до рекомендацій виробника.

Нормували рівні білка АРОСЗ, рівні тригліцеридів, рівні ЛПВП і рівні загального холестерину для кожної тварини. Для нормування рівень білка АРОСЗ, тригліцериду, ЛПВП, ЛПНГ і загального холестерину, відповідно, для кожної тварини в певний момент часу ділили на рівень експресії до обробки у цієї тварини (в цьому випадку в день -1) з визначенням коефіцієнта експресії, "нормованої за рівнем до введення дози". Дані експерименту наведені в наступних таблицях 22-26:

Таблиця 22

Середнє білка АРОСЗ, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 9

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29		День 36	
	Середнє АРОСЗ	Середнє-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середнє-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середнє-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середнє-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середнє-квадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,205	0,162	1,224	0,145	1,102	0,257	1,011	0,148	1,103	0,133
Група 2 (0,01 мг/кг AD 05876)	0,859	0,255	0,970	0,231	1,050	0,101	1,001	0,091	0,990	0,121
Група 3 (0,05 мг/кг AD 05876)	0,835	0,048	0,933	0,154	0,919	0,166	1,094	0,259	1,111	0,244
Група 4 (0,1 мг/кг AD 05876)	0,472	0,053	0,630	0,047	0,742	0,100	0,798	0,117	0,937	0,064
Група 5 (0,25 мг/кг AD 05876)	0,342	0,049	0,423	0,045	0,495	0,056	0,734	0,066	0,812	0,097
Група 6 (0,5 мг/кг AD 05876)	0,188	0,030	0,211	0,045	0,289	0,029	0,386	0,047	0,504	0,050
Група 7 (1,0 мг/кг AD 05876)	0,164	0,033	0,207	0,036	0,250	0,045	0,332	0,097	0,446	0,152

Група 8 (3,0 мг/кг AD 05876)	0,086	0,015	0,110	0,024	0,128	0,037	0,141	0,023	0,157	0,031
Група 9 (0,01 мг/кг AD 05251)	1,165	0,101	1,051	0,040	0,955	0,105	1,038	0,033	0,968	0,079
Група 10 (0,05 мг/кг AD 05251)	0,675	0,051	0,694	0,056	0,692	0,046	0,836	0,139	0,921	0,087
Група 11 (0,1 мг/кг AD 05251)	0,590	0,098	0,478	0,073	0,562	0,067	0,625	0,054	0,686	0,084
Група 12 (0,25 мг/кг AD 05251)	0,273	0,067	0,295	0,039	0,354	0,055	0,479	0,137	0,580	0,071
Група 13 (0,5 мг/кг AD 05251)	0,219	0,066	0,211	0,045	0,283	0,070	0,291	0,090	0,338	0,085
Група 14 (1,0 мг/кг AD 05251)	0,157	0,026	0,143	0,034	0,230	0,067	0,280	0,093	0,310	0,072
Група 15 (3,0 мг/кг AD 05251)	0,135	0,033	0,131	0,022	0,164	0,036	0,157	0,048	0,191	0,056

Таблиця 23

Середнє тригліцеридів, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 9

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29		День 36	
	Середнє ТГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,441	0,335	1,723	0,177	1,253	0,377	1,151	0,301	1,304	0,221
Група 2 (0,01 мг/кг AD 05876)	0,988	0,436	1,139	0,421	1,177	0,271	1,209	0,242	1,259	0,325
Група 3 (0,05 мг/кг AD 05876)	1,146	0,303	1,321	0,459	0,964	0,355	1,428	0,613	1,275	0,456
Група 4 (0,1 мг/кг AD 05876)	0,671	0,176	0,700	0,131	0,912	0,204	0,918	0,265	1,073	0,175
Група 5	0,391	0,081	0,581	0,174	0,608	0,141	0,960	0,205	0,989	0,196

(0,25 мг/кг AD 05876)										
Група 6 (0,5 мг/кг AD 05876)	0,216	0,060	0,202	0,054	0,306	0,092	0,465	0,147	0,493	0,066
Група 7 (1,0 мг/кг AD05876)	0,227	0,099	0,326	0,147	0,366	0,096	0,427	0,150	0,600	0,261
Група 8 (3,0 мг/кг AD 05876)	0,090	0,024	0,166	0,037	0,165	0,044	0,184	0,048	0,222	0,037
Група 9 (0,01 мг/кг AD 05251)	1,357	0,266	1,197	0,099	1,024	0,129	1,197	0,101	1,118	0,215
Група 10 (0,05 мг/кг AD 05251)	0,784	0,137	0,950	0,278	0,725	0,137	1,013	0,270	1,108	0,257
Група 11 (0,1 мг/кг AD 05251)	0,634	0,182	0,583	0,110	0,587	0,160	0,641	0,123	0,702	0,172
Група 12 (0,25 мг/кг AD 05251)	0,330	0,119	0,397	0,076	0,393	0,042	0,583	0,236	0,614	0,057
Група 13 (0,5 мг/кг AD 05251)	0,250	0,084	0,197	0,040	0,283	0,034	0,309	0,102	0,355	0,118
Група 14 (1,0 мг/кг AD 05251)	0,213	0,054	0,171	0,073	0,273	0,059	0,384	0,135	0,347	0,079
Група 15 (3,0 мг/кг AD 05251)	0,210	0,067	0,172	0,024	0,235	0,089	0,213	0,032	0,263	0,106

Таблиця 24

Середнє загального холестерину, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 9

	День 8		День 15		День 22		День 29		День 36	
ID групи	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,177	0,079	1,261	0,169	1,161	0,297	1,049	0,188	1,151	0,167
Група 2 (0,01 мг/кг AD05876)	1,020	0,231	1,099	0,186	1,193	0,147	1,132	0,087	1,141	0,157

Група 3 (0,05 мг/кг AD05876)	0,975	0,105	1,003	0,193	1,010	0,192	1,169	0,296	1,160	0,265
Група 4 (0,1 мг/кг AD05876)	0,694	0,115	0,749	0,101	0,851	0,122	0,876	0,155	1,005	0,063
Група 5 (0,25 мг/кг AD05876)	0,670	0,188	0,744	0,229	0,792	0,190	0,953	0,116	0,928	0,157
Група 6 (0,5 мг/кг AD05876)	0,556	0,146	0,600	0,178	0,628	0,127	0,672	0,126	0,768	0,107
Група 7 (1,0 мг/кг AD05876)	0,596	0,081	0,634	0,145	0,664	0,134	0,710	0,101	0,760	0,083
Група 8 (3,0 мг/кг AD05876)	0,547	0,057	0,556	0,104	0,589	0,130	0,564	0,098	0,572	0,101
Група 9 (0,01 мг/кг AD05251)	1,236	0,107	1,142	0,063	1,023	0,139	1,099	0,107	1,106	0,115
Група 10 (0,05 мг/кг AD05251)	0,785	0,083	0,813	0,107	0,784	0,106	0,944	0,147	0,995	0,135
Група 11 (0,1 мг/кг AD05251)	0,721	0,080	0,691	0,068	0,706	0,065	0,737	0,028	0,814	0,060
Група 12 (0,25 мг/кг AD05251)	0,562	0,115	0,617	0,104	0,632	0,081	0,705	0,076	0,777	0,044
Група 13 (0,5 мг/кг AD05251)	0,479	0,055	0,492	0,037	0,540	0,073	0,543	0,098	0,564	0,095
Група 14 (1,0 мг/кг AD05251)	0,634	0,137	0,687	0,163	0,634	0,172	0,669	0,163	0,700	0,174
Група 15 (3,0 мг/кг AD05251)	0,602	0,106	0,611	0,101	0,632	0,121	0,627	0,167	0,594	0,121

Таблиця 25

Середнє ЛПВП, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 9

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29		День 36	
	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	0,883	0,115	0,855	0,013	0,919	0,081	1,070	0,128	0,905	0,109
Група 2 (0,01 мг/кг AD05876)	1,029	0,087	1,086	0,209	0,987	0,191	1,096	0,088	0,969	0,100
Група 3 (0,05 мг/кг AD05876)	0,786	0,184	0,968	0,121	1,052	0,130	0,951	0,252	0,886	0,221

Група 4 (0,1 мг/кг AD05876)	1,129	0,133	1,147	0,098	1,022	0,213	1,109	0,106	0,911	0,177
Група 5 (0,25 мг/кг AD05876)	1,280	0,238	1,336	0,253	1,244	0,172	1,083	0,083	0,992	0,082
Група 6 (0,5 мг/кг AD05876)	1,516	0,241	1,574	0,182	1,368	0,185	1,327	0,172	1,350	0,237
Група 7 (1,0 мг/кг AD05876)	1,361	0,243	1,327	0,318	1,298	0,173	1,330	0,208	1,206	0,262
Група 8 (3,0 мг/кг AD05876)	1,620	0,459	1,452	0,347	1,542	0,371	1,477	0,227	1,417	0,322
Група 9 (0,01 мг/кг AD05251)	0,833	0,143	0,808	0,133	0,856	0,154	0,936	0,127	1,041	0,193
Група 10 (0,05 мг/кг AD05251)	1,036	0,111	0,913	0,017	1,027	0,030	0,974	0,168	0,976	0,142
Група 11 (0,1 мг/кг AD05251)	1,075	0,087	1,087	0,065	1,033	0,116	1,021	0,114	1,074	0,074
Група 12 (0,25 мг/кг AD05251)	1,118	0,094	1,175	0,062	1,100	0,051	1,142	0,146	1,152	0,113
Група 13 (0,5 мг/кг AD05251)	1,344	0,178	1,455	0,124	1,329	0,190	1,347	0,156	1,279	0,188
Група 14 (1,0 мг/кг AD05251)	1,338	0,143	1,501	0,175	1,179	0,221	1,218	0,247	1,282	0,179
Група 15 (3,0 мг/кг AD05251)	1,332	0,150	1,426	0,264	1,348	0,133	1,431	0,339	1,265	0,184

Таблиця 26

Середнє ЛПНГ, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 9

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29		День 36	
	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,060	0,159	0,990	0,210	1,078	0,325	0,989	0,365	0,881	0,135
Група 2 (0,01 мг/кг AD 05876)	1,031	0,068	1,071	0,181	1,077	0,082	0,992	0,154	0,958	0,081
Група 3 (0,05 мг/кг)	0,799	0,179	0,682	0,223	0,859	0,177	0,959	0,289	0,954	0,176

AD 058 76)										
Група 4 (0,1 мг/кг AD 05 876)	0,535	0,019	0,593	0,071	0,636	0,145	0,692	0,100	0,840	0,089
Група 5 (0,25 мг/кг AD 058 76)	0,645	0,153	0,570	0,152	0,660	0,158	0,783	0,083	0,676	0,096
Група 6 (0,5 мг/кг AD 058 76)	0,624	0,238	0,645	0,192	0,620	0,067	0,581	0,086	0,893	0,088
Група 7 (1,0 мг/кг AD 058 76)	0,481	0,124	0,464	0,201	0,396	0,127	0,524	0,181	0,588	0,174
Група 8 (3,0 мг/кг AD 058 76)	0,455	0,161	0,465	0,154	0,428	0,159	0,359	0,099	0,382	0,140
Група 9 (0,01 мг/кг AD 052 51)	1,260	0,097	1,237	0,202	1,091	0,244	1,162	0,209	1,356	0,249
Група 10 (0,05 мг/кг AD 052 51)	0,682	0,048	0,641	0,127	0,715	0,032	0,792	0,123	0,847	0,223
Група 11 (0,1 мг/кг AD 052 51)	0,717	0,293	0,635	0,146	0,693	0,260	0,679	0,234	0,845	0,128
Група 12 (0,25 мг/кг AD 052 51)	0,439	0,151	0,502	0,147	0,614	0,190	0,552	0,037	0,716	0,205
Група 13 (0,5	0,413	0,086	0,474	0,048	0,508	0,149	0,542	0,209	0,514	0,162

мг/кг AD 052 51)										
Група 14 (1,0 мг/кг AD 052 51)	0,614	0,268	0,747	0,292	0,601	0,266	0,633	0,282	0,669	0,271
Група 15 (3,0 мг/кг AD 052 51)	0,488	0,162	0,469	0,099	0,498	0,176	0,445	0,230	0,405	0,142

Кожний з досліджених АРОС3 РНКі-агентів демонстрував дозозалежний ефект зниження рівнів білка АРОС3, рівнів тригліцеридів, рівнів загального холестерину і рівнів ЛПНГ.

Приклад 10. Дослідження дозозалежного ефекту АРОС3 РНКі-агентів на трансгенних АРОС3 мишах in vivo.

Використовували мишачу трансгенну АРОС3 модель, описану в прикладі 5 вище. У день 1 кожній миші однократно підшкірно вводили 200 мкл відповідного РНКі-агента, розчиненого в D5W (декстроза у 5 % воді), або контрольний носій (D5W) відповідно до груп дозування, показаних в наступній таблиці 27:

Таблиця 27

Групи дозування прикладу 10

Група	РНКі-агент і доза	Режим дозування
1	D5W (без РНКі-агента)	Однократна ін'єкція в день 1
2	0,25 мг/кг AD05891	Однократна ін'єкція в день 1
3	0,25 мг/кг AD05892	Однократна ін'єкція в день 1
4	0,25 мг/кг AD05893	Однократна ін'єкція в день 1
5	0,25 мг/кг AD05894	Однократна ін'єкція в день 1
6	0,25 мг/кг AD05895	Однократна ін'єкція в день 1
7	0,25 мг/кг AD05896	Однократна ін'єкція в день 1
8	0,25 мг/кг AD05897	Однократна ін'єкція в день 1
9	0,25 мг/кг AD05889	Однократна ін'єкція в день 1
10	0,25 мг/кг AD05890	Однократна ін'єкція в день 1
11	0,25 мг/кг AD05876	Однократна ін'єкція в день 1
12	0,25 мг/кг AD05877	Однократна ін'єкція в день 1
13	0,25 мг/кг AD05878	Однократна ін'єкція в день 1
14	0,25 мг/кг AD05879	Однократна ін'єкція в день 1
15	0,25 мг/кг AD05880	Однократна ін'єкція в день 1
16	0,25 мг/кг AD05882	Однократна ін'єкція в день 1
17	0,25 мг/кг AD05884	Однократна ін'єкція в день 1
18	0,25 мг/кг AD05885	Однократна ін'єкція в день 1
19	0,25 мг/кг AD05886	Однократна ін'єкція в день 1
20	0,25 мг/кг AD05887	Однократна ін'єкція в день 1
21	0,25 мг/кг AD05888	Однократна ін'єкція в день 1
22	0,25 мг/кг AD05769	Однократна ін'єкція в день 1

Кожний АРОС3 РНКі-агент включав модифіковані нуклеотиди, які були кон'юговані в 5' термінальній ділянці смислового ланцюга зі специфічним лігандом, який включав три групи N-ацетилгалактозаміну (тридентатний ліганд), що мають модифіковані послідовності, як показано в структурах дуплексів, описаних в цьому документі. (Див. таблиці 4, 5, 6 і 7 з даними про конкретні модифікації і структуру, що стосуються АРОС3 РНКі-агентів).

АРОС3 РНКі-агенти, досліджені в прикладі 10, включають нуклеотидні послідовності, призначені для націлення на різні положення в гені АРОС3 (тобто SEQ ID NO: 1). Більш конкретно, групи 2-4 (тобто АРОС3 РНКі-агенти AD05891, AD05892 і AD05893) включають послідовності антисмислових ланцюгів, призначені для націлення на положення 248 гена АРОС3; група 5 (тобто АРОС3 РНКі-агент AD05894) включала послідовність антисмислового ланцюга, призначену для націлення на положення 263 гена АРОС3; групи 6-7 (тобто АРОС3 РНКі-агенти AD05895 і AD05896) включали послідовності антисмислових ланцюгів, призначені для націлення на положення 422 гена АРОС3; група 8 (тобто АРОС3 РНКі-агент AD05897) включає послідовність антисмислового ланцюга, призначену для націлення на положення 246 гена АРОС3; групи 9-10 (тобто АРОС3 РНКі-агенти AD05889 і AD05890) включають послідовності антисмислових ланцюгів, призначені для націлення на положення 168 гена АРОС3; групи 11-22 (тобто АРОС3 РНКі-агенти AD05876, AD05877, AD05878, AD05878, AD05880, AD05882, AD05884, AD05885, AD05886, AD05887, AD05888 і AD05769) включали послідовності антисмислових ланцюгів, призначені для націлення на положення 438 гена АРОС3.

Ін'єкції виконували в шар між шкірним покривом і м'язами (тобто підшкірні ін'єкції) у пухкий шкірний покрив в ділянці шиї і плечей. Трьох (3) мишей в кожній групі піддавали дослідженню (n=3). Сироватку збирали в день -1 (перед введенням дози з чотиригодинним голодуванням) і в дні 8, 15. У мишей, яким вводили конкретні РНКі-агенти, які демонстрували відносно високу інгібуючу активність, і мишей, яким вводили контрольний носій, додаткові зразки сироватки збирали в дні 22 і 29. Мишам не давали корм протягом чотирьох годин перед кожним збиранням зразків. Рівні експресії АРОС3, рівні тригліцеридів, ліпопротеїнів високої густини (ЛПВП), ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) і загального холестерину в сироватці крові вимірювали на аналізаторі Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics) відповідно до рекомендацій виробника.

Нормували рівні білка АРОС3, рівні тригліцеридів, рівні ЛПВП і рівні загального холестерину для кожної тварини. Для нормування рівень білка АРОС3, тригліцеридів, ЛПВП, ЛПНГ і загального холестерину, відповідно, для кожної тварини в певний момент часу ділили на рівень експресії перед обробкою даної тварини (в цьому випадку в день -1) з визначенням коефіцієнта експресії, "нормованого за рівнем до введення дози". Дані дослідження наведені в наступних таблицях 28-32:

Таблиця 28

Середнє білка АРОС3, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 10

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,130	0,131	0,892	0,155	1,182	0,272	1,126	0,174
Група 2 (0,25 мг/кг AD05891)	0,944	0,060	0,874	0,037	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 3 (0,25 мг/кг AD05892)	0,831	0,101	0,840	0,116	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 4 (0,25 мг/кг AD05893)	1,030	0,030	1,020	0,137	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 5 (0,25 мг/кг AD05894)	0,835	0,136	0,774	0,134	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 6 (0,25 мг/кг AD05895)	0,771	0,186	0,632	0,157	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 7 (0,25 мг/кг AD05896)	0,912	0,109	0,836	0,218	N/A	N/A	N/A	N/A

Група 8 (0,25 мг/кг AD05897)	0,726	0,102	0,777	0,134	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 9 (0,25 мг/кг AD05889)	1,059	0,187	0,987	0,123	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 10 (0,25 мг/кг AD05890)	0,984	0,091	1,119	0,145	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 11 (0,25 мг/кг AD05876)	0,222	0,021	0,258	0,034	0,361	0,027	0,523	0,126
Група 12 (0,25 мг/кг AD05877)	0,457	0,034	0,392	0,065	0,492	0,134	N/A	N/A
Група 13 (0,25 мг/кг AD05878)	0,366	0,115	0,406	0,134	0,567	0,232	N/A	N/A
Група 14 (0,25 мг/кг AD05879)	0,560	0,082	0,493	0,121	0,679	0,085	N/A	N/A
Група 15 (0,25 мг/кг AD05880)	0,572	0,205	0,652	0,274	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 16 (0,25 мг/кг AD05882)	1,117	0,230	1,160	0,188	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 17 (0,25 мг/кг AD05884)	0,425	0,103	0,444	0,158	0,580	0,180	N/A	N/A
Група 18 (0,25 мг/кг AD05885)	0,629	0,024	0,782	0,109	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 19 (0,25 мг/кг AD05886)	1,041	0,474	1,256	0,634	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 20 (0,25 мг/кг AD05887)	0,390	0,106	0,608	0,159	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 21 (0,25 мг/кг AD05888)	0,429	0,107	0,591	0,105	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 22 (0,25 мг/кг AD05769)	0,229	0,039	0,346	0,078	0,325	0,061	0,407	0,017

Таблиця 29

Середнє тригліцеридів, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 10

	День 8		День 15		День 22		День 29	
ID групи	Середнє ТГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,357	0,213	0,942	0,220	1,389	0,468	1,225	0,268
Група 2	1,123	0,127	0,908	0,057	N/A	N/A	N/A	N/A

(0,25 мг/кг AD05891)								
Группа 3 (0,25 мг/кг AD05892)	0,924	0,039	0,859	0,202	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 4 (0,25 мг/кг AD05893)	1,262	0,056	1,168	0,189	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 5 (0,25 мг/кг AD05894)	0,903	0,297	0,834	0,239	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 6 (0,25 мг/кг AD05895)	0,728	0,300	0,632	0,207	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 7 (0,25 мг/кг AD05896)	0,929	0,107	0,907	0,268	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 8 (0,25 мг/кг AD05897)	0,836	0,178	0,936	0,212	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 9 (0,25 мг/кг AD05889)	1,162	0,270	1,096	0,270	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 10 (0,25 мг/кг AD05890)	0,992	0,341	1,486	0,505	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 11 (0,25 мг/кг AD05876)	0,234	0,054	0,316	0,091	0,333	0,026	0,581	0,203
Группа 12 (0,25 мг/кг AD05877)	0,496	0,096	0,530	0,175	0,653	0,215	N/A	N/A
Группа 13 (0,25 мг/кг AD05878)	0,450	0,214	0,619	0,314	0,781	0,434	N/A	N/A
Группа 14 (0,25 мг/кг AD05879)	0,664	0,033	0,664	0,072	0,905	0,030	N/A	N/A
Группа 15 (0,25 мг/кг AD05880)	0,726	0,384	0,790	0,399	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 16 (0,25 мг/кг AD05882)	1,289	0,436	1,695	0,408	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 17 (0,25 мг/кг AD05884)	0,376	0,132	0,554	0,283	0,605	0,296	N/A	N/A
Группа 18 (0,25 мг/кг AD05885)	0,620	0,064	0,998	0,219	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 19 (0,25 мг/кг AD05886)	1,315	0,665	1,941	1,267	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 20 (0,25 мг/кг AD05887)	0,445	0,193	0,867	0,335	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 21 (0,25 мг/кг AD05888)	0,467	0,227	0,700	0,190	N/A	N/A	N/A	N/A
Группа 22 (0,25 мг/кг)	0,204	0,033	0,377	0,068	0,373	0,097	0,370	0,071

AD05769)								
----------	--	--	--	--	--	--	--	--

Таблиця 30

Середнє загального холестерину, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 10

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,186	0,199	0,761	0,107	1,131	0,325	1,203	0,267
Група 2 (0,25 мг/кг AD 05891)	1,056	0,104	0,947	0,161	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 3 (0,25 мг/кг AD 05892)	0,860	0,111	0,856	0,142	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 4 (0,25 мг/кг AD 05893)	1,132	0,037	1,137	0,163	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 5 (0,25 мг/кг AD 05894)	0,776	0,145	0,795	0,144	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 6 (0,25 мг/кг AD 05895)	0,852	0,275	0,808	0,220	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 7 (0,25 мг/кг AD 05896)	0,995	0,080	0,943	0,114	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 8 (0,25 мг/кг AD 05897)	0,978	0,160	1,015	0,136	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 9 (0,25 мг/кг AD 05889)	1,094	0,205	1,018	0,166	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 10 (0,25 мг/кг AD 05890)	1,032	0,055	1,015	0,196	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 11 (0,25 мг/кг AD 05876)	0,573	0,180	0,565	0,117	0,657	0,107	0,782	0,052
Група 12 (0,25 мг/кг AD 05877)	0,673	0,141	0,595	0,156	0,688	0,235	N/A	N/A
Група 13 (0,25	0,598	0,231	0,609	0,227	0,689	0,293	N/A	N/A

мг/кг AD 05878)								
Група 14 (0,25 мг/кг AD 05879)	0,705	0,052	0,655	0,041	0,848	0,111	N/A	N/A
Група 15 (0,25 мг/кг AD 05880)	0,596	0,230	0,635	0,235	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 16 (0,25 мг/кг AD 05882)	1,169	0,241	1,268	0,327	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 17 (0,25 мг/кг AD05884)	0,597	0,290	0,574	0,254	0,668	0,284	N/A	N/A
Група 18 (0,25 мг/кг AD 05885)	0,765	0,192	0,837	0,089	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 19 (0,25 мг/кг AD 05886)	1,043	0,285	1,336	0,497	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 20 (0,25 мг/кг AD 05887)	0,679	0,087	0,843	0,174	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 21 (0,25 мг/кг AD 05888)	0,674	0,292	0,807	0,302	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 22 (0,25 мг/кг AD 05769)	0,479	0,094	0,551	0,122	0,537	0,075	0,583	0,125

Таблиця 31

Середнє ЛПВП, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 10

	День 8		День 15		День 22		День 29	
ID групи	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	0,837	0,062	0,761	0,079	0,697	0,019	0,910	0,079
Група 2 (0,25 мг/кг AD05891)	0,668	0,206	0,809	0,267	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 3 (0,25 мг/кг AD05892)	0,612	0,231	0,833	0,182	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 4 (0,25 мг/кг AD05893)	0,779	0,343	0,820	0,331	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 5 (0,25 мг/кг AD05894)	0,856	0,148	0,942	0,212	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 6 (0,25 мг/кг AD05895)	1,235	0,117	1,241	0,079	N/A	N/A	N/A	N/A

Група 7 (0,25 мг/кг AD05896)	1,279	0,792	1,248	0,740	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 8 (0,25 мг/кг AD05897)	1,122	0,285	0,992	0,298	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 9 (0,25 мг/кг AD05889)	0,783	0,278	0,718	0,203	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 10 (0,25 мг/кг AD05890)	0,885	0,294	0,661	0,131	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 11 (0,25 мг/кг AD05876)	2,059	0,818	1,747	0,597	1,981	0,319	1,748	0,825
Група 12 (0,25 мг/кг AD05877)	1,317	0,148	1,295	0,273	1,176	0,130	N/A	N/A
Група 13 (0,25 мг/кг AD05878)	1,421	0,294	1,273	0,262	0,999	0,328	N/A	N/A
Група 14 (0,25 мг/кг AD05879)	1,037	0,074	0,945	0,125	0,924	0,141	N/A	N/A
Група 15 (0,25 мг/кг AD05880)	0,905	0,266	0,855	0,051	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 16 (0,25 мг/кг AD05882)	0,784	0,098	0,621	0,103	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 17 (0,25 мг/кг AD05884)	1,529	0,486	1,228	0,309	1,149	0,257	N/A	N/A
Група 18 (0,25 мг/кг AD05885)	1,123	0,323	0,651	0,143	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 19 (0,25 мг/кг AD05886)	1,047	0,343	0,675	0,181	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 20 (0,25 мг/кг AD05887)	2,093	1,089	1,487	0,748	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 21 (0,25 мг/кг AD05888)	1,452	0,065	1,245	0,177	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 22 (0,25 мг/кг AD05769)	1,289	0,219	1,186	0,202	1,125	0,231	1,325	0,044

Таблиця 32

Середнє ЛПНГ, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 10

	День 8		День 15		День 22		День 29	
ID групи	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	1,456	0,391	1,107	0,243	1,506	0,751	1,568	0,650
Група 2 (0,25 мг/кг AD05891)	1,417	0,351	1,593	0,488	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 3 (0,25 мг/кг AD05892)	0,875	0,398	0,951	0,170	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 4 (0,25 мг/кг AD05893)	1,243	0,217	1,400	0,311	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 5 (0,25 мг/кг AD05894)	0,776	0,175	0,934	0,244	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 6 (0,25 мг/кг AD05895)	1,223	0,413	1,208	0,361	N/A	N/A	N/A	N/A

AD05895)								
Група 7 (0,25 мг/кг AD05896)	1,347	0,475	1,224	0,331	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 8 (0,25 мг/кг AD05897)	1,206	0,398	1,255	0,137	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 9 (0,25 мг/кг AD05889)	1,291	0,294	1,329	0,267	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 10 (0,25 мг/кг AD05890)	1,171	0,363	1,091	0,284	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 11 (0,25 мг/кг AD05876)	0,679	0,457	0,703	0,329	0,881	0,237	0,896	0,252
Група 12 (0,25 мг/кг AD05877)	0,575	0,162	0,531	0,187	0,624	0,304	N/A	N/A
Група 13 (0,25 мг/кг AD05878)	0,534	0,191	0,532	0,163	0,666	0,321	N/A	N/A
Група 14 (0,25 мг/кг AD05879)	0,602	0,043	0,671	0,060	0,939	0,171	N/A	N/A
Група 15 (0,25 мг/кг AD05880)	0,527	0,098	0,525	0,122	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 16 (0,25 мг/кг AD05882)	1,252	0,279	1,568	0,525	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 17 (0,25 мг/кг AD05884)	0,814	0,591	0,590	0,363	0,850	0,453	N/A	N/A
Група 18 (0,25 мг/кг AD05885)	0,827	0,171	0,798	0,043	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 19 (0,25 мг/кг AD05886)	1,045	0,206	1,180	0,134	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 20 (0,25 мг/кг AD05887)	0,756	0,118	0,794	0,156	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 21 (0,25 мг/кг AD05888)	0,745	0,460	0,945	0,499	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 22 (0,25 мг/кг AD05769)	0,634	0,293	0,568	0,243	0,625	0,189	0,644	0,136

Як показано в таблицях 28-32 вище, РНКі-агенти в групах 2-10 (тобто РНКі-агенти з антисмисловими ланцюгами, призначеними для націлення на ген АРОС3 в положеннях 248, 263, 422, 246 і 168) показали відносно обмежений інгібуючий ефект, зокрема, порівняно з РНКі-агентами в групах 11-22, кожний з яких включає нуклеотидні послідовності антисмислових ланцюгів, призначені для націлення на положення 438 гена АРОС3. Крім того, з тих РНКі-агентів, які включали послідовності, націлені на положення 438 гена АРОС3, група 11 (AD05876) і група 22 (AD05769) продемонстрували найбільший рівень інгібуючого ефекту відносно рівнів білка АРОС3, тригліцеридів і рівнів загального холестерину.

Приклад 11. Дослідження АРОС3 РНКі-агентів на трансгенних АРОС3 мишах in vivo.

Використовували мишачу трансгенну АРОС3 модель, описану в прикладі 5 вище. У день 1 кожній миші однократно підшкірно вводили 200 мкл відповідного РНКі-агента, розчиненого в D5W (декстроза

у 5 % воді), або контрольний носій (D5W) відповідно до груп дозування, показаних в наступній таблиці 33:

Таблиця 33

Групи дозування прикладу 11

Група	PHKi-агент і доза	Режим дозування
1	D5W (відсутність PHKi-агента)	Однократна ін'єкція в день 1
2	0,5 мг/кг AD05260	Однократна ін'єкція в день 1
3	0,5 мг/кг AD05221	Однократна ін'єкція в день 1
4	0,5 мг/кг AD05223	Однократна ін'єкція в день 1
5	0,5 мг/кг AD05299	Однократна ін'єкція в день 1
6	0,5 мг/кг AD05283	Однократна ін'єкція в день 1
7	0,5 мг/кг AD05284	Однократна ін'єкція в день 1
8	0,5 мг/кг AD05167	Однократна ін'єкція в день 1
9	0,5 мг/кг AD05168	Однократна ін'єкція в день 1
10	0,5 мг/кг AD05171	Однократна ін'єкція в день 1
11	0,5 мг/кг AD05258	Однократна ін'єкція в день 1
12	0,5 мг/кг AD05259	Однократна ін'єкція в день 1
13	0,5 мг/кг AD05169	Однократна ін'єкція в день 1
14	0,5 мг/кг AD05239	Однократна ін'єкція в день 1
15	0,5 мг/кг AD05251	Однократна ін'єкція в день 1
16	0,5 мг/кг AD05220	Однократна ін'єкція в день 1

Кожний з АРОС3 PHKi-агентів включав модифіковані нуклеотиди, які були кон'юговані в 5' термінальній ділянці смислового ланцюга зі специфічним лігандом, який включав три групи N-ацетилгалактозаміну (тридентатний ліганд), що мають модифіковані послідовності, як показано в структурах дуплексів, описаних в цьому документі. (Див. таблиці 4, 5, 6 і 7 з даними про конкретні модифікації і структуру, що стосуються АРОС3 PHKi-агентів).

АРОС3 PHKi-агенти, досліджені в прикладі 11, включали нуклеотидні послідовності, які були призначені для націлення на різні положення в гені АРОС3 (тобто SEQ ID NO: 1). Більш конкретно, група 2 (тобто АРОС3 PHKi-агент AD05260) включала послідовність антисмислового ланцюга, призначену для націлення на положення 58 гена АРОС3; група 3 (тобто АРОС3 PHKi-агент AD05221) включала послідовність антисмислового ланцюга, призначену для націлення на положення 246 гена АРОС3; групи 4-7 (тобто АРОС3 PHKi-агенти AD05223, AD05299, AD05283 і AD05284) включали послідовності антисмислових ланцюгів, призначені для націлення на положення 432 гена АРОС3; групи 8-12 (тобто АРОС3 PHKi-агенти AD05167, AD05168, AD05171, AD05258 і AD05259) включали послідовності антисмислових ланцюгів, призначені для націлення на положення 434 гена АРОС3; групи 13-15 (тобто, АРОС3 PHKi-агенти AD05169, AD05239 і AD05251) включали послідовності антисмислових ланцюгів, призначені для націлення на положення 438 гена АРОС3; і група 16 (тобто АРОС3 PHKi-агент AD05220) включала послідовність антисмислового ланцюга, призначену для націлення на положення 506 гена АРОС3.

Ін'єкції виконували в шар між шкірним покривом і м'язами (тобто підшкірні ін'єкції) у пухкий шкірний покрив в ділянці шиї і плечей. Трьох (3) мишей в кожній групі піддавали дослідженню (n=3). Сироватку збирали в день -1 (перед введенням дози з чотиригодинним голодуванням) і дні 8, 15. У мишей, яким вводили певні PHKi-агенти, які демонстрували відносно високу інгібуючу активність, і для мишей, яким вводили контрольний носій, додаткові зразки сироватки збирали в дні 22 і 29. Мишам не давали корм протягом чотирьох годин перед кожним збиранням зразків. Рівні експресії АРОС3, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої густини (ЛПВП), ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) і загального холестерину в сироватці крові вимірювали на аналізаторі Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics) відповідно до рекомендацій виробника.

Нормували рівні білка АРОС3, рівні тригліцеридів, рівні ЛПВП і рівні загального холестерину для кожної тварини. Для нормування рівень білка АРОС3, тригліцеридів, ЛПВП, ЛПНГ і загального холестерину, відповідно, для кожної тварини в певний момент часу ділили на рівень експресії перед обробкою даної тварини (в цьому випадку в день -1) з визначенням коефіцієнта експресії, "нормованого за рівнем до введення дози". Дані експерименту наведені в наступних таблицях 34-38:

Таблиця 34

Середнє білка АРОС3, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 11

	День 8		День 15		День 22		День 29	
ID групи	Середнє АРОСЗ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	0,854	0,102	0,866	0,140	0,881	0,079	0,857	0,140
Група 2 (0,5 мг/кг AD05260)	0,297	0,031	0,352	0,042	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 3 (0,5 мг/кг AD05221)	0,483	0,060	0,619	0,046	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 4 (0,5 мг/кг AD05223)	0,123	0,048	0,242	0,101	0,311	0,099	0,424	0,152
Група 5 (0,5 мг/кг AD05299)	0,272	0,047	0,589	0,016	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 6 (0,5 мг/кг AD05283)	0,108	0,014	0,121	0,011	0,163	0,009	0,201	0,032
Група 7 (0,5 мг/кг AD05284)	0,174	0,111	0,208	0,123	0,313	0,124	0,405	0,144
Група 8 (0,5 мг/кг AD05167)	0,466	0,093	0,656	0,286	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 9 (0,5 мг/кг AD05168)	0,146	0,046	0,452	0,098	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 10 (0,5 мг/кг AD05171)	0,191	0,088	0,199	0,095	0,419	0,070	0,548	0,087
Група 11 (0,5 мг/кг AD05258)	0,545	0,147	0,624	0,142	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 12 (0,5 мг/кг AD05259)	0,236	0,047	0,300	0,115	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 13 (0,5 мг/кг AD05169)	0,643	0,172	0,613	0,161	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 14 (0,5 мг/кг AD05239)	0,438	0,065	0,542	0,014	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 15 (0,5 мг/кг AD05251)	0,125	0,013	0,132	0,037	0,157	0,033	0,188	0,049
Група 16 (0,5 мг/кг AD05220)	0,211	0,012	0,201	0,087	0,230	0,045	0,342	0,166

Таблиця 35

Середнє тригліцеридів, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 11

	День 8	День 15	День 22	День 29
--	--------	---------	---------	---------

ID групи	Середнє ТГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	0,939	0,217	0,835	0,235	0,965	0,215	1,051	0,136
Група 2 (0,5 мг/кг AD 05260)	0,259	0,085	0,324	0,124	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 3 (0,5 мг/кг AD 05221)	0,352	0,134	0,481	0,077	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 4 (0,5 мг/кг AD 05223)	0,133	0,034	0,228	0,057	0,327	0,060	0,451	0,105
Група 5 (0,5 мг/кг AD 05299)	0,352	0,134	0,481	0,086	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 6 (0,5 мг/кг AD 05283)	0,130	0,022	0,150	0,026	0,245	0,056	0,286	0,023
Група 7 (0,5 мг/кг AD 05284)	0,203	0,162	0,275	0,231	0,350	0,199	0,477	0,260
Група 8 (0,5 мг/кг AD 05167)	0,318	0,126	0,483	0,330	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 9 (0,5 мг/кг AD 05168)	0,188	0,014	0,330	0,010	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 10 (0,5 мг/кг AD 05171)	0,183	0,092	0,282	0,150	0,423	0,124	0,549	0,138
Група 11 (0,5 мг/кг AD 05258)	0,479	0,167	0,622	0,187	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 12 (0,5 мг/кг AD 05259)	0,294	0,015	0,360	0,190	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 13 (0,5 мг/кг AD 05169)	0,728	0,253	0,561	0,163	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 14 (0,5 мг/кг AD 05239)	0,381	0,038	0,422	0,057	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 15	0,110	0,032	0,092	0,019	0,134	0,051	0,186	0,072

(0,5 мг/кг AD 05251)								
Група 16 (0,5 мг/кг AD 05220)	0,161	0,045	0,216	0,029	0,184	0,075	0,358	0,141

Таблиця 36

Середнє загального холестерину, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 11

	День 8		День 15		День 22		День 29	
ID групи	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	0,769	0,127	0,684	0,182	0,835	0,167	0,796	0,180
Група 2 (0,5 мг/кг AD05260)	0,320	0,081	0,367	0,072	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 3 (0,5 мг/кг AD05221)	0,397	0,078	0,456	0,050	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 4 (0,5 мг/кг AD05223)	0,393	0,176	0,450	0,189	0,476	0,186	0,606	0,193
Група 5 (0,5 мг/кг AD05299)	0,522	0,092	0,611	0,031	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 6 (0,5 мг/кг AD05283)	0,413	0,058	0,372	0,053	0,450	0,100	0,501	0,040
Група 7 (0,5 мг/кг AD05284)	0,430	0,270	0,444	0,241	0,519	0,252	0,604	0,315
Група 8 (0,5 мг/кг AD05167)	0,464	0,231	0,557	0,382	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 9 (0,5 мг/кг AD05168)	0,298	0,034	0,388	0,012	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 10 (0,5 мг/кг AD05171)	0,360	0,179	0,391	0,180	0,473	0,147	0,538	0,141
Група 11 (0,5 мг/кг AD05258)	0,619	0,094	0,668	0,135	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 12 (0,5 мг/кг AD05259)	0,643	0,053	0,511	0,187	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 13 (0,5 мг/кг AD05169)	0,731	0,089	0,636	0,013	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 14 (0,5 мг/кг AD05239)	0,571	0,106	0,561	0,085	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 15	0,248	0,065	0,287	0,147	0,260	0,074	0,305	0,114

(0,5 мг/кг AD05251)								
Група 16 (0,5 мг/кг AD05220)	0,400	0,081	0,438	0,048	0,422	0,065	0,524	0,080

Таблиця 37

Середнє ЛПВП, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 11

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	0,825	0,119	0,893	0,217	0,912	0,179	0,886	0,262
Група 2 (0,5 мг/кг AD 05260)	1,356	0,337	1,331	0,435	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 3 (0,5 мг/кг AD 05221)	1,483	0,266	0,953	0,166	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 4 (0,5 мг/кг AD 05223)	1,058	0,198	1,032	0,300	0,856	0,209	0,868	0,349
Група 5 (0,5 мг/кг AD 05299)	1,456	0,345	1,137	0,460	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 6 (0,5 мг/кг AD 05283)	2,494	0,174	2,150	0,465	1,731	0,397	1,738	0,156
Група 7 (0,5 мг/кг AD 05284)	1,559	0,237	1,791	0,849	1,598	0,448	1,605	0,131
Група 8 (0,5 мг/кг AD 05167)	1,239	0,287	1,310	0,108	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 9 (0,5 мг/кг AD 05168)	1,666	0,551	1,425	0,251	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 10 (0,5 мг/кг AD 05171)	1,514	0,286	1,435	0,248	0,941	0,005	0,827	0,111
Група 11 (0,5 мг/кг AD 05258)	1,170	0,082	1,081	0,212	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 12 (0,5 мг/кг)	1,964	0,955	1,221	0,228	N/A	N/A	N/A	N/A

AD 05259)								
Група 13 (0,5 мг/кг AD 05169)	1,059	0,236	1,101	0,230	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 14 (0,5 мг/кг AD 05239)	1,323	0,088	1,120	0,224	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 15 (0,5 мг/кг AD 05251)	1,728	0,173	2,143	0,688	1,632	0,312	1,737	0,452
Група 16 (0,5 мг/кг AD 05220)	1,660	0,391	1,797	0,384	1,803	0,637	1,479	0,333

Таблиця 38

Середнє ЛПНГ, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 11

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (D5W)	0,699	0,129	0,621	0,201	0,778	0,259	0,646	0,216
Група 2 (0,5 мг/кг AD05260)	0,398	0,108	0,317	0,046	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 3 (0,5 мг/кг AD05221)	0,441	0,024	0,422	0,013	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 4 (0,5 мг/кг AD05223)	0,441	0,280	0,437	0,219	0,514	0,264	0,589	0,219
Група 5 (0,5 мг/кг AD05299)	0,504	0,160	0,577	0,100	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 6 (0,5 мг/кг AD05283)	0,464	0,122	0,428	0,173	0,551	0,277	0,595	0,195
Група 7 (0,5 мг/кг AD05284)	0,394	0,258	0,404	0,179	0,398	0,214	0,471	0,290
Група 8 (0,5 мг/кг AD05167)	0,572	0,306	0,678	0,536	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 9 (0,5 мг/кг AD05168)	0,329	0,067	0,374	0,017	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 10 (0,5 мг/кг AD05171)	0,303	0,186	0,280	0,134	0,401	0,113	0,429	0,180
Група 11 (0,5 мг/кг AD05258)	0,669	0,105	0,702	0,140	N/A	N/A	N/A	N/A

Група 12 (0,5 мг/кг AD05259)	0,588	0,208	0,407	0,211	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 13 (0,5 мг/кг AD05169)	0,626	0,116	0,672	0,057	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 14 (0,5 мг/кг AD05239)	0,473	0,138	0,488	0,124	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 15 (0,5 мг/кг AD05251)	0,254	0,147	0,344	0,257	0,234	0,063	0,306	0,166
Група 16 (0,5 мг/кг AD05220)	0,364	0,043	0,439	0,045	0,461	0,157	0,455	0,101

Приклад 12. Дослідження АРОС3 РНКі-агентів на яванських макаках in vivo.

АРОС3 РНКі-агенти оцінювалися на яванській макаці. У день 1 приматам - яванським макакам (*Macaca flavicularis*) (що також позначаються в цьому документі як "Суно") робили однократну підшкірну ін'єкцію 0,3 мл/кг (об'ємом приблизно 2-3 мл, залежно від маси тварини), що містить 3,0 мг/кг АРОС3 РНКі-агента AD05876, об'єднаного з сольовим розчином. АРОС3 РНКі-агент AD05876 включав модифіковані нуклеотиди і тридентатний N-ацетилгалактозаміновий специфічний ліганд ((NAG37)s), кон'югований з 5'-термінальною ділянкою смислового ланцюга, як показано в таблицях 4, 5, 6 і 7.

Двох (2) Суно піддавали дослідженню (n=2). У дні -8 (до введення дози), 29 і 50 здійснювали біопсію печінки. Від однієї з мавп отримували додаткові біоптати печінки в день 15.

На дату здійснення кожної біопсії Суно анестезували і здійснювали біопсію печінки під ультразвуковим контролем для витягання двох або трьох зразків тканини печінки розміром приблизно 1 мм x 4 мм. Потім біоптати гомогенізували, і вимірювали рівні мРНК АРОС3 в печінці Суно за допомогою КПЛР в режимі реального часу. Далі отримані значення нормували за вимірюваннями мРНК АРОС3 до введення дози (в цьому випадку на 8-й день). Отримані дані мРНК представлені в наступних таблицях 39 і 40:

Таблиця 39

Рівні мРНК АРОС3, нормовані за рівнем до введення дози з прикладу 12, Суно 1 (су0713)

День 29			День 50		
Відносна експресія мРНК АРОС3	Низька помилка	Висока помилка	Відносна експресія мРНК АРОС3	Низька помилка	Висока помилка
0,125	0,003	0,003	0,167	0,002	0,002

Таблиця 40

Рівні мРНК АРОС3, нормовані за рівнем до введення дози з прикладу 12, Суно 2 (су0716)

День 15			День 29		
Відносна експресія мРНК АРОС3	Низька помилка	Висока помилка	Відносна експресія мРНК АРОС3	Низька помилка	Висока помилка
0,250	0,007	0,007	0,112	0,005	0,00
День 50					
0,239	0,003	0,003			

Обидва з Суно, яким вводили AD05876, показали значне зниження специфічної для печінки мРНК АРОС3 порівняно з вимірюваннями перед обробкою у всіх виміряних часових точках. Наприклад, у день 29 у першого Суно було зниження мРНК АРОС3 приблизно на 87,5 % (0,125), при цьому у другого Суно було зниження приблизно на 88,8 % (0,112) порівняно з рівнями до введення дози.

Приклад 13. Дослідження АРОС3 РНКі-агентів in vivo на макаках-резус з раціоном годування, що містить кукурудзяний сироп з високим вмістом фруктози (HFCS).

АРОС3 РНКі-агент AD05876 додатково оцінювали на макаках-резус з раціоном годування, що містить кукурудзяний сироп з високим вмістом фруктози (HFCS). Макак-резус забезпечували раціоном годування, що містить HFCS, за 37 днів перед дозуванням. Відомо, що у цих тварин, при раціоні годування з HFCS, рівень тригліцеридів у плазмі перевищує 180 мг/дл. У день 1 і знову в день 29 чотирьом (4) макакам-резус підшкірно ін'єктували 4,0 мг/кг АРОС3 РНКі-агента AD05876, об'єднаного з сольовим розчином (n=4). Двом іншим макакам-резус вводили фізіологічний розчин як контроль. АРОС3 РНКі-агент AD05876 містив модифіковані нуклеотиди і включав N-ацетилгалактозамінові специфічні ліганди, кон'юговані з 5'-термінальною ділянкою смислового ланцюга, як показано в таблицях 4, 5, 6 і 7.

Для аналізу збирали зразки крові, як при годуванні, так і натщесерце, і зразки сироватки натщесерце аналізували в дні -8 (до введення дози), 8 і 15. Мавпам не давали корм протягом ночі перед кожним збиранням зразків. Рівні білка АРОС3 в сироватці вимірювали методом ELISA (R&D Systems) відповідно до рекомендацій виробника. Тригліцериди, загальний холестерин, ліпопротеїн високої густини (ЛПВП) і ліпопротеїн низької густини (ЛПНГ) в сироватці крові вимірювали на аналізаторі Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics) відповідно до рекомендацій виробника.

Нормували рівні АРОС3, рівні тригліцеридів, рівні загального холестерину, рівні ЛПВП і рівні ЛПНГ для кожної тварини були нормалізовані. Для нормування, рівень білка АРОС3, тригліцеридів, ЛПВП і загального холестерину, відповідно, для кожної тварини в певний момент часу ділили на рівень експресії перед обробкою у цієї тварини (в цьому випадку в день -8) з визначенням коефіцієнта експресії, "нормованого за рівнем до обробки".

Дані дослідження, наведені в цьому прикладі, показані в наступних таблицях 41-45:

Таблиця 41

Середнє білка АРОС3, нормоване за рівнем до обробки з прикладу 13 (натщесерце)

ID групи	День 8		День 15		День 21		День 29		День 36	
	Середнє АРОС3	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (контроль фізіологічним розчином)	0,921	0,007	0,902	0,009	0,922	0,026	0,905	0,025	0,922	0,006
Група 2 (4,0 мг/кг AD 05876)	0,509	0,150	0,388	0,159	0,347	0,114	0,100	0,086	0,335	

Таблиця 42

Середнє тригліцеридів (ТГ), нормоване за рівнем до обробки з прикладу 13 (натще)

ID групи	День 8		День 15		День 21		День 29		День 36	
	Середнє ТГ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ТГ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)
Група 1	0,743	0,055	0,717	0,054	1,017	0,155	0,758	0,263	0,659	0,111

(контроль фізіологічним розчином)										
Група 2 (4,0 мг/кг AD 05876)	0,599	0,338	0,433	0,286	0,395	0,247	0,435	0,212	0,408	0,269

Таблиця 43

Середнє загального холестерину (ЗХ), нормоване за рівнем до обробки з прикладу 13 (натще)

	День 8		День 15		День 21		День 29		День 36	
ID групи	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (контроль фізіологічним розчином)	0,972	0,050	0,944	0,079	0,957	0,018	0,882	0,021	0,894	0,038
Група 2 (4,0 мг/кг AD05876)	0,860	0,177	0,826	0,1119	0,825	0,084	0,780	0,162	0,751	0,203

Таблиця 44

Середнє ЛПВП, нормоване за рівнем до обробки з прикладу 13 (натще)

	День 8		День 15		День 21		День 29		День 36	
ID групи	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (контроль фізіологічним розчином)	1,082	0,098	1,071	0,111	1,003	0,158	1,025	0,131	1,027	0,071
Група 2 (4,0 мг/кг AD 05876)	1,370	0,267	1,445	0,479	1,465	0,537	1,316	0,294	1,370	0,425

Таблиця 45

Середнє ЛПНГ, нормоване за рівнем до обробки з прикладу 13 (натще)

ID групи	День 8		День 15		День 21		День 29		День 36	
	Середнє ЗХ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЗХ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)
Група 1 (контроль фізіологічним розчином)	0,892	0,060	0,928	0,046	0,823	0,034	0,804	0,076	0,804	0,172
Група 2 (4,0 мг/кг AD05876)	0,777	0,129	0,856	0,136	0,842	0,186	0,755	0,144	0,716	0,228

Макаки-резус, дозовані з AD05876 при 4,0 мг/кг, показали зниження білка АРОС3 порівняно з вимірюваннями до обробки в кожній з виміряних часових точок. Крім того, також показане значне зниження як рівнів тригліцеридів, так і рівнів загального холестерину. Наприклад, у однієї тварини тригліцериди були знижені приблизно на 89 % в день 22, і, як показано в таблиці 42 вище, середні рівні тригліцеридів були знижені приблизно на 60 % (0,395) в день 22. Крім того, середні рівні ЛПВП збільшилися приблизно на 47 % в день 22 (див. таблицю 44 (1,465)), і при цьому у однієї тварини спостерігали підвищення рівнів ЛПВП в 2,2 рази.

Інші варіанти здійснення

Потрібно розуміти, що, хоча винахід був описаний відповідно до його детального опису, вищенаведений опис призначений для ілюстрації, але не для обмеження обсягу винаходу, який визначається обсягом прикладеної формули винаходу. Інші аспекти, переваги і модифікації знаходяться в межах обсягу подальшої формули винаходу.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.

<120> РНКі-агенти і композиції для інгібування експресії аполіпопротеїну С-III (АРОС3)

<130> 30655-W01

<150> 62/720,434

<151> 2018-08-21

<150> 62/643,927

<151> 2018-03-16

<150> 62/556,818

<151> 2017-09-11

<160> 837

<210> 1

<211> 533

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Транскрипт аполіпопротеїну С3 (АРОС3) людини, GenBank NM_000040.1

<400> 1

tgctcagttc atccctagag gcagctgctc caggaacaga ggtgccatgc agccccgggt	60
actccttggt gttgccctcc tggcgctcct ggctctgcc cgagcttcag aggccgagga	120
tgcctccctt ctacagttca tgcaggggta catgaagcac gccaccaaga ccgccaagga	180
tgcactgagc agcgtgcagg agtcccaggt ggcccagcag gccaggggct gggtgaccga	240
tggcttcagt tccctgaaag actactggag caccgttaag gacaagttct ctgagttctg	300
ggatttggac cctgaggtca gaccaacttc agccgtggct gcctgagacc tcaatacccc	360
aagtccacct gcctatccat cctgcgagct ccttgggtcc tgcaatctcc agggctgccc	420
ctgtaggttg cttaaaaggg acagtattct cagtgtctct ctaccccacc tcatgcctgg	480
ccccctcca ggcattgctgg cctcccaata aagctggaca agaagctgct atg	533

<210> 2
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 2
 уасигагаа уасигусси с 21

<210> 3
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 3
 уасигагаа уасигусси с 21

<210> 4
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 4
 уасигагаа уасигуссг у 21

<210> 5
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 5
 уасасигагаа уасигусссг u 21

<210> 6
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 6
 уасасигагаа уасигуссси с 21

<210> 7
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 7
 уисигусса гсиуауигг с 21

<210> 8
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 8
 уисигусса гсиуауигг с 21

<210> 9
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 9
 агаауасигу сссиуагг g 21

<210> 10
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 10
 агааиасиги сссииииаgg g 21

<210> 11
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента

<400> 11
 агааиасиги сссииииааg с 21

<210> 12
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

<400> 12
 агааиасиги сссииииааg с 21

<210> 13
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента

<400> 13
 угадааиаси гисссииигс с 21

<210> 14
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

<400> 14
 угадааиаси гисссииигс с 21

<210> 15
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
 <221> модифікована основа

<222> 20
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

<400> 15
 gagggacagu aиисисаgun а 21

<210> 16
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 20
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 16
 gagggacagu aиисисаgun а 21

<210> 17
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 20
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

<400> 17
 acgggacagu aиисисаgun а 21

<210> 18
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 20
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 18
 acgggacagu aиисисаgun а 21

<210> 19
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 20
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

 <400> 19
 gagggасагу аиусисагун а 21

 <210> 20
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 20
 gagggасагу аиусисагуг а 21

 <210> 21
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 21
 gagggасагу аиусисагуг а 21

 <210> 22
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 22
 гссааиіаааг сиггасаага а 21

 <210> 23
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 23
 гссааиіаааг сиггасаага а 21

 <210> 24

<211>	21
<212>	РНК
<213>	Штучна послідовність

<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	28	
	gсuuааааagg gасаguаиис u	21
<210>	29	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	29	
	gсuuааааagg gасаguаиис u	21
<210>	30	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	30	
	ggсаааaggga саguаиисис а	21
<210>	31	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	31	
	ggсаааaggga саguаиисис а	21
<210>	32	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОСЗ (мРНК)	
<400>	32	
	ggдасаguаи исисаgигс	19
<210>	33	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОСЗ (мРНК)	

<400>	33	
	сааиааагси	19
	ggасаагаа	
<210>	34	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400>	34	
	иіаааааggga	19
	сагуаииси	
<210>	35	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400>	35	
	сggguасисс	19
	иигиигииг	
<210>	36	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400>	36	
	gguасиссии	19
	гиигиигсс	
<210>	37	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400>	37	
	гсигggуигас	19
	сгаиggси	
<210>	38	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400>	38	

гассгауггс иусагиусс	19
<210> 39	
<211> 19	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400> 39	
гсиусагиус ссигааага	19
<210> 40	
<211> 19	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400> 40	
усагиуссси гааагасиа	19
<210> 41	
<211> 19	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400> 41	
гасиасигга гсассгииа	19
<210> 42	
<211> 19	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400> 42	
асиасиггаг сассгииаа	19
<210> 43	
<211> 19	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400> 43	
гсассгииаа ггасаагиу	19

<210>	44	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400>	44	
	асссуааagg асаагууси	19
<210>	45	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400>	45	
	сссуааaggа саагуусис	19
<210>	46	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400>	46	
	ссусааиасс ссаагусса	19
<210>	47	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400>	47	
	аааaggгаса гуаиусиса	19
<210>	48	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
<400>	48	
	aggгасагуа иусисагу	19
<210>	49	

<211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 49
 усасигагаа уасигуссс 19

<210> 50
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 50
 гсасигагаа уасигуссс 19

<210> 51
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n =

 <400> 51
 нсасигагаа уасигуссс 19

<210> 52
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеоснова

 <400> 52
 нсасигагаа уасигуссп 19

<210> 53
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 53
 uiciugissа gciuiиuiиg 19

<210> 54
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

<400> 54
 uiciugissа gciuiиuiиg 19

<210> 55
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

<400> 55
 uiciugissа gciuiиuiиn 19

<210> 56
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 56
 ugaaiиасиги сssiиuiиaa 19

<210> 57
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 57

<210> 58

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 58

агааиасиги сссиииааg

19

<210> 59

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 1

<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 59

нгааиасиги сссиииаа

19

<210> 60

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 1

<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 60

нгааиасиги сссиииааg

19

<210> 61

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 1, 19

<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 61
 ngaauacugu cccuuuuan 19

<210> 62
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 62
 uaasaasaag gaquasscg 19

<210> 63
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 63
 саасаасааg гаquasscg 19

<210> 64
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 64
 паасаасааg гаquasscg 19

<210> 65
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 65
 паасаасааg гаquasscn 19

<210> 66
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 66
 ugсаасааса aggaуасс 19

 <210> 67
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 67
 ggсаасааса aggaуасс 19

 <210> 68
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

 <400> 68
 ngсаасааса aggaуасс 19

 <210> 69
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

 <400> 69
 ngсаасааса aggaуассn 19

 <210> 70
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 70
 uagssaucsgg ucasssaagc 19

 <210> 71
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 71
 aagssaucsgg ucasssaagc 19

 <210> 72
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеоснова

 <400> 72
 nagssaucsgg ucasssaagc 19

 <210> 73
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеоснова

 <400> 73
 nagssaucsgg ucasssaagn 19

 <210> 74
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 74
 ugaасигааg ссауссgгис 19

<210> 75
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 75
 ggaасигааg ссауссgгис 19

<210> 76
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

<400> 76
 ngaасигааg ссауссgгис 19

<210> 77
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

<400> 77
 ngaасигааg ссауссgгис 19

<210> 78
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 78
 uciиисаgгg аасигааgс 19

<210> 79
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

 <400> 79
 нсиуисаggg аасигааgс 19

 <210> 80
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

 <400> 80
 нсиуисаggg аасигааgп 19

 <210> 81
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 81
 иагисиуииса ggгаасига 19

 <210> 82
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

 <400> 82
 нагисиуииса ggгаасига 19

<210> 83
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 <400> 83
 нагусиуииса gggaасигп 19

 <210> 84
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 84
 uaасggигси ссагуагис 19

 <210> 85
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 <400> 85
 наасggигси ссагуагис 19

 <210> 86
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 <400> 86
 наасggигси ссагуагип 19

<210> 87
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 87
 uuaacsgguisc uсааguаgu 19

<210> 88
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 <400> 88
 nuaacsgguisc uсааguаgu 19

<210> 89
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 <400> 89
 nuaacsgguisc uсааguаgn 19

<210> 90
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 90
 uаcuugucssu uаacsgguisc 19

<210> 91
 <211> 19

<212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 91
 аасиигисси иаасггигс 19

 <210> 92
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеоснова

 <400> 92
 насиигисси иаасггигс 19

 <210> 93
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеоснова

 <400> 93
 насиигисси иаасггигн 19

 <210> 94
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 94
 угаасиигис сиуаасгги 19

 <210> 95
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 95
агаасиугис сииаасггу 19

<210> 96
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 1
<223> n = будь-яка нуклеооснова

<400> 96
нгаасиугис сииаасггу 19

<210> 97
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 1, 19
<223> n = будь-яка нуклеооснова

<400> 97
нгаасиугис сииаасггп 19

<210> 98
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 98
иагаасиуги ссииаасгг 19

<210> 99
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 99
гагаасиуги ссииаасгг 19

<210> 100
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 <400> 100
 пагаасиуги ссииаасgg 19

<210> 101
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 <400> 101
 пагаасиуги ссииаасgn 19

<210> 102
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 102
 уггасиугgg гуаиугаgg 19

<210> 103
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 <400> 103

<210> 104

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 1, 19

<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 104

nggасиuggg гуаиuаgп

19

<210> 105

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 105

uаgааиаси гусссииии

19

<210> 106

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 106

uаgааиаси гусссиииг

19

<210> 107

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 1

<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 107

ngаgааиаси гусссииии

19

<210> 108

<211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

 <400> 108
 nгагааиаси гисссиииг 19

 <210> 109
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

 <400> 109
 nгагааиаси гисссииип 19

 <210> 110
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 110
 иасигагааи асигиссси 19

 <210> 111
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 111
 сасигагааи асигиссси 19

 <210> 112
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

<400> 112
 насигагаааи асигиссси 19

<210> 113
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

<400> 113
 насигагаааи асигисссн 19

<210> 114
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 114
 gggасагааи усасагига 19

<210> 115
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 18
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 115
 gggасагааи усасагига 19

<210> 116
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 116
 gggасаgаиaи ucисаgиgс 19

 <210> 117
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 <400> 117
 gggасаgаиaи ucисаgиgn 19

 <210> 118
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 <400> 118
 nggасаgаиaи ucисаgиgn 19

 <210> 119
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 119
 сааиаааgси ggасааgаа 19

 <210> 120
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 8
<223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 120
саааааанси ггасаагаа

19

<210> 121
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 19
<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 121
саааааагси ггасаааган

19

<210> 122
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 1, 19
<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 122
паааааагси ггасаааган

19

<210> 123
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 123
аааааааггга сааааааа

19

<210> 124
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 124
uuaaaaagggg сагуаииси 19

<210> 125

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 125
суааааaggga сагуаииси 19

<210> 126

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 19

<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 126
uuaaaaagggg сагуаиисп 19

<210> 127

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 19

<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 127
суааааaggga сагуаиисп 19

<210> 128

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

 <400> 128
 nuaaaaagggg cauuuuuun 19

 <210> 129
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 129
 cggguaciss uuguuguua 19

 <210> 130
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 130
 cggguaciss uuguuguug 19

 <210> 131
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

 <400> 131
 cggguaciss uuguuguun 19

 <210> 132
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

 <400> 132

<210> 133

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 133

gguacisscii guuguugsa

19

<210> 134

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 134

gguacisscii guuguugsc

19

<210> 135

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 19

<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 135

gguacisscii guuguugsp

19

<210> 136

<211> 19

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 1, 19

<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 136

nguacisscii guuguugsp

19

<210> 137

<211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 137
 гсиггггугас сгаугггсга 19

<210> 138
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 138
 гсиггггугас сгаугггсга 19

<210> 139
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = будь-яка нуклеоснова

 <400> 139
 гсиггггугас сгаугггсга 19

<210> 140
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеоснова

 <400> 140
 нсиггггугас сгаугггсга 19

<210> 141
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 141
 гассгауггс иусадиуса 19

 <210> 142
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 142
 гассгауггс иусадиусс 19

 <210> 143
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = будь-яка нуклеоснова

 <400> 143
 гассгауггс иусадиусn 19

 <210> 144
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеоснова

 <400> 144
 пассгауггс иусадиусn 19

 <210> 145
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 145

<210> 146
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 19
<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 146
гсиусагиус ссигааагп

19

<210> 147
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 1, 19
<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 147
псиусагиус ссигааагп

19

<210> 148
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 148
усагиусси гааагасиа

19

<210> 149
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 19
<223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 149
 усагуиусси гааагасиn 19

<210> 150
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

<400> 150
 псагуиусси гааагасиn 19

<210> 151
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 151
 гасиасигга гсассгииа 19

<210> 152
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

<400> 152
 гасиасигга гсассгииn 19

<210> 153
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

<400> 153
 насуасигга гсасссгипп 19

<210> 154
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 154
 асуасиггаг сасссгипаа 19

<210> 155
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 155
 асуасиггаг сасссгипп 19

<210> 156
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеоснова

<400> 156
 псуасиггаг сасссгипп 19

<210> 157
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 157
 гсасссгипаа гсасаагуа 19

<210> 158
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 158
гсасссгуааа ггасаагуи 19

<210> 159
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 19
<223> n = будь-яка нуклеооснова

<400> 159
гсасссгуааа ггасаагуи 19

<210> 160
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 1, 19
<223> n = будь-яка нуклеооснова

<400> 160
псасссгуааа ггасаагуи 19

<210> 161
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 161
асссгуаааааа асааагуиа 19

<210> 162
<211> 19
<212> РНК

<213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 162
 ассгуиааgg асаагуиси 19

<210> 163
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента
 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = будь-яка нуклеоснова
 <400> 163
 ассгуиааgg асаагуисп 19

<210> 164
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента
 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеоснова
 <400> 164
 пссгуиааgg асаагуисп 19

<210> 165
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 165
 ссгуиааaggа саагуисиа 19

<210> 166
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 166
сссииаагга саадиусис 19

<210> 167
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 19
<223> n = будь-яка нуклеооснова

<400> 167
сссииаагга саадиусип 19

<210> 168
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 1, 19
<223> n = будь-яка нуклеооснова

<400> 168
нссииаагга саадиусип 19

<210> 169
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 169
сссааиасс ссаадиуса 19

<210> 170
<211> 19
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 19

<223> n = будь-яка нуклеосонова
 <400> 170
 ссусааиасс ссаагиссп 19

<210> 171
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

<400> 171
 нсусааиасс ссаагиссп 19

<210> 172
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 172
 аааагггаса гуаиусиса 19

<210> 173
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 173
 сааагггаса гуаиусиса 19

<210> 174
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = будь-яка нуклеосонова

<400> 174
 аааагггаса гуаиусисп 19

<210> 175
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 <400> 175
 саааaggгаса гуаиисисп 19

<210> 176
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 <400> 176
 наааaggгаса гуаиисисп 19

<210> 177
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 177
 aggгасагуа иисисагуа 19

<210> 178
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 178
 aggгасагуа иисисагиг 19

<210> 179
 <211> 19

<212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента
 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова
 <400> 179
 agggacagua uucisagun 19

<210> 180
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента
 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова
 <400> 180
 ngggacagua uucisagun 19

<210> 181
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 181
 uaasaasaag gaguassсsu u 21

<210> 182
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 182
 uaasaasaag gaguassсsu u 21

<210> 183
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>

<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 183
 uaasaasaag gaquasscgg u 21

 <210> 184
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 184
 uaasaasaag gaquasscgg g 21

 <210> 185
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 185
 uaasaasaag gaquasscgg g 21

 <210> 186
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 186
 ugasaasaas aggaquassu u 21

 <210> 187
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 187
 ugasaasaas aggaquassu u 21

 <210> 188
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 188	
ugsaasaasa aggaaguassc u	21
<210> 189	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 189	
ugsaasaasa aggaaguassc g	21
<210> 190	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 190	
ugsaasaasa aggaaguassc g	21
<210> 191	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 191	
uagssaucsgg uacssacg u	21
<210> 192	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 192	
uagssaucsgg uacssacg u	21
<210> 193	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 193	
uagssaucsgg uacssacg u	21

<210>	194	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	194	
	uagssaucsgg ucasssaagcc c	21
<210>	195	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	195	
	uagssaucsgg ucasssaagcc c	21
<210>	196	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	196	
	ugaасигааg ccaucsggucu u	21
<210>	197	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	197	
	ugaасигааg ccaucsggucu u	21
<210>	198	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	198	
	ugaасигааg ccaucsggucu u	21

<210>	199	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	199	
	угаасугааg ссауссgуа с	21
<210>	200	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	200	
	угаасугааg ссауссgуа с	21
<210>	201	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	201	
	усиуисаggg аасугааgси u	21
<210>	202	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	202	
	усиуисаggg аасугааgси u	21
<210>	203	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	203	
	усиуисаggg аасугааgсс u	21
<210>	204	
<211>	21	

<212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 204
 усуиуисаggg аасигааgсс а 21

<210> 205
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 205
 усуиуисаggg аасигааgсс а 21

<210> 206
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 206
 уаасggуиси ссагуаgиси и 21

<210> 207
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 207
 уаасggуиси ссагуаgиси и 21

<210> 208
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 208
 уаасggуиси ссагуаgиси и 21

<210> 209
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 209
 uaасgguгсу ссагуагуси и 21

 <210> 210
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 210
 uaасgguгсу ссагуагуси и 21

 <210> 211
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 211
 uuaасgguгс уссагуагуи и 21

 <210> 212
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 212
 uuaасgguгс уссагуагуи и 21

 <210> 213
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 213
 uuaасgguгс уссагуагуси и 21

 <210> 214
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	214	
	uuаасgguc uсааguаuc u	21
<210>	215	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	215	
	uuаасgguc uсааguаuc u	21
<210>	216	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	216	
	uасиugисси uаасggucси u	21
<210>	217	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	217	
	uасиugисси uаасggucси u	21
<210>	218	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	218	
	uасиugисси uаасggucси u	21
<210>	219	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	

<400> 219	
уасиуигусси уаассггигси с	21
<210> 220	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 220	
уасиуигусси уаассггигси с	21
<210> 221	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 221	
угаасиуигис сиуаасггиги и	21
<210> 222	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 222	
угаасиуигис сиуаасггиги и	21
<210> 223	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 223	
угаасиуигис сиуаасггиг и	21
<210> 224	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 224	
угаасиуигис сиуаасггиг с	21

<210>	225	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	225	
	ugaасиугис ссиаасггуг с	21
<210>	226	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	226	
	иагаасиуги ссиаасггуги и	21
<210>	227	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	227	
	иагаасиуги ссиаасггуги и	21
<210>	228	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	228	
	иагаасиуги ссиаасггуги и	21
<210>	229	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	229	
	иагаасиуги ссиаасггуги г	21

<210>	230	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	230	
	uаgаасиuуg ссиuаасgу g	21
<210>	231	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	231	
	uggасиuggg гуаиuаgу u	21
<210>	232	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	232	
	uggасиuggg гуаиuаgу u	21
<210>	233	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	233	
	uggасиuggg гуаиuаgу u	21
<210>	234	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	234	
	uggасиuggg гуаиuаgу с	21
<210>	235	
<211>	21	

<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	235	
	uggасиuggg guauugaggu c	21
<210>	236	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	236	
	угагааиаси гисссиииии u	21
<210>	237	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	237	
	угагааиаси гисссиииии u	21
<210>	238	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	238	
	угагааиаси гисссииииа u	21
<210>	239	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	239	
	угагааиаси гисссииииа а	21
<210>	240	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	

<220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 240
 uгагааиаси гисссиииа а 21

 <210> 241
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 241
 иасигагааи асигиссси и 21

 <210> 242
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 242
 иасигагааи асигиссси и 21

 <210> 243
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 243
 иасигагааи асигиссси и 21

 <210> 244
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 244
 иасигагааи асигиссси и 21

 <210> 245
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	245	
	uасuаgаgааu асuаgucсссuи u	21
<210>	246	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	246	
	сgggаасucсс uиgиuаuиаи u	21
<210>	247	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	247	
	сgggаасucсс uиgиuаuиаи u	21
<210>	248	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	248	
	ссgggаасuc cииgиuаиа	20
<210>	249	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	249	
	сссgggааси cсииgиuаи а	21
<210>	250	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	

<400> 250	
сссгггуаси ссиугиуги а	21
<210> 251	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 251	
ггуасисси гиугиугсаи и	21
<210> 252	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 252	
ггуасисси гиугиугсаи и	21
<210> 253	
<211> 20	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 253	
гггуасисси игиугиугса	20
<210> 254	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 254	
сгггуасисс ииугиугс а	21
<210> 255	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 255	
сгггуасисс ииугиугс а	21

<210>	256	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	256	
	gсugggugас сгаugгсуаи u	21
<210>	257	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	257	
	gсugggugас сгаugгсуаи u	21
<210>	258	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	258	
	ggсuggguga ccгаugгсуа	20
<210>	259	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	259	
	ggгсugggug accгаugгсу а	21
<210>	260	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	260	
	ggгсugggug accгаugгсу а	21

<210>	261	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	261	
	gaccgauggc uucaguucau u	21
<210>	262	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	262	
	gaccgauggc uucaguucau u	21
<210>	263	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	263	
	ugaccgaugg cuucaguuca	20
<210>	264	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	264	
	gugaccgaug gcuucaguuca a	21
<210>	265	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	265	
	gugaccgaug gcuucaguuca a	21
<210>	266	
<211>	21	

<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	266	
	гсиусагиус ссигааагаи и	21
<210>	267	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	267	
	гсиусагиус ссигааагаи и	21
<210>	268	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	268	
	ггсиусагиу сссигааага	20
<210>	269	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	269	
	уггсиусаги уссигаааг а	21
<210>	270	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	270	
	уггсиусаги уссигаааг а	21
<210>	271	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 271
 гасиасигга гсасссггаи и 21

 <210> 272
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 272
 гасиасигга гсасссггаи и 21

 <210> 273
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 273
 агасиасигг агсасссггаи 20

 <210> 274
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 274
 аагасиасиг гагсасссггаи а 21

 <210> 275
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 275
 аагасиасиг гагсасссггаи а 21

 <210> 276
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	276	
	асиасиггаг сасссиааи и	21
<210>	277	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	277	
	асиасиггаг сасссиааи и	21
<210>	278	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	278	
	гасиасигга гсасссиаа	20
<210>	279	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	279	
	агасиасигг агсасссиаа а	21
<210>	280	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	280	
	агасиасигг агсасссиаа а	21
<210>	281	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	

<400>	281	
гсассгуиаа гдасаагуаи и		21
<210>	282	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	282	
гсассгуиаа гдасаагуаи и		21
<210>	283	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	283	
агсассгуиа агдасаагуа		20
<210>	284	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	284	
гагсассгуи аагдасаагу а		21
<210>	285	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	285	
гагсассгуи аагдасаагу а		21
<210>	286	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	286	
ассгуиаагг асаагуисаи и		21

<210>	287	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	287	
	асссиааagg асаагуисаи и	21
<210>	288	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	288	
	сасссиаааg гасаагуиса	20
<210>	289	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	289	
	гсасссиааа gгасаагуис а	21
<210>	290	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	290	
	гсасссиааа gгасаагуис а	21
<210>	291	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	291	
	сссиаааaggа саагуисаи и	21

<210>	292	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	292	
	сссуиіаагга саагуиісуаи и	21
<210>	293	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	293	
	асссуиіаагг асаагуиісуа	20
<210>	294	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	294	
	сасссуиіааг гасаагуиіси а	21
<210>	295	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	295	
	сасссуиіааг гасаагуиіси а	21
<210>	296	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	296	
	ссусааиасс ссаагуіссаи и	21
<210>	297	
<211>	21	

<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	297	
	ссусааиасс ссаагиссаи и	21
<210>	298	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	298	
	ассисааиас сссаагисса	20
<210>	299	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	299	
	гассисааиа ссссаагисс а	21
<210>	300	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	300	
	гассисааиа ссссаагисс а	21
<210>	301	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	301	
	ааааагггаса гуаиисисаи и	21
<210>	302	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 302
 aaaagggaca guaiucisau u 21

 <210> 303
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 303
 uaaaaagggac aguaiucisa 20

 <210> 304
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 304
 uaaaaaggga саguaiucis a 21

 <210> 305
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 305
 uaaaaaggga саguaiucis a 21

 <210> 306
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 306
 agggасаguа uисисаguаи u 21

 <210> 307
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	307	
	agggacagua uucisaguu u	21
<210>	308	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	308	
	aaggacagu auucisagua	20
<210>	309	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	309	
	aaaggacag uauucisagu a	21
<210>	310	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	310	
	aaaggacag uauucisagu a	21
<210>	311	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	311	
	uasiugissi uaasgugsi u	21
<210>	312	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	

<400> 312	
уасиуиусси уаассггуси с	21
<210> 313	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 313	
аасиуиусси уаассггуси и	21
<210> 314	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 314	
уггасиуиуиуиуиуиуиуиуиуиуи и	21
<210> 315	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 315	
уггасиуиуиуиуиуиуиуиуиуиуи с	21
<210> 316	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 316	
уиуиуиуиуиуиуиуиуиуиуиуи и	21
<210> 317	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 317	
уиуиуиуиуиуиуиуиуиуиуиуи с	21

<210>	318	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	318	
	ugaасигааg ссауссггуси u	21
<210>	319	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	319	
	ugaасигааg ссауссггуса с	21
<210>	320	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	320	
	угагааиаси гисссиииug g	21
<210>	321	
<211>	22	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	321	
	угагааиаси гисссиииug сg	22
<210>	322	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	322	
	иаасгггуси ссагуагуси u	21

<210>	323	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	323	
	uaacggugcu cсаguаgucg u	21
<210>	324	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	324	
	uасuаgаgааu асuгucсссиu u	21
<210>	325	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	325	
	uасuаgаgааu асuгucсссиг u	21
<210>	326	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	326	
	uuаасggugc ucсаguаguc u	21
<210>	327	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	327	
	uuаасggugc ucсаguаggc u	21
<210>	328	
<211>	21	

<212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 328
 uagssaucsgg uacsssaagcu u 21

<210> 329
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 329
 aagssaucsgg uacsssaagcu u 21

<210> 330
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 330
 uаgаасиugи ссиuаасgи u 21

<210> 331
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 331
 uаgаасиugи ссиuаасgи g 21

<210> 332
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 332
 ugaасиugис сиuаасgии u 21

<210> 333
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 333
 агаасиугис сииаасггги и 21

 <210> 334
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 334
 угаасиугис сииаасгггг с 21

 <210> 335
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 335
 угсаасааса аггауасси и 21

 <210> 336
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 336
 угсаасааса аггауассс г 21

 <210> 337
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 337
 уаасаасааг гауасссгги и 21

 <210> 338
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	338	
	ugcasugaga auasugssс uu	22
<210>	339	
<211>	22	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	339	
	agcasugaga auasugssс uu	22
<210>	340	
<211>	22	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	340	
	cuasugssс uuacsgugс uu	22
<210>	341	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	341	
	аасиугсси uаассгугси с	21
<210>	342	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	342	
	uасиугсси uаассгугс	19
<210>	343	
<211>	22	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	

<400>	343	
уасиуигусси уаассгдигси сс		22
<210>	344	
<211>	23	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	344	
уасиуигусси уаассгдигси сии		23
<210>	345	
<211>	23	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	345	
уасиуигусси уаассгдигси сса		23
<210>	346	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	346	
аасиуигусси уаассгдигс		19
<210>	347	
<211>	22	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	347	
аасиуигусси уаассгдигси сс		22
<210>	348	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	348	
угагаауаси гисссииииии и		21

<210>	349	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	349	
	ugagaauacu gисссииииug u	21
<210>	350	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	350	
	ugagaauacu gисссииииug g	21
<210>	351	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	351	
	agagaauacu gисссииииug g	21
<210>	352	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	352	
	ugсаасааса aggaquacc	19
<210>	353	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	353	
	ugсаасааса aggaquaccс u	21

<210>	354	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	354	
	ugsaasaasa aggaaguassu u	21
<210>	355	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	355	
	ugsaasaasa aggaaguassu u	21
<210>	356	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	356	
	ugsaasaasa aggaaguassu u	21
<210>	357	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	357	
	agsaasaasa aggaaguassu u	21
<210>	358	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	358	
	usugaagssa usgguasssss a	21
<210>	359	
<211>	21	

<212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 359
 асугаагсса усггусассс а 21

<210> 360
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 360
 уггаасугаа гссаусггус а 21

<210> 361
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 361
 уггаасугаа гссаусггус с 21

<210> 362
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 362
 уисииисагг гаасугаагс с 21

<210> 363
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 363
 уиіаасггуг сиссагуагс с 21

<210> 364
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 364
 уссиуаасgg угсиссаgа g 21

 <210> 365
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 365
 уссиуаасg гугсиссаgи а 21

 <210> 366
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 366
 уссиуаасg гугсиссаgи с 21

 <210> 367
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 367
 уасиугисси уаасggугси с 21

 <210> 368
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 368
 аасиугисси уаасggугси с 21

 <210> 369
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	369	
	uuagaggucuc aggcagccac u	21
<210>	370	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	370	
	uuauuaggu cucagggac c	21
<210>	371	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	371	
	uuauuaggu ucucagggac c	21
<210>	372	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	372	
	ucucaggaac ucucagccuc u	21
<210>	373	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	373	
	ucucaggaac ucucagccuc u	21
<210>	374	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	

<400>	374	
усиуиуаагс аассиасагг g		21
<210>	375	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	375	
угагааиаси гисссиуиис с		21
<210>	376	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	376	
иуиуиуаггг сисаггсагс с		21
<210>	377	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	377	
угагааиаси гисссиуиис с		21
<210>	378	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	378	
угагааиаси гисссиуиис и		21
<210>	379	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	379	
иисиуигисса гсиуиуиугг g		21

<210>	380	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	380	
	uagucuuuca gggaaacugaа g	21
<210>	381	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	381	
	uagucuuuca gggaaacugaа c	21
<210>	382	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	382	
	ucasugaаа uacugsscu u	21
<210>	383	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	383	
	ucasugaаа uacugsscu u	21
<210>	384	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	384	
	uagucuuuca gggaaacugaс g	21

<210>	385	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	385	
	uagucuuuca gggaaacuga g	21
<210>	386	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	386	
	uagucuuuca gggaaacuga c	21
<210>	387	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	387	
	uagucuuuca gggaaacuga c	21
<210>	388	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	388	
	agaauacugu cccuuuag g	21
<210>	389	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	389	
	agaauacugu cccuuuaag g	21
<210>	390	
<211>	21	

<212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 390
 ugсаасааа аггааиассс и 21

 <210> 391
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 391
 иагисиииса ggгаасигаа g 21

 <210> 392
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 392
 агааиасиги сссиииааg с 21

 <210> 393
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 393
 иагааиаси гисссииигс с 21

 <210> 394
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 394
 иасигагаа иасигиссси с 21

 <210> 395
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 395
 uucuugucssa gcuuuuauugg c 21

 <210> 396
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 396
 агаауасиги сссииииаgg u 21

 <210> 397
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 397
 агаауасиги сссииииасg c 21

 <210> 398
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 398
 агаауасиги сссииииага c 21

 <210> 399
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 399
 агаауасиги сссииииаgg c 21

 <210> 400
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	400	
	uucuugucssa gcuuuauuugg c	21
<210>	401	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	401	
	ucasugaаа uасигucssu g	21
<210>	402	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	402	
	ucasugaаа uасигucssс u	21
<210>	403	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	403	
	ucasugaаа uасигucssu c	21
<210>	404	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	404	
	ucasugaаа uасигucssu c	21
<210>	405	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	

<400> 405	
усасигагаа уасигуссси с	21
<210> 406	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 406	
усасигагаа уасигуссси с	21
<210> 407	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 407	
агигсаусси уггсггусии и	21
<210> 408	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 408	
агигсаусси уггсггусии и	21
<210> 409	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 409	
агуагусиии сагггаасиг а	21
<210> 410	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 410	
агуагусиии сагггаасиг а	21

<210>	411	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	411	
	uquagucuuu sagggaacug a	21
<210>	412	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	412	
	ucuuaacggu gcissaguaa u	21
<210>	413	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	413	
	ucuuuuuaag caaccuacag g	21
<210>	414	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	414	
	ucuuuuuaag caaccuacag c	21
<210>	415	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	415	
	uagucuuuca gggaaacagac c	21

<210>	416	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	416	
	гсасссгуааа ггасаагуаи и	21
<210>	417	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	417	
	гагсасссгуйи ааггасаагу а	21
<210>	418	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	418	
	гсасссгуааа ггасаагуа	19
<210>	419	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	419	
	гсасссгуааа ггасаагуйи	19
<210>	420	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	420	
	ссусаауаасс ссаагусса	19
<210>	421	
<211>	21	

<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	421	
	гассисаааа ссссаагусс а	21
<210>	422	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	422	
	гсиусагиус ссигааага	19
<210>	423	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	423	
	ггсиусагиу сссигааага	20
<210>	424	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	424	
	гассгауггс уусагиуса	19
<210>	425	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	425	
	гугассгауг гсиусагиус а	21
<210>	426	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 426
 ссааааggga саgааиис а 21

 <210> 427
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 427
 сгсааааggg асаgаиис са 22

 <210> 428
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 428
 гасиасигга гсассгиа 19

 <210> 429
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 429
 гасиасигга гсасигиа 19

 <210> 430
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 430
 сгасиасигг агсассгиа 20

 <210> 431
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	431	
	гасиасигга гсауссиаа	19
<210>	432	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	432	
	аggгасагаа иусисагаа	19
<210>	433	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	433	
	саggгасагаи аиусисагаа	20
<210>	434	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	434	
	гасиасигга гсасссиааа	20
<210>	435	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	435	
	гсссиасигга гсасссиааа	20
<210>	436	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	

<400>	436	
	гссиасигга гсасигиуаа	20
<210>	437	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	437	
	гсигггигас сгауггсуа	19
<210>	438	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	438	
	гсигггигас сгауггсиу	19
<210>	439	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	439	
	гсигггигас сгаугасуа	19
<210>	440	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	440	
	ссгиуаагга саадиусуа	19
<210>	441	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	441	
	сассгиуааг гасаадиуси а	21

<210>	442	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	442	
	ассгуиааgg асаагуиса	19
<210>	443	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	443	
	ассгуиааgg асаагуиси	19
<210>	444	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	444	
	гсассгуиаа ггасаагуис а	21
<210>	445	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	445	
	ггуасиссии гуиуиуса	19
<210>	446	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	446	
	сggгуасисс ииуиуиус а	21

<210>	447	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	447	
	cgggguacucuc uuguuuuuu	19
<210>	448	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	448	
	gggacaguuu ucucagucsa	20
<210>	449	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	449	
	gggacaguuu ucucagucsu	20
<210>	450	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	450	
	gcaccguuuu ggcacaguuu u	21
<210>	451	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	451	
	gagcaccguu aaggacaguu a	21
<210>	452	
<211>	22	

<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	452	
	ggagcaccsu uaagгасааg ua	22
<210>	453	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	453	
	гagcaccsuu aаггасааgи u	21
<210>	454	
<211>	22	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	454	
	ggagcaccsu uaаггасааg uu	22
<210>	455	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	455	
	aaaаggгаса гуаиисисаи u	21
<210>	456	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	456	
	сааааggгас агуаиисиса	20
<210>	457	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 457
 ссааааggga сагаиисис а 21

 <210> 458
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 458
 ссааааggga сагаиисис и 21

 <210> 459
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 459
 gguасиссии гуиуиисаи и 21

 <210> 460
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 460
 gggуасисси идиуииса 20

 <210> 461
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 461
 gguасиссии гуиуииса 19

 <210> 462
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	462	
	gguaacissuu guuguugcu	19
<210>	463	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	463	
	ugggugaccg auggcuuacg a	21
<210>	464	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	464	
	ugggugaccg auggcuuacg u	21
<210>	465	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	465	
	ugaccgaugg cuuacguuac a	21
<210>	466	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	466	
	ggaccgaugg cuuacguuac a	21
<210>	467	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	

<400> 467	
ggcuucaguu cccugaaaga a	21
<210> 468	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 468	
gacucagga gcaccguuaa a	21
<210> 469	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 469	
cuacaggaac accguuaagg a	21
<210> 470	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 470	
uacaggaaca ccguuaagga a	21
<210> 471	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 471	
gacaggaaca ccguuaagga a	21
<210> 472	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 472	
gagcaccguu aaggacaagu a	21

<210>	473	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	473	
	gagcaccsuu aaggасааgи u	21
<210>	474	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	474	
	aguggcugcc uгагассиса а	21
<210>	475	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	475	
	ggcugccuga гассисааиа а	21
<210>	476	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	476	
	gcugccugag ассисааиас а	21
<210>	477	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	477	
	aaggасаgи аиисасагиg а	21

<210>	478	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	478	
	асgggасаgu аиисисаgu а	21
<210>	479	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	479	
	сссиguаggи uгсиааааg а	21
<210>	480	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	480	
	ggааааggga саguаиисис а	21
<210>	481	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	481	
	ggааааggga саguаиисис а	21
<210>	482	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	482	
	gаgggасаgu аиисисаgu а	21
<210>	483	
<211>	21	

<212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 483
 ggсаааggga саgаииис а 21

 <210> 484
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 484
 ggсаааggga саgаииис а 21

 <210> 485
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 16
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

 <400> 485
 ugассгаиgg сиисаиис а 21

 <210> 486
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 486
 ugассгаиgg сиисаиис а 21

 <210> 487
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 16

<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат
 <400> 487
 ugaccgaugg cuucanuucc a 21

<210> 488
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента
 <400> 488
 gagggacagu auucisagug a 21

<210> 489
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента
 <400> 489
 ggcugssuga gaccisaaua a 21

<210> 490
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента
 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 3
 <223> n = 2'-О-метил-2-аміноаденозин-3'-фосфат
 <400> 490
 ggnaaagggg сагуаиусис а 21

<210> 491
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента
 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = 2'-О-метил-2-аміноаденозин-3'-фосфат
 <400> 491
 nгааааgggg сагуаиусис а 21

<210>	492	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<220>		
<221>	модифікована основа	
<222>	1, 2	
<223>	n = 2'-О-метил-2-аміноаденозин-3'-фосфат	
<400>	492	
	npaaaaagga caguuuuc a	21
<210>	493	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	493	
	сссааааааг суггасаага а	21
<210>	494	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	494	
	гссааааааг суггасаага а	21
<210>	495	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	495	
	сиусааиисс сугааагаси а	21
<210>	496	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	

<400> 496
 гуисагуисс сугаагаси а 21

<210> 497
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 497
 гсуааааагг гасагуауис и 21

<210> 498
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 498
 гggасагуаи исисагугаи и 21

<210> 499
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = 2'-О-метил-2-аміноаденозин-3'-фосфат

<400> 499
 паggгасагу аиисисагуг а 21

<210> 500
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 18
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

<400> 500
 гаggгасагу аиисисагуг а 21

<210>	501	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<220>		
<221>	модифікована основа	
<222>	20	
<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
<400>	501	
	gagggacagu аиисисаги а	21
<210>	502	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	502	
	асgggacagu аиисисагиг а	21
<210>	503	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	503	
	gggacaguaи исисагигаи и	21
<210>	504	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	504	
	сggacaguaи исисагигаи и	21
<210>	505	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	

<400> 505	
ggcaaaagga cauaucuc a	21
<210> 506	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<220>	
<221> модифікована основа	
<222> 8	
<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
<400> 506	
ggcaaaagga cauaucuc a	21
<210> 507	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<220>	
<221> модифікована основа	
<222> 7	
<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
<400> 507	
ggcaaaagga cauaucuc a	21
<210> 508	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 508	
aggguaucuc uuguuguc a	21
<210> 509	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 509	
cuucagucuc cugaagacuc a	21

<210>	510	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	510	
	сиисагиуис сугааагаси а	21
<210>	511	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	511	
	сгисагиуисс сугааагаси а	21
<210>	512	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	512	
	ссисагиуисс сугааагаси а	21
<210>	513	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	513	
	сгисагиуиси сугааагаси а	21
<210>	514	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	514	
	ггисагиуисс сугааагаси а	21
<210>	515	
<211>	21	

<212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 515
 гсисагуиусс сугааагаси а 21

<210> 516
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 516
 гссиааааагг гасагуаиус и 21

<210> 517
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 517
 ссиаааааагг гасагуаиус и 21

<210> 518
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 11
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

 <400> 518
 гсиаааааагг пасагуаиус и 21

<210> 519
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 10

<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

<400> 519

гсуаааааагн гасагуауус и

21

<210> 520

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 9

<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

<400> 520

гсуааааааагн гасагуауус и

21

<210> 521

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 521

ссуааааааагг гасагуауус и

21

<210> 522

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 19

<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

<400> 522

аggguaciss ииуиуиуиис а

21

<210> 523

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 523

аggguaciss ииуиуиуиис а

21

<210> 524
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

 <400> 524
 сиусагуиусс сугааагану а 21

<210> 525
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 525
 сиусагуиусс сугааагасу а 21

<210> 526
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 20
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

 <400> 526
 гсиаааааагг гасагуаиун и 21

<210> 527
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 527
 гсиаааааагг гасагуаиус и 21

<210> 528
 <211> 21

<212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 20
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

 <400> 528
 ggcaaaagga сагуаиисиn а 21

 <210> 529
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 529
 ggcaaaagga сагуаиисис а 21

 <210> 530
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 20
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

 <400> 530
 gagggасаги аиисисагун а 21

 <210> 531
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

 <400> 531
 гссааиаааг сиггасаана а 21

 <210> 532

<211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 532
 gссaaиaaag сиггасаага а 21

<210> 533
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 11
 <223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

 <400> 533
 agggиасиси нигиигиигс а 21

<210> 534
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 9
 <223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

 <400> 534
 agggиасиси иигиигиигс а 21

<210> 535
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 11
 <223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

 <400> 535
 сиисагиисс нигааагаси а 21

<210> 536
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 10
 <223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

 <400> 536
 сиусагуиисн сугааагаси а

21

<210> 537
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 9
 <223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

 <400> 537
 сиусагуиисн сугааагаси а

21

<210> 538
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 11
 <223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

 <400> 538
 гсиаааааагг пасагуаиис и

21

<210> 539
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 10

<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

<400> 539

gcuuaaaaagn gacaguauuc u

21

<210> 540

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 9

<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

<400> 540

gcuuaaaaang gacaguauuc u

21

<210> 541

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 11

<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

<400> 541

ggcaaaaggga naguauucuc a

21

<210> 542

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 9

<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

<400> 542

ggcaaaaggga saguauucuc a

21

<210> 543

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 9
<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

<220>
<221> модифікована основа
<222> 20
<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

<400> 543
gagggacanu auucisagun a 21

<210> 544
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 11
<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

<400> 544
gссааиаааg ниггасаага а 21

<210> 545
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 10
<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

<400> 545
гссааиаааn сиггасаага а 21

<210> 546
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 11

<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

<400> 546

гссuааааagg пасагуаиис u

21

<210> 547

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 11

<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

<400> 547

гссuааааagg пасагуаиис u

21

<210> 548

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 548

ассuааааagg гасагуаиис u

21

<210> 549

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 549

гсгуааааagg гасагуаиис u

21

<210> 550

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 550

гусuааааagg гасагуаиис u

21

<210> 551

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 551
 gagggacagc auucisagug a 21

<210> 552
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента
 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 18
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат
 <400> 552
 gggacagua uucisaguna u 21

<210> 553
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 553
 gssauuaaag cuggasaag a 21

<210> 554
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 554
 gssuaaaagg gacaguauc u 21

<210> 555
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента
 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 11
 <223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

<400>	555	
	гссuааааgg пасагуаиис u	21
<210>	556	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	556	
	gagggасаgu аиисисаgиg а	21
<210>	557	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<220>		
<221>	модифікована основа	
<222>	20	
<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
<400>	557	
	gagggасаgu аиисисаgиnа	21
<210>	558	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	558	
	гссааиаааg сиггасаага а	21
<210>	559	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	559	
	гссааиаааg сиггасаага а	21
<210>	560	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 560
 гссааиіаааг суггасаага а 21

<210> 561
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 561
 гссааиіаааг суггасаага а 21

<210> 562
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 562
 гссааиіаааг суггасаага а 21

<210> 563
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 10
 <223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

 <400> 563
 гссааиіааап суггасаага а 21

<210> 564
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 10
 <223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

<400> 564
gccaauaaan cuggacaaga a 21

<210>	565
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Штучна послідовність
<220>	
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

```
<220>
<221>   модифікована основа
<222>   10
<223>   n = 2'-O-метилінозин-3'-фосфат
```

<400> 565
gccaauaaan cuggacaaga a 21

<210>	566
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Штучна послідовність
<220>	
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 13
<223> n = 2'-O-метилінозин-3'-фосфат

<400> 566
gccaauaaaag cunggacaaga a 21

<210>	567
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Штучна послідовність
<220>	
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

```
<220>
<221>   модифікована основа
<222>   14
<223>   n = 2'-O-метилінозин-3'-фосфат
```

<400> 567
gccaauaaag cugnacaaga a 21

<210>	568
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Штучна послідовність
<220>	
<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 568
 gssuaaaaagg gacaguaаиис u 21

<210> 569
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 569
 gssuaaaaagg gacaguaаиис u 21

<210> 570
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 11
 <223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

<400> 570
 gssuaaaaagg nacaguaаиис u 21

<210> 571
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 11
 <223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат

<400> 571
 gssuaaaaagg nacaguaаиис u 21

<210> 572
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 20

<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат
 <400> 572
 асgggасаgu аиусисаgun а 21

<210> 573
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 573
 саgggасаgu аиусисаgug а 21

<210> 574
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента
 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 20
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат
 <400> 574
 саgggасаgu аиусисаgun а 21

<210> 575
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 575
 агgggасаgu аиусисаgug а 21

<210> 576
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента
 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 20
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат
 <400> 576
 агgggасаgu аиусисаgun а 21

<210> 577
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 577
аgассgссaa gгаugсасии u 21

<210> 578
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 15
<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

<400> 578
аgассgссaa gгаиncасии u 21

<210> 579
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 579
исагиисси gaaаgасиас u 21

<210> 580
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 580
исагиисси gaaаgасиас а 21

<210> 581
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 15
 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат

 <400> 581
 асуасиггаг сасспуааг а 21

 <210> 582
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 582
 ссигуаггуи гсуааааагг а 21

 <210> 583
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 583
 гсигуаггуи гсуааааагг а 21

 <210> 584
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 584
 ггуисагуиуи сигааагаси а 21

 <210> 585
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 585
 уаасаасааг гагуассссу и 21

 <210> 586
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 586
 uaasaasaag gaquasscgg u 21

 <210> 587
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 587
 uaasaasaag gaquasscgg g 21

 <210> 588
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 588
 ugasaasaas aggaquassu u 21

 <210> 589
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 589
 ugasaasaas aggaquassc u 21

 <210> 590
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 590
 ugasaasaas aggaquassc g 21

 <210> 591
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 591
 uagssaucsgg uacsssaagcu u 21

<210> 592
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 592
 uagssaucsgg uacsssaagcc u 21

<210> 593
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 593
 uagssaucsgg uacsssaagcc c 21

<210> 594
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 594
 ugaacugaag csaucsggucu u 21

<210> 595
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 595
 ugaacugaag csaucsggusa u 21

<210> 596
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 596	
угаасугааg ссауссgгуса с	21
<210> 597	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 597	
усиуисаggg аасугааgси и	21
<210> 598	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 598	
усиуисаggg аасугааgсс и	21
<210> 599	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 599	
усиуисаggg аасугааgсс а	21
<210> 600	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 600	
уаасгггисси ссагуагисси и	21
<210> 601	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 601	
ууаасгггисс иссагуагуи и	21

<210> 602
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 602
 uuaасgguгс uсааgаuагс u 21

<210> 603
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 603
 uасиuгсси uаасgguгси u 21

<210> 604
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 604
 uасиuгсси uаасgguгси с 21

<210> 605
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 605
 uгаасиuгс сиuаасgguи u 21

<210> 606
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 606
 uгаасиuгс сиuаасgguг u 21

<210> 607
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 607
 ugaасиуги ссиаасггг с 21

 <210> 608
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 608
 иагаасиуги ссиаасггг и 21

 <210> 609
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 609
 иагаасиуги ссиаасггг г 21

 <210> 610
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 610
 уггасиуггг гуаиугаггг и 21

 <210> 611
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 611
 уггасиуггг гуаиугаггг с 21

 <210> 612
 <211> 21

<212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 612
 uгагааиаси гисссииии и 21

 <210> 613
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 613
 uгагааиаси гисссиииа и 21

 <210> 614
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 614
 uгагааиаси гисссиииа а 21

 <210> 615
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 615
 иасигаааи асигиссии и 21

 <210> 616
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 616
 сgggиасисс ииuiиuiи и 21

 <210> 617
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 617
 csgggguacis cuuuguuua 20

 <210> 618
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 618
 csgggguaci csiuguuui a 21

 <210> 619
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 619
 gguacissui uguuguuau u 21

 <210> 620
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 620
 gggguacissu uguuguuua 20

 <210> 621
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 621
 csgguaciss uguuguuuc a 21

 <210> 622
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	622	
	gsugggugac sgauggsuau u	21
<210>	623	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	623	
	ggcuggguga ccgauggsua	20
<210>	624	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	624	
	gggcugggug accgauggsu a	21
<210>	625	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	625	
	gaccgauggs uucaguucau u	21
<210>	626	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	626	
	ugaccgaugg cuucaguuca	20
<210>	627	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	

<400> 627	
gugaccgaug gcuuacuuu a	21
<210> 628	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 628	
gcuuacuuu ccucaaau u	21
<210> 629	
<211> 20	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 629	
ggcuuacuuu ccucaaau	20
<210> 630	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 630	
uggcuuacuuu uccucaaau a	21
<210> 631	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 631	
gacuuacuuu gcuuacuuu u	21
<210> 632	
<211> 20	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 632	
agacuuacuuu agcuuacuuu	20

<210>	633
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Штучна послідовність

<400> 633
aagacuacug gagcaccguu a 21

<220>
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

<210>	635
<211>	20
<212>	РНК
<213>	Штучна послідовність

<400> 635
gacuacugga gcaccguuaa 20

<220>
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

<210>	637
<211>	21
<212>	РНК
<213>	Штучна послідовність

<400> 637
gcaccguuaa ggacaaguau u 21

<210>	638	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	638	
	агсассгуиа аггасаагуа	20
<210>	639	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	639	
	гагсассгуи ааггасаагу а	21
<210>	640	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	640	
	ассгуиаагг асаагуисаи и	21
<210>	641	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	641	
	сассгуиааг гасаагуиса	20
<210>	642	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	642	
	гсассгуиаа ггасаагуис а	21
<210>	643	
<211>	21	

<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	643	
	ссгуицаагга саагуиуцаи и	21
<210>	644	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	644	
	ассгуицаагг асаагуиуца	20
<210>	645	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	645	
	сассгуицааг гасаагуиуи а	21
<210>	646	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	646	
	ссусааиуасс ссаагуиуцаи и	21
<210>	647	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	647	
	ассусааиуас сссаагуиуца	20
<210>	648	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 648
 гассисаааа ссссаагисс а 21

 <210> 649
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 649
 ааааггггаса гуаиисисаи и 21

 <210> 650
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 650
 иааааггггас агуаиисиса 20

 <210> 651
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 651
 иааааагггга сагуаиисис а 21

 <210> 652
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 652
 аггггасагуа иисисагуаи и 21

 <210> 653
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 653
 aagggacagu auucisagua 20

 <210> 654
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 654
 aaagggacag uaucisagua a 21

 <210> 655
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 655
 aaucugucu uaacgugcu u 21

 <210> 656
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 656
 ugaгааuаси guccсuuuuг g 21

 <210> 657
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 657
 ugaгааuаси guccсuuuuг cg 22

 <210> 658
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 658
uaacggugcu ccauguagucg u 21

<210> 659
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

<400> 659
uacugagaau acugisscug u 21

<210> 660
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

<400> 660
uuaacggugc uccauguaggc u 21

<210> 661
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

<400> 661
aagssaucgg ucasscagcu u 21

<210> 662
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

<400> 662
agaasiuguc cuuaacgguu u 21

<210> 663
<211> 22
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

<400> 663
ugcacugaga auacugsscc uu 22

<210> 664
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 664
 агсасугага аиасигуссс ии 22

<210> 665
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 665
 сиасиигусс ииаасгдигс ии 22

<210> 666
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 666
 аасиигусси иаасгдигси с 21

<210> 667
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 667
 иасиигусси иаасгдигс 19

<210> 668
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 668
 иасиигусси иаасгдигси сс 22

<210> 669
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 669
 уасиуісусси уаассггусси сии 23

 <210> 670
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 670
 уасиуісусси уаассггусси сса 23

 <210> 671
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 671
 аасиуісусси уаассггусс 19

 <210> 672
 <211> 22
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 672
 аасиуісусси уаассггусси сс 22

 <210> 673
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 673
 угагаауаси гисссиииуіг и 21

 <210> 674
 <211> 21

<212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 674
 agagaauasi gssssuuug g 21

 <210> 675
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 675
 ugsaasaasa aggauiass 19

 <210> 676
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 676
 agsaasaasa aggauiassi u 21

 <210> 677
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 677
 usigaagssa usggisasss a 21

 <210> 678
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 678
 asigaagssa usggisasss a 21

 <210> 679
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 679
 uggaасигаа gссаусггис а 21

 <210> 680
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 680
 uggaасигаа gссаусггис с 21

 <210> 681
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 681
 uисииисагг гаасигаагс с 21

 <210> 682
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 682
 uииаасггиг сиссагуаги с 21

 <210> 683
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 683
 uссииаасгг uгсиссагуа g 21

 <210> 684
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 684
 uissuuaasg gugsissagu a 21

<210> 685
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 685
 uissuuaasg gugsissagu c 21

<210> 686
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 686
 uugaggucis aggsagssac u 21

<210> 687
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 687
 uuauiaggu cisaggsagc c 21

<210> 688
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 688
 uguaiaggg ucisaggsag c 21

<210> 689
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

<400> 689	
уасасугагаа уасигуссу и	21
<210> 690	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 690	
уиуиуаагс аассиасагг г	21
<210> 691	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 691	
угагаауаси гусссиуиис с	21
<210> 692	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 692	
угагаауаси гусссиуиис и	21
<210> 693	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 693	
уисиугисса гсиуиуиуиуу г	21
<210> 694	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 694	
уагусиуииса гдгаасигаа г	21

<210> 695
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 695
 uagucuuuca gggaaacugaа с 21

<210> 696
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 696
 ucaacugaаа uacugucssu u 21

<210> 697
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 697
 uagucuuuca gggaaacugac g 21

<210> 698
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 698
 uagucuuuca gggaaacugaг g 21

<210> 699
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 699
 uagucuuuca gggaaacugac с 21

<210> 700
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 700
 uagucuuuua gggaaacuaag c 21

 <210> 701
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 701
 agaauaacuuu cccuuuuuagg c 21

 <210> 702
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 702
 agaauaacuuu cccuuuuuaag g 21

 <210> 703
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 703
 agaauaacuuu cccuuuuuaag c 21

 <210> 704
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 704
 ugaagaauaasi guccssuuuugc c 21

 <210> 705
 <211> 21

<212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 705
 уасасигаааа уасигусссу с 21

<210> 706
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 706
 уисигуссаа гсигиуаигу с 21

<210> 707
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 707
 агаауасигу ссигиуагг у 21

<210> 708
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 708
 агаауасигу ссигиуаасг с 21

<210> 709
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 709
 агаауасигу ссигиуааа с 21

<210> 710
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 710
 усасигагаа уасигиссси g 21

 <210> 711
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 711
 усасигагаа уасигисссс u 21

 <210> 712
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 712
 агисгаисси угсгсгисси u 21

 <210> 713
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 713
 агуагисии сагггаасиг a 21

 <210> 714
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 714
 угуагисии сагггаасиг a 21

 <210> 715
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 715
 uscuaacggu gcussaguag u 21

<210> 716
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 716
 uscuiuaag caassuacag g 21

<210> 717
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 717
 uscuiuaag caassuacag c 21

<210> 718
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 718
 gcasscuuaa gcasaaguau u 21

<210> 719
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 719
 gagcassguu aagcacaagu a 21

<210> 720
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

<400>	720	
	гсассгуиаа гдасаагуа	19
<210>	721	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	721	
	гсассгуиаа гдасаагуи	19
<210>	722	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	722	
	ссусааиасс ссаагисса	19
<210>	723	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	723	
	гассисааиа ссссаагисс а	21
<210>	724	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	724	
	гсиусагуиис ссигааага	19
<210>	725	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	725	
	ггсиусагуи сссигааага	20

<210>	726	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	726	
	gaccgauggc uucaguuca	19
<210>	727	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	727	
	gugaccgaug gcuucaguuca a	21
<210>	728	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	728	
	ссaaaaagggа саguauuсuс а	21
<210>	729	
<211>	22	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	729	
	сgсааааggg асаguauuсu са	22
<210>	730	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	730	
	гасиасигgа гсассгuиa	19

<210>	731	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	731	
	гасиасигга гсасигииа	19
<210>	732	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	732	
	сгасиасигг агсассгииа	20
<210>	733	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	733	
	гасиасигга гсаусгииа	19
<210>	734	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	734	
	аggгасагиа иисисагиа	19
<210>	735	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	735	
	саggгасаги аиисисагиа	20
<210>	736	
<211>	20	

<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	736	
	гасиасигга гсассгуаа	20
<210>	737	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	737	
	гссиасигга гсассгуаа	20
<210>	738	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	738	
	гссиасигга гсасигуаа	20
<210>	739	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	739	
	гсигггугас сгауггсуа	19
<210>	740	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	740	
	гсигггугас сгауггсуи	19
<210>	741	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 741
 гсигggгигас сгаугасиа 19

 <210> 742
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 742
 ссгггггаагга саагггггсга 19

 <210> 743
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 743
 сассгггггааг гасаагггггсга а 21

 <210> 744
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 744
 ассгггггаагг асааггггсга 19

 <210> 745
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 745
 ассгггггаагг асааггггсга 19

 <210> 746
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	746	
	гсасссгуааа ггасаагуис а	21
<210>	747	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	747	
	ггуасиссии гуиуиуса	19
<210>	748	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	748	
	сгггуасисс ииуиуиус а	21
<210>	749	
<211>	19	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	749	
	сгггуасисс ииуиуиуа	19
<210>	750	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	750	
	ггггасагуаи исисауиса	20
<210>	751	
<211>	20	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	

<400> 751	
gggacaguuu ucucagucuc	20
<210> 752	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 752	
gcaccguuuu ggcacaguuu u	21
<210> 753	
<211> 22	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 753	
ggagcaccgu uacgcacag u	22
<210> 754	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 754	
gagcaccguu aagcacag u	21
<210> 755	
<211> 22	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 755	
ggagcaccgu uacgcacag uu	22
<210> 756	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400> 756	
aaaaggcac guuucucuu u	21

<210> 757
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 757
 сааааaggгac агуаиисиса 20

 <210> 758
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 758
 ссааааaggгa сагуаиисис u 21

 <210> 759
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 759
 gгуасиссии гуиугиугсаи u 21

 <210> 760
 <211> 20
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 760
 ggгуасисси игуиугиугса 20

 <210> 761
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 761
 gгуасиссии гуиугиугси 19

<210>	762	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	762	
	ugggugassg auggsuicag a	21
<210>	763	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	763	
	ugggugassg auggsuicag u	21
<210>	764	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	764	
	ugassgaugg суисагуиисс а	21
<210>	765	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	765	
	ggassgaugg суисагуиисс а	21
<210>	766	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400>	766	
	ggсуисагуи сссигааага а	21
<210>	767	
<211>	21	

<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	767	
	гасиасигга гсассгиаа а	21
<210>	768	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	768	
	сиасиггагс ассгиаагг а	21
<210>	769	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	769	
	иасиггагса ссгиаагга а	21
<210>	770	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	770	
	гасиггагса ссгиаагга а	21
<210>	771	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<400>	771	
	агиггсигсс угагассиса а	21
<210>	772	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 772
 ggсигссига гассисааиа а 21

 <210> 773
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 773
 гсигссигаг ассисааиа а 21

 <210> 774
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 774
 ааggгасаги аиисааиг а 21

 <210> 775
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 775
 асggгасаги аиисааиг а 21

 <210> 776
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 776
 сссигуагги угсиааааг а 21

 <210> 777
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 777
ggaaaaagga cagaaucuc a 21

<210> 778
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 7
<223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 778
ggcaaaagga cagaaucuc a 21

<210> 779
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 10
<223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 779
gcuuaaaaagn gacagaauc u 21

<210> 780
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 16
<223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 780
ugaccgaugg cuucuuuc a 21

<210> 781
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 3
 <223> n = 2-aminoadenine

 <400> 781
 ggnaaaagggg сагуаиусис а 21

<210> 782
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = 2-aminoadenine

 <400> 782
 nгааааgggg сагуаиусис а 21

<210> 783
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 2
 <223> n = 2-aminoadenine

 <400> 783
 nпааааgggg сагуаиусис а 21

<210> 784
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 784
 сссааиаааг сиггасаага а 21

<210> 785
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 9
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

 <400> 785
 gcuuaaaaang gacaguuuuc u 21

 <210> 786
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 786
 cuuacuuuuc cugaааgасu а 21

 <210> 787
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 787
 guuacuuuuc cugaааgасu а 21

 <210> 788
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 9
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

 <400> 788
 aggguuacunc uuuguuuuc а 21

 <210> 789
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 789
gggacagau ucacagau u 21

<210> 790
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 1
<223> n = 2-aminoadenine

<400> 790
nagggacagu auucacag u a 21

<210> 791
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 18
<223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 791
gagggacagu auucacag u a 21

<210> 792
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 10
<223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 792
cuacagucn cigaagacu a 21

<210> 793
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 793	
сггасасагаиу усисагигаи и	21
<210> 794	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<220>	
<221> модифікована основа	
<222> 8	
<223> n = інозин (гіпоксантин)	
<400> 794	
ггсасаагнга сагаиуис а	21
<210> 795	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 795	
аггггаисс ииуиуиис а	21
<210> 796	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 796	
сиисагииси сигааагаси а	21
<210> 797	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
<400> 797	
сиисагииси сигааагаси а	21
<210> 798	
<211> 21	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 798
 сгисагиуисс сигааагаси а 21

 <210> 799
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 799
 ссисагиуисс сигааагаси а 21

 <210> 800
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 800
 сгисагиуиси сигааагаси а 21

 <210> 801
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 801
 гдгисагиуисс сигааагаси а 21

 <210> 802
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 802
 гсисагиуисс сигааагаси а 21

 <210> 803
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>

<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 803
гссuаааааgг gасаgиaиис и 21

<210> 804
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

<400> 804
ссиuаааааgг gасаgиaиис и 21

<210> 805
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 11
<223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 805
гссиuаааааgг пасаgиaиис и 21

<210> 806
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа
<222> 9
<223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 806
сиисаgииис сигаааgаси а 21

<210> 807
<211> 21
<212> РНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

<220>
<221> модифікована основа

<222> 19
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 807
 aggguacucc uuguuguunc a 21

<210> 808
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 808
 cuucagucucc cugaааganu a 21

<210> 809
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 20
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 809
 gcuuааааagg gacaguuuun u 21

<210> 810
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 20
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 810
 ggсaaaggga саguuuucun a 21

<210> 811
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 19
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

 <400> 811
 gssaaucuaag cuggacaana a 21

 <210> 812
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 10
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

 <400> 812
 aggguaacucn uuguuguuc a 21

 <210> 813
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 11
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

 <400> 813
 cuucagucuc nugaagacu a 21

 <210> 814
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 11
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

 <400> 814
 ggcaaggga nuguuucuc a 21

<210>	815	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<220>		
<221>	модифікована основа	
<222>	9, 20	
<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
<400>	815	
	gagggacanu auucucagun a	21
<210>	816	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<220>		
<221>	модифікована основа	
<222>	11	
<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
<400>	816	
	gssaaucaaaag nuggacaaga a	21
<210>	817	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<220>		
<221>	модифікована основа	
<222>	10	
<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
<400>	817	
	gcucaaaaagn gacaguaauu u	21
<210>	818	
<211>	21	
<212>	РНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
<220>		

<221> модифікована основа
 <222> 11
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 818
 gssuaaaaagg пасадіаііііс і 21

<210> 819
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 819
 ассааааааagg гасадіаііііс і 21

<210> 820
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 820
 gсguaaaaagg гасадіаііііс і 21

<210> 821
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 821
 гисааааааagg гасадіаііііс і 21

<210> 822
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<220>
 <221> модифікована основа
 <222> 18
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 822
 gggасадіаііііс ісисадіаііііс і 21

<210> 823

<211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 13
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

 <400> 823
 gccaauaaag cunгасаага а 21

<210> 824
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 9
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

 <400> 824
 gcuuaaaang гасагуаиис и 21

<210> 825
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 825
 caaggгасагу аиисисагиг а 21

<210> 826
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

 <400> 826
 agggгасагу аиисисагиг а 21

<210> 827
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 20
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

 <400> 827
 aggggacagc auucacaguc a 21

 <210> 828
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 828
 agaccgssaa ggaucacauu u 21

 <210> 829
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 15
 <223> n = інозин (гіпоксантин)

 <400> 829
 agaccgssaa ggauncacuu u 21

 <210> 830
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 830
 uacauucssu gaacagacua u 21

 <210> 831
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 <400> 831

усагуиусси гааагасиас а

21

<210> 832

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<220>

<221> модифікована основа

<222> 15

<223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 832

асиасиггаг сассицааг а

21

<210> 833

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 833

сцигаггги гсиааааагг а

21

<210> 834

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 834

гсцигаггги гсиааааагг а

21

<210> 835

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента

<400> 835

ггусагуиси сигааагаси а

21

<210> 836

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 $\langle 220 \rangle$

<221> модифікована основа

<222> 14

<223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 836

gccaa^uaaag cugnacaaga a

21

<210> 837

$\langle 211 \rangle$ 21

<212> PHK

<213> Штучна послідовність

 $\langle 220 \rangle$

<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента

 $\langle 220 \rangle$

<221> модифікована основа

<222> 20

<223> n = інозин (гіпоксантин)

<400> 837

cagggacagu auucucagun a

21

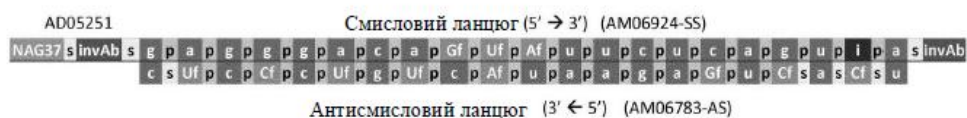


Fig. 1A

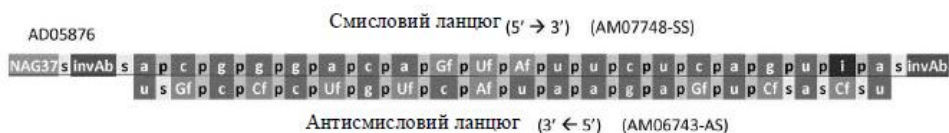


Fig. 1B



Fig. 1C

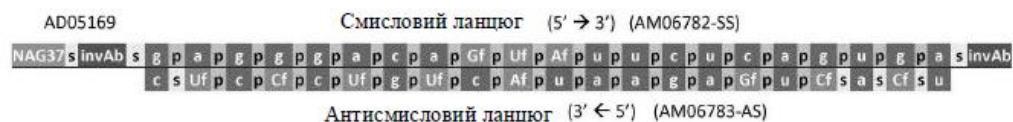
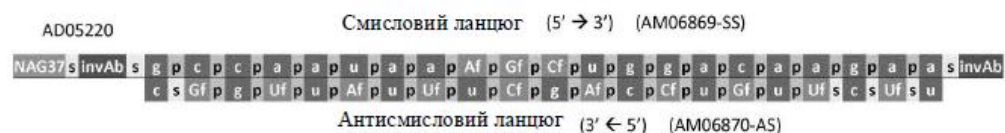


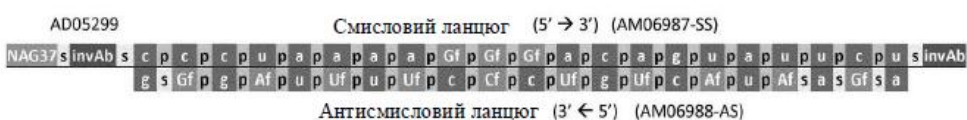
Fig. 1D



Фиг. 1Е



Фиг. 1F



Фиг. 1G



Фиг. 1H



Фиг. 1I

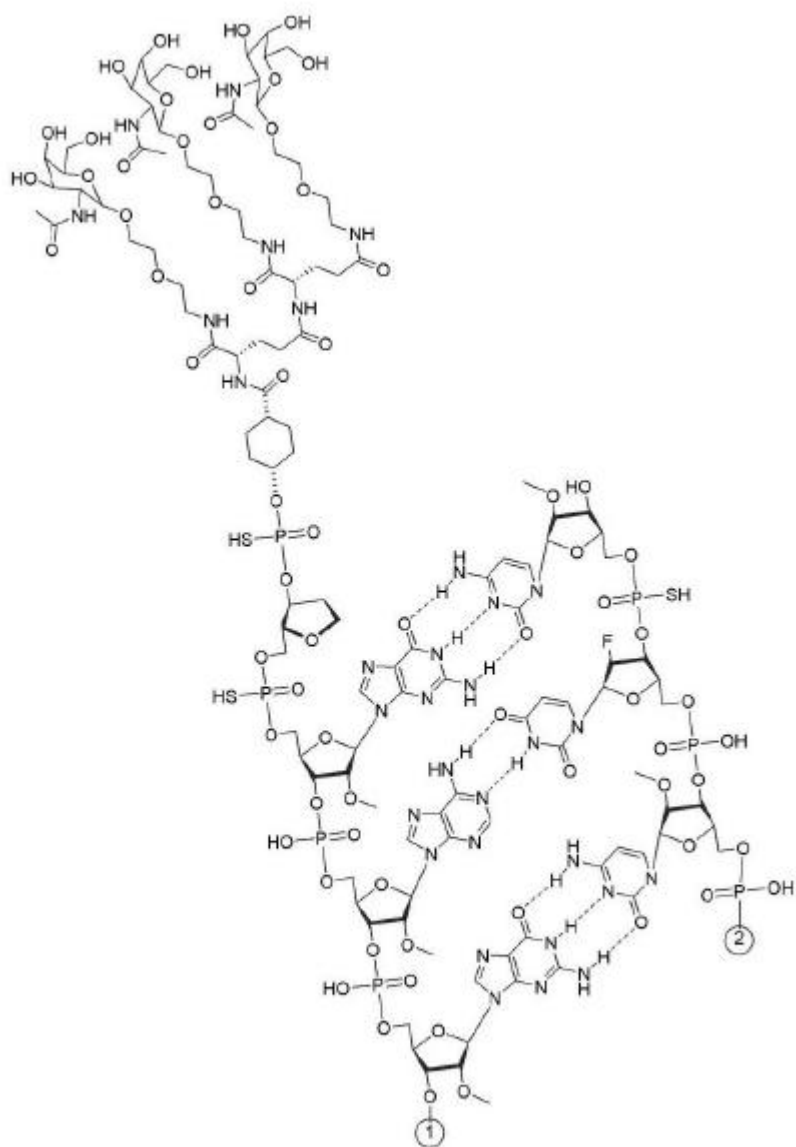


Fig. 2A

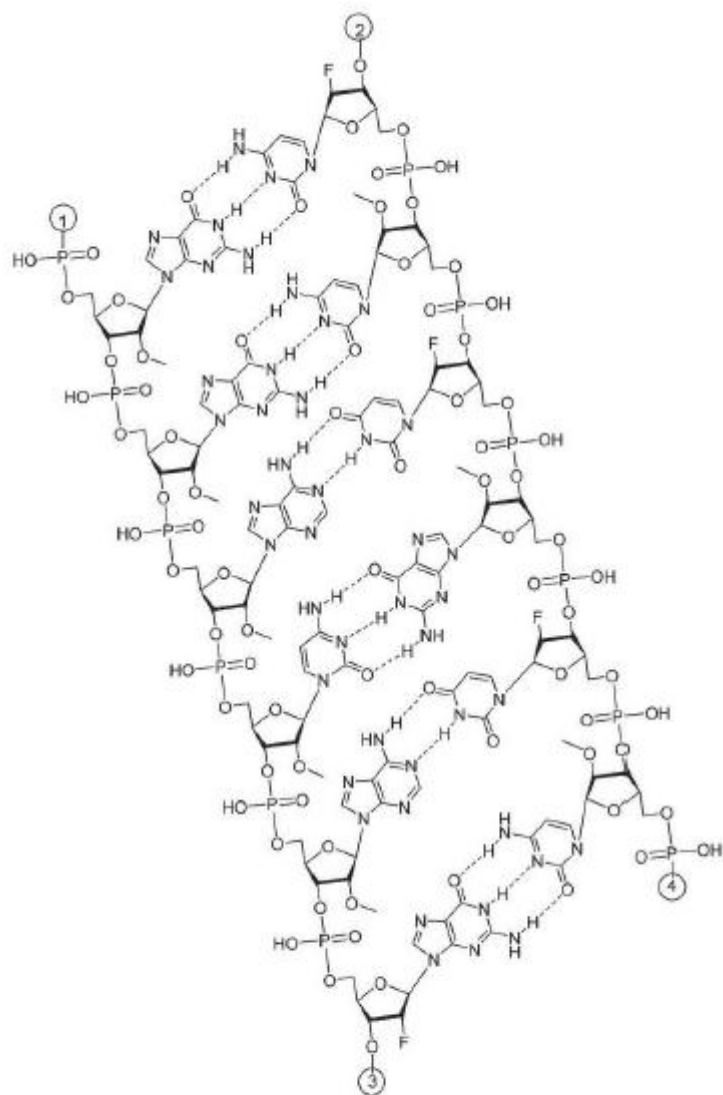


Fig. 2B

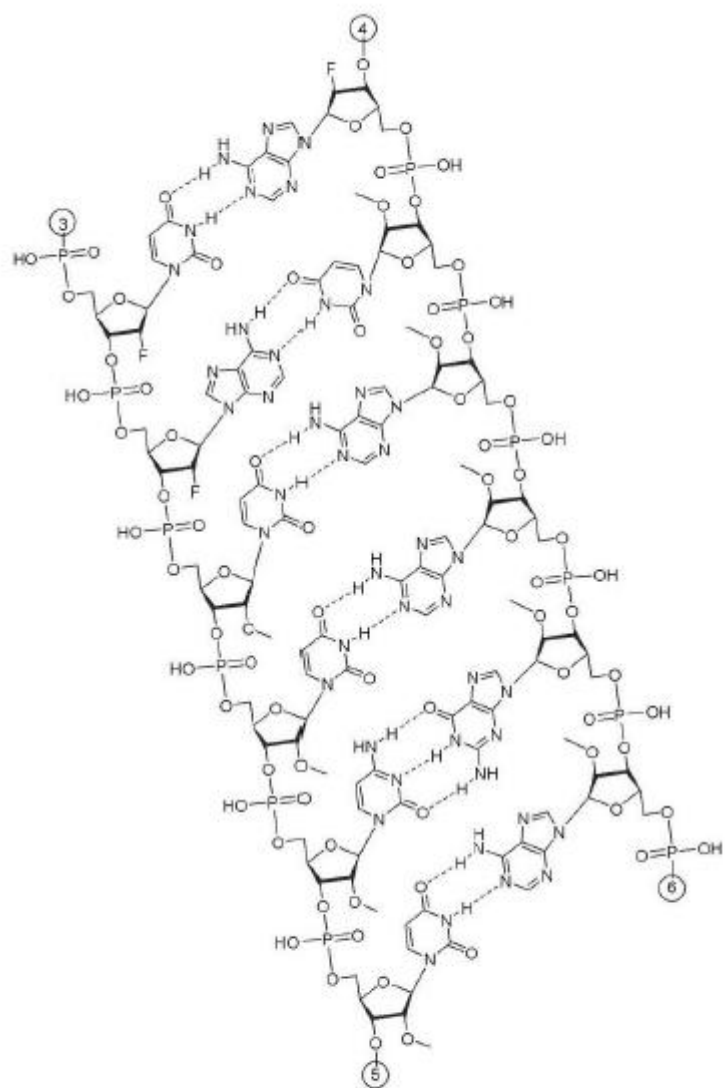


Fig. 2C

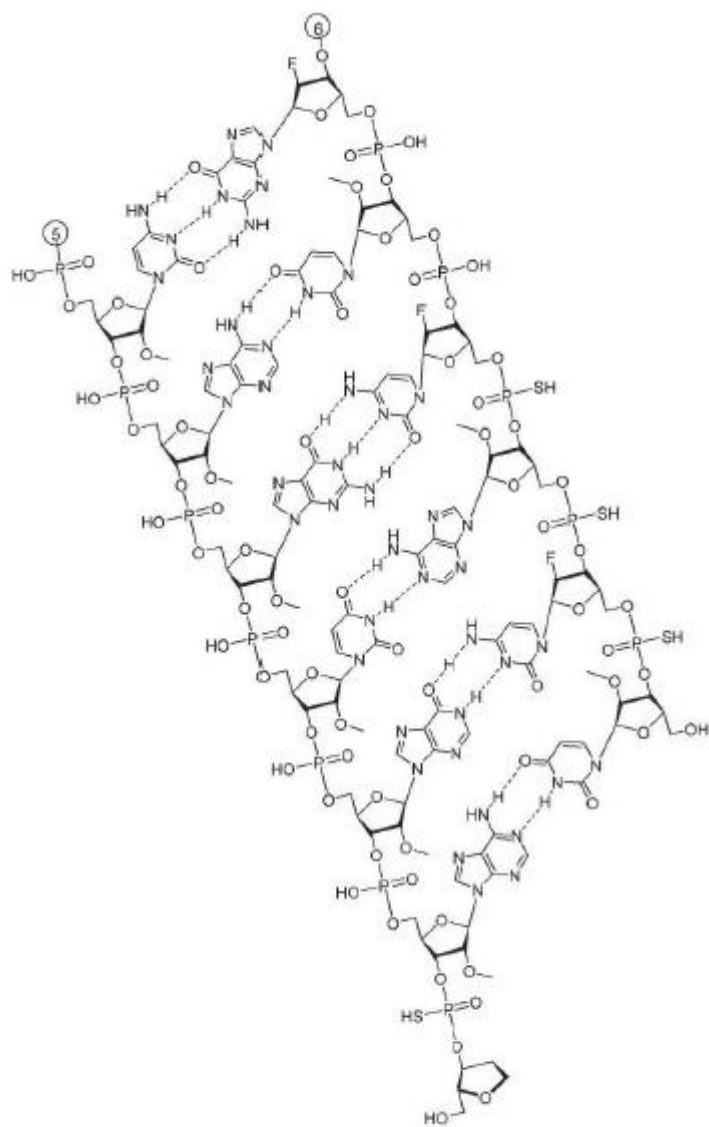


Fig. 2D

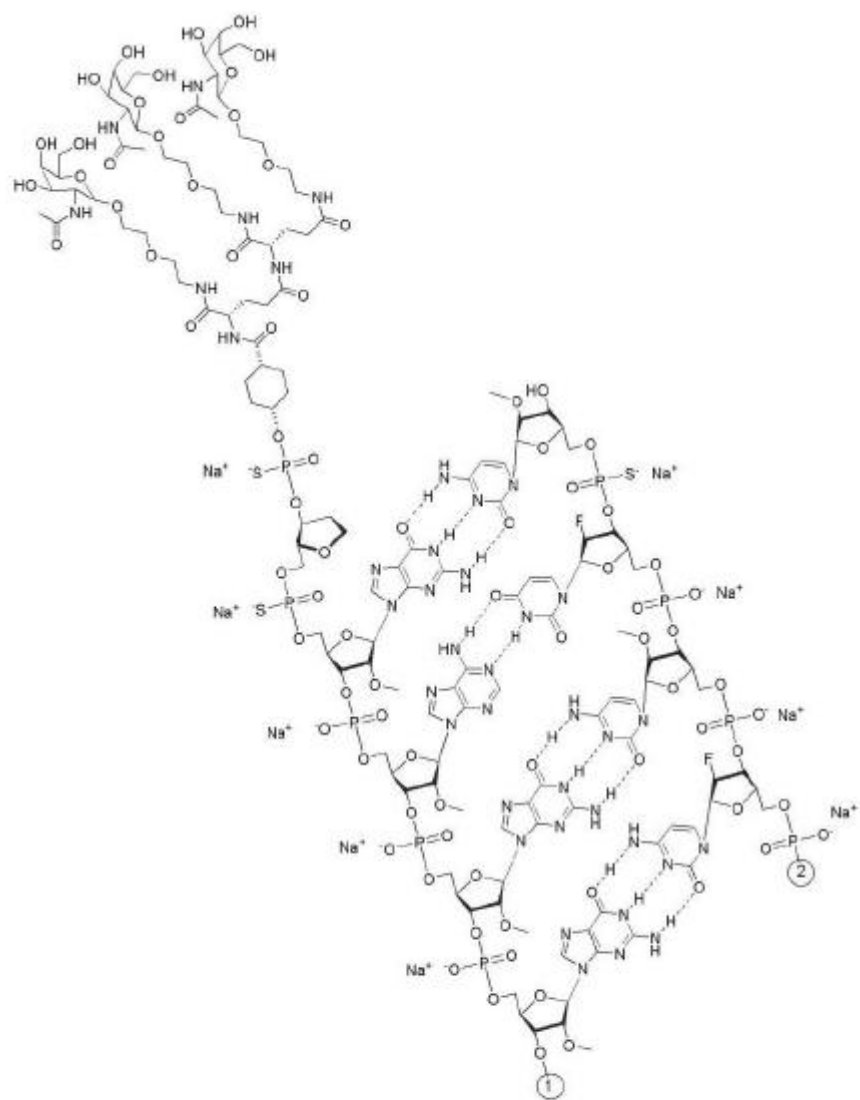


Fig. 3A

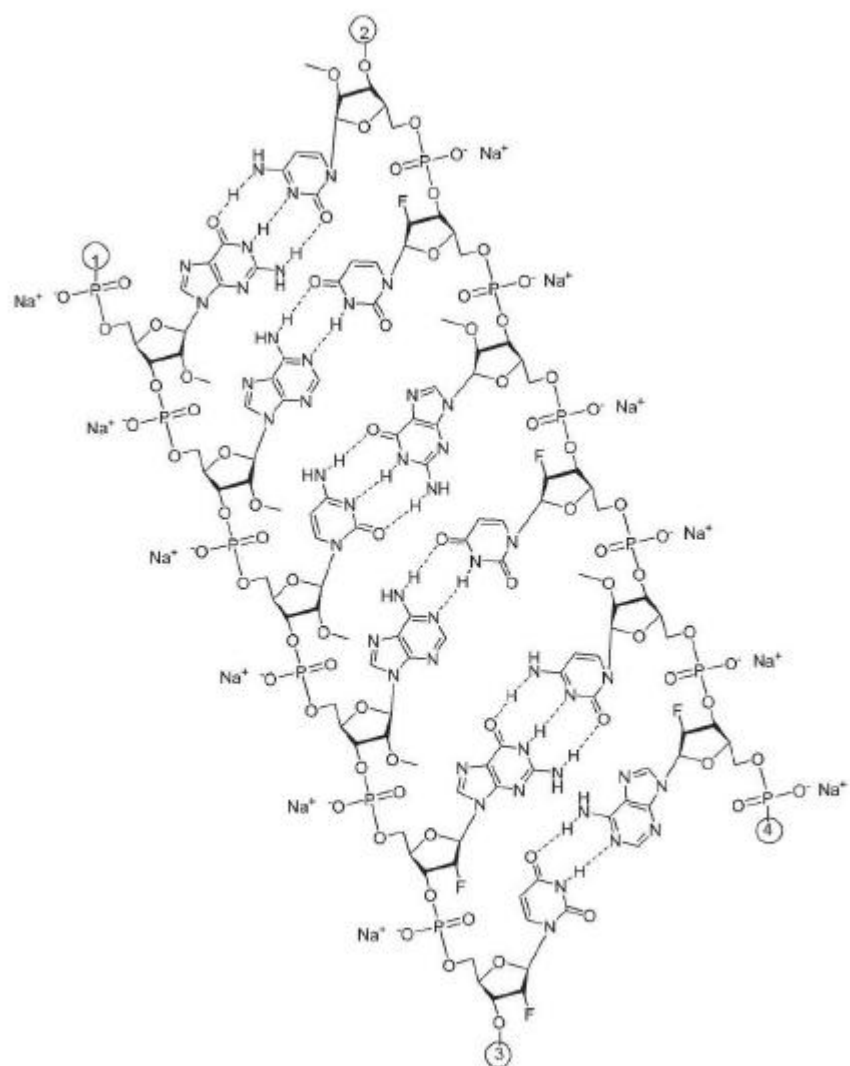


Fig. 3B

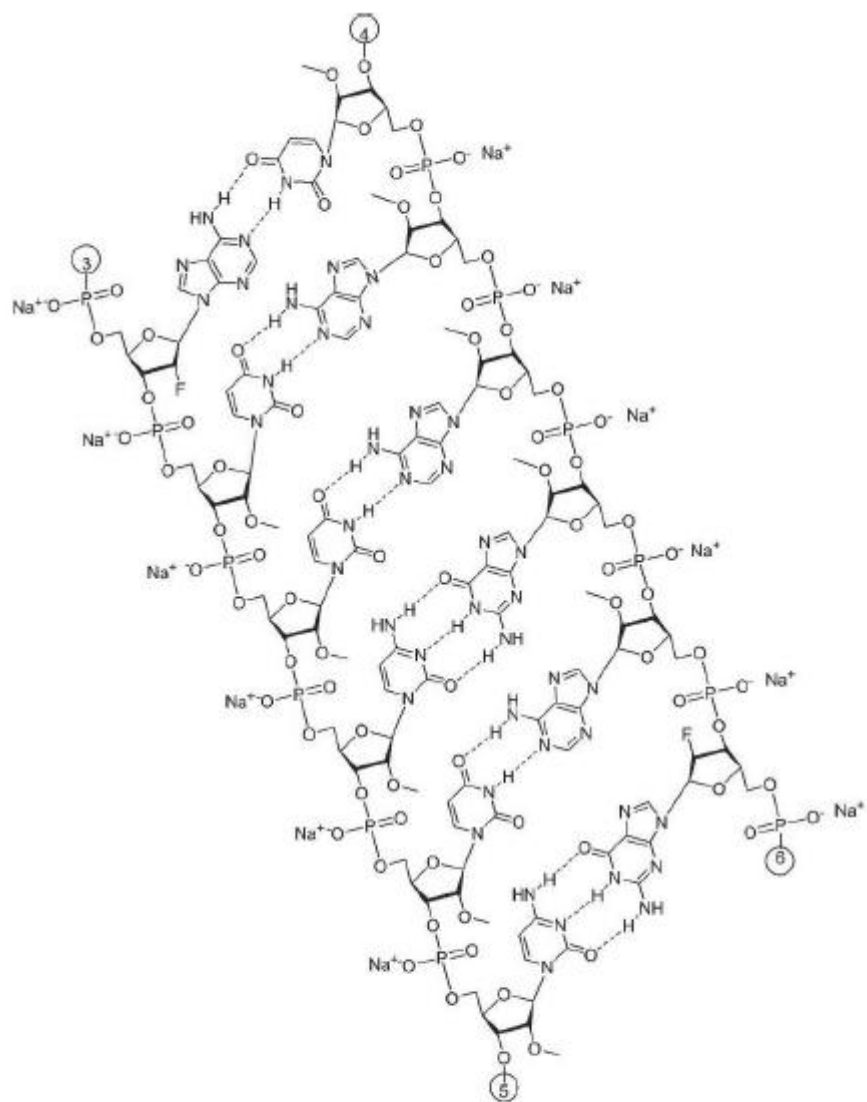


Fig. 3C

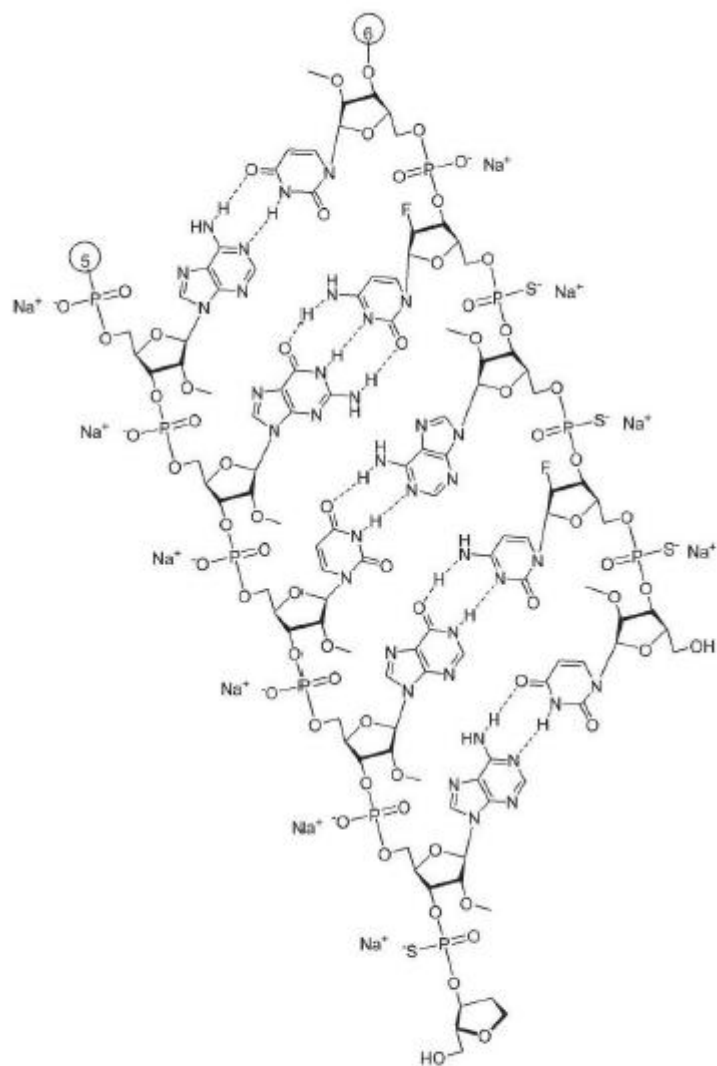


Fig. 3D

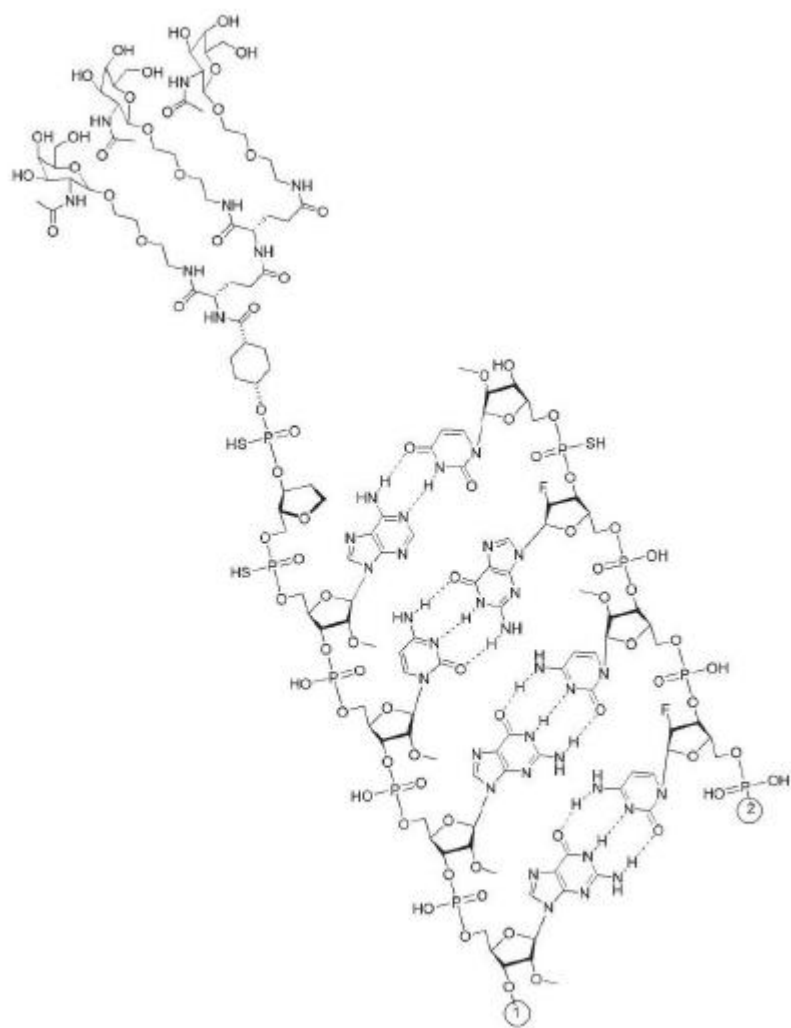


Fig. 4A

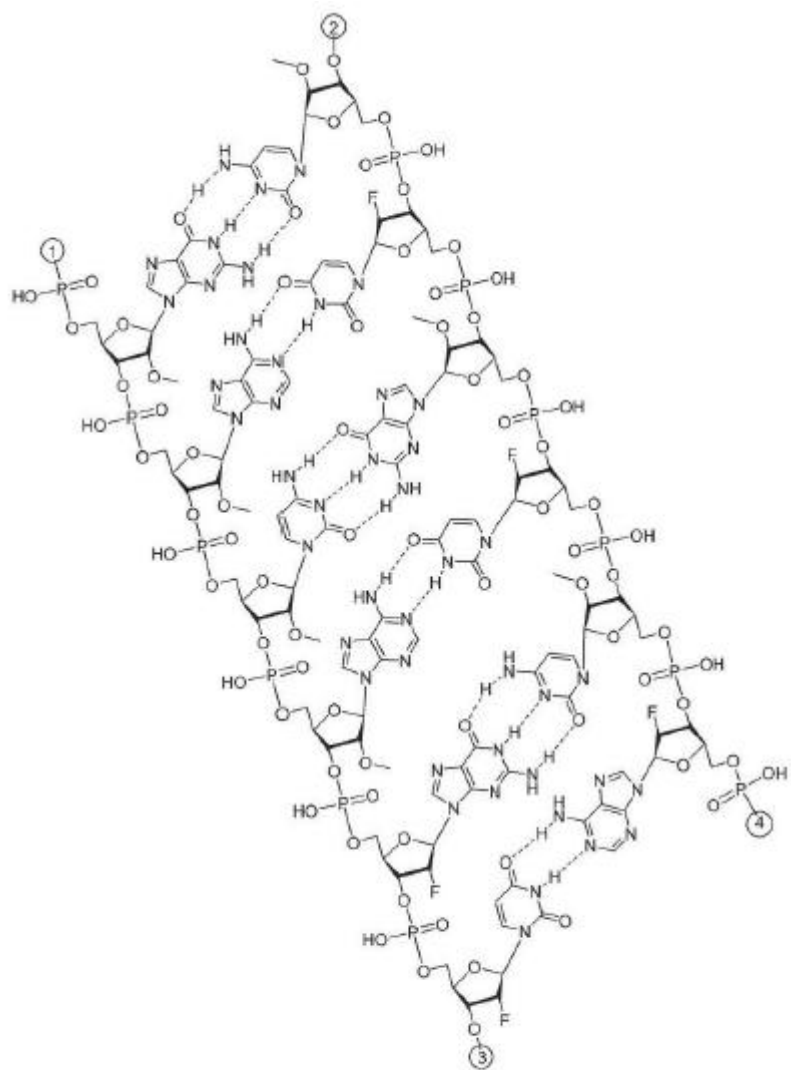


Fig. 4B

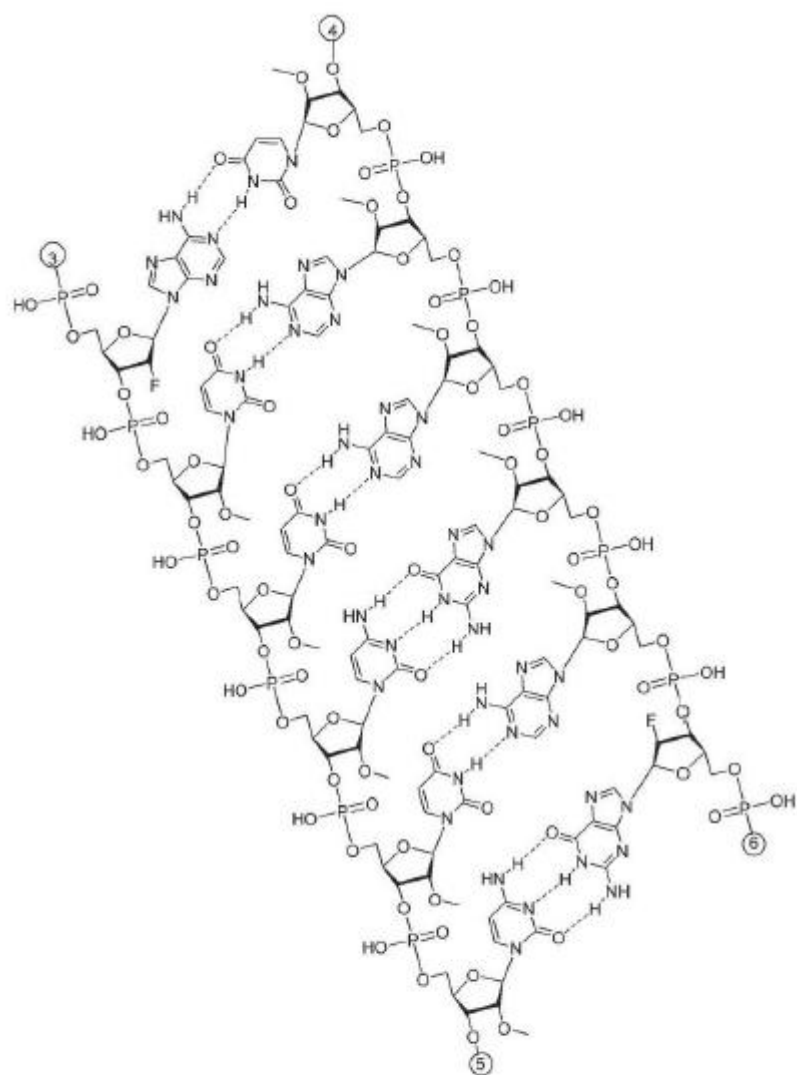


Fig. 4C

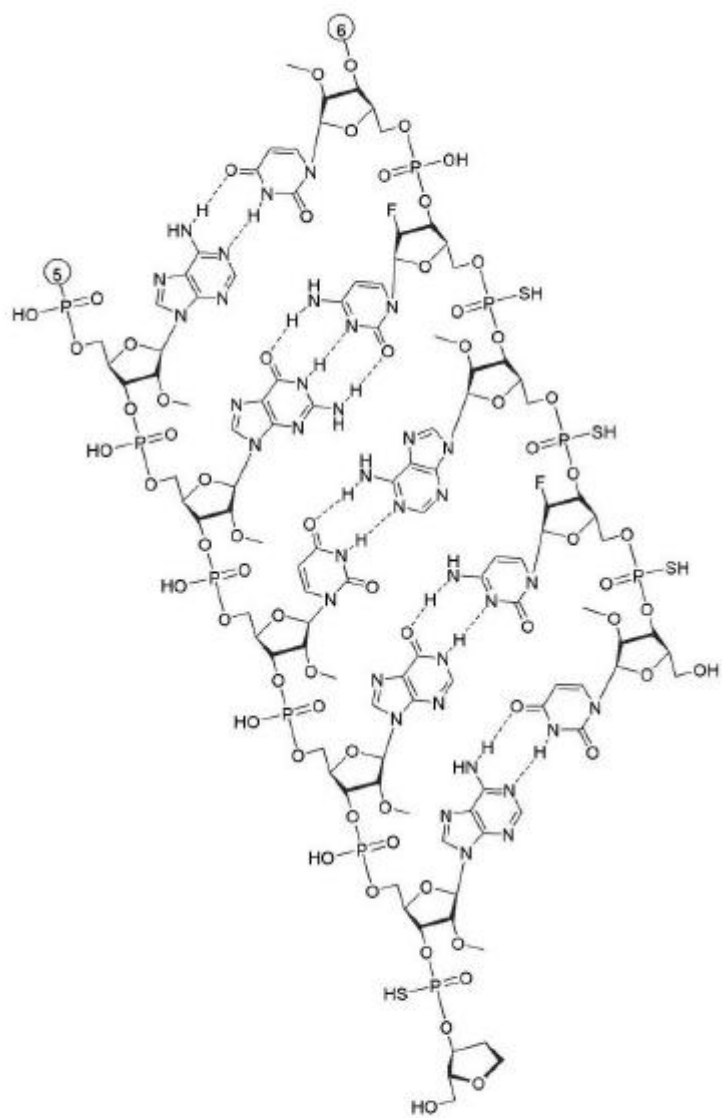


Fig. 4D

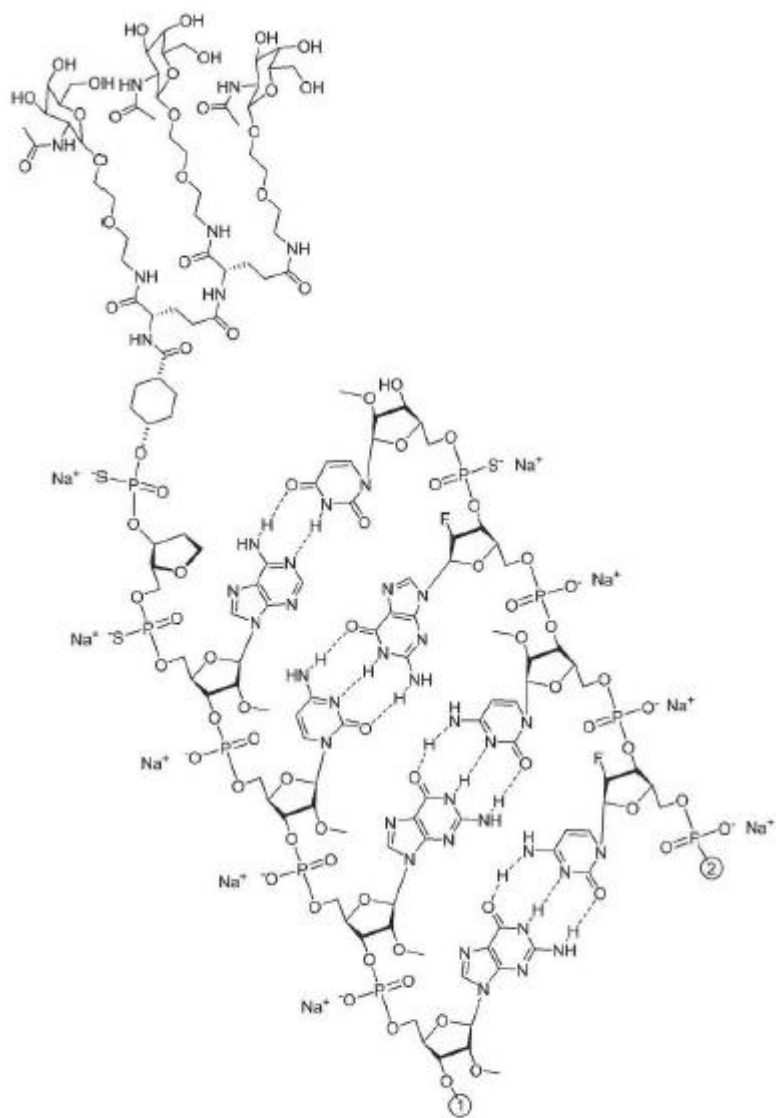


Fig. 5A

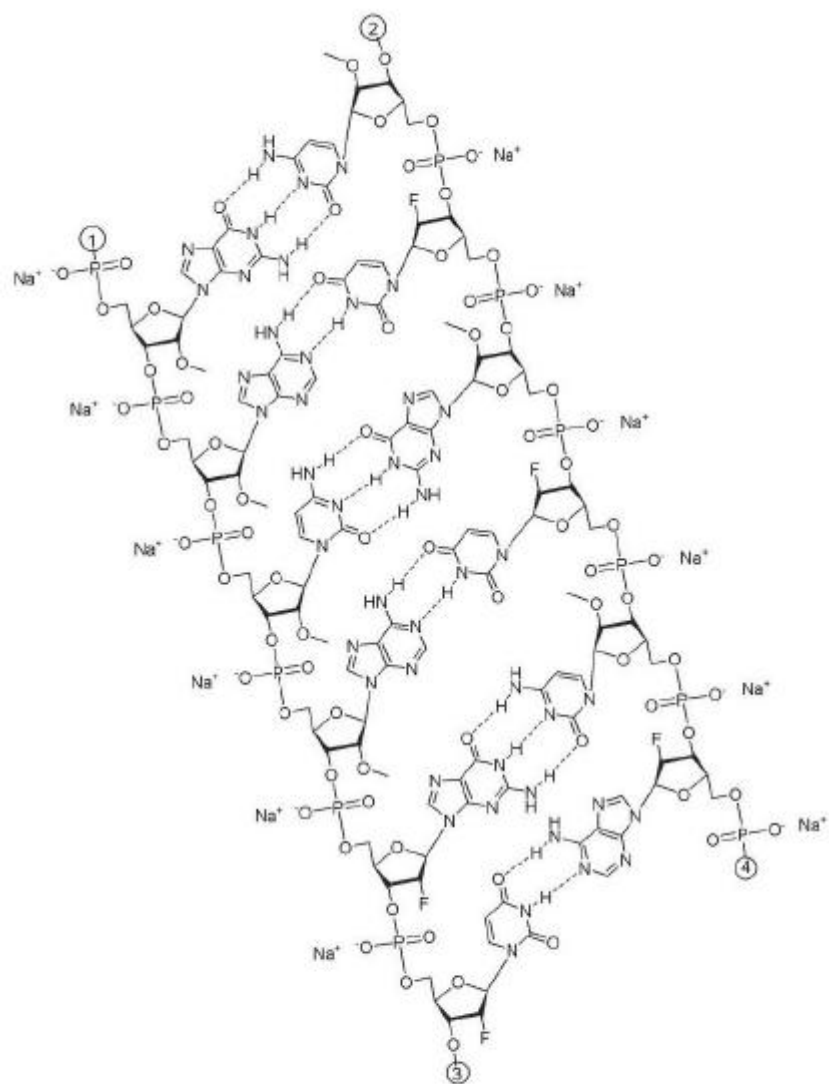


Fig. 5B

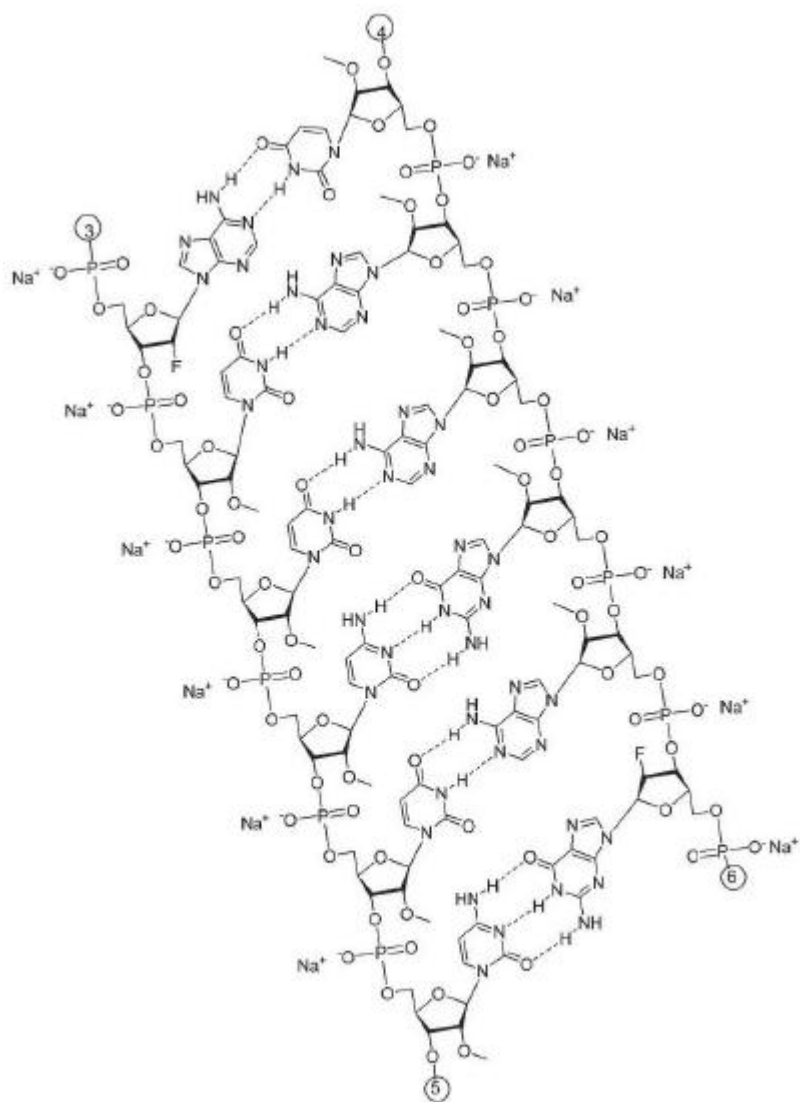


Fig. 5C

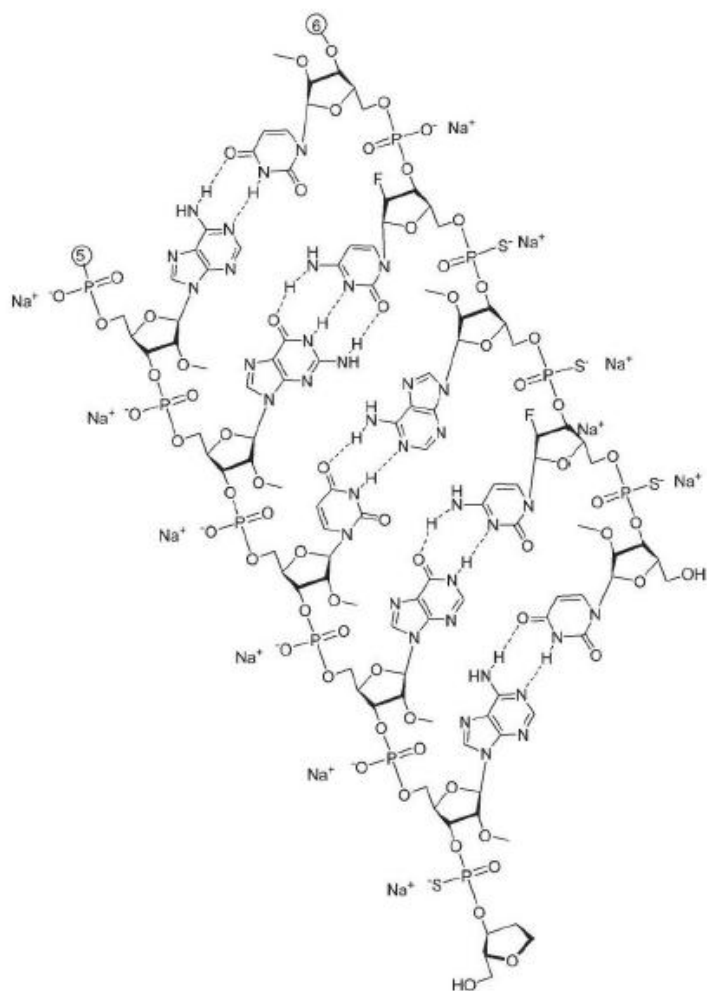


Fig. 5D

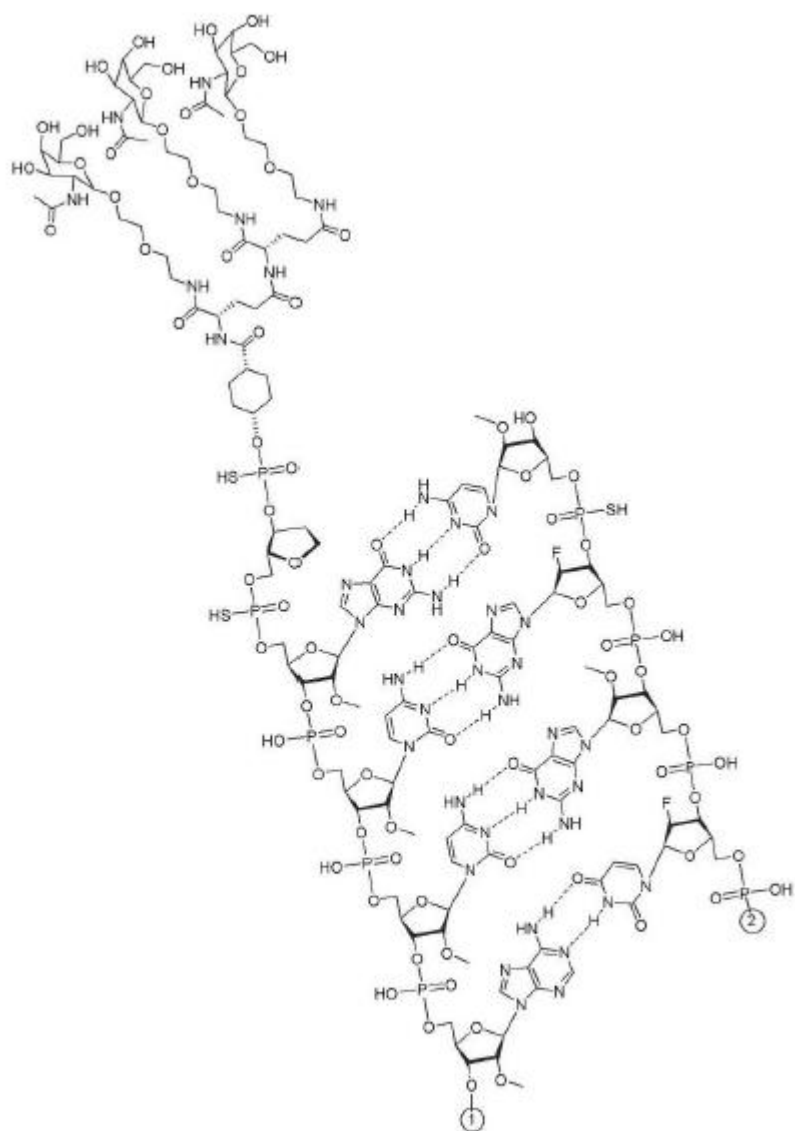


Fig. 6A

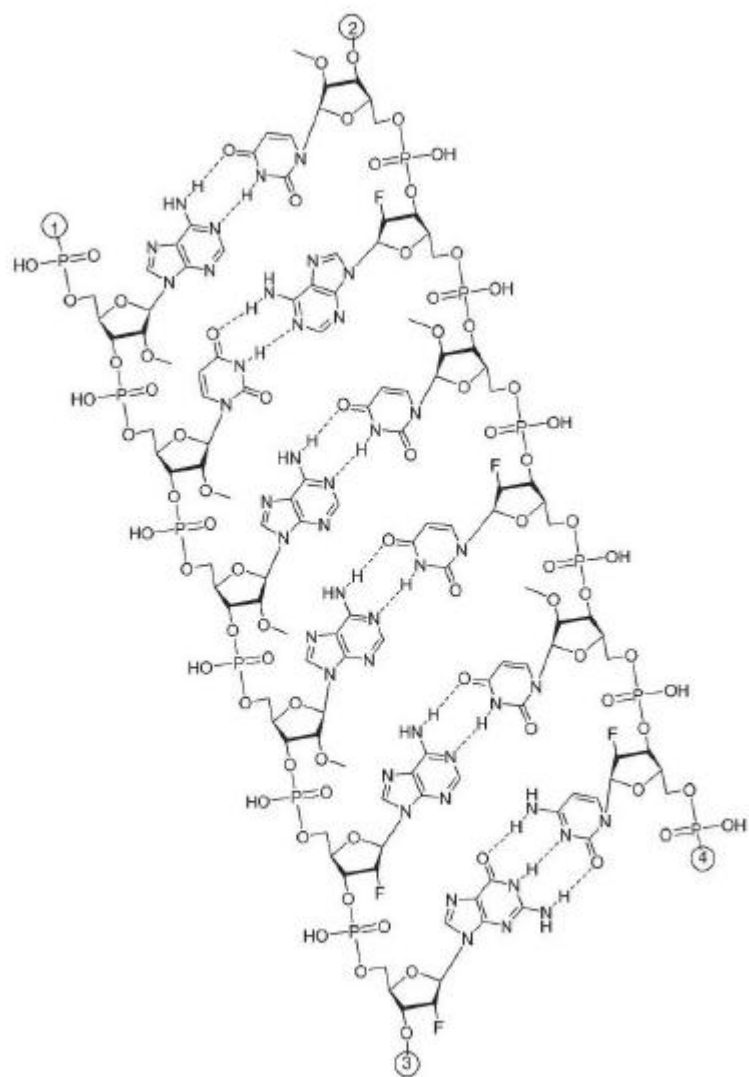


Fig. 6B

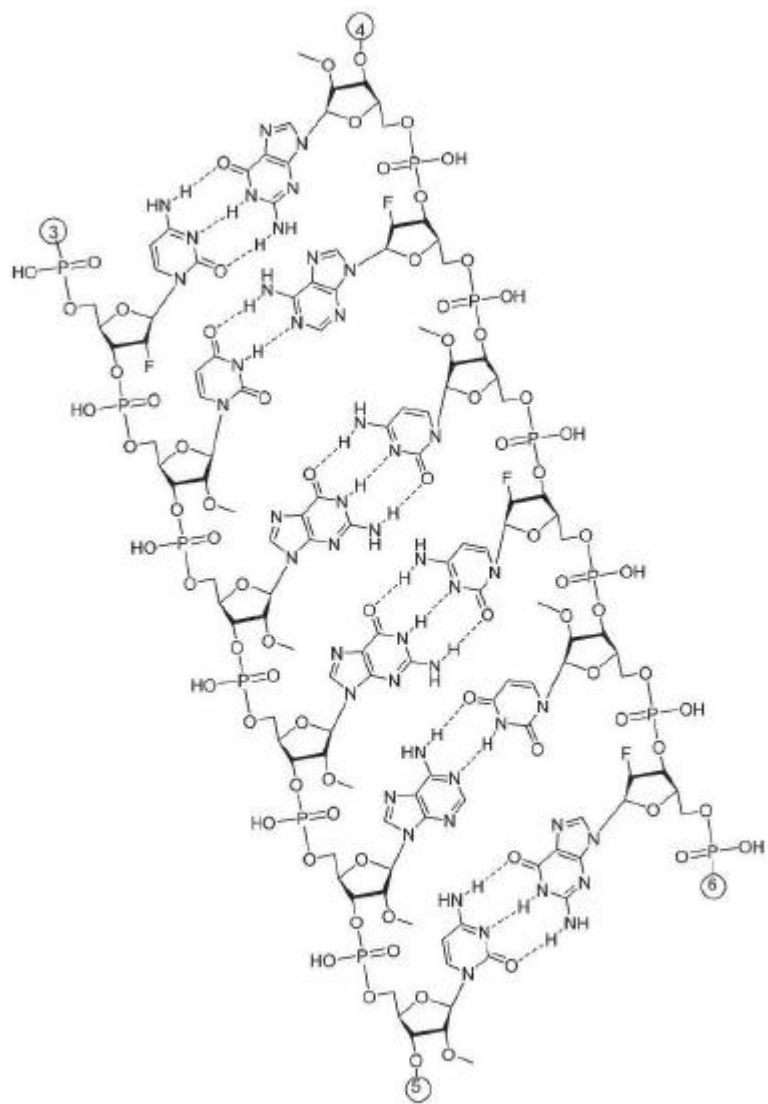


Fig. 6C

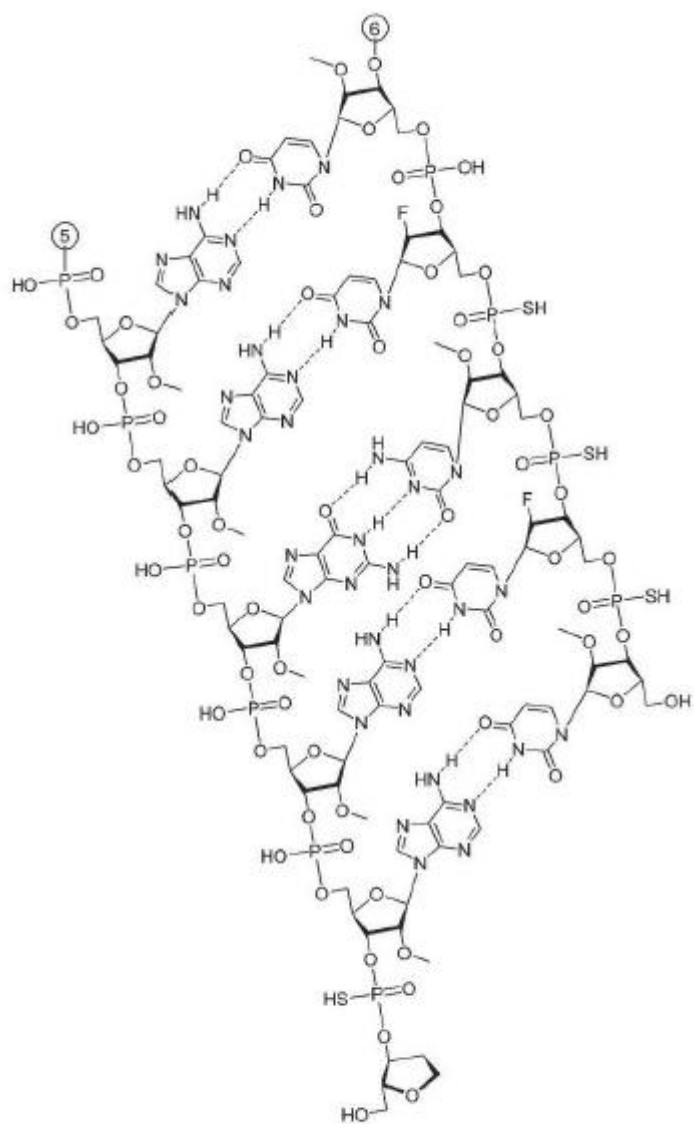


Fig. 6D

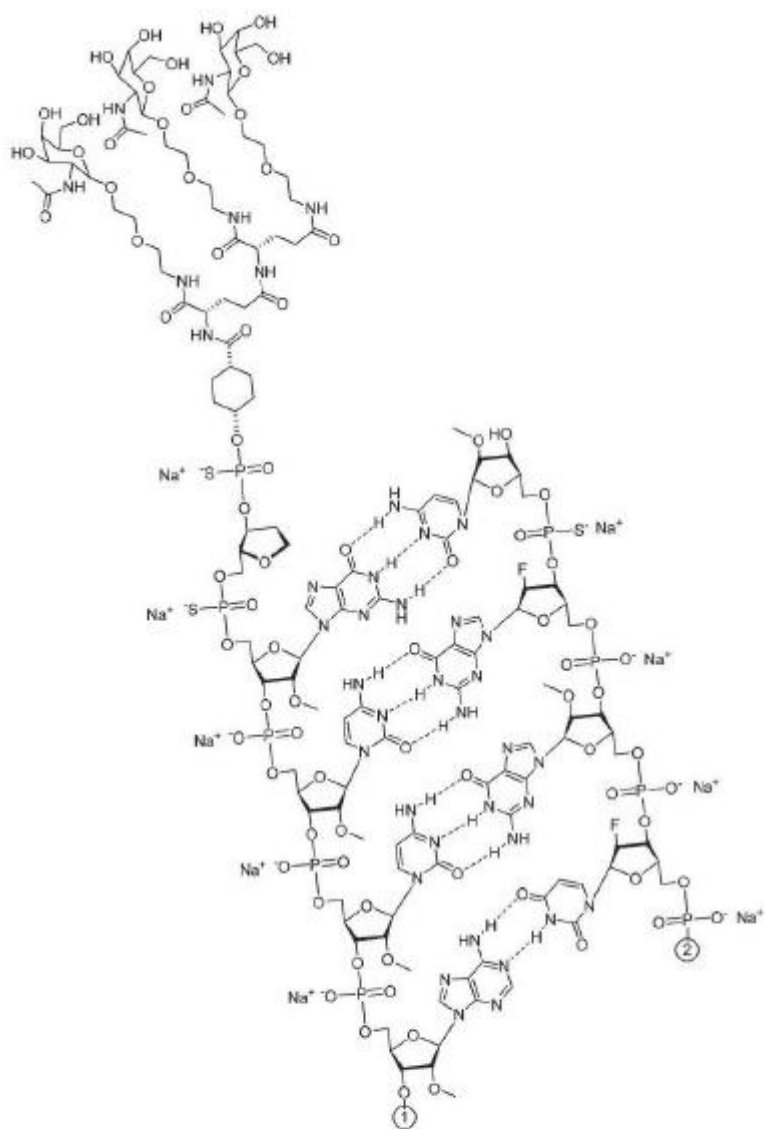
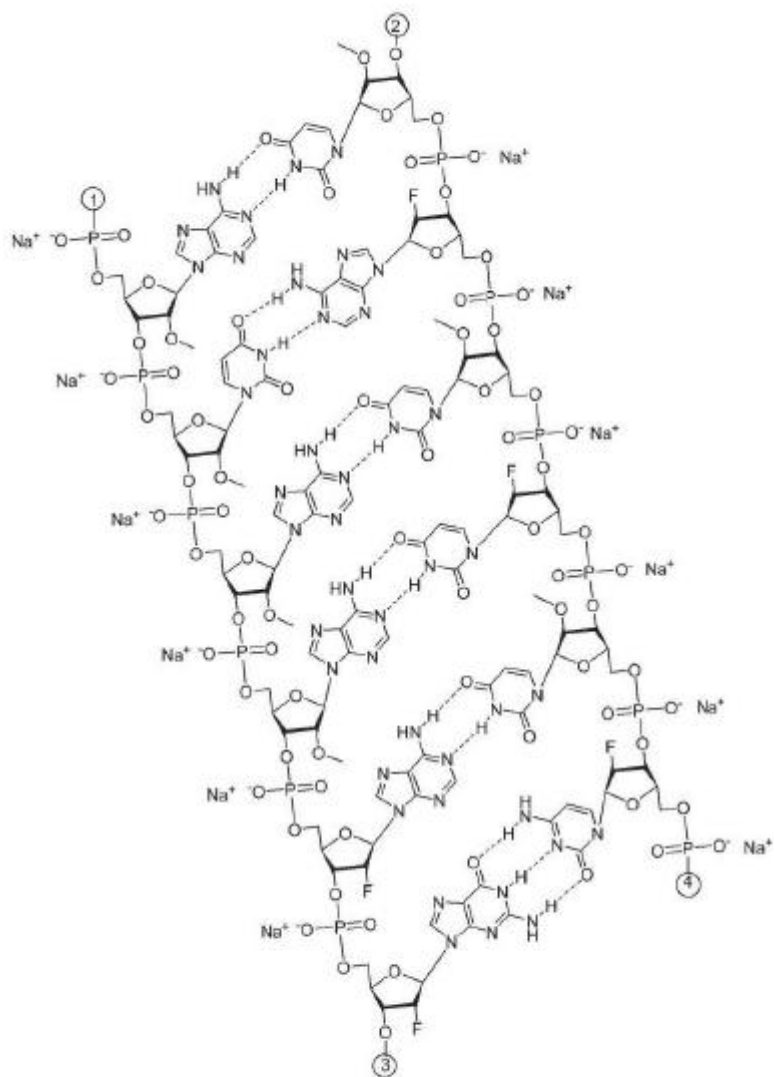


Fig. 7A



Φir. 7B

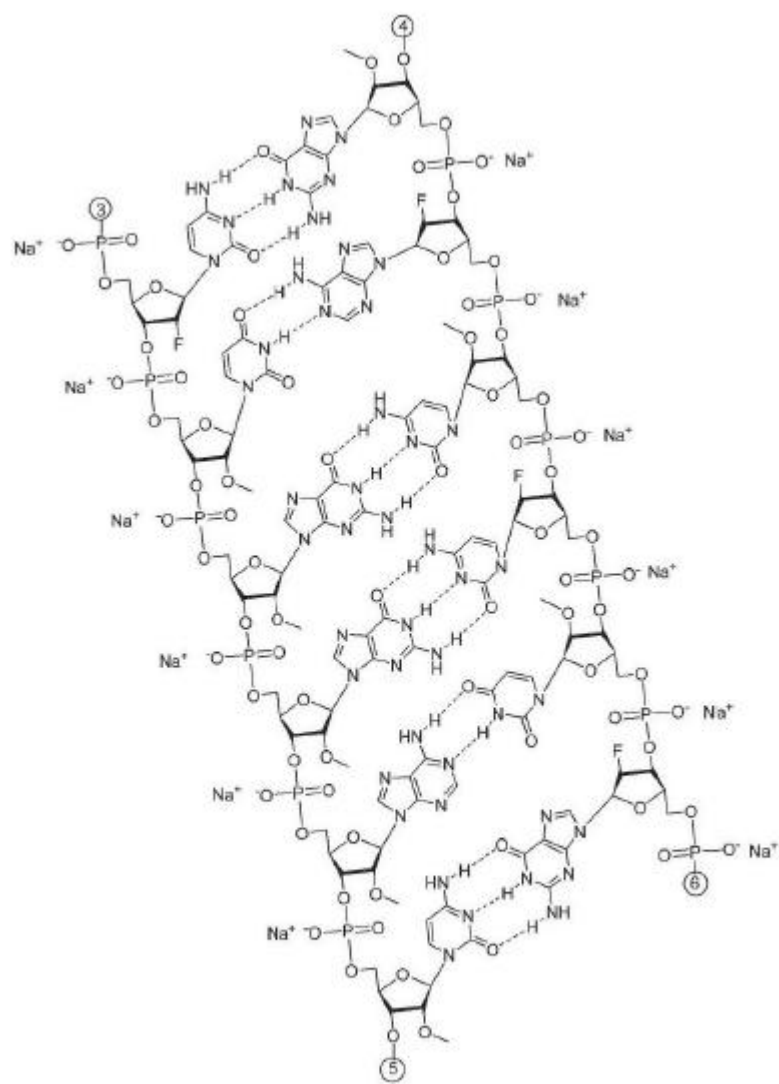


Fig. 7C

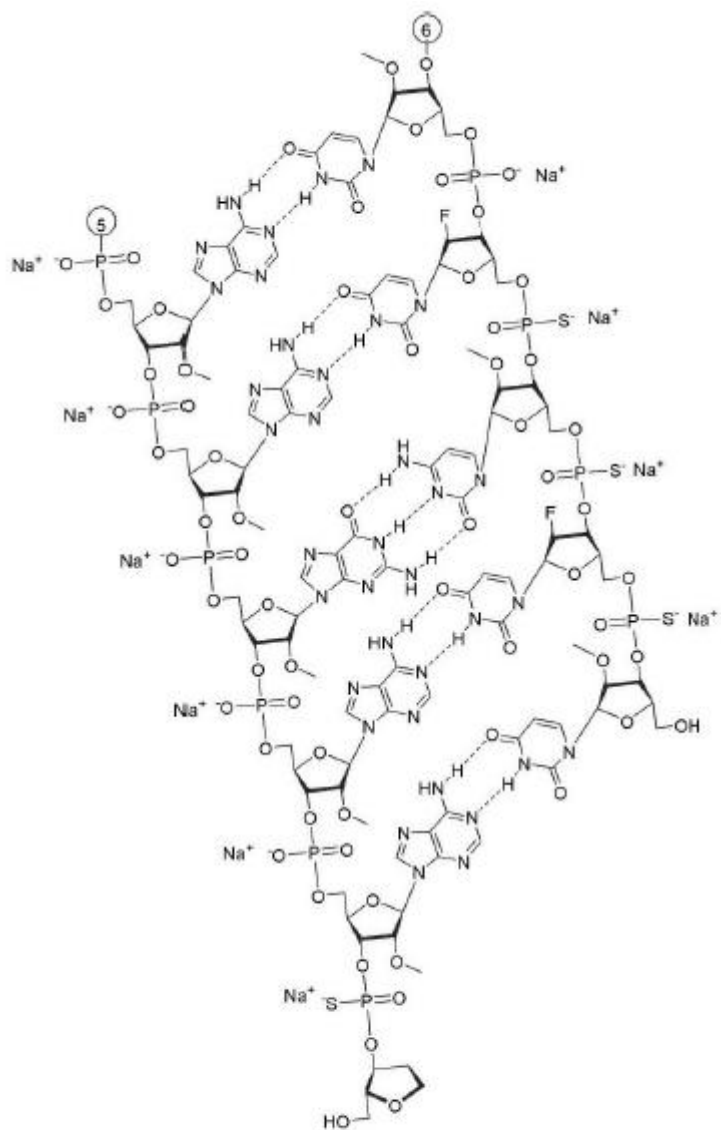


Fig. 7D