



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 130735

(13) C2

(51) МПК

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/7125 (2006.01)

A61K 31/712 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2020 02325
(22) Дата подання заявки: 10.09.2018
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 07.05.2026
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/556,818, 62/643,927, 62/720,434
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.09.2017, 16.03.2018, 21.08.2018
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US, US
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.06.2020, Бюл.№ 11
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 06.05.2026, Бюл.№ 18
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2018/050248, 10.09.2018

(72) Винахідник(и):
Лі Чжень (US),
Чжу Жуй (US),
Пей Тао (US),
Каннер Стівен (US),
Вонг Со (US)
(73) Володілець (володільці):
ЕРРОУХЕД ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ІНК.,
177 East Colorado Boulevard, Suite 700,
Pasadena, CA 91105, United States of
America (US)
(74) Представник:
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2016/122761 A1, 05.05.2016
WO 2013/165616 A3, 16.01.2013
WO 2010/083615 A1, 29.07.2010
WO 2016/011123 A1, 21.01.2016
WO 2016/081444 A1, 26.05.2016
WO 2014/205451 A2, 24.12.2014
AMARZGUIQUI M. et al. Tolerance for mutations and chemical modifications in a siRNA. 15.01.2003. NUCLEIC ACIDS RESEARCH. Vol. 31. No. 2. P. 589-595. URL: <http://doi:10.1093/NAR/GKG147>

(54) РНКІ-АГЕНТ І КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ІНГІБУВАННЯ ЕКСПРЕСІЇ АПОЛІПОПРОТЕЇНУ С-III (АРОСЗ)

(57) Реферат:

Винахід стосується РНКі-агента для інгібування експресії гена АРОСЗ, де всі нуклеотиди на антисмисловому ланцюзі і смисловому ланцюзі являють собою модифіковані нуклеотиди, і де смисловий ланцюг зв'язаний з прямою групою, яка містить N-ацетилгалактозамін. Винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить такий РНКі-агент.

UA 130735 C2

Передресне 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 ліпопротеїніліпази 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, Bernerlot 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 ліпопротеїніліпазу, при тому що функціональна ліпопротеїніліпаза 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-інтерференцій (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, нанокапсули, 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 ендоцитозу, 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 смислового ланцюгу і/або антисмислового 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 фармацевтичної 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 цієї 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 різних АРОС3 РНКі-агенти, кожний, окремо і незалежно, зв'язані з напрямними групами. У деяких варіантах здійснення два або більше різних 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 різних 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 різних 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(и) АРОС3 РНКі-агент(и) необов'язково об'єднаний(и) з одним або більше додатковими терапевтичними засобами, причому один або більше додаткових терапевтичних засобів вводять окремо в окремих лікарських формах від РНКі-

агента (наприклад, АРОС ЗРНКі-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(и) АРОСЗ 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(и) АРОСЗ 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 АРОСЗ 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). АРОСЗ 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 АРОСЗ, що включають введення в клітину або суб'єкту АРОСЗ 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 АРОСЗ, що включають введення АРОСЗ 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 АРОСЗ в клітині або у суб'єкта, де способи включають введення в клітину або суб'єкту АРОСЗ 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 АРОСЗ, що включають введення суб'єкту АРОСЗ 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 АРОСЗ в клітину печінки, зокрема гепатоцити, in vivo, причому композиції включають: АРОСЗ РНКі-агент, кон'югований з напрямною групою. У деяких варіантах здійснення напрямна група являє собою ліганд рецептора асіалоглікопротеїну (тобто ліганд, який включає основу, що має спорідненість до рецептора асіалоглікопротеїну). У деяких варіантах здійснення напрямна група містить N-ацетилгалактозамін.

У цьому документі, В деяких варіантах здійснення описані способи інгібування експресії гена АРОСЗ в клітині, причому способи включають введення одного або більше АРОСЗ 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 АРОСЗ РНКі-агента, що містить антисмисловий ланцюг, який щонайменше частково комплементарний частині мРНК АРОСЗ, 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 АРОСЗ 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 АРОСЗ 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 смислового 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 антисмислового 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 смислового 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 нуклеоснова 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 нуклеоснова антисмислового ланцюга співпадала з положенням 456 гена АРОС3.

Як указано в цьому документі, для АРОС3 РНКі-агента не потрібно, щоб нуклеоснова 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 нуклеоснова антисмислового ланцюга АРОС3 РНКі-агента повинна співпадати з положенням 456 гена; однак 5'-термінальна нуклеоснова 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

5 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 прямою групою. У деяких варіантах здійснення пряма група являє собою

10 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.

15

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агенти, описані в цьому документі, включають одну пряму 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.

20

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 АРОС3 РНКі-агентів вводять суб'єкту, такому як ссавець, у

25 30 фармацевтично прийнятному носії або розріджувачі. У деяких варіантах здійснення ссавець є людиною.

Описані в цьому документі АРОС3 РНКі-агенти можуть бути включені в композицію, що містить один або більше описаних АРОС3 РНКі-агентів і щонайменше один фармацевтично прийнятний наповнювач. У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі композиції, що містять один або більше описаних АРОС3 РНКі-агентів і щонайменше один фармацевтично прийнятний наповнювач, являють собою фармацевтичну композицію.

35

У деяких варіантах здійснення композиції, що містять один або більше описаних АРОС3 РНКі-агентів і щонайменше одну фармацевтично допоміжну речовину, можуть додатково містити один або більше додаткових терапевтичних засобів або препаратів.

40 У деяких варіантах здійснення композиції, описані в цьому документі, що містять один або більше АРОС3 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 АРОС3 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 АРОС3 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 АРОС3 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

45 50 55 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 АРОС3 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

60

послідовності (в напрямку від 5' до 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 2), 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; 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 фосфодієфірний зв'язок, звичайно присутній в олігонуклеотидах (див., наприклад, фіг. 1А-1І, 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 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; 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 нуклеооснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеооснову 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 нуклеооснов, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеооснову 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 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; 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. 1А-1І, 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 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; 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 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; 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. 1А-1І, 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 АРОС3 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') UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC (SEQ ID NO: 8). 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 відрізняється не більше ніж на 1 нуклеотид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC (SEQ ID NO: 8), де всі або по суті всі нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами. У деяких варіантах здійснення АРОС3 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') UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC (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 АРОС3 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 АРОС3 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 АРОС3 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 АРОС3 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 нуклеотидами. У деяких варіантах здійснення АРОС3 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), де SEQ ID NO: 10 знаходиться в положеннях 1-21 (в напрямку від 5' до 3') антисмислового ланцюга.

У деяких варіантах здійснення АРОС3 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') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO: 9), 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 АРОС3 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') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO: 9), де a, c, g і u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-

NO: 14), і смисловий ланцюг, який складається з, в основному складається з або містить послідовність нуклеосидів, яка відрізняється або не відрізняється на 1 нуклеосид від нуклеотидної послідовності (в напрямку від 5' до 3') GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO: 31). 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') 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') gagggacaGfUfAfuuscacagua (SEQ ID NO: 15), 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 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') gagggacaGfUfAfuuscacagua (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') acgggacaGfUfAfuuscacagua (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 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') 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') acgggacaGfUfAfuuscacagua (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 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') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (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') gagggacaGfuAfuUfcacagua (SEQ ID NO: 19), де а, с, g, і та t 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') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (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') gagggacaGfuAfuUfcacagua (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 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') 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') gagggacaGfUfAfuuscacaguga (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 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') 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') gagggacaGfUfAfuuscacaguga (SEQ ID NO: 20), 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') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO: 7), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') gccaauaaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO: 22), 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') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO: 7), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') gccaauaaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO: 22), 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') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO: 7), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') gccaauaaAflfCfuggacaagaa (SEQ ID NO: 24), де а, с, g та u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf, If і Uf являють собою 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, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO: 7), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') gccaauaaAflfCfuggacaagaa (SEQ ID NO: 24), 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') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO: 9), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') sssuaaaaGfGfGfacaauuusi (SEQ ID NO: 26), де а, с, g та u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин

відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фторадеозин, 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')

5 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO: 9), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') cscuaaaaaGfGfGfacaguauiucu (SEQ ID NO: 26), 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

10 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') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ

15 ID NO: 11), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') gscuaaaaaGfGfGfacaguauiucu (SEQ ID NO: 28), де а, с, g та u являють 2'-О-метиладенозин, цитидин, гуанозин або уридин відповідно; Af, Cf, Gf і Uf являють 2'-фторадеозин, 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')

20 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (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') gscuaaaaaGfGfGfacaguauiucu (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

25 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

30 ID NO: 13), і смисловий ланцюг, який складається з, по суті складається з або містить модифіковану нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') ggcaaaaggGfAfCfaguauiucusa (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'-фторадеозин, 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')

35 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') ggcaaaaggGfAfCfaguauiucusa (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

40 ковалентно зв'язаний з 5'-термінальною ділянкою, де специфічний ліганд включає N-ацетилгалактозамін.

45

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'):

50 UCACUGAGAAUACUGUCCCCUC (SEQ ID NO: 3);
 UCACUGAGAAUACUGUCCCCGU (SEQ ID NO: 5);
 UUCUUGUCCAGCUUUUUAUUGGC (SEQ ID NO: 8);
 AGAAUACUGUCCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO: 10);
 AGAAUACUGUCCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO: 12); або

55 UGAGAAUACUGUCCCCUUUGCC (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 смисловому 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'):

- 5 UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3);
 UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO: 5);
 UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC (SEQ ID NO: 8);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO: 10);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO: 12); або
 10 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'):

- 20 UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3);
 UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO: 5);
 UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC (SEQ ID NO: 8);
 25 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'):

- 40 UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3) і GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO: 16);
 UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO: 5) і ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO: 18);
 45 UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3) і GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 21);
 UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC (SEQ ID NO: 8) і GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO: 23);
 UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC (SEQ ID NO: 8) і GCCAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO: 25);
 50 AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO: 10) і CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO: 27);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO: 12) і GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO: 29); або
 55 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.

- 60 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'):

5 UCACUGAGAAUACUGUCCCCUC (SEQ ID NO: 3) і GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:16);

UCACUGAGAAUACUGUCCCCGU (SEQ ID NO: 5) і ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:18);

UCACUGAGAAUACUGUCCCCUC (SEQ ID NO: 3) і GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:21);

10 UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC (SEQ ID NO: 8) і GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:23);

UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC (SEQ ID NO: 8) і GCCAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO:25);

15 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);

20 де всі або по суті всі нуклеотиди в антисмисловому 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.

25 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, яка на 0 або 1 нуклеотид відрізняється від однієї з наступних нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO: 2);

30 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

35 usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO: 13);

40 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 фосфоротіатний зв'язок; і де АРОСЗ РНКі-агент додатково включає смисловий ланцюг, який щонайменше частково комплементарний антисмисловому ланцюгу; і де всі або по суті всі нуклеотиди на смисловому ланцюгу 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, яка не відрізняється або відрізняється на 1 нуклеотид від однієї з наступних нуклеотидних послідовностей (в напрямку від 5' до 3'):

45 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);

50 asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO: 11); або

usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO: 13);

55 де АРОСЗ РНКі-агент додатково включає смисловий ланцюг, який щонайменше частково комплементарний антисмисловому ланцюгу; де всі або по суті всі нуклеотиди на смисловому ланцюгу є модифікованими нуклеотидами; де всі або по суті всі нуклеотиди в антисмисловому 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 АРОСЗ 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'):

- 5 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
 10 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);
 15 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
 20 gcuuaaaaGfGfGfacaguauucu (SEQ ID NO: 28); або
 usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO: 13) і
 ggcaaaggGfAfCfaguauucusa (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 АРОСЗ 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'):

- 30 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);
 35 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
 40 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
 45 usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO: 13) і
 ggcaaaggGfAfCfaguauucusa (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 АРОСЗ 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'):

- 55 UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO: 49);
 UUCUUGUCCAGCUUUUAUUG (SEQ ID NO: 53);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO: 57);
 60 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'):

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

10 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'):

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

20 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'):

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

40 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'):

- 45 UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO: 49) і GGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO: 113);
 UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO: 49) і GGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO: 112);
 UUCUUGUCCAGCUUUUAUUG (SEQ ID NO: 53) і CAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO: 117);
 50 UUCUUGUCCAGCUUUUAUUG (SEQ ID NO: 53) і CAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO: 118);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO: 57) і UUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO: 122);
 AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO: 58) і CUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO: 123); або
 55 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 АРОСЗ). РНКі-агенти можуть включати один або більше модифікованих нуклеотидів і/або один або більше нефосфодіефірних 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 транскрибується 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 нуклеооснов або нуклеотидів, описаних послідовністю букв з використанням стандартної номенклатури.

Термін, що використовується в цьому документі, "основа", "нуклеотидна основа" або "нуклеооснова" 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. Нуклеооснова 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 нуклеооснови (включаючи сполуки фосфорамідиту, які включають модифіковані нуклеооснови) відомий в даній галузі техніки.

Термін, що використовується в цьому документі, і якщо не вказано інше, "комплементарний", коли він використовується для опису першої послідовності нуклеооснов або нуклеотидів (наприклад, смислового ланцюга РНКі-агента або цільової мРНК) відносно другої послідовності нуклеооснов або нуклеотидів (наприклад, антисмислового ланцюга РНКі-агента або одностанцюжкового 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 нуклеооснови 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(ості) 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 протонізованому або депротонізованому 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 протонізовані або депротонізовані. Даний винахід охоплює описані сполуки і композиції незалежно від їх стану протонування, зумовленого навколишнім середовищем (наприклад, pH), що буде легко зрозуміти фахівцями 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 слідує з 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 АРОСЗ 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 фосфодієфірний 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-галактозаміновий специфічний ліганд, що має структуру, зображену в таблиці 7.

Фіг. 1B. Схематичне зображення модифікованих смислового і антисмислового ланцюгів АРОСЗ 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 АРОСЗ 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 АРОСЗ 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 АРОСЗ 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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

40 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

45 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 антисмислового 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 АРОС3 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 РОС3 РНКі-агента ренатурують з утворенням дуплексу. Смисловий ланцюг і антисмисловий ланцюг АРОС3 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 АРОС3 РНКі-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 АРОС3 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 АРОС3 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 АРОС3. Додаткові нуклеотиди смислового ланцюга, якщо вони присутні, можуть бути або не бути ідентичні відповідній послідовності в мРНК АРОС3. 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 антисмислового ланцюгу. І навпаки: нуклеотиди подовження в антисмислового ланцюгу можуть бути або можуть не бути комплементарними нуклеотидам або нуклеотидам корової ділянки, або нуклеотидам

подовження, у відповідному смислового 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 оснований на утворюють пару з одним або більше нуклеотидами подовження на 5'-кінці іншого ланцюга. У деяких варіантах здійснення АРОС3 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 смислового ланцюгу, або антисмислового ланцюгу, який не утворює частину гібридизованої або дуплексної частини РНКі-агента, описаного в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення РНКі-агент АРОС3 містить антисмисловий ланцюг, що має 3'-подовження завдовжки 1, 2, 3, 4, 5 або 6 нуклеотидів. У інших варіантах здійснення РНКі-агент АРОС3 містить антисмисловий ланцюг, що має 3'-подовження в 1, 2 або 3 нуклеотида в довжину. У деяких варіантах здійснення один або більше нуклеотидів подовження антисмислового ланцюга включають урацилові або тимідинові нуклеотида, або нуклеотида, які комплементарні відповідній послідовності мРНК АРОС3.

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 кепа (див. таблицю 76). (Див., наприклад, F. Czauderna, Nucleic Acids Res., 2003, 31(11), 2705-16). Термінальні кепа 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 аденозинові, урацильні або тимідинові нуклеотида, АТ-динуклеотид або нуклеотида, 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 кепа з видаленою азотистою основою. У деяких варіантах здійснення UUAAb, 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 ділянці або термінальних ділянок, дозволяє підвищити смислового 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 аденозинові 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'). Смысловий 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 антисмысловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента включає послідовність, будь-яку з представлених в таблицях 2, 3 або 4. В деяких варіантах здійснення антисмысловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента містить або складається з будь-якої з модифікованих послідовностей, представлених в таблиці 4. В деяких варіантах здійснення антисмысловий 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 АРОС3 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 АРОС3 РНКі-агента складається з або містить модифіковану послідовність, будь-яку з модифікованих послідовностей, представлених в таблиці 5.

У деяких варіантах здійснення смислові і антисмыслові ланцюга описаних в цьому документі РНКі-агентів містять однакову кількість нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення смислові і антисмыслові ланцюги РНКі-агентів, описаних в цьому документі, містять різну кількість нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення 5' кінець смислового ланцюга і 3'-кінець антисмыслового ланцюга РНКі-агента утворює тупий кінець. У деяких варіантах здійснення 3'-кінець смислового ланцюга і 5' кінець антисмыслового 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 антисмыслового ланцюга РНКі-агента утворюють кінець, що січеться. У деяких варіантах здійснення 3'-кінець смислового ланцюга і 5' кінець антисмыслового 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 антисмысловому 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

смиислового ланцюга, антисмиислового ланцюга або одночасно смислого ланцюга і антисмиислового 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 нуклеооснову, місточки нуклеотиди, пептидні нуклеїнові кислоти (PNA), 2', 3'-секо нуклеотидні імітатори (аналоги розблокованої нуклеооснови, представлені тут як N_{UNA} 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 Nf_{ANA}), 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'-метоксидетил(2'-О-2-метоксидетил)нуклеотиди (що також позначаються тут як 2'-MOE 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. Смислові ланцюги і антисмислові 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 нуклеооснови включають синтетичні і природні нуклеооснови, такі як 5-заміщені піримідини, 6-азапіримідини і N-2, N-6 і O-6 заміщені пурини (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-н-бутил) похідні аденіну і гуаніну, 2-алкіл (наприклад, 2-метил, 2-етил, 2-ізопропіл або 2-н-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, 7-деазагуанін, 7-деазааденін, 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 смисловому ланцюгу, так і в антисмисловому ланцюгу, які є рибонуклеотидами (тобто немодифікованими). Термін, що використовується в

цьому документі, "смиловий ланцюг", в якому по суті всі присутні нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами, являє собою смловий ланцюг, що має два або менше (тобто 0, 1 або 2) нуклеотиди в смловому ланцюгу, що є немодифікованими рибонуклеотидами. Термін, що використовується в цьому документі, "антисмловий смловий ланцюг", в якому по суті всі присутні нуклеотиди є модифікованими нуклеотидами, являє собою антисмловий ланцюг, що має два або менше (тобто 0, 1 або 2) нуклеотиди в антисмловому 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 АРОС3 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, фосфотрієфіри, аміноалкілфосфотрієфіри, алкілфосфонати (наприклад, метилфосфонати або 3'-алкіленфосфонати), хіральні фосфонати, фосфінати, фосфорамідати (наприклад, 3'-амінофосфорамідати, аміноалкілфосфорамідати або тіонофосфорамідати), тіоноалкілфосфонати, тіоноалкілфосфотрієфіри, 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 смловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента може містити 1, 2, 3, 4, 5 або 6 фосфоротіоатних зв'язків, антисмловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента може містити 1, 2, 3, 4, 5 або 6 фосфоротіоатних зв'язків, або обидва, як смловий ланцюг, так і антисмловий ланцюг, незалежно, можуть містити 1, 2, 3, 4, 5 або 6 фосфоротіоатних зв'язків. У деяких варіантах здійснення смловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента може містити 1, 2, 3 або 4 фосфоротіоатних зв'язків, антисмловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента може містити 1, 2, 3 або 4 фосфоротіоатних зв'язків, або обидва, як смловий ланцюг, так і антисмловий ланцюг, незалежно, можуть містити 1, 2, 3 або 4 фосфоротіоатні зв'язки.

У деяких варіантах здійснення смловий ланцюг АРОС3 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 смлового ланцюга. У деяких варіантах здійснення один фосфоротіоатна міжнуклеозидний зв'язок знаходиться на 5'-кінці смлового ланцюга, а інший фосфоротіоатний зв'язок знаходиться на 3'-кінці смлового ланцюга. У деяких варіантах здійснення два фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки розташовані на 5'-кінці смлового ланцюга, а інший фосфоротіоатний зв'язок знаходиться на 3'-кінці смлового ланцюга. У деяких варіантах здійснення доза смлового 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 смловим ланцюгом за допомогою фосфоротіоатного зв'язку.

У деяких варіантах здійснення антисмловий 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 антисмлового 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 антисмлового ланцюга, і четвертий фосфоротіоатний міжнуклеозидний зв'язок розташований між положеннями 20-21 від 5'-кінця антисмлового ланцюга. У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент містить

щонайменше три або чотири фосфоротіоатні міжнуклеозидні зв'язки в антисмисловому 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 антисмисловий 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	GACCGAUGGCUUCAGUCC	235-253
39	GCUUCAGUUCCCUGAAAGA	243-261
40	UCAGUUCCCUGAAAGACUA	246-264
41	GACUACUGGAGCACCGUUA	260-278
42	ACUACUGGAGCACCGUUA	261-279
43	GCACCGUUAAGGACAAGUU	270-288
44	ACCGUUAAGGACAAGUUCU	272-290
45	CCGUUAAGGACAAGUUCUC	273-291
46	CCUCAUACCCCAAGUCCA	349-367
47	AAAAGGGACAGUAUUCUCA	434-452
48	AGGGACAGUAUUCUCAGUG	437-455

У деяких варіантах здійснення АРОС3 РНКі-агент включає антисмисловий ланцюг, в якому положення 19 антисмислового 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 антисмисловий ланцюг, в якому положення 1 в антисмисловому 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, наведеній 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, наведеній 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 антисмислового ланцюгу (некодує) (від 5' до 3') (Показана як немодифікована нуклеотидна послідовність)	SEQ ID No.	Послідовність основ у смислового ланцюгу (кодуючого) (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	CAAUAAAGCUG GACAAGAA	506-524
54	NUCUUGUCCAG CUUUUAUUG	121	CAAUAAAGCUG GACAAGAN	506-524
55	NUCUUGUCCAG CUUUUAUUN	122	NAAUAAAGCUG GACAAGAN	506-524
56	UGAAUACUGUC CCUUUUAA	123	UUAAAAGGGAC AGUAUUCA	432-450
57	AGAAUACUGUC CCUUUUAA	124	UUAAAAGGGAC AGUAUUCU	432-450
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	NCUUUCAGUUCC 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 CCAGUAGU	154	ACUACUGGAGC ACCGUUA	261-279
88	NUAACGGUG CUCCAGUAGU	155	ACUACUGGAG CACCGUUA	261-279
89	NUAACGGUG CUCCAGUAGN	156	NCUACUGGAG CACCGUUA	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 GUAUUGAGG	169	CCUCAUACCC CAAGUCCA	349-367
103	NGGACUUGGG GUAUUGAGG	170	CCUCAUACCC CAAGUCCN	349-367
104	NGGACUUGGG GUAUUGAGN	171	NCUCAUACCC 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 АРОС3 РНКі-агента, які містять або складаються з нуклеотидних послідовностей, представлених в таблиці 2, можуть бути модифікованими нуклеотидами або немодифікованими нуклеотидами. У деяких варіантах здійснення АРОС3 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 АРОС3 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 АРОС3 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, описаній в таблиці 2, може бути незалежно вибраний з будь-якої і всіх нуклеоснов (включаючи

нуклеосооснови, які виявлені як в модифікованих, так і в немодифікованих нуклеотидах). У деяких варіантах здійснення N-нуклеотид, вказаний в послідовності, представлений в таблиці 2, має нуклеосооснову, яка комплементарна N-нуклеотиду у відповідному положенні на іншому ланцюгу. У деяких варіантах здійснення N-нуклеотид, вказаний в послідовності, представлений в таблиці 2, має нуклеосооснову, 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 нуклеосооснову, 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 нуклеосооснову, яка відрізняється від N-нуклеотиду у відповідному положенні на іншому ланцюгу.

Деякі модифіковані антисмислові ланцюги АРОСЗ РНКі-агента, а також їх відповідні немодифіковані послідовності нуклеосооснов, представлені в таблицях 3 і 4. Деякі модифіковані смислові ланцюги АРОСЗ РНКі-агента, а також їх відповідні немодифіковані нуклеосооснови 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 нуклеосооснов 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'-фосфоротіоат
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

lfs=2'-фторінозин-3'-фосфоротіоат
 Tf=2'-фтор-5'-метилуридин-3'-фосфат
 Tfs=2'-фтор-5'-метилуридин-3'-фосфоротіоат
 Uf=2'-фторуридин-3'-фосфат
 5 Ufs=2'-фторуридин-3'-фосфоротіоат
 dN=будь-який 2'-дезоксирибонуклеотид
 dA=2'-дезоксиаденозин-3'-фосфат
 dAs=2'-дезоксиаденозин-3'-фосфоротіоат
 dC=2'-дезоксцитидин-3'-фосфат
 10 dCs=2'-дезоксцитидин-3'-фосфоротіоат
 dG=2'-дезоксигуанозин-3'-фосфат
 dGs=2'-дезоксигуанозин-3'-фосфоротіоат
 dT=2'-дезокситимідин-3'-фосфат
 dTs=2'-дезокситимідин-3'-фосфоротіоат
 15 dU=2'-дезоксіуридин-3'-фосфат
 dUs=2'-дезоксіуридин-3'-фосфоротіоат
 N_{UNA}=2',3'-секо-нуклеотидні імітатори (аналоги розблокованої нуклеоснови)-3'-фосфат
 N_{UNAS}=2',3'-секо-нуклеотидні імітатори (аналоги розблокованогої нуклеоснови)-3'-фосфоротіоат
 20 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
 25 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
 30 pu_{2N}=див. таблицю 7
 pu_{2Ns}=див. таблицю 7
 N_{LNA}=заблокований нуклеотид
 Nf_{ANA}=2'-F-арабіно-нуклеотид
 NM=2'-O-метоксіетилловий нуклеотид
 35 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
 40 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)
 45 (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'-ОМе нуклеотид (3'-3' зв'язаний нуклеотид)
 50 s=фосфоротіоатний зв'язок
 sp=див. таблицю 7
 D2u=див. таблицю 7
 pD2u=див. таблицю 7
 vpdN=дезоксирибонуклеотидвінілфосфонат
 55 (5Me-Nf) = 5'-Me, 2'-фторнуклеотид
 cPrp=циклопропілфосфонат, див. таблицю 7
 epTcPr=див. таблицю 7
 epTM=див. таблицю 7
 60 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 фахівцеві 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 АРОСЗ РНКі-агентів і композицій АРОСЗ РНКі-агентів, описаних в цьому документі.

Деякі приклади напрямних груп і зв'язувальних груп, використаних з описаними в цьому документі АРОСЗ 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 АРОСЗ 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	uAfaCfaAfcAfAfGfgAfgUfaCfcCfguu	246	cgGfgUfaCfUfCfcUfuGfuUfgUfuauu
56_2	182	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	247	cggguaCfUfCfcuuguuguauu
56_3	183	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfpgu	248	ccggguaCfUfCfcuuguuguua
56_4	184	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfpgg	249	cccgguuaCfUfCfcuuguuguua
56_5	185	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfpgg	250	cccgguuaCfUfCfcuuguuguua
58_1	186	uGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcuu	251	ggUfaCfuCfCfUfuGfuUfgUfuGfcauu
58_2	187	uGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcuu	252	gguaCuCfCfUfuguuguugcauu
58_3	188	uGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfccu	253	ggguacuCfCfUfuguuguugca
58_4	189	uGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfccg	254	cggguacuCfCfUfuguuguugca
58_5	190	uGfcAfaCfaaacaGfgAfgUfaCfccg	255	cggguacuCfCfUfuguuguugca
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	uAfgCfcAfuCgguCfaCfcCfaGfcc	260	gggcugggUfGfAfcggauggcuau
235_1	196	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcuu	261	gaCfcGfaUfGfGfcUfuCfaGfuUfcauu
235_2	197	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcuu	262	gaccgaUfGfGfcuucaguucuu
235_3	198	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcuu	263	ugaccgaUfGfGfcuucaguuca
235_4	199	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcac	264	gugaccgaUfGfGfcuucaguuca
235_5	200	uGfaAfcUfgaagCfaUfcGfgUfcac	265	gugaccgaUfGfGfcuucaguuca
243_1	201	uCfuUfuCfaGfGfGfaAfcUfgAfaGfcuu	266	gcUfuCfaGfUfCfcUfgAfaGfauu
243_2	202	uCfuUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfcuu	267	gcuucaGfUfUfccugaaagauu
243_3	203	uCfuUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfccu	268	ggcuucaGfUfUfccugaaaga
243_4	204	uCfuUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfcca	269	uggcuucaGfUfUfccugaaaga

243_5	205	uCfuUfuCfagggaAfcUfgAfaGfcca	270	uggcuucaGfUfUfcccugaaaga
260_1	206	uAfaCfGfGfGfCfUfcCfaGfuAfgUfcuu	271	gaCfuAfcUfGfGfaGfcAfcCfGfUfuauu
260_2	207	uAfaCfGfGfGfCfUfcCfaGfuAfgUfcuu	272	gacuacUfGfGfagcaccguuauu
260_3	208	uAfaCfGfGfGfCfUfcCfaGfuAfgUfcuu	273	agacuacUfGfGfagcaccguua
260_4	209	uAfaCfGfGfGfCfUfcCfaGfuAfgUfcuu	274	aagacuacUfGfGfagcaccguua
260_5	210	uAfaCfGfGfGfCfUfcCfaGfuAfgUfcuu	275	aagacuacUfGfGfagcaccguua
261_1	211	uUfaAfcGfgUfGfCfuCfcAfgUfaGfuuu	276	acUfaCfuGfGfAfgCfaCfcGfuUfaauu
261_2	212	uUfaAfcGfgUfGfCfuCfcAfgUfaGfuuu	277	acuacuGfGfAfgcaccguuauu
261_3	213	uUfaAfcGfgUfGfCfuCfcAfgUfaGfucu	278	gacuacuGfGfAfgcaccguuaa
261_4	214	uUfaAfcGfgUfGfCfuCfcAfgUfaGfucu	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	uAfcUfuGfuCfCfUfuAfaCfGfGfucu	284	gagcaccgUfUfAfggacaagua
270_5	220	uAfcUfuGfuccuuAfaCfGfGfucu	285	gagcaccgUfUfAfggacaagua
272_1	221	uGfaAfcUfuGfUfCfCfUfuAfaCfGfGfuuu	286	acCfGfUfuAfAfGfGfAfcAfaGfuUfcauu
272_2	222	uGfaAfcUfuGfUfCfCfUfuAfaCfGfGfuuu	287	accguuAfAfGfgacaaguucuu
272_3	223	uGfaAfcUfuGfUfCfCfUfuAfaCfGfGfugu	288	caccguuAfAfGfgacaaguuca
272_4	224	uGfaAfcUfuGfUfCfCfUfuAfaCfGfGfugc	289	gcaccguuAfAfGfgacaaguuca
272_5	225	uGfaAfcUfuguccUfuAfaCfGfGfugc	290	gcaccguuAfAfGfgacaaguuca
273_1	226	uAfgAfaCfuUfGfUfcCfuUfaAfcGfguu	291	ccGfuUfaAfGfGfaCfaAfgUfuCfuauu
273_2	227	uAfgAfaCfuUfGfUfcCfuUfaAfcGfguu	292	ccguuAfGfGfacaaguucuu
273_3	228	uAfgAfaCfuUfGfUfcCfuUfaAfcGfguu	293	accguuAfGfGfacaaguucua
273_4	229	uAfgAfaCfuUfGfUfcCfuUfaAfcGfgug	294	caccguuAfGfGfacaaguucua
273_5	230	uAfgAfaCfuugucCfuUfaAfcGfgug	295	caccguuAfGfGfacaaguucua
349_1	231	uGfgAfcUfuGfGfGfgUfaUfuGfaGfguu	296	ccUfcAfaUfAfCfcCfcAfaGfuCfcauu
349_2	232	uGfgAfcUfuGfGfGfgUfaUfuGfaGfguu	297	ccucaaUfAfCfccaaguuccauu
349_3	233	uGfgAfcUfuGfGfGfgUfaUfuGfaGfguu	298	accucaaUfAfCfccaaguucca
349_4	234	uGfgAfcUfuGfGfGfgUfaUfuGfaGfguc	299	gaccucaaUfAfCfccaaguucca
349_5	235	uGfgAfcUfuggggUfaUfuGfaGfguc	300	gaccucaaUfAfCfccaaguucca
434_1	236	uGfaGfaAfuAfCfUfgUfcCfcUfuUfuuu	301	aaAfaGfgGfAfcCfaGfuAfuUfcUfcauu
434_2	237	uGfaGfaAfuAfCfUfgUfcCfcUfuUfuuu	302	aaaaggGfAfCfaguauucucuu
434_3	238	uGfaGfaAfuAfCfUfgUfcCfcUfuUfuau	303	uaaaaggGfAfCfaguauucuca
434_4	239	uGfaGfaAfuAfCfUfgUfcCfcUfuUfuua	304	uuaaaaggGfAfCfaguauucuca
434_5	240	uGfaGfaAfuacugUfcCfcUfuUfuua	305	uuaaaaggGfAfCfaguauucuca
437_1	241	uAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfuuu	306	agGfgAfcAfGfUfaUfuCfuCfaGfuauu
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	usAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfGfcusu	311	UACUUGUCCUUAACG GUGCUU	603
AM06204-AS	usAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfGfcusc	312	UACUUGUCCUUAACG GUGCUC	604
AM06205-AS	asAfscsUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfGfcusu	313	AACUUGUCCUUAACG GUGCUU	655

AM06210-AS	usGfsgsAfcUfuGfgGfg UfaUfuGfaGfgusu	314	UGGACUUGGGGUUAU UGAGGUU	610
AM06211-AS	usGfsgsAfcUfuGfgGfg UfaUfuGfaGfgusc	315	UGGACUUGGGGUUAU UGAGGUC	611
AM06214-AS	usCfsusUfuCfaGfgGfa AfcUfgAfaGfcusu	316	UCUUUCAGGGAAACU GAAGCUU	597
AM06215-AS	usCfsusUfuCfaGfgGfa AfcUfgAfaGfccsu	317	UCUUUCAGGGAAACU GAAGCCU	598
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 UfcCfcUfuUfugscg	321	UGAGAAUACUGUCC CUUUUGCG	657
AM06266-AS	usAfsasCfcGfuGfcUfc CfaGfuAfgUfcusu	322	UAACGGUGCUCCAG UAGUCUU	500
AM06267-AS	usAfsasCfcGfuGfcUfc CfaGfuAfgUfcgsu	323	UAACGGUGCUCCAG UAGUCGU	658
AM06272-AS	usAfsasUfgAfgAfaUfa CfuGfuCfcCfuusu	324	UACUGAGAAUACUG UCCUUU	615
AM06273-AS	usAfsasUfgAfgAfaUfa CfuGfuCfcCfugsu	325	UACUGAGAAUACUG UCCUGU	659
AM06276-AS	usUfsasAfcGfgUfgCfu CfcAfgUfaGfucsu	326	UUAACGGUGCUCCA GUAGUCU	602
AM06277-AS	usUfsasAfcGfgUfgCfu CfcAfgUfaGfgcsu	327	UUAACGGUGCUCCA GUAGGCU	660
AM06309-AS	usAfsasCfcAfuCfcGfu CfaCfcCfaGfcusu	328	UAGCCAUCGGUCAC CCAGCUU	591
AM06310-AS	asAfsasCfcAfuCfcGfu CfaCfcCfaGfcusu	329	AAGCCAUCGGUCAC CCAGCUU	661
AM06314-AS	usAfsasAfaCfuUfgUfc CfuUfaAfcGfgusu	330	UAGAACUUGUCCUU AACGGUU	608
AM06315-AS	usAfsasAfaCfuUfgUfc CfuUfaAfcGfgusg	331	UAGAACUUGUCCUU AACGGUG	609
AM06318-AS	usGfsasAfcUfuGfuCfc UfuAfaCfcGfuusu	332	UGAACUUGUCCUU AACGGUUU	65
AM06319-AS	asGfsasAfcUfuGfuCfc UfuAfaCfcGfuusu	333	AGAACUUGUCCUU AACGGUUU	662
AM06320-AS	usGfsasAfcUfuGfuCfc UfuAfaCfcGfugsc	334	UGAACUUGUCCUU AACGGUGC	607
AM06324-AS	usGfscsAfaCfaAfcAfa GfgAfgUfaCfcusu	335	UGCAACAACAAGG AGUACCUU	588
AM06325-AS	usGfscsAfaCfaAfcAfa GfgAfgUfaCfccsg	336	UGCAACAACAAGG AGUACCCG	590
AM06328-AS	usAfsasCfaAfaAfaGfg AfgUfaCfcCfugsu	337	UAACAACAAGGAG UACCCGUU	585
AM06330-AS	usGfscsAfcUfgAfgAfa UfaCfuGfuCfccusu	338	UGCACUGAGAAUA CUGUCCUU	663
AM06331-AS	asGfscsAfcUfgAfgAfa UfaCfuGfuCfccusu	339	AGCACUGAGAAUA CUGUCCUU	664
AM06469-AS	cPrpusAfsasUfuGfu CfcUfuAfaCfcGfuGfcusu	340	UACUUGUCCUUA CGGUGCUU	603
AM06471-AS	asAfsasUfuGfuCfc UfuAfaCfcGfuGfcusc	341	AACUUGUCCUUA CGGUGCUC	666

AM06472-AS	usAfsCsUfuGfuCfc UfuAfaCfcGfugsc	342	UACUUGUCCUUA CGGUGC	667
AM06475-AS	usAfsCsUfuGfuCfc UfuAfaCfcGfuGfcucsc	343	UACUUGUCCUUA CGGUGCUC	668
AM06476-AS	usAfsCsUfuGfuCfc UfuAfaCfcGfuGfcucusu	344	UACUUGUCCUUA CGGUGCUCUU	669
AM06477-AS	usAfsCsUfuGfuCfc UfuAfaCfcGfuGfcuccsa	345	UACUUGUCCUUA CGGUGCUC	670
AM06478-AS	asAfsCsUfuGfuCfc UfuAfaCfcGfugsc	346	AACUUGUCCUUA CGGUGC	671
AM06481-AS	asAfsCsUfuGfuCfc UfuAfaCfcGfuGfcucsc	347	AACUUGUCCUUA CGGUGCUC	672
AM06507-AS	usGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfuusu	348	UGAGAAUACUGU CCCUUUUUU	612
AM06509-AS	usGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfugsu	349	UGAGAAUACUGU CCCUUUUGU	673
AM06511-AS	usGfsaGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfugsg	350	UGAGAAUACUGU CCCUUUUGG	656
AM06513-AS	asGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfugsg	351	AGAGAAUACUGU CCCUUUUGG	674
AM06514-AS	usGfscsAfaCfaAfc AfaGfgAfgUfaCfsc	352	UGCAACAACAAG GAGUACC	675
AM06517-AS	usGfscsAfaCfaacaa GfgAfgUfaCfcssu	353	UGCAACAACAAG GAGUACCU	589
AM06518-AS	usGfscsAfaCfaacaa GfgAfgUfaCfcusu	354	UGCAACAACAAG GAGUACCUU	588
AM06519-AS	usGfscsaacaAfaCfa GfgAfgUfaCfcusu	355	UGCAACAACAAG GAGUACCUU	588
AM06521-AS	usGfcAfaCfaAfaCfa GfgAfgUfaCfcusu	356	UGCAACAACAAG GAGUACCUU	588
AM06523-AS	asGfscsAfaCfaAfc AfaGfgAfgUfaCfcusu	357	AGCAACAACAAG GAGUACCUU	676
AM06712-AS	usCfsusGfaAfgccau CfcGfuCfaCfcCfsa	358	UCUGAAGCCAUC GGUACCCA	677
AM06714-AS	asCfsusGfaAfgccau CfcGfuCfaCfcCfsa	359	ACUGAAGCCAUCG GUCACCCA	678
AM06716-AS	usGfsgsAfaCfugaag CfcAfuCfcGfuCfsa	360	UGGAACUGAAGC CAUCGGUCA	679
AM06718-AS	usGfsgsAfaCfugaag CfcAfuCfcGfuCfsc	361	UGGAACUGAAGC CAUCGGUCC	680
AM06720-AS	usUfscsUfuUfcaggg AfaCfuGfaAfgCfsc	362	UUCUUUCAGGGA ACUGAAGCC	681
AM06722-AS	usUfsusAfaCfugugc UfcCfaGfuAfgUfsc	363	UUUAACGGUGCU CCAGUAGUC	682
AM06724-AS	usCfscsUfuAfacggu GfcUfcCfaGfuAfgsg	364	UCCUUAACGGUG CUCCAGUAG	683
AM06726-AS	usUfscsCfuUfaacgg UfgCfuCfcAfgUfsa	365	UCCUUAACGGUG CUCCAGUA	684
AM06728-AS	usUfscsCfuUfaacgg UfgCfuCfcAfgUfsc	366	UCCUUAACGGUG CUCCAGUC	685
AM06730-AS	usAfsCsUfuGfuCfc UfuAfaCfcGfuGfcUfsc	367	UACUUGUCCUUA CGGUGCUC	604
AM06732-AS	asAfsCsUfuGfuCfc UfuAfaCfcGfuGfcsUfsc	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	UCUUUUAAGCAAC CUACAGGG	690
AM06780-AS	usGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfucsc	375	UGAGAAUACUGUC CCUUUUC	691
AM06783-AS	usCfsasCfuGfagaau AfcUfgUfcCfcUfsc	2	UCACUGAGAAUACU GUCCUC	3
AM06784-AS	usUfsasUfuGfagguc UfcAfgGfcAfgCfsc	376	UUAUUGAGGUCU CAGGCAGCC	687
AM06786-AS	usGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfgcsc	13	UGAGAAUACUGUC CCUUUGCC	14
AM06862-AS	usGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfuCfsc	377	UGAGAAUACUGUC CCUUUUC	691
AM06865-AS	usGfsasGfaAfuAfc UfgUfcCfcUfuUfucsu	378	UGAGAAUACUGUC CCUUUUCU	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 AfgGfgAfaCfuGfaAfsG	381	UAGUCUUUCAGGG AACUGAAC	695
AM06876-AS	asGfsasAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfuAfaGfsc	11	AGAAUACUGUCCC UUUUAAGC	12
AM06908-AS	usCfsasCfuGfagaau AfcUfgUfcCfcusu	382	UCACUGAGAAUAC UGUCCCUU	689
AM06928-AS	usCfsasCfuGfagaau AfcUfgUfcCfcgusu	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 UfcCfcUfuUfuAfaGfsc	388	AGAAUACUGUCCC UUUUAGGC	701
AM06963-AS	asGfsasAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfuAfaGfsg	389	AGAAUACUGUCCC UUUUAGG	702
AM06988-AS	asGfsasAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfuAfaGfsg	9	AGAAUACUGUCCC UUUUAGGG	10
AM07179-AS	usGfscsAfaCfAUNA 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	AGAAUACUGUCCC UUUAGGU	707
AM07520-AS	asGfsasAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfuAfcGfsc	397	AGAAUACUGUCCC UUUACGC	708
AM07522-AS	asGfsasAfuAfcUfg UfcCfcUfuUfuAfgAfsC	398	AGAAUACUGUCCC UUUAGAC	709
AM07524-AS	usCfsascugagaau AfcUfgUfcCfcUfsc	6	UCACUGAGAAUACU GUCCCUC	3
AM07600-AS	asGfsasauacuguc CfcUfuUfuAfgGfsc	399	AGAAUACUGUCCC UUUAGGC	701
AM07645-AS	usUfscsuuguccag CfuUfuAfuUfgGfsc	400	UUCUUGUCCAGCU UUAUUGGC	8
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 _{UNA} Ugfagaau AfcUfgUfcCfcUfsc	404	UCACUGAGAAUA CUGUCCCUC	3
AM07757-AS	usCfsasCfU _{UNA} Gfagaau AfcUfgUfcCfcUfsc	405	UCACUGAGAAUA CUGUCCCUC	3
AM07758-AS	usCfsasCfuG _{UNA} agaau 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 AfgGfgAfaCfuGfsa	409	AGUAGUCUUUCA GGGAACUGA	713
AM07765-AS	asGfsusAfgUfC _{UNAUUUC} AfgGfgAfaCfuGfsa	410	AGUAGUCUUUCA GGGAACUGA	713
AM07767-AS	usGfsusAfgUfcuuuc AfgGfgAfaCfuGfsa	411	UGUAGUCUUUCA GGGAACUGA	714
AM07769-AS	usCfsusUfaAfcggug CfuCfcAfgUfaGfsu	412	UCUUAACGGUGC UCCAGUAGU	715
AM07771-AS	usCfscsUfuUfuaagc AfaCfcUfaCfaGfsg	413	UCCUUUUAAGCA ACCUACAGG	716
AM07773-AS	usCfscsUfuUfuaagc AfaCfcUfaCfaGfsc	414	UCCUUUUAAGCAA CCUACAGC	717
AM07775-AS	usAfsGsUfcUfuucag GfgAfaCfuGfaCfsc	415	UAGUCUUUCAGG GAACUGACC	699

Таблиця 5

Послідовності смислового ланцюга АРОС3 РНКі-агента

ID смислового ланцюга:	Модифікований смисловий ланцюг (від 5' до 3')	SEQ ID NO.	Відповідна послідовність основ (від 5' до 3') (Показана як немодифікована нуклеотидна послідовність)	SEQ ID NO.
AM06206-SS	(NAG37)s(invAb) sgcaccgUfUfA faggacaaguauus(invAb)	416	GCACCGUUAAGG ACAAGUAUU	718
AM06207-SS	(NAG37)s(invAb) sgagcaccgUfUfA faggacaagus(invA)	417	GAGCACCGUUA GGACAAGUA	719
AM06208-SS	(NAG37)s(invAb) sgcaccgUfUfA aggacaagus(invA)	418	GCACCGUUAAGG ACAAGUA	720
AM06209-SS	(NAG37)s(invAb) sgcaccgUfUf Afaggacaaguus(invAb)	419	GCACCGUUAAGG ACAAGUU	721
AM06212-SS	(NAG37)s(invAb) sccucaaUfAfC fcccaaguuccs(invA)	420	CCUCAAUACCCC AAGUCCA	722
AM06213-SS	(NAG37)s(invAb) sgaccucaaUfAfC fcccaaguuccs(invA)	421	GACCUCAAUACC CCAAGUCCA	723
AM06216-SS	(NAG37)s(invAb) sgcuucaGfUfU fcccugaaags(invA)	422	GCUUCAGUUC UGAAAGA	724
AM06217-SS	(NAG37)s(invAb) sggcuucaGfUfU fcccugaaags(invA)	423	GGCUUCAGUUC CCUGAAAGA	725
AM06220-SS	(NAG37)s(invAb) sgaccgaUfGfG cuucaguucs(invA)	424	GACCGAUGGCU UCAGUUCA	726
AM06221-SS	(NAG37)s(invAb) sgugaccgaUfGfG fcuucaguucs(invA)	425	GUGACCGAUGG CUUCAGUUCA	727
AM06264-SS	(NAG37)s(invAb) sccaaaaggGfAfC faguauucucs(invA)	426	CCAAAAGGGACA GUAUUCUCA	728
AM06265-SS	(NAG37)scsgcaaaagg GfAfCfaguauucucs(invA)	427	CGCAAAAGGGA CAGUAUUCUCA	729
AM06268-SS	(NAG37)s(invAb) sgacuacUfGfG fagcaccguus(invA)	428	GACUACUGGAG CACCGUUA	730
AM06269-SS	(NAG37)s(invAb) sgacuacUfGfG fagcacuguus(invA)	429	GACUACUGGAG CACUGUUA	731
AM06270-SS	(NAG37)s(invAb) scgacuacUfGfG fagcaccguus(invA)	430	CGACUACUGGA GCACCGUUA	732
AM06271-SS	(NAG37)s(invAb) sgacuacUfGfG fagcaucguus(invA)	431	GACUACUGGAG CAUCGUUA	733

AM06274-SS	(NAG37)s(invAb) sagggacAfGfU fauucucagus(invA)	432	AGGGACAGUAU UCUCAGUA	734
AM06275-SS	(NAG37)s(invAb) scagggacAfGfU fauucucagus(invA)	433	CAGGGACAGUA UUCUCAGUA	735
AM06278-SS	(NAG37)s(invAb) sgacuacuGfGfA fgcaccguuas(invA)	434	GACUACUGGAG CACCGUUA	736
AM06279-SS	(NAG37)s(invAb) sgccuacuGfGfA gcaccguuas(invA)	435	GCCUACUGGAG CACCGUUA	737
AM06280-SS	(NAG37)s(invAb) sgccuacuGfGfA fgcacuguuas(invA)	436	GCCUACUGGAG CACUGUUA	738
AM06311-SS	(NAG37)s(invAb) sgcugggUfGfA fccgauggcus(invA)	437	GCUGGGUGACC GAUGGCUA	739
AM06312-SS	(NAG37)s(invAb) sgcugggUfGfA fccgauggcuus(invAb)	438	GCUGGGUGACC GAUGGCUU	740
AM06313-SS	(NAG37)s(invAb) sgcugggUfGfA fccgaugacus(invA)	439	GCUGGGUGACC GAUGACUA	741
AM06316-SS	(NAG37)s(invAb) sccguuaAfGfG facaaguucus(invA)	440	CCGUUAAGGA CAAGUUCUA	742
AM06317-SS	(NAG37)s(invAb) scaccguuaAfGfG facaaguucus(invA)	441	CACCGUUAAG GACAAGUUCUA	743
AM06321-SS	(NAG37)s(invAb) saccguuAfAfG fgacaaguucs(invA)	442	ACCGUUAAGGA CAAGUUCA	744
AM06322-SS	(NAG37)s(invAb) saccguuAfAfG fgacaaguucus(invAb)	443	ACCGUUAAGGA CAAGUUCU	745
AM06323-SS	(NAG37)s(invAb) sgcaccguuAfAfG fgacaaguucs(invA)	444	GCACCGUUA GGACAAGUUCA	746
AM06326-SS	(NAG37)s(invAb) sgguacuCfCfU fuguuguugcs(invA)	445	GGUACUCCUU GUUGUUGCA	747
AM06327-SS	(NAG37)s(invAb) scggguacuCfCfU fuguuguugcs(invA)	446	CGGGUACUCCU UGUUGUUGCA	748
AM06329-SS	(NAG37)s(invAb) scggguaCfUfC fcuuguuguus(invA)	447	CGGGUACUCCU UGUUGUUA	749
AM06332-SS	(NAG37)s(invAb) sgggacagUfAfU fucucagugcs(invA)	448	GGGACAGUAU CUCAGUGCA	750
AM06333-SS	(NAG37)s(invAb) sgggacagUfAfU fucucagugcus(invAb)	449	GGGACAGUAU CUCAGUGCU	751
AM06470-SS	(NAG37)sgscaccg UfUfAflagacaaguuuus (invAb)	450	GCACCGUUAAG GACAAGUUUU	752

AM06473-SS	(NAG37)sgsagcaccg UfUfAflaggacaagus(inv dA)	451	GAGCACCGUUA AGGACAAGUA	719
AM06474-SS	(NAG37)sgsgagcaccg UfUfAflaggacaagus(inv dA)	452	GGAGCACCGU UAAGGACAAGUA	753
AM06479-SS	(NAG37)sgsagcaccg UfUfAflaggacaaguus(invAb)	453	GAGCACCGUUA AGGACAAGUU	754
AM06480-SS	(NAG37)sgsgagcaccg UfUfAflaggacaaguus(invAb)	454	GGAGCACCGUU AAGGACAAGUU	755
AM06506-SS	(NAG37)s(invAb)saaaagg GfAfCfaguauucucauus(invAb)	455	AAAAGGGACAGU AUUCUCAUU	756
AM06508-SS	(NAG37)s(invAb) scaaaaggGfAfC faguauucucs(inv dA)	456	CAAAAGGGACAG UAUUCUCA	757
AM06510-SS	(NAG37)(invAb) ccaaaaggGfAfC faguauucuc(inv dA)	457	CCAAAAGGGACA GUAUUCUCA	728
AM06512-SS	(NAG37)s(invAb) sccaaaaggGfAfC faguauucucus(invAb)	458	CCAAAAGGGACA GUAUUCUCU	758
AM06515-SS	(NAG37)s(invAb) sgguacuCfCfU fuguuguugcauus(invAb)	459	GGUACUCCUUGU UGUUGCAUU	759
AM06516-SS	(NAG37)s(invAb) sgguacuCfCfUf uguuguugcs(inv dA)	460	GGGUACUCCUUG UUGUUGCA	760
AM06520-SS	(NAG37)(invAb) gguacuCfCfUf uguuguugc(inv dA)	461	GGUACUCCUUGU UGUUGCA	747
AM06522-SS	(NAG37)s(invAb) sgguacuCfCfU fuguuguugcus(invAb)	462	GGUACUCCUUGU UGUUGCU	761
AM06711-SS	(NAG37)s(invAb) sugggugacCfGfA fuggcuucagas(invAb)	463	UGGGUGACCGAU GGCUUCAGA	762
AM06713-SS	(NAG37)s(invAb) sugggugacCfGfAf uggcuucagus(invAb)	464	UGGGUGACCGAU GGCUUCAGU	763
AM06715-SS	(NAG37)s(invAb) sugaccgauGfGfC fuucaguuccas(invAb)	465	UGACCGAUGGC UUCAGUCCA	764
AM06717-SS	(NAG37)s(invAb) sggaccgauGfGfC fuucaguuccas(invAb)	466	GGACCGAUGGC UUCAGUCCA	765
AM06719-SS	(NAG37)s(invAb) sggcuucagUfUfCf ccugaaagaas(invAb)	467	GGCUUCAGUUC CCUGAAAGAA	766
AM06721-SS	(NAG37)s(invAb) sgacuacugGfAfGf caccguuaaas(invAb)	468	GACUACUGGAG CACCGUUA	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 cguaaaggaas(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_2NgaaaaggGfAfC faguauucucas(invAb)	491	(A ^{2N})GAAAAGGGA CAGUAUUCUCA	782

AM06866-SS	(NAG37)s(invAb) sa_2Na_2Naaaagg GfAfCfaguauucucas(invAb)	492	(A ^{2N})(A ^{2N})AAAAGG GACAGUAUUCUCA	783
AM06867-SS	(NAG37)s(invAb) scccaauaaAfGfC fuggacaagaas(invAb)	493	CCCAUAAAAGCU GGACAAGAA	784
AM06869-SS	(NAG37)s(invAb) sgccaauaaAfGfC fuggacaagaas(invAb)	494	GCCAUAAGAGCU GGACAAGAA	23
AM06871-SS	(NAG37)s(invAb) scuucaguuCfCfC fugaaagacuas(invAb)	495	CUUCAGUUCUU GAAAGACUA	786
AM06873-SS	(NAG37)s(invAb) sguucaguuCfCfC fugaaagacuas(invAb)	496	GUUCAGUUCUU 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)sgagggaca GfUfAfuucucaiuigas(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 GfAfCfAGuauucucas(invAb)	505	GGCAAAGGGAC AGUAUUCUCA	31
AM06932-SS	(NAG37)s(invAb) sggcaaagiGfAfC faguauucucas(invAb)	506	GGCAAAGIGACA GUAUUCUCA	794
AM06933-SS	(NAG37)s(invAb) sggcaaaigGfAfC faguauucucas(invAb)	507	GGCAAAIGGACA GUAUUCUCA	778
AM06934-SS	(NAG37)s(invAb) sagguacuCfCfU fuguuguugcas(invAb)	508	AGGGUACUCCU UGUUGUUGCA	795
AM06948-SS	(NAG37)s(invAb) scuucaguuCfUfC fugaaagacuas(invAb)	509	CUUCAGUUCU CUGAAAGACUA	796
AM06949-SS	(NAG37)s(invAb) scuucaguuUfCfC fugaaagacuas(invAb)	510	CUUCAGUUCU CUGAAAGACUA	797
AM06950-SS	(NAG37)s(invAb) scgucaguuCfCfC fugaaagacuas(invAb)	511	CGUCAGUUCU 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 facaguauucus(invAb)	516	GCCUAAAAGG GACAGUAUUCU	803
AM06962-SS	(NAG37)s(invAb) sccuuaaaaGfGfG facaguauucus(invAb)	517	CCUUAAAAGG GACAGUAUUCU	804
AM06964-SS	(NAG37)s(invAb) sgcuuaaaaGfG fiacaguauucus(invAb)	518	GCUUAAAAGGI ACAGUAUUCU	805
AM06965-SS	(NAG37)s(invAb) sgcuuaaaaGfG facaguauucus(invAb)	519	GCUUAAAAGIG ACAGUAUUCU	779
AM06966-SS	(NAG37)s(invAb) sgcuuaaaaiGfG facaguauucus(invAb)	520	GCUUAAAAGIG ACAGUAUUCU	785
AM06987-SS	(NAG37)s(invAb) scccuaaaaGfGfG facaguauucus(invAb)	521	CCCUAAAAGGG ACAGUAUUCU	27
AM07178-SS	(NAG37)s(invAb) sagggucacCfCfU fuguuguuicas(invAb)	522	AGGGUACUCCU UGUUGUUICA	807
AM07180-SS	(NAG37)s(invAb) sagggucacCfCfUfu 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 facaguauuius(invAb)	526	GCUUAAAAGGG ACAGUAUUIU	809
AM07186-SS	(NAG37)s(invAb) sgcuuaaaaGfGfGfa Caguauucus(invAb)	527	GCUUAAAAGGG 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 ggacaiaas(invAb)	531	GCCAAUAAAGC UGGACAAIAA	811
AM07194-SS	(NAG37)s(invAb) sgccaaauaaAfGfCfu Ggacaagaas(invAb)	532	GCCAAUAAAGC UGGACAAGAA	23
AM07309-SS	(NAG37)s(invAb) sagggguacuCflfU fuguuguugcas(invAb)	533	AGGGUACUCIU UGUUGUUGCA	812
AM07310-SS	(NAG37)s(invAb) sagggguaculCfUf uguuguugcas(invAb)	534	AGGGUACUICU UGUUGUUGCA	788
AM07311-SS	(NAG37)s(invAb)s cuucaguuCfCflfug aaagacuas(invAb)	535	CUUCAGUUCCI 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 cuuaaaaGfGflfacag uauucus(invAb)	539	GCUUAAAAGIGA CAGUAUUCU	817
AM07316-SS	(NAG37)s(invAb)sg cuuaaaafGfGfacagu auucus(invAb)	540	GCUUAAAAGGA CAGUAUUCU	824
AM07317-SS	(NAG37)s(invAb)sg gcaaaggGfAflfagua uucucas(invAb)	541	GGCAAAGGGAIA GUAUUCUCA	814
AM07318-SS	(NAG37)s(invAb)sg gcaaagglfAfCfagua 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 ccaauaaAfGflfuggac 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-SS	(NAG37)s(invAb)sgcg uaaaaGfGfGfacagu auucus(invAb)	549	GCGUAAAAGGGA CAGUAUUCU	820

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 acaGfUfAfuucucaguiauus (invAb)	552	GGGACAGUAUUC UCAGUIAUU	822
AM07526-SS	(NAG37)s(invAb)s gccauaaaAfGfCfud Ggacaagaas(invAb)	553	GCCAAUAAAGC UGGACAAGAA	23
AM07598-SS	(NAG37)s(invAb)s gccuaaaaGfgGfa Cfaguauucus(invAb)	554	GCCUAAAAGGG ACAGUAUUCU	803
AM07599-SS	(NAG37)s(invAb)s gccuaaaaGfglfaCfa 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 CfaAfuAfaAfgCfuggac aagaas(invAb)	559	GCCAAUAAAGC UGGACAAGAA	23
AM07647-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfaAfUfAfaAfGfCfugga 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 CfaAfuAfaAflfCfugga caagaas(invAb)	563	GCCAAUAAAICU GGACAAGAA	25
AM07651-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfaAfUfAfaAflfCfugg acaagaas(invAb)	564	GCCAAUAAAICU GGACAAGAA	25
AM07652-SS	(NAG37)s(invAb)sgcc aaauaaAfiCfuggacaag 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 fuAfaAfaGfgGfacagua uucus(invAb)	569	GCCUAAAAGGG ACAGUAUUCU	803
AM07657-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfuAfaAfaGfGlfacag uauucus(invAb)	570	GCCUAAAAGGI ACAGUAUUCU	818
AM07658-SS	(NAG37)s(invAb)sgc CfuAfaAfaGfGlfacagu 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 ccgCfCfAfaggaugcacu uus(invAb)	577	AGACCGCCAA GGAUGCACUUU	828
AM07761-SS	(NAG37)s(invAb)sag accgCfCfAfaggauica cuuus(invAb)	578	AGACCGCCAA GGAUICACUUU	829
AM07763-SS	(NAG37)s(invAb)suca guuccCfUfGfaaagac uacus(invAb)	579	UCAGUUCCCU GAAAGACUACU	830
AM07766-SS	(NAG37)s(invAb)suca guuccCfUfGfaaagacu acas(invAb)	580	UCAGUUCCCU GAAAGACUACA	831
AM07768-SS	(NAG37)s(invAb)sacu acuggAfGfCfacciuaa gas(invAb)	581	ACUACUGGAG CACCIUUAAGA	832
AM07770-SS	(NAG37)s(invAb)sccu guaggUfUfGfcuaaaaa ggas(invAb)	582	CCUGUAGGUU GCUUAAAAGGA	833
AM07772-SS	(NAG37)s(invAb)sgcu guaggUfUfGfcuaaaaa ggas(invAb)	583	GCUGUAGGUU GCUUAAAAGGA	834
AM07774-SS	(NAG37)s(invAb)sggu caguuCfUfCfugaaaga cuas(invAb)	584	GGUCAGUUCU CUGAAAGACUA	835

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

- 5 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 смисловий ланцюг АРОС3 РНКі-агента, описаний в цьому документі, відрізняється на 0, 1, 2 або 3 нуклеотиди від будь-якої з послідовностей смислового 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 напрямну групу і/або зв'язувальну групу, де напрямна 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 напрямну групу і/або зв'язувальну групу, де напрямна 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 напрямну 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 напрямну 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 напрямна група являє собою (NAG25) або (NAG25)s, як визначено в таблиці 7. В інших варіантах здійснення напрямна 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 напрямну 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 біорозподільні 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 біорозподільні 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 клітиноспецифічне націлення на гепатоцити і ендцитоз 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, виданій 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, PEG-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. Другіс 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 напрямною 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.

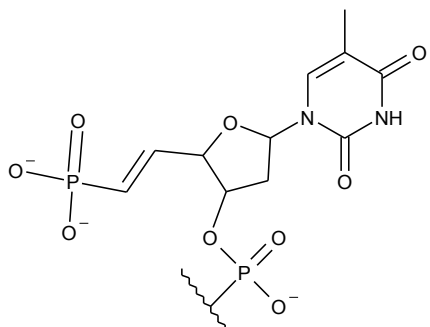
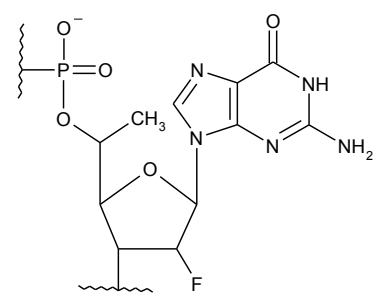
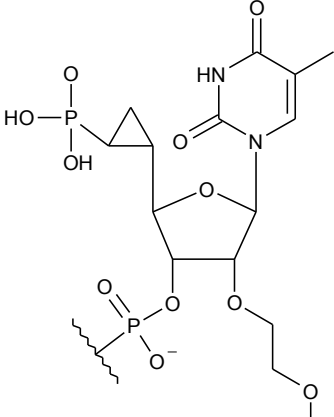
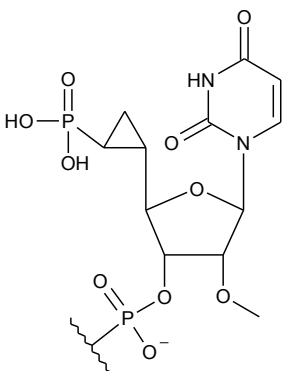
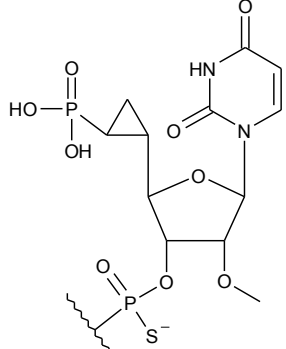
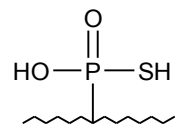
Лінкер або зв'язувальна група являє собою сполуку між двома атомами, яка зв'язує одну хімічну групу (таку як РНКі-агент) або сегмент, що становить інтерес, з іншою хімічною групою (такою як напрямна група або полімер для доставки) або сегментом, що становить інтерес, за допомогою одного або більше ковалентних 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.

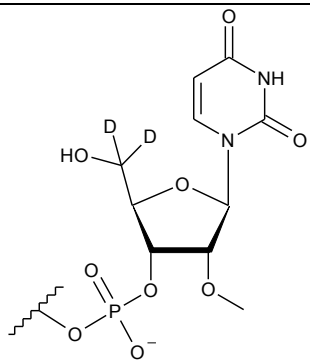
Будь-яка з нуклеотидних послідовностей АРОС3 РНКі-агента, перерахованих в таблицях 2, 3, 4 або 5, як модифікованих, так і немодифікованих, може містити 3' або 5' напрямну групу або зв'язувальну групу. Будь-яка з послідовностей АРОС3 РНКі-агента, перерахованих в таблиці 4 або 5, які містять 3' або 5' 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 АРОС3 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 АРОС3 РНКі-агента.

Приклади напрямних груп і зв'язувальних груп наведені в таблиці 7. В таблиці 5 представлено кілька варіантів здійснення смислових ланцюгів АРОС3 РНКі-агента, що мають напрямну групу або зв'язувальну групу, зв'язані з 5' або 3'-кінцем.

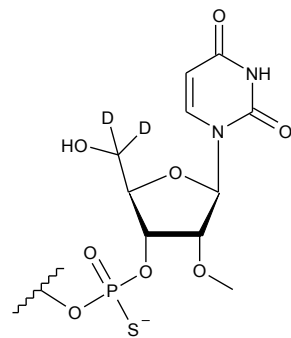
Таблиця 7

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

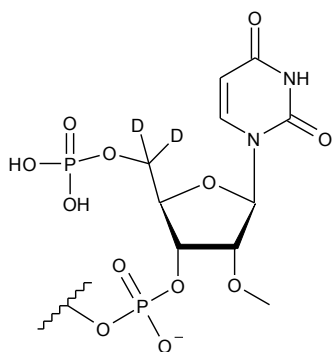
 vpdT	 5Me - Gf
 cPrpTM	 cPrpu
 cPrpus	 sp



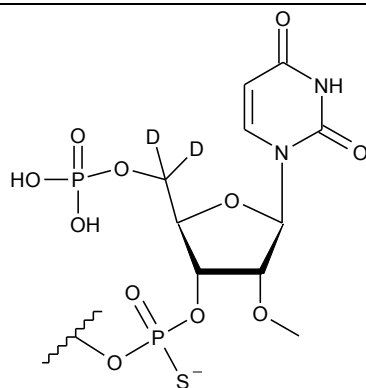
D2u



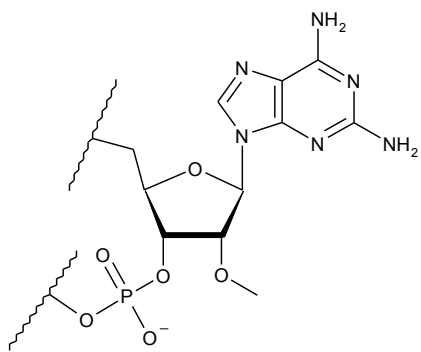
D2us



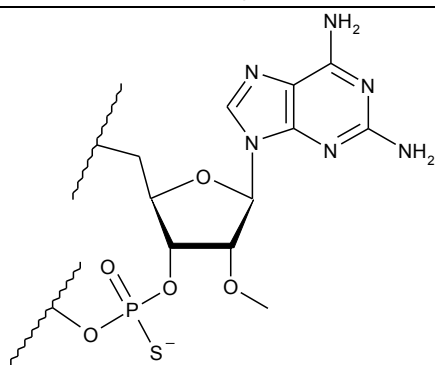
pD2u



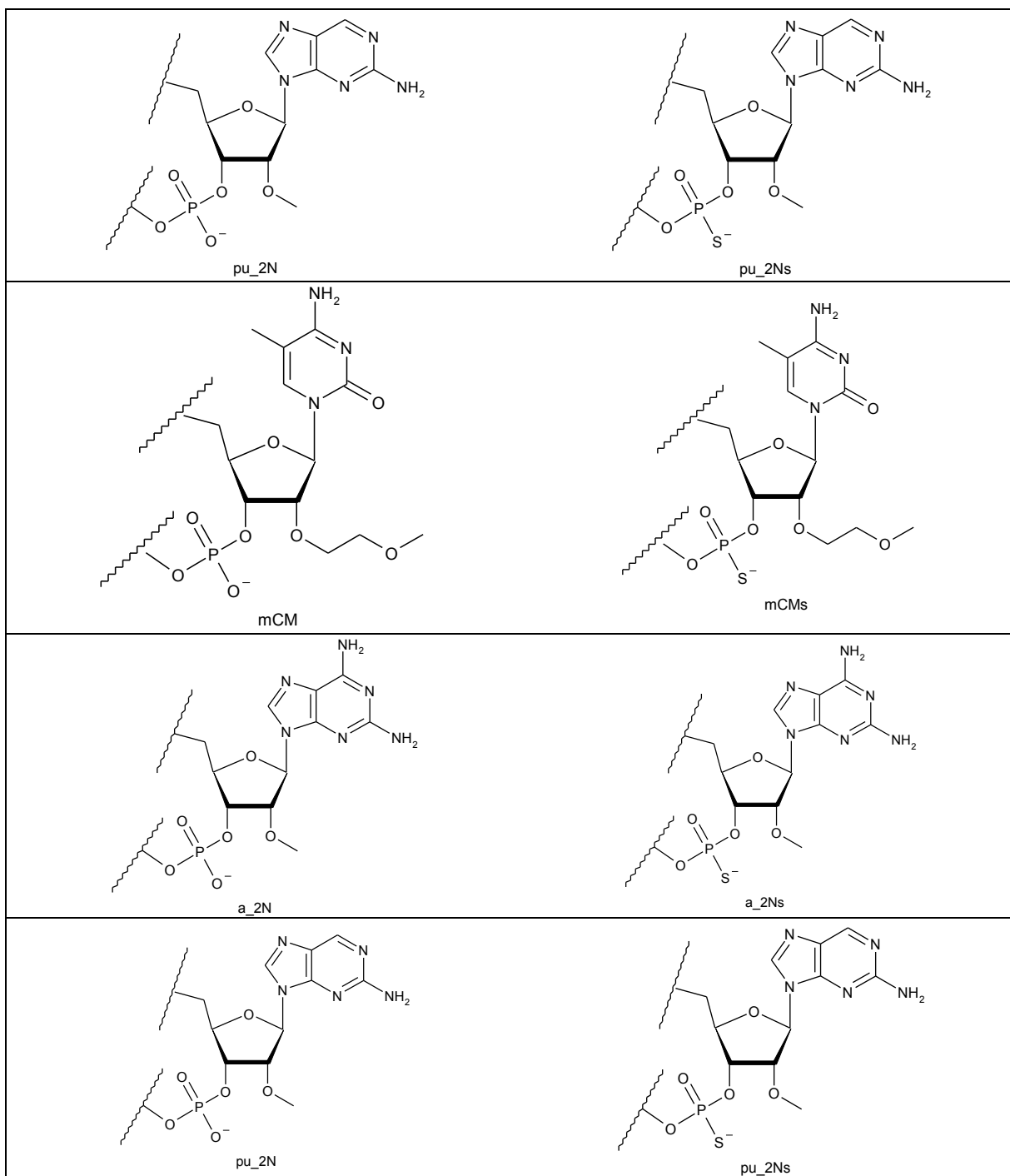
pD2us

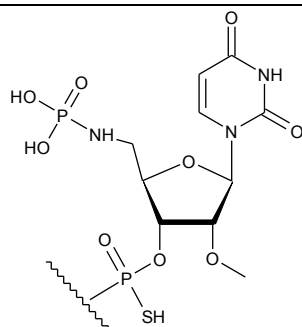
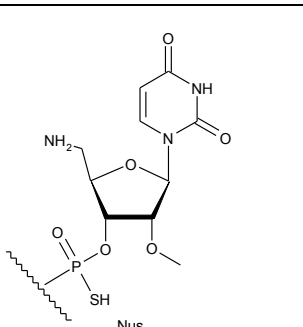
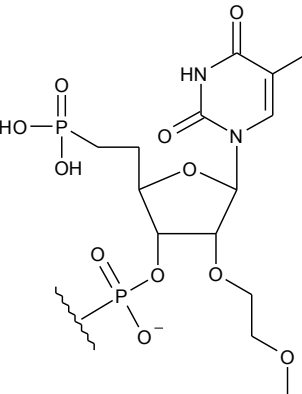
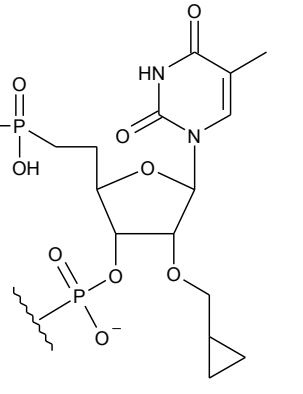
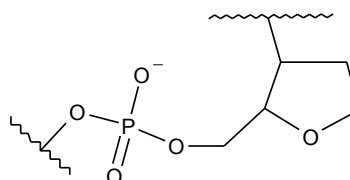
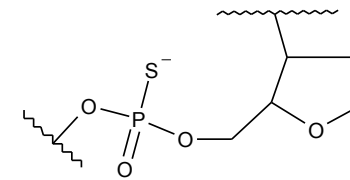


a_2N



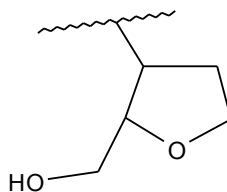
a_2Ns



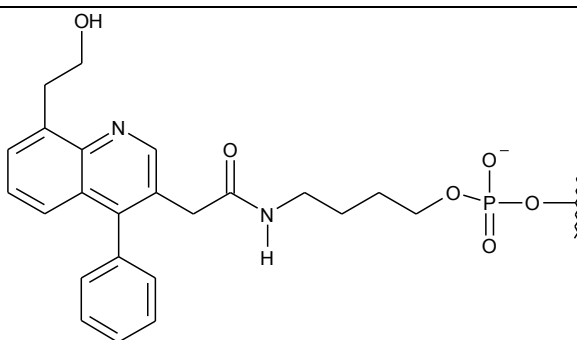
 Npus	 Nus
 epTM	 epTcPr
При внутрішньому розташуванні в олігонуклеотиді: Зв'язок в напрямку з 5' -кінця олігонуклеотиду  Зв'язок в напрямку з 3' -кінця олігонуклеотиду (invAb)	
При внутрішньому розташуванні в олігонуклеотиді: Зв'язок в напрямку з 5' -кінця олігонуклеотиду  Зв'язок в напрямку з 3' -кінця олігонуклеотиду (invAb)s	

При розташуванні в 3' термінальній ділянці олігонуклеотиду:

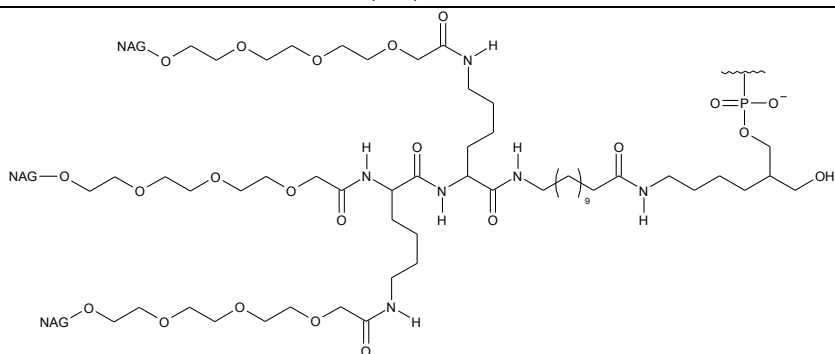
Зв'язок в напрямку з 5' -кінця
олігонуклеотиду



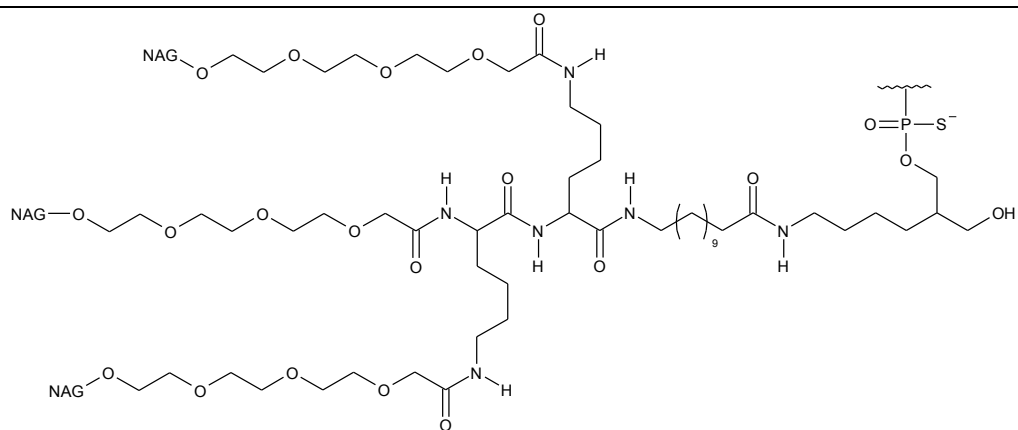
(invAb)



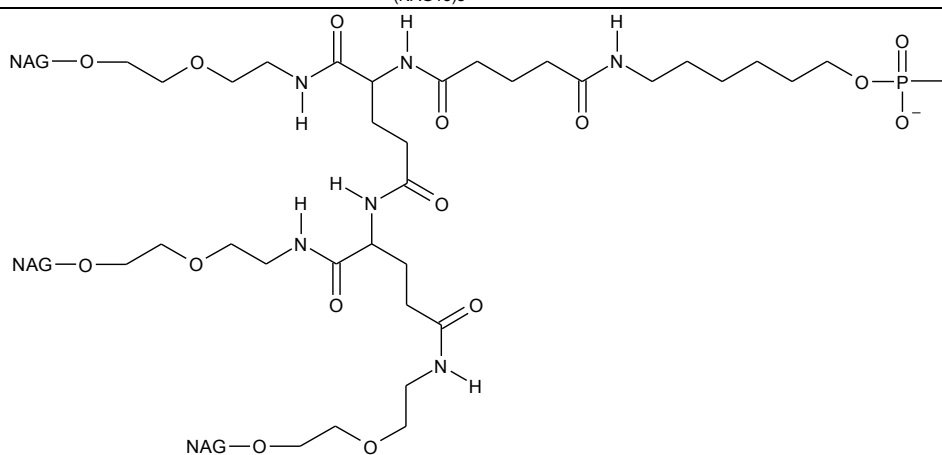
(PAZ)



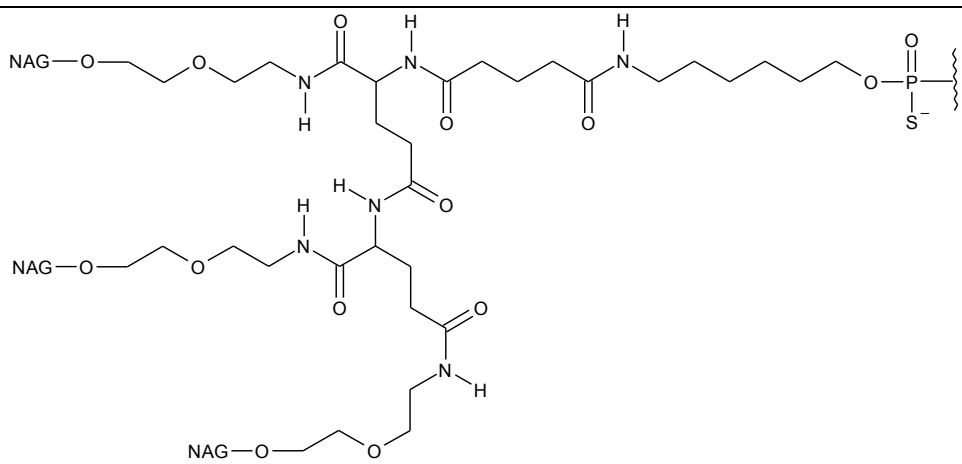
(NAG13)



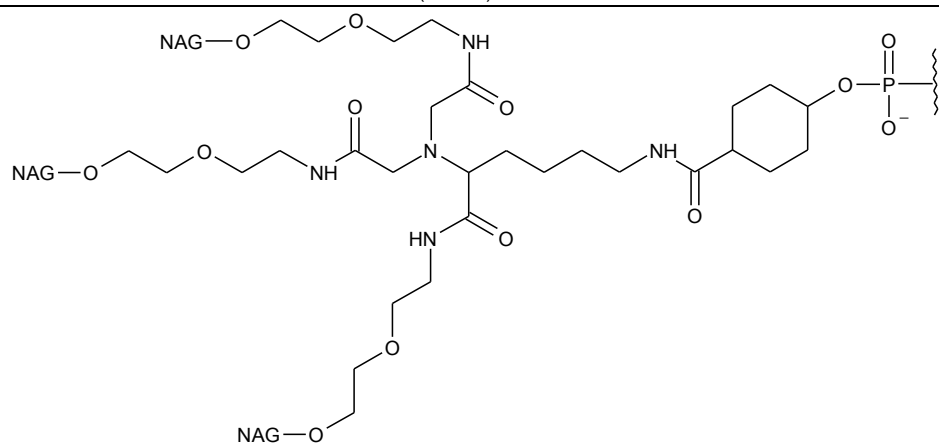
(NAG13)s



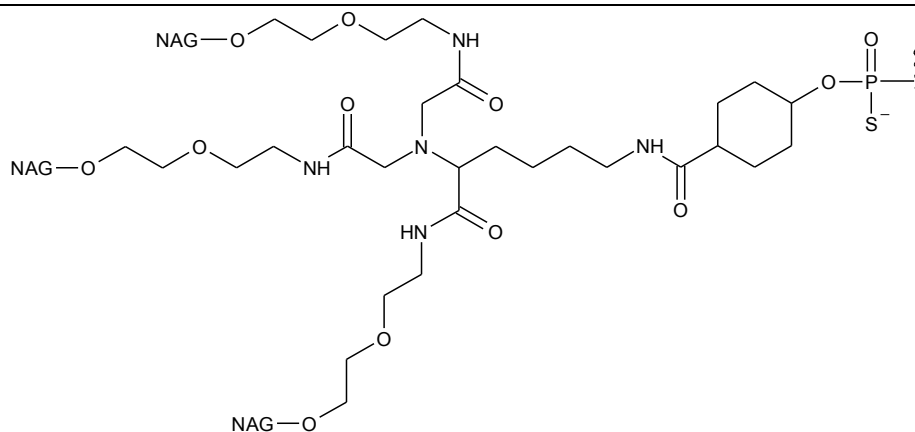
(NAG18)



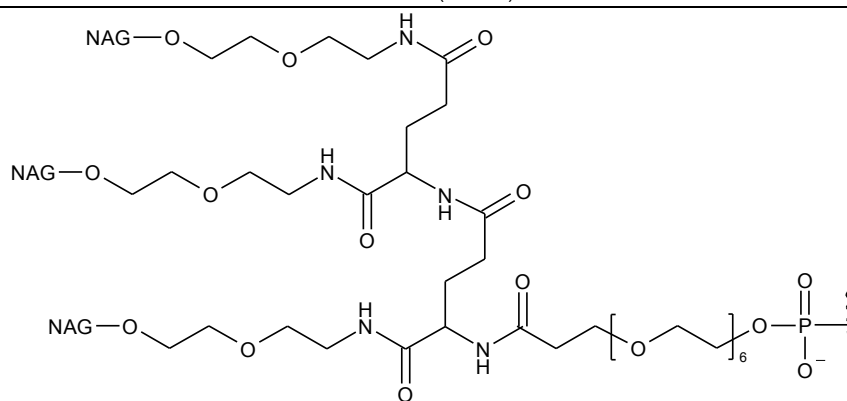
(NAG18)s



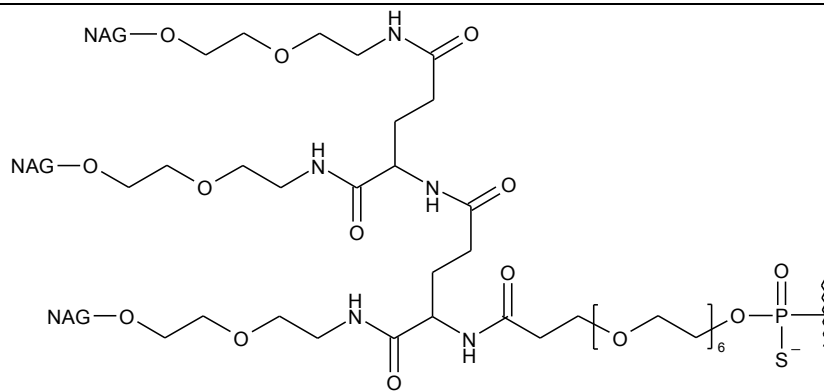
(NAG24)



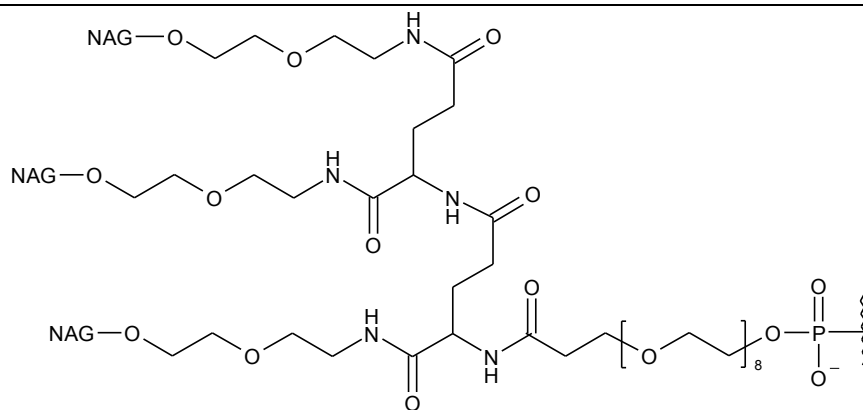
(NAG24)s



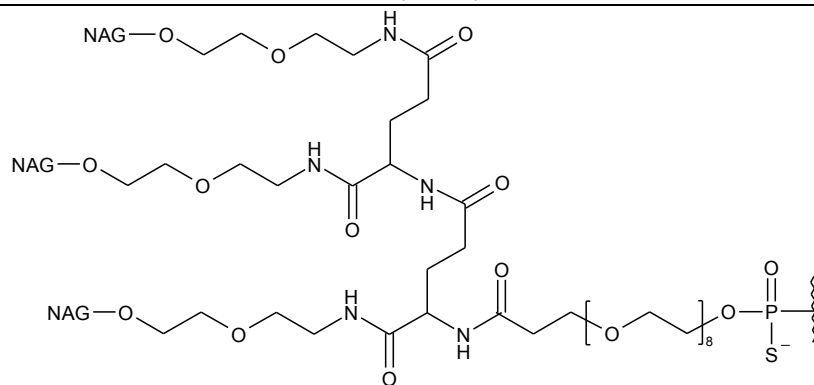
(NAG25)



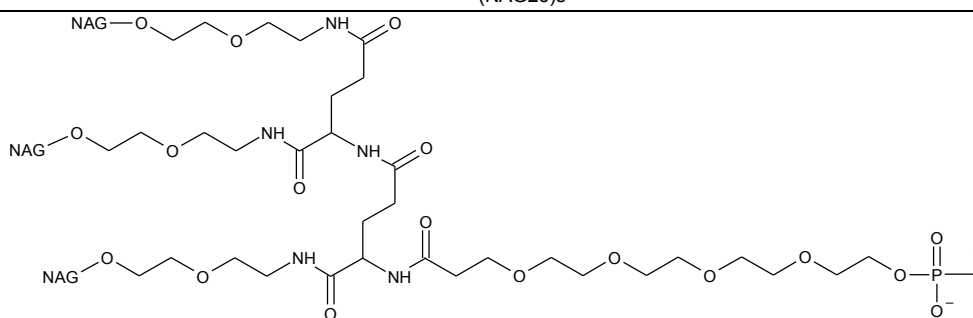
(NAG25)s



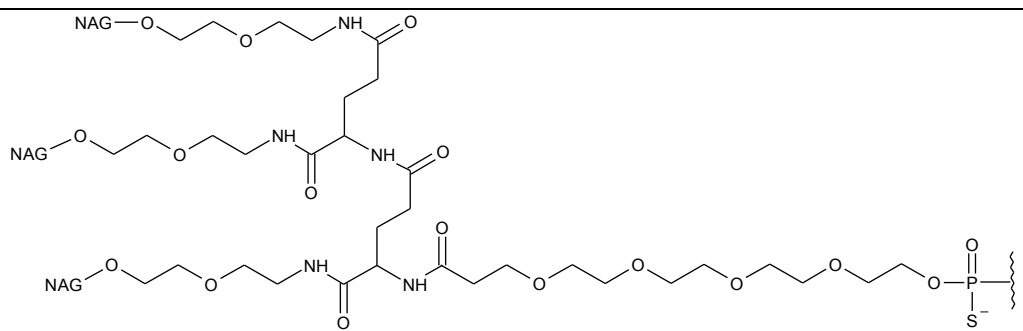
(NAG26)



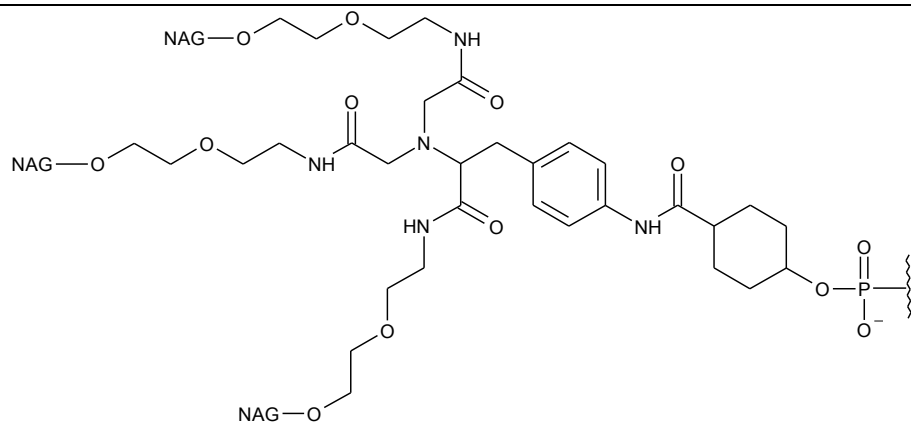
(NAG26)s



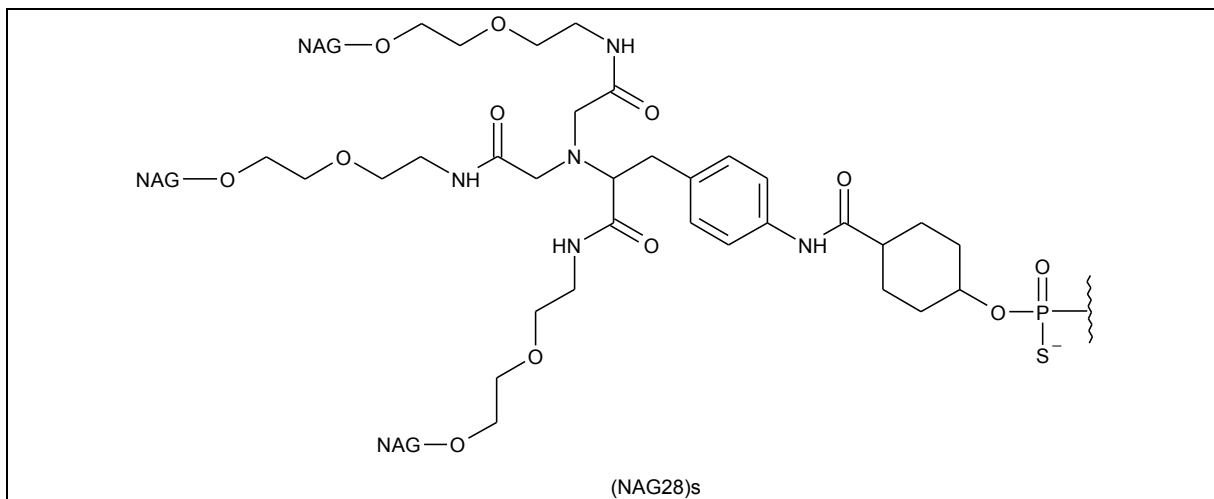
(NAG27)

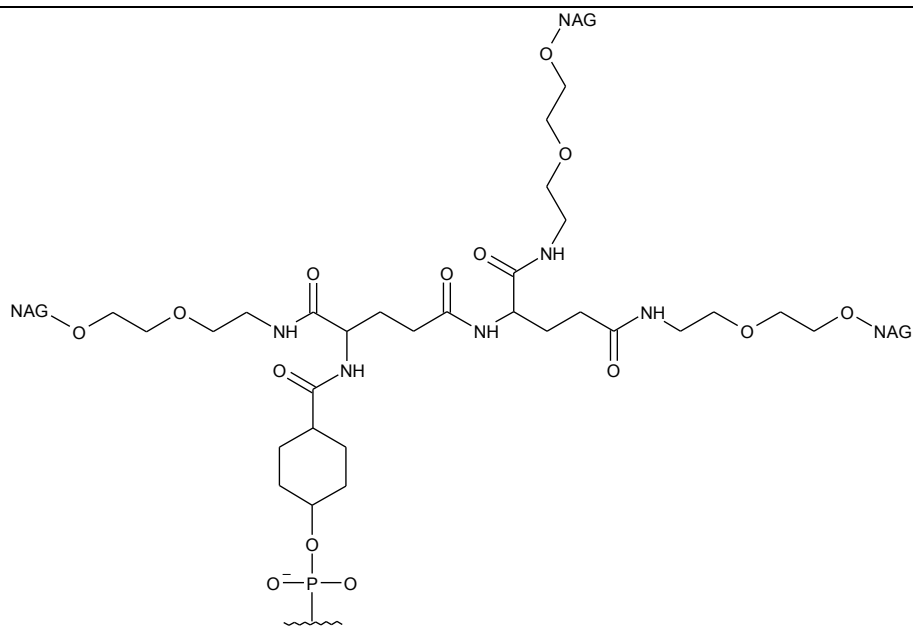


(NAG27)s

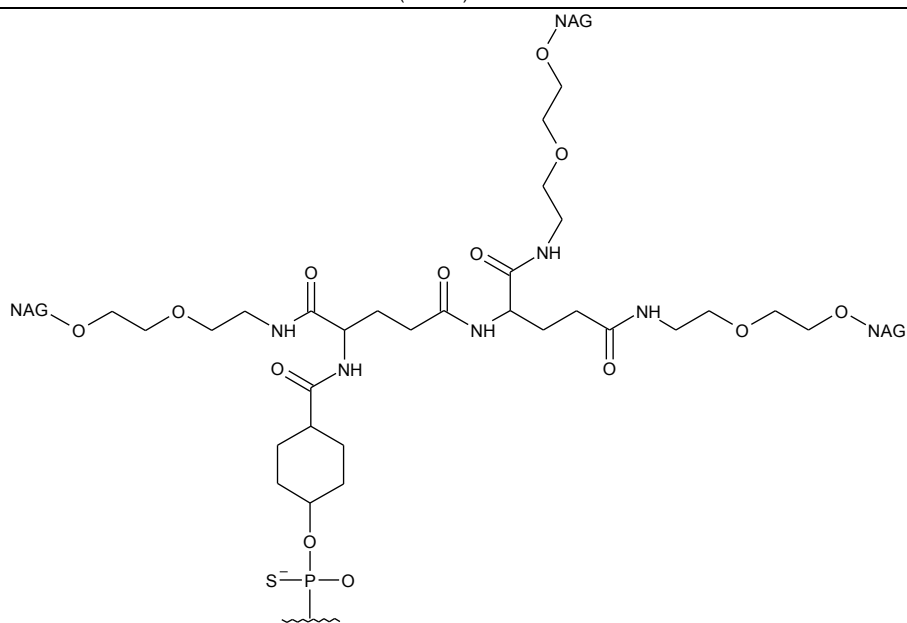


(NAG28)

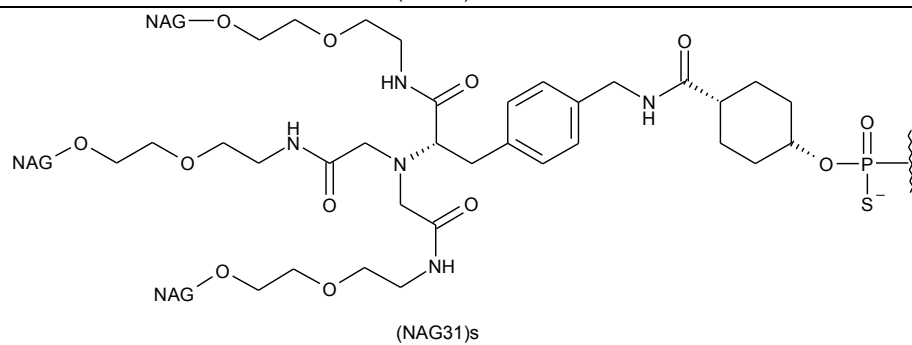
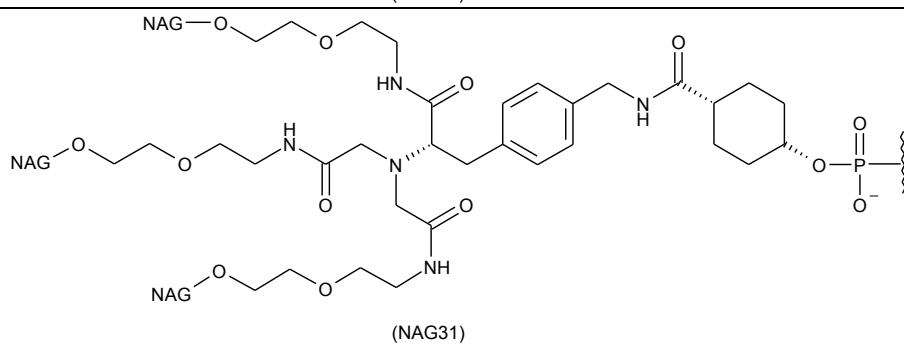
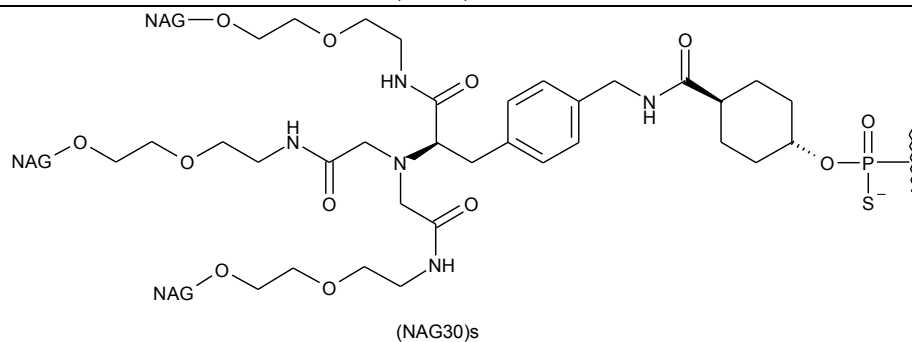
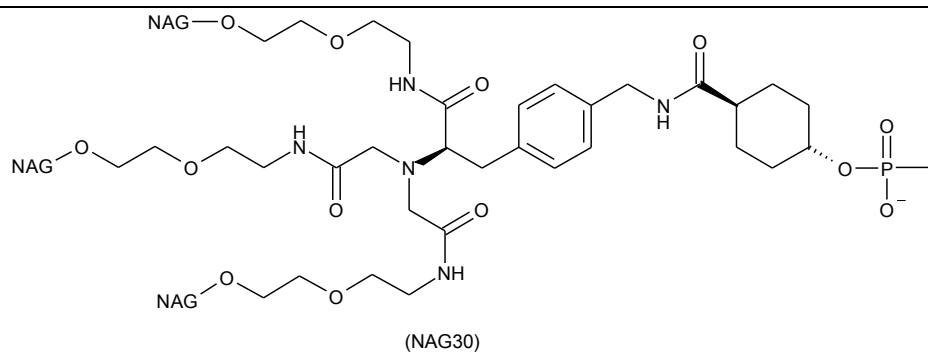


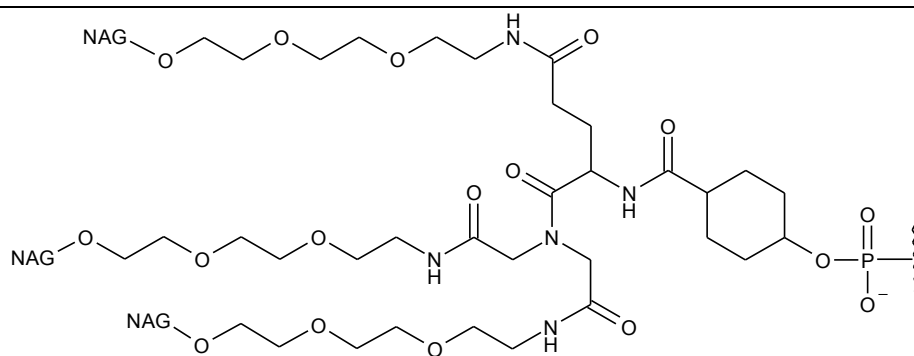


(NAG29)

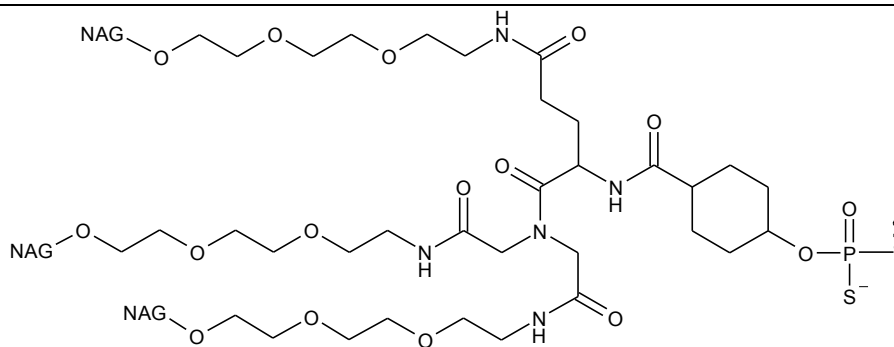


(NAG29)s

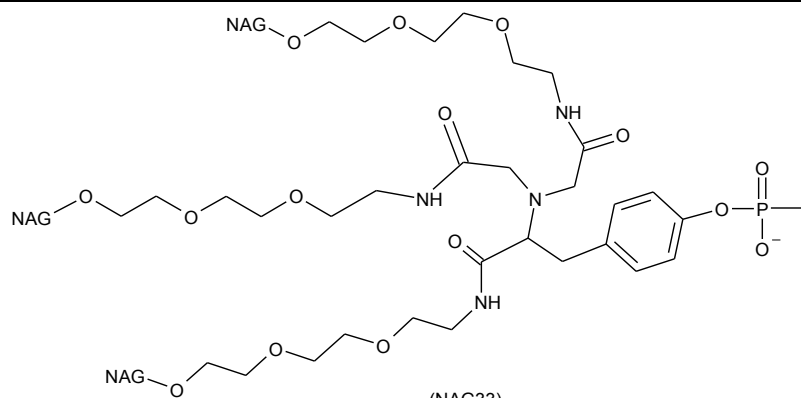




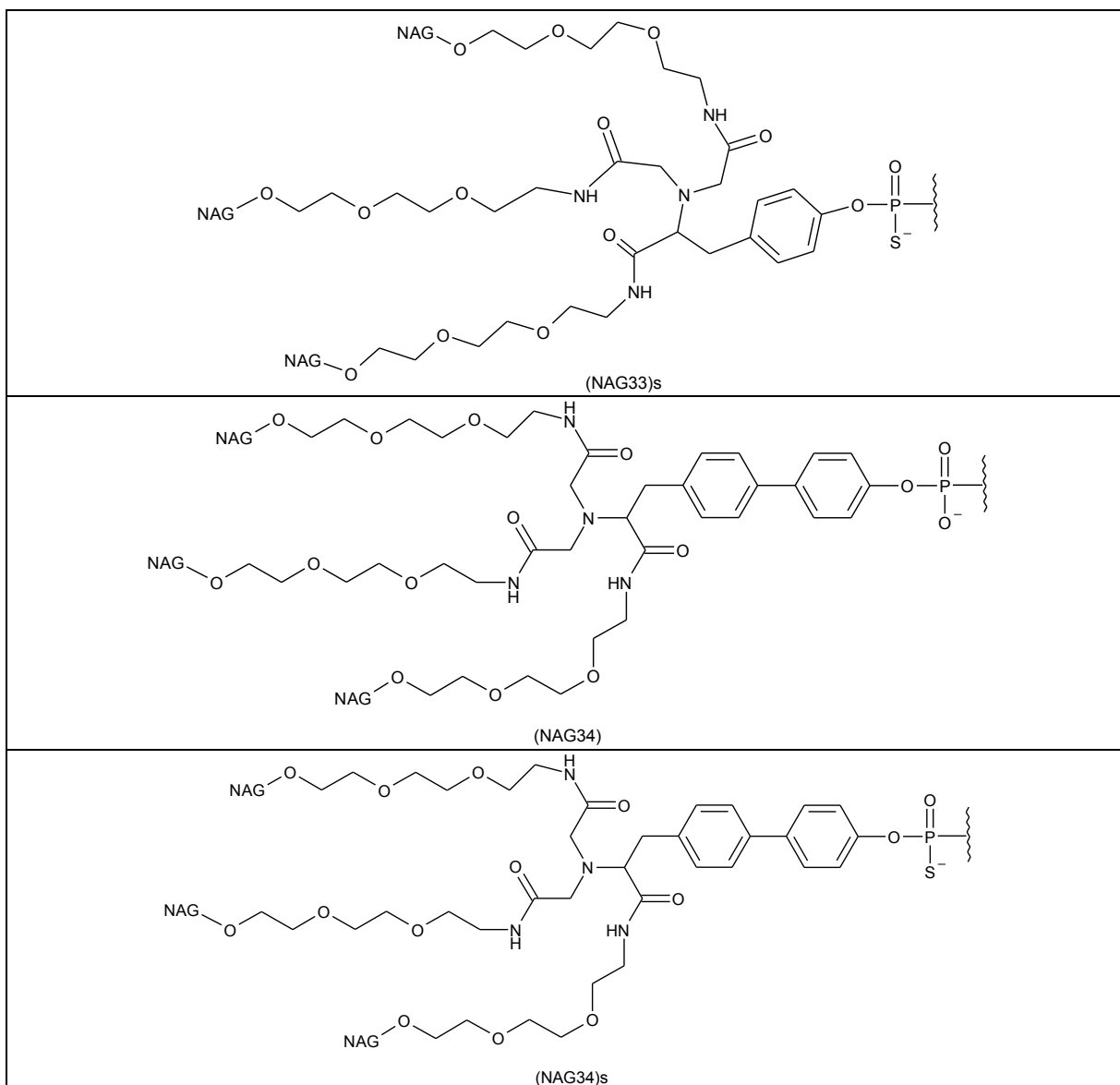
(NAG32)

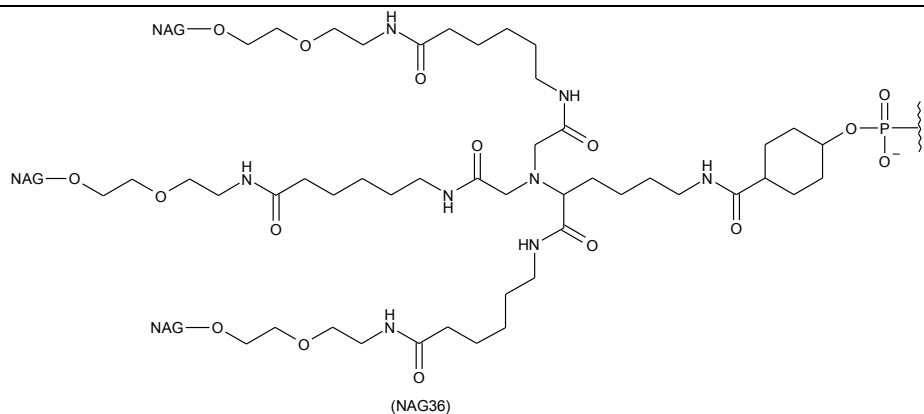
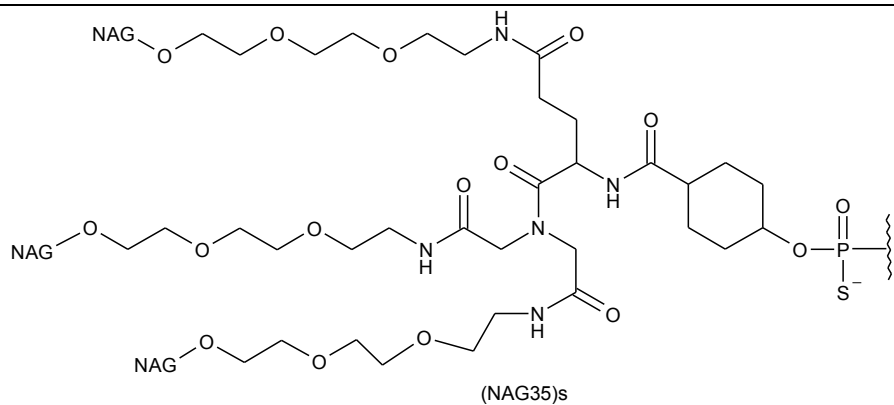
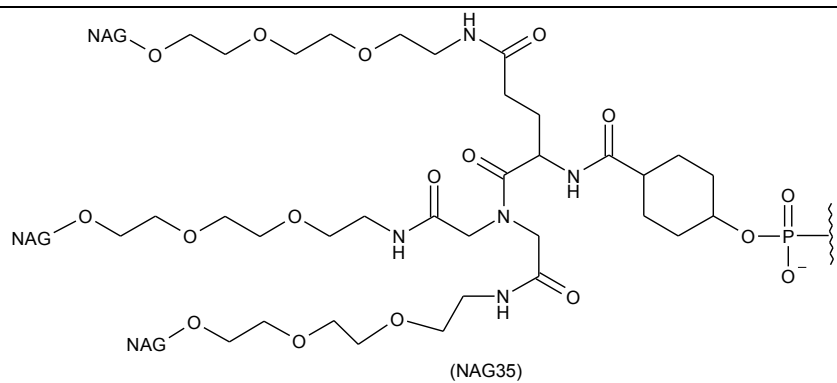


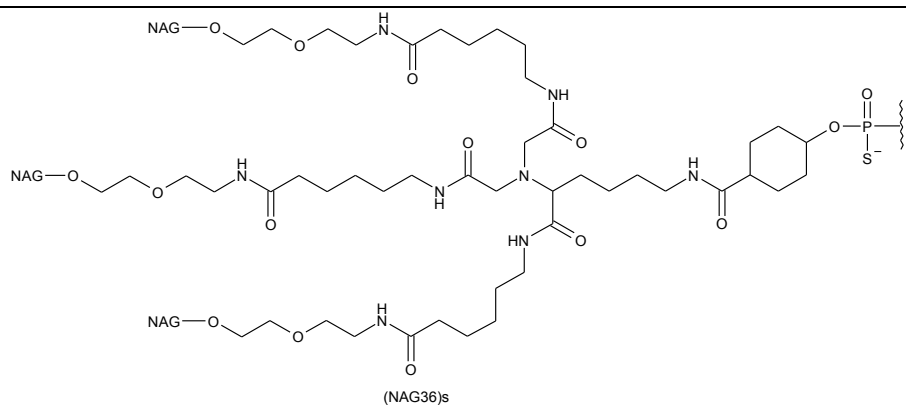
(NAG32)s



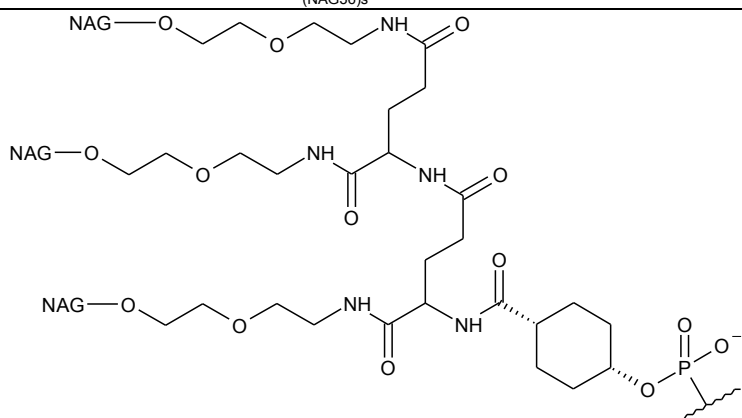
(NAG33)



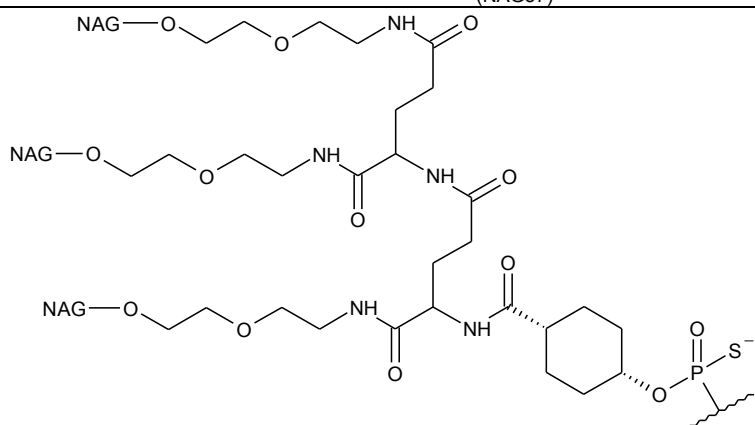




(NAG36)s



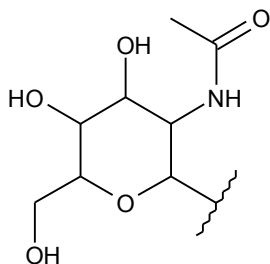
(NAG37)



(NAG37)s

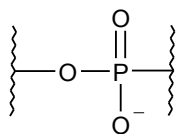
(NAG38)
(NAG38)s
(NAG39)
(NAG39)s

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:

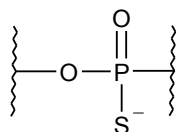


(N-ацетилгалактозамін)

Кожний (NAGx) може бути приєднаний до АРОС3 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, мицелами, 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, мицелами, 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 ефективною кількістю 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 фармацевтичні 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, АРОС3 РНКі-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 плинність 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 імплантати 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.

АРОСЗ 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, дифенгідрамін 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 фармацевтичної 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 отримував 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 отримував 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 отримував 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 фосфорамідитного 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

5 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-діамінопурин-3'-О-(2-ціаноетил-N,N-діізопропіламіно)фосфорамідит купували у компанії ChemGenes або Hongene Biotech.

10 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 (BTT, 250 мМ в ацетонітрилі) або 5-етилтіо-1Н-тетразол (ETT, 250 мМ в ацетонітрилі). Час зв'язування становив 12 хв. (РНК), 15

15 хв. (специфічний ліганд), 90 с (2'OMe) 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,

20 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

25 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

30 фракції об'єднували, потім піддавали ексклюзійній ВЕРХ, використовуючи колонку GE Healthcare XK 26/40, заповнену Sephadex G_h25 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

40 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

45 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-ячковому 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 HuH7 (аналіз ΔCT), як

50 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 %.

55

Таблиця 8

Дослідження АРОСЗ РНКі-агентів in vitro

Номер ID No. дуплексу	Серед. віднос. Експ- ресії при 10 нМ	Висока (помил- ка)	Низька (помил- ка)	Серед. віднос. Експ- ресії при 1 нМ	Висока (помил- ка)	Низька (помил- ка)	Серед. віднос. Експ- ресії при 0,1 нМ	Висока (помил- ка)	Низька (помил- ка)
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 транзійтно трансфікували *in vivo* плазмідом шляхом гідродинамічної ін'єкції в хвостову вену, що вводиться щонайменше за 15 днів до введення АРОС3 РНКі-агента або контролю. Плазмідом 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 плазмиди, 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

5 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).

10 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:

15

Таблиця 10

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

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Середнє SEAP	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє SEAP	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє SEAP	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє SEAP	Середньоквадратичне 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 С (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 E (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 виміряних 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 РНКі-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	РНКі-агент і доза	Режим дозування
A	D5W (відсутність РНКі-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 РНКі-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 РНКі-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 АРОСЗ білки, нормоване за значенням до обробки і значенням групи носія (D5W) у трансгенних АРОСЗ мишей з прикладу 6

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Середнє АРОСЗ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)
Група А (D5W)	1,000	0,038	1,000	0,177	1,000	0,154	1,000	0,152
Група В (4,0 мг/кг AD 05172)	0,074	0,018	0,067	0,018	0,083	0,008	0,105	0,019
Група С (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 Е (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 АРОС3 РНКі-агент в кожній з груп дозування (тобто в групах В-М) демонстрував зниження АРОС3 порівняно з контролем (група А) у всіх виміряних часових точках. Наприклад, після однократної дози 2,0 мг/кг в день 1 АРОС3 РНКі-агент AD05223 показав зниження приблизно на 94 % (0,062) в день 15.

Приклад 7. 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 13

Групи дозування трансгенних АРОС3 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 указано 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 РНКі-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	PHKi-агент і доза	Режим дозування
1	D5W (відсутність PHKi-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

5 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, вказані в дуплексних структурах в цьому документі. (Див. таблиці 4, 5, 6 і 7 з даними про конкретні модифікації і умови, що стосуються АРОС3 PHKi-агентів).

10 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.

20 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 АРОСЗ, нормоване за значенням до обробки і значенням групи носія (D5W) з прикладу 8

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Серед- нє АРОСЗ	Серед- ньоква- дратич- не відхи- лення (+/-)	Се- реднє АРОСЗ	Се- редньок- вадра- тичне відхи- лення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Серед- ньоква- дратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Серед- ньоква- дратичне 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

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	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 (0,5 мг/кг AD 05711)	0,268	0,096	0,288	0,061	0,293	0,054	0,488	0,248
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

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Серед- нє 3X	Серед- ньоква- дратич- не відхи- лення (+/-)	Середнє 3X	Серед- ньоквад- ратичне відхи- лення (+/-)	Середнє 3X	Серед- ньоквад- ратичне відхи- лення (+/-)	Середнє 3X	Серед- ньоквад- ратичне відхи- лення (+/-)
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 (0,5 мг/кг AD05710)	1,169	0,089	1,417	0,356	1,359	0,149	1,244	0,290
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 (0,5 мг/кг AD 05251)	0,467	0,338	0,542	0,351	0,688	0,478	0,836	0,547
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:

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 АРОС3 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 АРОС3 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 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, 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 АРОС3, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 9

	День 8		День 15		День 22		День 29		День 36	
ID групи	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОС3	Середньоквадратичне 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 (0,25 мг/кг AD 05876)	0,391	0,081	0,581	0,174	0,608	0,141	0,960	0,205	0,989	0,196
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 AD 05876)	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

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29		День 36	
	Середнє 3X	Серед- ньок- вад- ратич- не відхи- лення (+/-)	Середнє 3X	Серед- ньок- вад- ратич- не відхи- лення (+/-)	Середнє 3X	Серед- ньок- вад- ратич- не від- хилен- ня (+/-)	Середнє 3X	Серед- ньоква- драти- чне відхи- лення (+/-)	Середнє 3X	Серед- ньок- вад- ратич- не від- хилен- ня (+/-)
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	Середнє квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середнє квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середнє квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середнє квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПВП	Середнє квадратичне 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

	День 8		День 15		День 22		День 29		День 36	
ID групи	Середнє ЛПНГ	Середнє квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середнє квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середнє квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середнє квадратичне відхилення (+/-)	Середнє ЛПНГ	Середнє квадратичне 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 058 76)	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 AD 058 76)	0,799	0,179	0,682	0,223	0,859	0,177	0,959	0,289	0,954	0,176
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 мг/кг AD 052 51)	0,413	0,086	0,474	0,048	0,508	0,149	0,542	0,209	0,514	0,162
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 АРОСЗ, 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 АРОСЗ, рівні тригліцеридів, рівні ЛПВП і рівні загального холестерину для кожної тварини. Для нормування рівень білка АРОСЗ, 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 АРОСЗ, нормоване за рівнем до введення дози з прикладу 10

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Середнє АРОСЗ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	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 (0,25 мг/кг AD05891)	1,123	0,127	0,908	0,057	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 3 (0,25 мг/кг AD05892)	0,924	0,039	0,859	0,202	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 4 (0,25 мг/кг AD05893)	1,262	0,056	1,168	0,189	N/A	N/A	N/A	N/A

Група 5 (0,25 мг/кг AD05894)	0,903	0,297	0,834	0,239	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 6 (0,25 мг/кг AD05895)	0,728	0,300	0,632	0,207	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 7 (0,25 мг/кг AD05896)	0,929	0,107	0,907	0,268	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 8 (0,25 мг/кг AD05897)	0,836	0,178	0,936	0,212	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 9 (0,25 мг/кг AD05889)	1,162	0,270	1,096	0,270	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 10 (0,25 мг/кг AD05890)	0,992	0,341	1,486	0,505	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 11 (0,25 мг/кг AD05876)	0,234	0,054	0,316	0,091	0,333	0,026	0,581	0,203
Група 12 (0,25 мг/кг AD05877)	0,496	0,096	0,530	0,175	0,653	0,215	N/A	N/A
Група 13 (0,25 мг/кг AD05878)	0,450	0,214	0,619	0,314	0,781	0,434	N/A	N/A
Група 14 (0,25 мг/кг AD05879)	0,664	0,033	0,664	0,072	0,905	0,030	N/A	N/A
Група 15 (0,25 мг/кг AD05880)	0,726	0,384	0,790	0,399	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 16 (0,25 мг/кг AD05882)	1,289	0,436	1,695	0,408	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 17 (0,25 мг/кг AD05884)	0,376	0,132	0,554	0,283	0,605	0,296	N/A	N/A
Група 18 (0,25 мг/кг AD05885)	0,620	0,064	0,998	0,219	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 19 (0,25 мг/кг AD05886)	1,315	0,665	1,941	1,267	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 20 (0,25 мг/кг AD05887)	0,445	0,193	0,867	0,335	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 21 (0,25 мг/кг AD05888)	0,467	0,227	0,700	0,190	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 22 (0,25 мг/кг AD05769)	0,204	0,033	0,377	0,068	0,373	0,097	0,370	0,071

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 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньоквадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	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 мг/кг AD 05878)	0,598	0,231	0,609	0,227	0,689	0,293	N/A	N/A
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

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Се- реднє ЛПВП	Серед- ньоквад- ратичне відхилен- ня (+/-)	Се- реднє ЛПВП	Серед- ньоквад- ратичне від- хилення (+/-)	Се- реднє ЛПВП	Серед- ньоквад- ратичне відхилен- ня (+/-)	Се- реднє ЛПВП	Серед- ньоквад- ратичне відхилен- ня (+/-)
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

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)	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
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	РНКі-агент і доза	Режим дозування
1	D5W (відсутність РНКі-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 РНКі-агентів включав модифіковані нуклеотиди, які були кон'юговані в 5' термінальній ділянці смислового ланцюга зі специфічним лігандом, який включав три групи N-ацетилгалактозаміну (тридендатний ліганд), що мають модифіковані послідовності, як указано 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 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 РНКі-агент AD05260) включала послідовність антисмислового ланцюга, призначену для націлення на положення 58 гена АРОС3; група 3 (тобто АРОС3 РНКі-агент AD05221) включала послідовність антисмислового ланцюга, призначену для націлення на положення 246 гена АРОС3; групи 4-7 (тобто АРОС3 РНКі-агенти AD05223, AD05299, AD05283 і AD05284) включали послідовності антисмислових ланцюгів, призначені для націлення на положення 432 гена АРОС3; групи 8-12 (тобто АРОС3 РНКі-агенти AD05167, AD05168, AD05171, AD05258 і AD05259) включали послідовності антисмислових ланцюгів, призначені для націлення на положення 434 гена АРОС3; групи 13-15 (тобто, АРОС3 РНКі-агенти AD05169, AD05239 і AD05251) включали послідовності антисмислових ланцюгів, призначені для націлення на положення 438 гена АРОС3; і група 16 (тобто АРОС3 РНКі-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 РНКі-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

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)	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 (0,5 мг/кг AD 05251)	0,110	0,032	0,092	0,019	0,134	0,051	0,186	0,072
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

ID групи	День 8		День 15		День 22		День 29	
	Се- реднє 3X	Серед- ньоквад- ратичне відхилен- ня (+/-)	Се- реднє 3X	Серед- ньоквад- ратичне відхилення (+/-)	Се- реднє 3X	Се-ред- ньоквад- ратичне від- хилення (+/-)	Се- реднє 3X	Серед- ньоквад- ратичне 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 (0,5 мг/кг AD05251)	0,248	0,065	0,287	0,147	0,260	0,074	0,305	0,114
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

	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)	0,825	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 AD 05259)	1,964	0,955	1,221	0,228	N/A	N/A	N/A	N/A
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.

АРОСЗ РНКі-агенти оцінювалися на яванській макаці. У день 1 приматам - яванським макакам (*Macaca flavicularis*) (що також позначаються в цьому документі як "Суно") робили одноразову підшкірну ін'єкцію 0,3 мл/кг (об'ємом приблизно 2-3 мл, залежно від маси тварини), що містить 3,0 мг/кг АРОСЗ РНКі-агента AD05876, об'єднаного з сольовим розчином. АРОСЗ 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 АРОСЗ в печінці Суно за допомогою кПЛР в режимі реального часу. Далі отримані значення нормували за вимірюваннями мРНК АРОСЗ до введення дози (в цьому випадку на 8-й день). Отримані дані мРНК представлені в наступних таблицях 39 і 40:

Таблиця 39

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

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

Таблиця 40

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

День 15			День 29		
Відносна експресія мРНК АРОСЗ	Низька помилка	Висока помилка	Відносна експресія мРНК АРОСЗ	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 АРОСЗ порівняно з вимірюваннями перед обробкою у всіх вимірних часових точках. Наприклад, у день 29 у першого Суно було зниження мРНК АРОСЗ 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 АРОСЗ РНКі-агентів in vivo на макаках-резус з раціоном годування, що містить кукурудзяний сироп з високим вмістом фруктози (HFCS).

АРОСЗ 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 АРОСЗ РНКі-агента AD05876, об'єднаного з сольовим розчином (n=4). Двом іншим макакам-резус вводили фізіологічний розчин як контроль. АРОСЗ 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 АРОСЗ в сироватці вимірювали методом ELISA (R&D Systems) відповідно до рекомендацій виробника. Тригліцериди, загальний холестерин, ліпопротеїн високої густини (ЛПВГ) і ліпопротеїн низької густини (ЛПНГ) в

сироватці крові вимірювали на аналізаторі Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics) відповідно до рекомендацій виробника.

- 5 Нормували рівні АРОСЗ, рівні тригліцеридів, рівні загального холестерину, рівні ЛПВП і рівні ЛПНГ для кожної тварини були нормалізовані. Для нормування, рівень білка АРОСЗ, 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 АРОСЗ, нормоване за рівнем до обробки з прикладу 13 (натщесерце)

ID групи	День 8		День 15		День 21		День 29		День 36	
	Середнє АРОСЗ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє АРОСЗ	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	

10

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 (контроль фізіологічним розчином)	0,743	0,055	0,717	0,054	1,017	0,155	0,758	0,263	0,659	0,111
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)

ID групи	День 8		День 15		День 21		День 29		День 36	
	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)

ID групи	День 8		День 15		День 21		День 29		День 36	
	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 3X	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	Середньо-квадратичне відхилення (+/-)	Середнє 3X	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 разу.

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> РНКi-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 C3 (APOC3) людини,
GenBank NM_000040.1

<400> 1

5 tgctcagttc atccctagag gcagctgctc caggaacaga ggtgccatgc agccccgggt 60
actccttggt gttgccctcc tggcgctcct ggcctctgcc cgagcttcag agggcgagga 120
10 tgcctccctt ctcagcttca tgcaggggta catgaagcac gccaccaaga ccgccaagga 180
tgcaactgagc agcgtgcagg agtcccaggt ggcccagcag gccaggggct gggtgaccga 240
tggcttcagt tccctgaaag actactggag caccgttaag gacaagttct ctgagttctg 300
15 ggatttggtg cctgaggtca gaccaacttc agccgtggct gctgagacc tcaatacccc 360
aagtccacct gcctatccat cctgcgagct ccttgggtcc tgcaatctcc agggctgccc 420
20 ctgtaggttg cttaaaaggg acagtattct cagtgtcttc ctacccacc tcatgcctgg 480
ccccctcca ggcatgctgg cctccaata aagctggaca agaagctgct atg 533

<210> 2

25 <211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

30 <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента

<400> 2

ucasugagaa uasugussu c 21

35

<210> 3

<211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

40

<220>

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

45

<400> 3

ucasugagaa uasugussu c 21

<210> 4

50 <211> 21

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

55 <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента

<400> 4

ucasugagaa uasugussu u 21

60

<210> 5

	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	5	
10		ucasugagaa uacugusssg u	21
	<210>	6	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
15	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400>	6	
		ucasugagaa uacugusssu c	21
	<210>	7	
25	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
30	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	7	
		uucuuugussa gsuuuauugg c	21
35	<210>	8	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	8	
45		uucuuugussa gsuuuauugg c	21
	<210>	9	
	<211>	21	
50	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400>	9	
		agaauacugc cssuuuaggg g	21
60	<210>	10	
	<211>	21	

	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	10	
		агаааасиги сссииииаgg g	21
10	<210>	11	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	11	
20		агаааасиги сссииииааg c	21
	<210>	12	
	<211>	21	
25	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
30	<400>	12	
		агаааасиги сссииииааg c	21
35	<210>	13	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	13	
		игагааааси гисссииигс c	21
45	<210>	14	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
50	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400>	14	
		игагааааси гисссииигс c	21
60	<210>	15	
	<211>	21	
	<212>	РНК	

	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	20	
10	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	15	
		gagggасаги аиисисагун а	21
15	<210>	16	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
25	<222>	20	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	16	
30		gagggасаги аиисисагун а	21
	<210>	17	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
35	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
40	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	20	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
45	<400>	17	
		асggгасаги аиисисагун а	21
50	<210>	18	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
55	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	20	
60	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	

	<400> 18 асgggасаgu аиисисаgu а	21
5	<210> 19 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220> <221> модифікована основа	
15	<222> 20 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400> 19 gaggгасаgu аиисисаgu а	21
20		
	<210> 20 <211> 21 <212> РНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400> 20 gaggгасаgu аиисисаgu а	21
35	<210> 21 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400> 21 gaggгасаgu аиисисаgu а	21
45	<210> 22 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 22 гссааuаааg сиггасааа а	21
55		
	<210> 23 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60		

	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
5	<400>	23	
		gссааuаааg суггасаага а	21
10	<210>	24	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	10	
20	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	24	
		gссааuаааn суггасаага а	21
25	<210>	25	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
30	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
35	<221>	модифікована основа	
	<222>	10	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	25	
40		gссааuаааn суггасаага а	21
	<210>	26	
	<211>	21	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
50	<400>	26	
		сссуаааааgг гасагуаиис u	21
55	<210>	27	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	

	<400> 27	
	сссуааааagg гасагуаиис и	21
5	<210> 28	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 28	
15	гсуаааааagg гасагуаиис и	21
	<210> 29	
	<211> 21	
20	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
25	<400> 29	
	гсуаааааagg гасагуаиис и	21
30	<210> 30	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 30	
40	ггсаааaggга сагуаиисис а	21
	<210> 31	
	<211> 21	
	<212> РНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
50	<400> 31	
	ггсаааaggга сагуаиисис а	21
	<210> 32	
55	<211> 19	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
60	<223> Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	

	<400>	32	gggacaguan ucucaguc	19
5	<210>	33		
	<211>	19		
	<212>	РНК		
	<213>	Штучна послідовність		
10	<220>			
	<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)		
	<400>	33	саааааагсu ggасаагаа	19
15				
	<210>	34		
	<211>	19		
	<212>	РНК		
20	<213>	Штучна послідовність		
	<220>			
	<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)		
25	<400>	34	uаааааggga сагааиисu	19
	<210>	35		
30	<211>	19		
	<212>	РНК		
	<213>	Штучна послідовність		
	<220>			
35	<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)		
	<400>	35	сggguасисс uиguиguиg	19
40				
	<210>	36		
	<211>	19		
	<212>	РНК		
	<213>	Штучна послідовність		
45				
	<220>			
	<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)		
	<400>	36	ggуасиссии guиguиgсс	19
50				
	<210>	37		
	<211>	19		
55	<212>	РНК		
	<213>	Штучна послідовність		
	<220>			
	<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)		
60	<400>	37		

	gcugggugac cgauggsuu	19
5	<210> 38 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК) <400> 38 gaccgauggc uucaguucc	19
15	<210> 39 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
20	<220> <223> Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК) <400> 39	
25	gsuucaguuc ccugaааа	19
30	<210> 40 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК) <400> 40 ucaguucccu gaааgасua	19
40	<210> 41 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
45	<220> <223> Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК) <400> 41 gасuасugga gcaccguua	19
50	<210> 42 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК) <400> 42 асуасugga caccguaa	19

	<210>	43	
	<211>	19	
5	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
10	<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
	<400>	43	
		gcaccgcuuaa ggacaaguu	19
15	<210>	44	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
	<400>	44	
25		accgcuuaagg acaaguuu	19
	<210>	45	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
30	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
35	<400>	45	
		ccgcuuaagga caaguuu	19
	<210>	46	
40	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
45	<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
	<400>	46	
		ccuuaauuacc ccaaguuu	19
50	<210>	47	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
	<400>	47	
60		aaaagggaca guuuuuu	19

	<210> 48	
	<211> 19	
	<212> РНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Цільова послідовність транскрипта АРОС3 (мРНК)	
10	<400> 48	
	agggacaqua uucisagug	19
	<210> 49	
15	<211> 19	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 49	
25	ucasugagaа uасигuссс	19
	<210> 50	
	<211> 19	
	<212> РНК	
30	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
35	<400> 50	
	gsасигagaа uасигuссс	19
40	<210> 51	
	<211> 19	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>	
50	<221> модифікована основа	
	<222> 1	
	<223> n =	
	<400> 51	
55	ncасигagaа uасигuссс	19
	<210> 52	
	<211> 19	
60	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
5	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
10	<400>	52	
		ncacugagaa uacugucsn	19
15	<210>	53	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	53	
25		ucucugucsa gcuuauug	19
	<210>	54	
	<211>	19	
30	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
35			
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1	
40	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	54	
		ucucugucsa gcuuauug	19
45	<210>	55	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
55	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
60	<400>	55	
		ucucugucsa gcuuauun	19

5	<210>	56	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
10	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	56	
		ugaauacugc cccuuuuuaa	19
15	<210>	57	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	57	
		agaauacugc cccuuuuuaa	19
30	<210>	58	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	58	
		agaauacugc cccuuuuuag	19
40	<210>	59	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
45	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	59	
		ngaauacugc cccuuuuuaa	19
50	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1	
	<223>	n = будь-яка нуклеосонова	
55	<400>	59	
		ngaauacugc cccuuuuuaa	19
60	<210>	60	
	<211>	19	

	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
10	<221>	модифікована основа	
	<222>	1	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	60	
15		ngaauacugc cccuuuuag	19
	<210>	61	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
20	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
25	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
30	<400>	61	
		ngaauacugc cccuuuuag	19
35	<210>	62	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	62	
45		uaasaasaag gaquacssc	19
	<210>	63	
	<211>	19	
50	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	63	
		саасаасааg гаquacssc	19
60	<210>	64	

	<211> 19	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>	
10	<221> модифікована основа	
	<222> 1	
	<223> n = будь-яка нуклеооснова	
	<400> 64	
15	паасаасааg гагуасссg	19
	<210> 65	
	<211> 19	
20	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
25	<220>	
	<221> модифікована основа	
	<222> 1, 19	
30	<223> n = будь-яка нуклеооснова	
	<400> 65	
	паасаасааg гагуасссn	19
35	<210> 66	
	<211> 19	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
45	<400> 66	
	угсаасааа аггагуасс	19
	<210> 67	
50	<211> 19	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 67	
	ggсаасааа аггагуасс	19
60		

	<210>	68	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
10	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1	
	<223>	n = будь-яка нуклеосонова	
15	<400>	68	
		ngсаасааса aggaquасс	19
	<210>	69	
20	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
25	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
30	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеосонова	
	<400>	69	
		ngсаасааса aggaquасп	19
35			
	<210>	70	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
40	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
45			
	<400>	70	
		uagссаусgg uсасссаgс	19
50	<210>	71	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	71	
60		aagссаусgg uсасссаgс	19

	<210>	72	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
5	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
10	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
15	<400>	72	
		pagssaucsgg ucasscagc	19
20	<210>	73	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
25	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
30	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	73	
35		pagssaucsgg ucasscagp	19
40	<210>	74	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
45	<400>	74	
		ugaacugaag csaucgguc	19
50	<210>	75	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
60	<400>	75	
		ggaacugaag csaucgguc	19

5 <210> 76
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 10 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 15 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 <400> 76
 nгаасигааg ссаусgguc 19

 20
 <210> 77
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 25 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 30 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеооснова

 35 <400> 77
 nгаасигааg ссаусggun 19

 40 <210> 78
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 45 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 50 <400> 78
 uscuiicaggg аасигааgс 19

 55 <210> 79
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 60 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента

 <220>

	<221> модифікована основа	
	<222> 1	
	<223> n = будь-яка нуклеосонова	
5	<400> 79 ncuuucaggg aacugaagc	19
10	<210> 80 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
20	<220> <221> модифікована основа <222> 1, 19 <223> n = будь-яка нуклеосонова	
25	<400> 80 ncuuucaggg aacugaagn	19
30	<210> 81 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 81 uagucuuuca gggaacuga	19
40	<210> 82 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
45	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
50	<220> <221> модифікована основа <222> 1 <223> n = будь-яка нуклеосонова	
55	<400> 82 uagucuuuca gggaacuga	19
60	<210> 83 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
5	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
10	<400>	83	
		пагисииуса gggaасигп	19
15	<210>	84	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	84	
25		иаасggигси ссагуагис	19
	<210>	85	
	<211>	19	
30	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
35			
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1	
40	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	85	
		паасggигси ссагуагис	19
45	<210>	86	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
55	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
60	<400>	86	
		паасggигси ссагуагп	19

	<210>	87	
	<211>	19	
5	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
10	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	87	
		uuaасggugс uссаguаgu	19
15	<210>	88	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
25	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1	
	<223>	n = будь-яка нуклеоснова	
30	<400>	88	
		nuаасggugс uссаguаgu	19
	<210>	89	
35	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
40	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
45	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеоснова	
	<400>	89	
		nuаасggugс uссаguаgn	19
50	<210>	90	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
55	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
60	<400>	90	

	uасиигисси uaасggugс	19
5	<210> 91 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 91 аасиигисси uaасggugс	19
20	<210> 92 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
30	<220> <221> модифікована основа <222> 1 <223> n = будь-яка нуклеооснова	
	<400> 92 пасиигисси uaасggugс	19
35	<210> 93 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
40	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
45	<220> <221> модифікована основа <222> 1, 19 <223> n = будь-яка нуклеооснова	
50	<400> 93 пасиигисси uaасggugn	19
55	<210> 94 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 94	
	ugaасиugис сииаасggu	19
5	<210> 95	
	<211> 19	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 95	
15	агаасиugис сииаасggu	19
	<210> 96	
	<211> 19	
20	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
25	<220>	
	<221> модифікована основа	
	<222> 1	
30	<223> n = будь-яка нуклеооснова	
	<400> 96	
	nгаасиugис сииаасggu	19
35	<210> 97	
	<211> 19	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
45	<220>	
	<221> модифікована основа	
	<222> 1, 19	
	<223> n = будь-яка нуклеооснова	
50	<400> 97	
	nгаасиugис сииаасggn	19
	<210> 98	
55	<211> 19	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
60	<223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 98 uagaасииги ссииаасgg	19
5	<210> 99 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 99 gaгаасииги ссииаасgg	19
20	<210> 100 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
30	<220> <221> модифікована основа <222> 1 <223> n = будь-яка нуклеооснова	
35	<400> 100 пагаасииги ссииаасgg	19
40	<210> 101 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
45	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50	<220> <221> модифікована основа <222> 1, 19 <223> n = будь-яка нуклеооснова	
	<400> 101 пагаасииги ссииаасgn	19
55	<210> 102 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220>	

	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
5	<400>	102 uggасиuggg гуаиugagg	19
10	<210>	103	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
20	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1	
	<223>	n = будь-яка нуклеоснова	
25	<400>	103 nggасиuggg гуаиugagg	19
30	<210>	104	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеоснова	
40	<400>	104 nggасиuggg гуаиugagn	19
45	<210>	105	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400>	105 ugaааиаси гиссииии	19
60	<210>	106	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
5	<400>	106 ugaааааси гусссииug	19
	<210>	107	
10	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
15	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
20	<222>	1	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	107 ngaааааси гусссииии	19
25			
	<210>	108	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
30	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
35			
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
40			
	<400>	108 ngaааааси гусссииug	19
45			
	<210>	109	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
55	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	109 ngaааааси гусссииии	19
60			

	<210>	110	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
5	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
10			
	<400>	110	
		uasugagaau asugussu	19
15	<210>	111	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	111	
25		casugagaau asugussu	19
	<210>	112	
	<211>	19	
30	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
35			
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1	
40	<223>	n = будь-яка нуклеосонова	
	<400>	112	
		nasugagaau asugussu	19
45			
	<210>	113	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ антисмислового ланцюга РНКi-агента	
55	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеосонова	
60	<400>	113	
		nasugagaau asugussu	19

	<210>	114	
	<211>	19	
5	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
10	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	114	
		gggасаguaи ucиcаgуга	19
15	<210>	115	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
25	<222>	18	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	115	
30		gggасаguaи ucиcагуна	19
	<210>	116	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
35	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
40	<400>	116	
		gggасаguaи ucиcагугс	19
45	<210>	117	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
50	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
55	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	117	
		gggасаguaи ucиcагугn	19
60	<210>	118	

	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
10	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	118	
15		nggacaguan ucucagugn	19
	<210>	119	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
20	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
25	<400>	119	
		саааааагсу ggасаагаа	19
	<210>	120	
30	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
35	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
40	<222>	8	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	120	
45		сааааааагсу ggасаагаа	19
	<210>	121	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
50	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
55	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
60	<400>	121	
		сааааааагсу ggасаагаа	19

5 <210> 122
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 10 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента
 <220>
 <221> модифікована основа
 <222> 1, 19
 <223> n = будь-яка нуклеосонова
 15 <400> 122
 naauaaagcu ggsaagan 19

 20 <210> 123
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 25 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 123
 uuaaaaaggga saguauuca 19
 30
 <210> 124
 <211> 19
 <212> РНК
 35 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента
 40 <400> 124
 uuaaaaaggga saguauucu 19

 45 <210> 125
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 50 <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента
 <400> 125
 cuaaaaaggga saguauucu 19

 55 <210> 126
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 60 <220>

	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
5	<222>	19	
	<223>	n = будь-яка нуклеоснова	
	<400>	126	
10		uuaaaaaggggа сагуаиисп	19
	<210>	127	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
15	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
20	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
	<223>	n = будь-яка нуклеоснова	
25	<400>	127	
		суаааааggggа сагуаиисп	19
	<210>	128	
30	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
35	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
40	<223>	n = будь-яка нуклеоснова	
	<400>	128	
		пуаааааggggа сагуаиисп	19
45	<210>	129	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	129	
55		сggguасисс иигуиуииа	19
	<210>	130	
	<211>	19	
60	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
5	<400>	130	
		cgggguacuss uuguuguug	19
10	<210>	131	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
20	<223>	n = будь-яка нуклеосонова	
	<400>	131	
		cgggguacuss uuguuguun	19
25	<210>	132	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
30	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
35	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеосонова	
	<400>	132	
40		ngggguacuss uuguuguun	19
	<210>	133	
	<211>	19	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400>	133	
		gguacussuu guuguugsa	19
55	<210>	134	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 134 gguacissuu guuguugcc	19
5	<210> 135 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<220> <221> модифікована основа <222> 19 <223> n = будь-яка нуклеосонова	
20	<400> 135 gguacissuu guuguugcn	19
25	<210> 136 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
30	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
35	<220> <221> модифікована основа <222> 1, 19 <223> n = будь-яка нуклеосонова	
	<400> 136 nguacissuu guuguugcn	19
40	<210> 137 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
45	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400> 137 gcuuggugac sgauggsua	19
55	<210> 138 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
60	<400> 138 gcuuggugac sgauggsuu	19

5	<210>	139	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
10	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
15	<222>	19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	139	
		gcugggugac cgauggsun	19
20	<210>	140	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
25	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
30	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	140	
		ncugggugac cgauggsun	19
35	<210>	141	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	141	
		gaccgauggs uicaguiisa	19
50	<210>	142	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	142	
		gaccgauggs uicaguiiss	19
60	<210>	143	

	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
10	<222>	19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	143	
15		gaccgauggc uucaguuca	19
	<210>	144	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
20	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
25	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
30	<400>	144	
		naaccgauggc uucaguuca	19
	<210>	145	
35	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
40	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	145	
		gcuucaguuca ccuagaaaga	19
45	<210>	146	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
55	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	146	
60		gcuucaguuca ccuagaaagn	19

	<210>	147	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
5	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
10	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
15	<400>	147	
		ncuucaguuuc ccugaaagp	19
	<210>	148	
20	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
25	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	148	
		ucauuucssu gaaagacua	19
30	<210>	149	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
40	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	149	
45		ucauuucssu gaaagacup	19
	<210>	150	
	<211>	19	
50	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
55	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
60	<400>	150	

		ncaguuccsu gaaagacun	19
5	<210>	151	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
10	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	151	
		гасуасигга гсассгуаа	19
15	<210>	152	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
25	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
30	<400>	152	
		гасуасигга гсассгуун	19
35	<210>	153	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
45	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	153	
		насуасигга гсассгуун	19
50	<210>	154	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	154	
60		асуасиггаг сассгуааа	19

	<210>	155	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
10	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	155	
15		асуасуггag сассгуааn	19
	<210>	156	
	<211>	19	
20	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
25	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
30	<400>	156	
		псуасуггag сассгуааn	19
35	<210>	157	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	157	
45		гсассгуааа gгасааgа	19
	<210>	158	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
50	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	158	
		гсассгуааа gгасааgаu	19
	<210>	159	
60	<211>	19	
	<212>	РНК	

	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
10	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	159	
		gcaccgcuuaa ggasaagun	19
15	<210>	160	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
25	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеооснова	
	<400>	160	
30		ncaccgcuuaa ggasaagun	19
	<210>	161	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
35	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
40	<400>	161	
		accgcuuaagg asaaguuca	19
45	<210>	162	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
50	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	162	
		accgcuuaagg asaaguuca	19
55	<210>	163	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		

	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
5	<222>	19	
	<223>	n = будь-яка нуклеоснова	
	<400>	163	
10		ассгуааagg асаагуисп	19
	<210>	164	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
15	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
20	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеоснова	
25	<400>	164	
		пссгуааagg асаагуисп	19
	<210>	165	
30	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
35	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	165	
		ссгуааaggа сааагуиса	19
40	<210>	166	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
45	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	166	
50		ссгуааaggа сааагуисс	19
	<210>	167	
	<211>	19	
55	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
60	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		

	<221> модифікована основа	
	<222> 19	
	<223> n = будь-яка нуклеосонова	
5	<400> 167 ссгуиіааgga саагуіісun	19
10	<210> 168 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
20	<220> <221> модифікована основа <222> 1, 19 <223> n = будь-яка нуклеосонова	
25	<400> 168 псгуиіааgga саагуіісun	19
30	<210> 169 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента <400> 169 ссісааиіасс ссаагуіісса	19
40	<210> 170 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
45	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	
50	<220> <221> модифікована основа <222> 19 <223> n = будь-яка нуклеосонова <400> 170 ссісааиіасс ссаагуііссn	19
55	<210> 171 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКі-агента	

	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
5	<223>	n = будь-яка нуклеоснова	
	<400>	171	
		ncusaauuass csaagucsp	19
10	<210>	172	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	172	
20		aaaagggaca guauucusa	19
	<210>	173	
	<211>	19	
25	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	173	
		caaagggaca guauucusa	19
35	<210>	174	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
45	<222>	19	
	<223>	n = будь-яка нуклеоснова	
	<400>	174	
		aaaagggaca guauucusp	19
50	<210>	175	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
55	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
60	<220>		
	<221>	модифікована основа	

	<222>	19	
	<223>	n = будь-яка нуклеосонова	
5	<400>	175	19
		caaaggga gaaucucn	
10	<210>	176	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
20	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	1, 19	
	<223>	n = будь-яка нуклеосонова	
	<400>	176	19
		naaaggga gaaucucn	
25	<210>	177	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
30	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
35	<400>	177	19
		aggga gaaucucn	
40	<210>	178	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
45	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	178	19
		aggga gaaucucn	
50	<210>	179	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
60	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
	<223>	n = будь-яка нуклеосонова	

	<400> 179 agggacagua uucucagun	19
5	<210> 180 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Корова 19-вимірна послідовність основ смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220> <221> модифікована основа	
15	<222> 1, 19 <223> n = будь-яка нуклеоснова	
	<400> 180 ngggacagua uucucagun	19
20		
	<210> 181 <211> 21 <212> РНК	
25	<213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400> 181 uaacaasaag gaguacssgu u	21
	<210> 182 <211> 21 <212> РНК	
35	<213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 182 uaacaasaag gaguacssgu u	21
45		
	<210> 183 <211> 21 <212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 183 uaacaasaag gaguacssgg u	21
55		
	<210> 184 <211> 21 <212> РНК	
60	<213> Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
5	<400>	184	
		uaasaasaag gaguasscgg g	21
10	<210>	185	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	185	
		uaasaasaag gaguasscgg g	21
20	<210>	186	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
25	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	186	
30		ugsaasaasa aggaguassu u	21
35	<210>	187	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	187	
		ugsaasaasa aggaguassu u	21
45	<210>	188	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	188	
55		ugsaasaasa aggaguasss u	21
60	<210>	189	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	189	
5		ugsaасаааа aggaуаассс g	21
	<210>	190	
	<211>	21	
10	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400>	190	
		ugsaасаааа aggaуаассс g	21
	<210>	191	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	191	
30		uagссаусgg uсасссагси u	21
	<210>	192	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
35	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400>	192	
		uagссаусgg uсасссагси u	21
	<210>	193	
45	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400>	193	
		uagссаусgg uсасссагсс u	21
55	<210>	194	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		

	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 194	
5	uagssaucsgg ucasssaagcc c	21
	<210> 195	
	<211> 21	
	<212> РНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 195	
	uagssaucsgg ucasssaagcc c	21
	<210> 196	
20	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 196	
	ugaасигааg ccaucsggucu u	21
30		
	<210> 197	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
35		
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 197	
40	ugaасигааg ccaucsggucu u	21
	<210> 198	
	<211> 21	
45	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50		
	<400> 198	
	ugaасигааg ccaucsggucu u	21
55	<210> 199	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
60	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 199	
	ugaacugaag ccaucgguca c	21
5	<210> 200	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
10	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 200	
15	ugaacugaag ccaucgguca c	21
	<210> 201	
	<211> 21	
20	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
25	<400> 201	
	ucuuucaggg aacugaagcu u	21
30	<210> 202	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 202	
40	ucuuucaggg aacugaagcu u	21
	<210> 203	
	<211> 21	
	<212> РНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400> 203	
	ucuuucaggg aacugaagcc u	21
	<210> 204	
55	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
60	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 204 усиуисаggg аасигааgсс а	21
5	<210> 205 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 205 усиуисаggg аасигааgсс а	21
20	<210> 206 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400> 206 иаасggггсu ссагуагисu u	21
35	<210> 207 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
40	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
45	<400> 207 иаасggггсu ссагуагисu u	21
50	<210> 208 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
60	<400> 208 иаасggггсu ссагуагисu u	21
	<210> 209 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 209	

	uaасsggugcu cсаguаgucu u	21
5	<210> 210 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента <400> 210 uaасsggugcu cсаguаgucu u	21
15	<210> 211 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
20	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента <400> 211	
25	uaаасggugс uссаguаguu u	21
30	<210> 212 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента <400> 212 uaаасggugс uссаguаguu u	21
40	<210> 213 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
45	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента <400> 213 uaаасggugс uссаguаguc u	21
50	<210> 214 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента <400> 214 uaаасggugс uссаguаguc u	21

5	<210>	215	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
10	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	215	
		uuaacsgugc uccaguguc u	21
15	<210>	216	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	216	
		uacugucsu uaacsgugc u	21
25	<210>	217	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
30	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	217	
		uacugucsu uaacsgugc u	21
35	<210>	218	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	218	
		uacugucsu uaacsgugc u	21
45	<210>	219	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	219	
		uacugucsu uaacsgugc c	21
55	<210>	219	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	219	
		uacugucsu uaacsgugc c	21

	<210>	220	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
5	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
10	<400>	220	
		uасиuгисси uассггисси с	21
	<210>	221	
15	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
20	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	221	
		угаасиugис сиuaасггии u	21
25	<210>	222	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
30	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	222	
35		угаасиugис сиuaасггии u	21
	<210>	223	
	<211>	21	
40	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
45	<400>	223	
		угаасиugис сиuaасггиг u	21
50	<210>	224	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	224	
60		угаасиugис сиuaасггиг с	21

	<210> 225	
	<211> 21	
	<212> РНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 225	
10	ugaасиигис сииаасггиг с	21
	<210> 226	
	<211> 21	
15	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400> 226	
	иагаасииги ссииаасгги и	21
	<210> 227	
25	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 227	
35	иагаасииги ссииаасгги и	21
	<210> 228	
	<211> 21	
	<212> РНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 228	
45	иагаасииги ссииаасгги и	21
	<210> 229	
50	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 229	
	иагаасииги ссииаасгги г	21
60	<210> 230	

	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	230	
10		uаgаасиuгu ссиuаасggu g	21
	<210>	231	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
15	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400>	231	
		uggасиuggg гуаиuгaggu u	21
	<210>	232	
25	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
30	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	232	
		uggасиuggg гуаиuгaggu u	21
35	<210>	233	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	233	
45		uggасиuggg гуаиuгaggu u	21
	<210>	234	
	<211>	21	
50	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400>	234	
		uggасиuggg гуаиuгaggu c	21
60	<210>	235	
	<211>	21	

	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	235	
		uggасиuggg гуаиugaggu с	21
10	<210>	236	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	236	
20		угагааиаси гусссиииии u	21
	<210>	237	
	<211>	21	
25	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
30	<400>	237	
		угагааиаси гусссиииии u	21
35	<210>	238	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	238	
		угагааиаси гусссииииа u	21
45	<210>	239	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
50	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400>	239	
		угагааиаси гусссииииа а	21
60	<210>	240	
	<211>	21	
	<212>	РНК	

	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	240	
		ugagaauacu gucssuuua a	21
10	<210>	241	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	241	
20		uacugagaau acugucssuu u	21
	<210>	242	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
25	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	242	
		uacugagaau acugucssuu u	21
	<210>	243	
35	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
40	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	243	
		uacugagaau acugucssuu u	21
45	<210>	244	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	244	
55		uacugagaau acugucssuu u	21
	<210>	245	
	<211>	21	
60	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
5	<400>	245 uасugаgааu асugиссsu u	21
10	<210>	246	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	246 сggguасисс uиguиguиau u	21
20	<210>	247	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
25	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	247 сggguасисс uиguиguиau u	21
35	<210>	248	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	248 ссggguасис сuиguиguиa	20
45	<210>	249	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	249 сссggguаси ссииguиguи a	21
60	<210>	250	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	250	
5		сссгггуаси ссиугиуги а	21
	<210>	251	
	<211>	21	
10	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
15	<400>	251	
		ггуасиссиу гиугиугсаи и	21
	<210>	252	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	252	
		ггуасиссиу гиугиугсаи и	21
30			
	<210>	253	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
35	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	253	
40		гггуасисси игиугиугса	20
	<210>	254	
	<211>	21	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	254	
		сгггуасисс ииугиугс а	21
55			
	<210>	255	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		

	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	255	
5		cgggguacuss uuguuguugc a	21
	<210>	256	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
10	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400>	256	
		gcugggugac cgauggsuau u	21
	<210>	257	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
25	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	257	
		gcugggugac cgauggsuau u	21
30			
	<210>	258	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35			
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	258	
40		ggcuggguga ccgauggsua	20
	<210>	259	
	<211>	21	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400>	259	
		gggcugggug accgauggsu a	21
55	<210>	260	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 260 gggcuuggug accgauggcu a	21
5	<210> 261 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 261 gaccgauggc uucaguucsu u	21
20	<210> 262 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 262 gaccgauggc uucaguucsu u	21
30	<210> 263 <211> 20 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400> 263 ugaccgaugg cuucaguuca	20
45	<210> 264 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400> 264 guaccgaug gcuucaguuc a	21
55	<210> 265 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 265 gugaccgaug gcuuacguu a	21
5	<210> 266 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 266 gcuuacguu ccugaagau u	21
20	<210> 267 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 267 gcuuacguu ccugaagau u	21
30	<210> 268 <211> 20 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400> 268 ggcuuacguu ccugaaga	20
45	<210> 269 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400> 269 uggcuuacgu uccugaag a	21
55	<210> 270 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 270	

	uggsuucagu usscugaaaг а	21
5	<210> 271 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента <400> 271 гасуасугга гсассгуиуи u	21
15	<210> 272 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
20	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента <400> 272 гасуасугга гсассгуиуи u	21
30	<210> 273 <211> 20 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента <400> 273 агасуасугг агсассгуиуа	20
40	<210> 274 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
45	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента <400> 274 аагасуасуг гагсассгуи а	21
50	<210> 275 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента <400> 275 аагасуасуг гагсассгуи а	21

	<210>	276	
	<211>	21	
5	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
10	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	276	
		асуасиггag сасссгиааи u	21
15	<210>	277	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	277	
		асуасиггag сасссгиааи u	21
25			
	<210>	278	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
30	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
35	<400>	278	
		гасуасигга гсасссгиаа	20
40	<210>	279	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
45	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	279	
		агасуасигг агсасссгиаа а	21
50			
	<210>	280	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	280	
60		агасуасигг агсасссгиаа а	21

	<210> 281	
	<211> 21	
	<212> РНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
10	<400> 281	
	gcaccgcuuaa ggasaaguuu u	21
	<210> 282	
15	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 282	
	gcaccgcuuaa ggasaaguuu u	21
25	<210> 283	
	<211> 20	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 283	
35	agcaccgcuua aggasaagua	20
	<210> 284	
	<211> 21	
40	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
45	<400> 284	
	gagcaccgcuu aaggasaagu a	21
50	<210> 285	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 285	
60	gagcaccgcuu aaggasaagu a	21

	<210> 286	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 286	
10	ассгуааagg асаагуисаи u	21
	<210> 287	
	<211> 21	
15	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
20	<400> 287	
	ассгуааagg асаагуисаи u	21
	<210> 288	
25	<211> 20	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 288	
35	сассгуааg гасаагуиса	20
	<210> 289	
	<211> 21	
	<212> РНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
45	<400> 289	
	гсассгуааа ггасаагуис а	21
	<210> 290	
50	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 290	
	гсассгуааа ггасаагуис а	21
60	<210> 291	

	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	291	
10		ссгуиіаагга саагуиісуаи u	21
	<210>	292	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
15	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400>	292	
		ссгуиіаагга саагуиісуаи u	21
	<210>	293	
25	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
30	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	293	
		ассгуиіаагг асаагуиісуа	20
35	<210>	294	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	294	
45		сассгуиіааг гасаагуиісу а	21
	<210>	295	
	<211>	21	
50	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400>	295	
		сассгуиіааг гасаагуиісу а	21
60	<210>	296	
	<211>	21	

	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	296	
		ссусааиасс ссаагиссаи и	21
10	<210>	297	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	297	
20		ссусааиасс ссаагиссаи и	21
	<210>	298	
	<211>	20	
25	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	298	
		ассусааиас сссаагисса	20
35	<210>	299	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	299	
		гассусааиа ссссаагисс а	21
45	<210>	300	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
50	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	300	
		гассусааиа ссссаагисс а	21
60	<210>	301	
	<211>	21	
	<212>	РНК	

	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	301	
		aaaagggaca гуаиусисаи u	21
10	<210>	302	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	302	
20		aaaagggaca гуаиусисаи u	21
	<210>	303	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
25	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	303	
		uaaaaagggac агуаиусиса	20
	<210>	304	
35	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
40	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	304	
		uaaaaaggga сагуаиусис а	21
45	<210>	305	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	305	
55		uaaaaaggga сагуаиусис а	21
	<210>	306	
	<211>	21	
60	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
5	<400>	306 agggacagua uucisaguan u	21
10	<210>	307	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	307 agggacagua uucisaguan u	21
20	<210>	308	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
25	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	308 aagggacagu auucisagua	20
35	<210>	309	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	309 aaagggacag uaucisagui a	21
45	<210>	310	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	310 aaagggacag uaucisagui a	21
60	<210>	311	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	311	
5	uасиuгисси uаассgгисси u		21
	<210>	312	
	<211>	21	
10	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400>	312	
	uасиuгисси uаассgгисси с		21
	<210>	313	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	313	
25	аасиuгисси uаассgгисси u		21
30			
	<210>	314	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
35	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	314	
40	uггасиuггг гуаиuгaгги u		21
	<210>	315	
	<211>	21	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	315	
50	uггасиuггг гуаиuгaгги с		21
55			
	<210>	316	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		

	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	316	
5		усиуусaggg аасугаагси u	21
	<210>	317	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
10	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400>	317	
		усиуусaggg аасугаагсс u	21
	<210>	318	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
25	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	318	
		угаасугааг ссаусггуси u	21
30			
	<210>	319	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35			
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	319	
40		угаасугааг ссаусггуса с	21
	<210>	320	
	<211>	21	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50			
	<400>	320	
		угагаауаси гисссиуиуг g	21
	<210>	321	
55	<211>	22	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
60	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 321 ugagaauacu gussuuuuug cg	22
5	<210> 322 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 322 uaacsgugcu csaquagucu u	21
20	<210> 323 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 323 uaacsgugcu csaquagucg u	21
30	<210> 324 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400> 324 uacugagaau acugussuu u	21
45	<210> 325 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400> 325 uacugagaau acugussug u	21
55	<210> 326 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 326 uuaacsgugc uccaquaguc u	21
5	<210> 327 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 327 uuaacsgugc uccaquaggc u	21
20	<210> 328 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 328 uagssaucsg ucasscagcu u	21
30	<210> 329 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400> 329 aagssaucsg ucasscagcu u	21
45	<210> 330 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400> 330 uagaascuugc scuuaacsgu u	21
55	<210> 331 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 331	

	uagaасииги ссиаасгги g	21
5	<210> 332 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента <400> 332 ugaасиигис ссиаасгги u	21
15	<210> 333 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
20	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента <400> 333 агаасиигис ссиаасгги u	21
30	<210> 334 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента <400> 334 ugaасиигис ссиаасггиг c	21
40	<210> 335 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
45	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента <400> 335 угсаасааа аггагуасси u	21
50	<210> 336 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента <400> 336 угсаасааа аггагуассс g	21

	<210>	337	
	<211>	21	
5	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
10	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	337	
		uaasaasaag gaquassssu u	21
15	<210>	338	
	<211>	22	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	338	
25		ugsasugaga auasuguss u	22
	<210>	339	
	<211>	22	
	<212>	РНК	
30	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
35	<400>	339	
		agsasugaga auasuguss u	22
40	<210>	340	
	<211>	22	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
45	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	340	
		suasuguss uuaasgug u	22
50	<210>	341	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	341	
60		аасиугисси uaasgugси с	21

	<210>	342	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
5	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
10	<400>	342	
		uасиuгисси uаасgгигс	19
	<210>	343	
15	<211>	22	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
20	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	343	
		uасиuгисси uаасgгигси сс	22
25	<210>	344	
	<211>	23	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
30	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	344	
35		uасиuгисси uаасgгигси сиu	23
	<210>	345	
40	<211>	23	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
45	<400>	345	
		uасиuгисси uаасgгигси сса	23
50	<210>	346	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	346	
60		аасиuгисси uаасgгигс	19

	<210> 347	
	<211> 22	
	<212> РНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 347	
10	аасиигисси uaасgгисси сс	22
	<210> 348	
	<211> 21	
15	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400> 348	
	угагааиаси гисссииииии u	21
	<210> 349	
25	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 349	
35	угагааиаси гисссиииииг u	21
	<210> 350	
	<211> 21	
	<212> РНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
45	<400> 350	
	угагааиаси гисссиииииг g	21
	<210> 351	
50	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 351	
	агагааиаси гисссиииииг g	21
60	<210> 352	

	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	352	
10		ugsaasaasa aggaquass	19
	<210>	353	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
15	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400>	353	
		ugsaasaasa aggaquasss u	21
	<210>	354	
25	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
30	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	354	
		ugsaasaasa aggaquassu u	21
35	<210>	355	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	355	
45		ugsaasaasa aggaquassu u	21
	<210>	356	
	<211>	21	
50	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400>	356	
		ugsaasaasa aggaquassu u	21
60	<210>	357	
	<211>	21	

	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	357	
		агсаасааса аггауассу u	21
10	<210>	358	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	358	
20		усугаагсса усггусассс а	21
	<210>	359	
	<211>	21	
25	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
30	<400>	359	
		асугаагсса усггусассс а	21
35	<210>	360	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	360	
		уггаасугаа гссаусггус а	21
45	<210>	361	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
50	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400>	361	
		уггаасугаа гссаусггус с	21
60	<210>	362	
	<211>	21	
	<212>	РНК	

	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	362	
		uuuuuuuucagg gaacugaagc c	21
10	<210>	363	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	363	
20		uuuaacsgug cuuagauag c	21
	<210>	364	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
25	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
30	<400>	364	
		uuuuuaacsg ugcuuagaua g	21
	<210>	365	
35	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
40	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	365	
		uuuuuaacsg gugcuuagau a	21
45	<210>	366	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	366	
55		uuuuuaacsg gugcuuagau c	21
	<210>	367	
	<211>	21	
60	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
5	<400>	367 uасиuгисси uаасgгuгси с	21
10	<210>	368	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	368 аасиuгисси uаасgгuгси с	21
20	<210>	369	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
25	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	369 uиgаggиcиc аggсaгссас u	21
35	<210>	370	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	370 uиaиuгaгgu сисaгgсaгс с	21
45	<210>	371	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	371 uгиaиuгaгg ucиcагgсaг с	21
60	<210>	372	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	372	
5	ucasugagaa uacugusssu u		21
	<210>	373	
	<211>	21	
10	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400>	373	
	ucasugagaa uacugusssu u		21
	<210>	374	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	374	
30	usuuuaagc aassuacagg g		21
	<210>	375	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
35	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400>	375	
	ugagaauacu gussuuuuuic c		21
	<210>	376	
45	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400>	376	
	uuauuaggu cugagcagc c		21
55	<210>	377	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		

	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	377	
5		ugagaauacu gusscuuuuc c	21
	<210>	378	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
10	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400>	378	
		ugagaauacu gusscuuuuc u	21
	<210>	379	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
25	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	379	
		uucuugucca gcuuauugg g	21
30			
	<210>	380	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35			
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	380	
40		uagucuuuca gggaacugaа g	21
	<210>	381	
	<211>	21	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50			
	<400>	381	
		uagucuuuca gggaacugaа c	21
55	<210>	382	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 382 ucasugagaa uasugussu u	21
5	<210> 383 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 383 ucasugagaa uasugussu u	21
20	<210> 384 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400> 384 uagucuuuca gggaacugac g	21
35	<210> 385 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
40	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
45	<400> 385 uagucuuuca gggaacugag g	21
50	<210> 386 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	
60	<400> 386 uagucuuuca gggaacugac c	21
65	<210> 387 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
70	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 387 uagucuuuua gggaaucugag c	21
5	<210> 388 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
15	<400> 388 агаауасуги сссііііаагг с	21
20	<210> 389 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 389 агаауасуги сссііііааг g	21
30	<210> 390 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
40	<400> 390 угсаасаааа аггагуаассс u	21
45	<210> 391 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
50	<400> 391 uagucuuuua gggaaucugaa g	21
55	<210> 392 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 392	

	агааиасиги сссииииааг с	21
5	<210> 393 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента <400> 393 иgаgааиаси гисссиигс с	21
15	<210> 394 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
20	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента <400> 394 иасигаgаа иасигисси с	21
30	<210> 395 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента <400> 395 иисиигисса гсиииаиигг с	21
40	<210> 396 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
45	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента <400> 396 агааиасиги сссииииагг и	21
50	<210> 397 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента <400> 397 агааиасиги сссииииасг с	21

	<210>	398	
	<211>	21	
5	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
10	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	398	
		агаауасиги сссииииага с	21
15	<210>	399	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	399	
25		агаауасиги сссииииагг с	21
	<210>	400	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
30	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
35	<400>	400	
		иисиигисса гсиииаиугг с	21
40	<210>	401	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
45	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	401	
		иасигагаа иасигиссси г	21
50	<210>	402	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	402	
60		иасигагаа иасигисссс и	21

	<210>	403	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
5	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
10	<400>	403	
		ucasugagaа uасигиссси с	21
	<210>	404	
15	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
20	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	404	
		ucasugagaа uасигиссси с	21
25	<210>	405	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
30	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	405	
35		ucasugagaа uасигиссси с	21
	<210>	406	
	<211>	21	
40	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
45	<400>	406	
		ucasugagaа uасигиссси с	21
50	<210>	407	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	407	
60		агигсаисси ugгсгдгисии u	21

	<210> 408	
	<211> 21	
	<212> РНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 408	
10	аgиgсаиssи ugгсgгисии u	21
	<210> 409	
	<211> 21	
15	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400> 409	
	аgиаgисиии саggггаасиг а	21
	<210> 410	
25	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 410	
35	аgиаgисиии саggггаасиг а	21
	<210> 411	
	<211> 21	
	<212> РНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
45	<400> 411	
	иgиаgисиии саggггаасиг а	21
	<210> 412	
50	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 412	
	исииаасgги gсиссаgиаg и	21
60	<210> 413	

	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	413	
10		иссишшааг саассиасаg g	21
	<210>	414	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
15	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400>	414	
		иссишшааг саассиасаg c	21
	<210>	415	
25	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
30	<223>	Модифікована послідовність антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	415	
		иагисиииса ggаасигас c	21
35	<210>	416	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	416	
45		гсассгшшаа gгасаагуаи u	21
	<210>	417	
	<211>	21	
50	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400>	417	
		гагсассгши ааггасаагу а	21
60	<210>	418	
	<211>	19	

	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	418	
		gcaccgcuuaa ggcasaagua	19
10	<210>	419	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	419	
20		gcaccgcuuaa ggcasaaguu	19
	<210>	420	
	<211>	19	
25	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
30	<400>	420	
		ccucaaauacc ccaagucca	19
35	<210>	421	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	421	
		gaccucaaua cccsaagucc a	21
45	<210>	422	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
50	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400>	422	
		gcuucaguuc ccugaaaga	19
	<210>	423	
60	<211>	20	
	<212>	РНК	

	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	423	
		ggcuucaguu cccugaаага	20
10	<210>	424	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	424	
20		gaccgauggc uucaguuca	19
	<210>	425	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
25	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
30	<400>	425	
		gugaccgaug gcuucauuic а	21
	<210>	426	
35	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
40	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	426	
		ссaaaaaggga сагаиуис а	21
45	<210>	427	
	<211>	22	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	427	
55		cgcaaaaaggg асагаиуис са	22
	<210>	428	
	<211>	19	
60	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
5	<400>	428 гасуасигга гсассгуиа	19
10	<210>	429	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	429 гасуасигга гсасигуиа	19
20	<210>	430	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
25	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	430 сгасуасигг агсассгуиа	20
35	<210>	431	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	431 гасуасигга гсаусгуиа	19
45	<210>	432	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	432 агггасагуа иисасагуа	19
60	<210>	433	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	433	
5		cagggacagu auucucagua	20
	<210>	434	
	<211>	20	
10	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
15			
	<400>	434	
		gacucacugga gcaccguuaa	20
	<210>	435	
20	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	435	
25		gssuacugga gcaccguuaa	20
30			
	<210>	436	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
35	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	436	
40		gssuacugga gcacuguaa	20
	<210>	437	
	<211>	19	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	437	
50		gcugggugac cgauggsua	19
55			
	<210>	438	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60			
	<220>		

	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	438	
5		gcugggugac cgauggsuu	19
	<210>	439	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
10	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400>	439	
		gcugggugac cgaugasua	19
	<210>	440	
20	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
25	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	440	
		cssuuaagga саагуисua	19
30			
	<210>	441	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35			
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	441	
40		сассуuaаg gасаагуисu a	21
	<210>	442	
	<211>	19	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
50			
	<400>	442	
		ассуuaаgg асаагуисa	19
	<210>	443	
55	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
60	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 443 accguuaagg acaaguucu	19
5	<210> 444 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 444 gcaccguuaa ggasaaguuc a	21
20	<210> 445 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 445 gguaacssuu guuguugca	19
30	<210> 446 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400> 446 cggguaciss uuuguuguac a	21
45	<210> 447 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400> 447 cggguaciss uuuguuguua	19
55	<210> 448 <211> 20 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 448 gggacagau ucisagugca	20
5	<210> 449 <211> 20 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 449 gggacagau ucisagugcu	20
20	<210> 450 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
25	<400> 450 gcasscuuaa ggcasaauu u	21
30	<210> 451 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400> 451 gagcasscu aagcacaau a	21
45	<210> 452 <211> 22 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400> 452 ggagcasscu uaagcacaag ua	22
55	<210> 453 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 453	

		gagcaccggu aaggасааgu u	21
5	<210>	454	
	<211>	22	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
10	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	454	
		ggagcaccggu uaaggасааg uu	22
15	<210>	455	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
25	<400>	455	
		aaaaggгаса гуаиисаи u	21
30	<210>	456	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	456	
		саааaggгас агуаииса	20
40	<210>	457	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
45	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	457	
		ссаааaggгa сагуаииса а	21
50	<210>	458	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
55	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
60	<400>	458	
		ссаааaggгa сагуаииса u	21

	<210>	459	
	<211>	21	
5	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
10	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	459	
		gguasissuu guuguiugsau u	21
15	<210>	460	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	460	
25		ggguasissuu uguuguiugsa	20
	<210>	461	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
30	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
35	<400>	461	
		gguasissuu guuguiugsa	19
	<210>	462	
40	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
45	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	462	
		gguasissuu guuguiugsu	19
50	<210>	463	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	463	
60		uggguigassg auggsuucag a	21

	<210>	464	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
5	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
10	<400>	464	
		ugggugaccg auggcuuacg u	21
	<210>	465	
15	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
20	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	465	
		ugaccgaugg cuuacguuuc a	21
25	<210>	466	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
30	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	466	
35		ggaccgaugg cuuacguuuc a	21
	<210>	467	
40	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
45	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	467	
		ggcuuacguu cccugaаааа a	21
50	<210>	468	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	468	
60		gacuuacgga gcaccguuааа a	21

	<210> 469	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 469	
10	суасиггас ассуиаагг а	21
	<210> 470	
	<211> 21	
15	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400> 470	
	иасиггас ассуиаагга а	21
	<210> 471	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 471	
35	гасиггас ассуиаагга а	21
	<210> 472	
	<211> 21	
	<212> РНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
45	<400> 472	
	гасассуи ааггасааги а	21
	<210> 473	
50	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 473	
	гасассуи ааггасааги и	21
60	<210> 474	

	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	474	
10		aguggcugcc ugaгассиса а	21
	<210>	475	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
15	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400>	475	
		ggcugccuga гассисааиа а	21
	<210>	476	
25	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
30	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	476	
		gcugccugag ассисааиас а	21
35	<210>	477	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	477	
45		аaggгасаги аиисисагиг а	21
	<210>	478	
	<211>	21	
50	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400>	478	
		асggгасаги аиисисагиг а	21
60	<210>	479	
	<211>	21	

	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	479	
		сссцгуаггу угсцццццц а	21
10	<210>	480	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	480	
20		ггцццццгггц сагуацццс а	21
	<210>	481	
	<211>	21	
25	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	481	
		ггцццццгггц сагуацццс а	21
35	<210>	482	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	482	
45		ггггггггггц аццсггггг а	21
	<210>	483	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
50	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	483	
		ггггггггггц сагуацццс а	21
	<210>	484	
60	<211>	21	
	<212>	РНК	

	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	484	
		ggcaaaaggga cauauiuc a	21
10	<210>	485	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
20	<222>	16	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	485	
		ugassgaugg cuucanuiuc a	21
25			
	<210>	486	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
30	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
35	<400>	486	
		ugassgaugg cuucanuiuc a	21
40			
	<210>	487	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
45	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	16	
50	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	487	
		ugassgaugg cuucanuiuc a	21
55			
	<210>	488	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		

	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 488	
5	gagggacagu auucucagug a	21
	<210> 489	
	<211> 21	
	<212> РНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 489	
	ggcugccuga gaccusaaua a	21
	<210> 490	
20	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
25	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>	
	<221> модифікована основа	
	<222> 3	
30	<223> n = 2'-O-метил-2-аміноаденозин-3'-фосфат	
	<400> 490	
	ggnaaaagga saguaucuc a	21
35	<210> 491	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>	
45	<221> модифікована основа	
	<222> 1	
	<223> n = 2'-O-метил-2-аміноаденозин-3'-фосфат	
	<400> 491	
50	ngaaaaagga saguaucuc a	21
	<210> 492	
	<211> 21	
55	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
60	<220>	

	<221> модифікована основа	
	<222> 1, 2	
	<223> n = 2'-О-метил-2-аміноаденозин-3'-фосфат	
5	<400> 492 nnaaaaagga saguaucuc a	21
10	<210> 493 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 493 сссааааааг суггасаага а	21
20	<210> 494 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400> 494 гссааааааг суггасаага а	21
35	<210> 495 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
40	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 495 суисагуиисс сугааагаси а	21
45	<210> 496 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400> 496 гуисагуиисс сугааагаси а	21
60	<210> 497 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	497	
5		gcuuaaaaagg gacaguauc u	21
	<210>	498	
	<211>	21	
10	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
15			
	<400>	498	
		gggacagau ucucagugau u	21
	<210>	499	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
25	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
30	<222>	1	
	<223>	n = 2'-O-метил-2-аміноаденозин-3'-фосфат	
	<400>	499	
		naaggacagu auucucagug a	21
35			
	<210>	500	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
40	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
45	<221>	модифікована основа	
	<222>	18	
	<223>	n = 2'-O-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	500	
50		gagggacagu auucucanug a	21
	<210>	501	
55	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
60	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	

	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	20	
	<223>	n = 2'-O-метилінозин-3'-фосфат	
5	<400>	501	
		gagggacagu auucucagun a	21
10	<210>	502	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	502	
		acgggacagu auucucagug a	21
20			
	<210>	503	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
25	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
30	<400>	503	
		gggacaguau ucucagugau u	21
35	<210>	504	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	504	
		cggacaguau ucucagugau u	21
45			
	<210>	505	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	505	
55		ggcaaggga saguauucuc a	21
60	<210>	506	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
5	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	8	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
10	<400>	506	
		ggcaaaagnga cauaauucuc a	21
15	<210>	507	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	7	
25	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	507	
		ggcaaaangga cauaauucuc a	21
30	<210>	508	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	508	
40		aggguaucucc uuguuuguuc a	21
45	<210>	509	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400>	509	
		cuucaguuucu cugaagacuc a	21
55	<210>	510	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 510 cuucaguuuc cugaааgасu а	21
5	<210> 511 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 511 сgucaguuсс cugaааgасu а	21
20	<210> 512 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400> 512 ссucaguuсс cugaааgасu а	21
35	<210> 513 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
40	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
45	<400> 513 сgucaguuсu cugaааgасu а	21
50	<210> 514 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
60	<400> 514 ggucaguuсс cugaааgасu а	21
65	<210> 515 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
70	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 515 gcсacaguuсс сугaaagасu a	21
5	<210> 516 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
15	<400> 516 gссuааааgg gасaguauuс u	21
20	<210> 517 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 517 ссуаааааgg gасaguauuс u	21
30	<210> 518 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
40	<220> <221> модифікована основа <222> 11 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
45	<400> 518 gссуаааааgg nасaguauuс u	21
50	<210> 519 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <221> модифікована основа <222> 10 <223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
60	<400> 519 gссуаааааgn gасaguauuс u	21

	<210>	520	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
5	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
10	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	9	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
15	<400>	520	
		gсuuаааааng gасаguaиuc u	21
	<210>	521	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
25	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	521	
		сссuаааааgg gасаguaиuc u	21
30	<210>	522	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
40	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	522	
45		aggguасucсс uиgиuиgиuc a	21
	<210>	523	
	<211>	21	
50	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400>	523	
		aggguасucсс uиgиuиgиuc a	21
60	<210>	524	
	<211>	21	

	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
10	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	524	
		сууагууууу суаааагу а	21
15	<210>	525	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	525	
25		сууагууууу суаааагасу а	21
	<210>	526	
	<211>	21	
30	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
35	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	20	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
40	<400>	526	
		гсууааааагг гасагуаууи u	21
45	<210>	527	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	527	
		гсууааааагг гасагуаууи u	21
55	<210>	528	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
60	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
5	<221>	модифікована основа	
	<222>	20	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	528	
10		ggcaaggga cagauucun a	21
	<210>	529	
	<211>	21	
15	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400>	529	
		ggcaaggga cagauucuc a	21
	<210>	530	
25	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
30	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
35	<222>	20	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	530	
40		gagggacag auucucagun a	21
	<210>	531	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
45	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
50	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	531	
55		gccaauaaag cuggacaana a	21
	<210>	532	
60	<211>	21	
	<212>	РНК	

	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	532	
		gссaauaааag суггасаага а	21
10	<210>	533	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
20	<222>	11	
	<223>	n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
	<400>	533	
25		aggguacucu нугуугуугс а	21
	<210>	534	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
30	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
35	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	9	
	<223>	n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
40	<400>	534	
		aggguacunc uугуугуугс а	21
	<210>	535	
45	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
50	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	11	
55	<223>	n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
	<400>	535	
		cuucaguucc нугааагаси а	21
60	<210>	536	

	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
10	<222>	10	
	<223>	n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
	<400>	536	
15		cuuacuuucn cuuacuuucn a	21
	<210>	537	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
20	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
25	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	9	
	<223>	n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
30	<400>	537	
		cuuacuuucn cuuacuuucn a	21
	<210>	538	
35	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
40	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	11	
45	<223>	n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
	<400>	538	
		gcuuacuuucn cuuacuuucn u	21
50	<210>	539	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
60	<221>	модифікована основа	
	<222>	10	

	<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
	<400> 539	
5	gcuuaaaaagn gacaguauuc u	21
	<210> 540	
	<211> 21	
	<212> РНК	
10	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
15	<220>	
	<221> модифікована основа	
	<222> 9	
	<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
20	<400> 540	
	gcuuaaaaang gacaguauuc u	21
	<210> 541	
25	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>	
	<221> модифікована основа	
	<222> 11	
35	<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
	<400> 541	
	ggcaaaaggga naguauiucis a	21
40	<210> 542	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>	
50	<221> модифікована основа	
	<222> 9	
	<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
	<400> 542	
55	ggcaaaaggna saguauiucis a	21
	<210> 543	
	<211> 21	
60	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
5	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	9	
	<223>	n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
10	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	20	
	<223>	n = 2'-O-метилінозин-3'-фосфат	
15	<400>	543	
		gagggacanu auucucagun a	21
20	<210>	544	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
25	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	11	
30	<223>	n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
	<400>	544	
		gссааиаааg нуггасаага а	21
35	<210>	545	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
45	<221>	модифікована основа	
	<222>	10	
	<223>	n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
	<400>	545	
50		гссааиаааn суггасаага а	21
	<210>	546	
	<211>	21	
55	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
60	<220>		

	<221> модифікована основа	
	<222> 11	
	<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
5	<400> 546 gssuaaaaagg nasaquauuc u	21
10	<210> 547 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
20	<220> <221> модифікована основа <222> 11 <223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
25	<400> 547 gssuaaaaagg nasaquauuc u	21
30	<210> 548 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
40	<400> 548 assuaaaaagg gasaquauuc u	21
45	<210> 549 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400> 549 gcsuaaaaagg gasaquauuc u	21
60	<210> 550 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
65	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
70	<400> 550 gusuaaaaagg gasaquauuc u	21

	<210> 551	
	<211> 21	
	<212> РНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 551	
10	gagggасаgu аиисасаgu а	21
	<210> 552	
	<211> 21	
15	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
20	<220>	
	<221> модифікована основа	
	<222> 18	
	<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
25	<400> 552	
	gggасаguau ucасаguau u	21
30	<210> 553	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
35	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 553	
40	gссааuаааg сиггасаага а	21
	<210> 554	
	<211> 21	
	<212> РНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
50	<400> 554	
	гссuаааааg gасаguаиис u	21
55	<210> 555	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
60	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	

	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	11	
	<223>	n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
5	<400>	555	
		gssuaaaagg nasaauuuc u	21
10	<210>	556	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	556	
		gagggасаги аиисасагиг а	21
20			
	<210>	557	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
25	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
30	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	20	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
35	<400>	557	
		gagggасаги аиисасагуна	21
40	<210>	558	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
45	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	558	
		gссаааааг сиггасаага а	21
50			
	<210>	559	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	559	
60		гссаааааг сиггасаага а	21

	<210>	560	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
5	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
10	<400>	560	
		gссааuаааg суггасаага а	21
	<210>	561	
15	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
20	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	561	
		gссааuаааg суггасаага а	21
25	<210>	562	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
30	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	562	
35		gссааuаааg суггасаага а	21
	<210>	563	
	<211>	21	
40	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
45	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	10	
	<223>	n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
50	<400>	563	
		gссааuаааn суггасаага а	21
55	<210>	564	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	

	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	10	
5	<223>	n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
	<400>	564	
		гссааиіааан сиргасаага а	21
10	<210>	565	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
20	<221>	модифікована основа	
	<222>	10	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	565	
25		гссааиіааан сиргасаага а	21
	<210>	566	
	<211>	21	
30	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
35	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	13	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
40	<400>	566	
		гссааиіаааг сиргасаага а	21
45	<210>	567	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
55	<222>	14	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	567	
		гссааиіаааг сиргасаага а	21
60			

	<210> 568	
	<211> 21	
	<212> РНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 568	
10	gssuaaaaagg gacaguuu u	21
	<210> 569	
	<211> 21	
15	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
20	<400> 569	
	gssuaaaaagg gacaguuu u	21
	<210> 570	
25	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>	
	<221> модифікована основа	
35	<222> 11	
	<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
	<400> 570	
40	gssuaaaaagg nacaгуuuu u	21
	<210> 571	
	<211> 21	
	<212> РНК	
45	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>	
50	<221> модифікована основа	
	<222> 11	
	<223> n = 2'-фторінозин-3'-фосфат	
	<400> 571	
55	gssuaaaaagg nacaгуuuu u	21
	<210> 572	
60	<211> 21	
	<212> РНК	

	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	20	
10	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400>	572	
		асgggасаgu аиисисаgun а	21
15	<210>	573	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	573	
		саgggасаgu аиисисаgug а	21
25			
	<210>	574	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
30	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
35	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	20	
	<223>	n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
40	<400>	574	
		саgggасаgu аиисисаgun а	21
45	<210>	575	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
50	<223>	Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	575	
		аggggасаgu аиисисаgug а	21
55			
	<210>	576	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		

	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>	
	<221> модифікована основа	
5	<222> 20	
	<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400> 576	
10	aggggacagu auucucagun a	21
	<210> 577	
	<211> 21	
	<212> РНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
20	<400> 577	
	agaccgссаа gгаугсасии u	21
	<210> 578	
25	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>	
	<221> модифікована основа	
	<222> 15	
35	<223> n = 2'-О-метилінозин-3'-фосфат	
	<400> 578	
	agaccgссаа gгауncасии u	21
40	<210> 579	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 579	
50	ucaгиucссu гааагасиас u	21
	<210> 580	
	<211> 21	
55	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
60	<400> 580	

	ucaauucsu gaaagacuac a	21
5	<210> 581 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<220> <221> модифікована основа <222> 15 <223> n = 2'-O-метилінозин-3'-фосфат	
	<400> 581 асуасугgag саснуааg a	21
20	<210> 582 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400> 582 ссигuagguu гсиuaaaaagg a	21
35	<210> 583 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
40	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 583 гсигuagguu гсиuaaaaagg a	21
45	<210> 584 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Модифікована послідовність смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400> 584 ггуcaгуиуси сугaaagаси a	21
60	<210> 585 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	585	
5		uaasaasaag gaguasscgu u	21
	<210>	586	
	<211>	21	
10	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15			
	<400>	586	
		uaasaasaag gaguasscgg u	21
	<210>	587	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	587	
		uaasaasaag gaguasscgg g	21
30			
	<210>	588	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
35	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	588	
40		ugsaasaasa aggaguassu u	21
	<210>	589	
	<211>	21	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	589	
		ugsaasaasa aggaguasss u	21
55			
	<210>	590	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60			
	<220>		

	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	590	
5		ugsaasaasa aggaуассс g	21
	<210>	591	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
10	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400>	591	
		uagssaucsg уасссagcu u	21
	<210>	592	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
25	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	592	
		uagssaucsg уасссagcc u	21
30			
	<210>	593	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35			
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	593	
40		uagssaucsg уасссagcc c	21
	<210>	594	
	<211>	21	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50			
	<400>	594	
		ugaacugaag ccaucsgуcu u	21
55	<210>	595	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 595 ugaacugaag ccaucgguca u	21
5	<210> 596 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 596 ugaacugaag ccaucgguca c	21
20	<210> 597 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 597 ucuuucaggg aacugaagcu u	21
30	<210> 598 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400> 598 ucuuucaggg aacugaagcc u	21
45	<210> 599 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400> 599 ucuuucaggg aacugaagcc a	21
55	<210> 600 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 600 uaасsgugсу ссагуаgусу u	21
5	<210> 601 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
15	<400> 601 uuaасsgugс uссагуаguu u	21
20	<210> 602 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 602 uuaасsgugс uссагуаgусу u	21
30	<210> 603 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
40	<400> 603 uaсуuгuсусу uaасsgugсу u	21
45	<210> 604 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 604 uaсуuгuсусу uaасsgugсу с	21
55	<210> 605 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 605	

	ugaасиигис сииаасггги u	21
5	<210> 606 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента <400> 606 uгаасиигис сииаасгггиг u	21
15	<210> 607 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
20	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента <400> 607	
25	ugaасиигис сииаасгггиг c	21
30	<210> 608 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента <400> 608 uагаасииги ссииаасггги u	21
40	<210> 609 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
45	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента <400> 609 uагаасииги ссииаасггги g	21
50	<210> 610 <211> 21 <212> РНК	
55	<213> Штучна послідовність <220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
60	<400> 610 uггасииггг гуаиигггги u	21

	<210>	611	
	<211>	21	
5	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
10	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	611	
		uggacuuuggg guauugaggu c	21
15	<210>	612	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	612	
25		ugaааааси гусссиииии u	21
	<210>	613	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
30	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
35	<400>	613	
		ugaааааси гусссииииа u	21
	<210>	614	
40	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
45	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	614	
		ugaааааси гусссииииа а	21
50	<210>	615	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	615	
60		иасиugaааи асигисссии u	21

	<210> 616	
	<211> 21	
	<212> РНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
10	<400> 616 сгггггасисс ииуиуиуиуи и	21
	<210> 617	
15	<211> 20	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
20	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 617 ссгггггасис сииуиуиуиуи	20
25	<210> 618	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 618 сссгггггаси ссиуиуиуиуи а	21
40	<210> 619	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
45	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 619 гггггасиссии гуиуиуиуиуи и	21
50	<210> 620	
	<211> 20	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
55	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 620 гггггасиссии уиуиуиуиуи	20
60		

	<210> 621	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 621	
10	сгггуасисс ииуиуиуиуи а	21
	<210> 622	
	<211> 21	
15	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400> 622	
	гсиггггигас сгауггсиаи и	21
	<210> 623	
25	<211> 20	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 623	
35	ггсиггггига ссгауггсиа	20
	<210> 624	
	<211> 21	
	<212> РНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
45	<400> 624	
	гггсиггггиг ассгауггси а	21
	<210> 625	
50	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 625	
	гассгауггс иисагиисаи и	21
60	<210> 626	

	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	626	
10		ugaccsgaugg cuucaguuca	20
	<210>	627	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
15	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
20	<400>	627	
		gugaccsgaug gcuucaguuca a	21
	<210>	628	
25	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
30	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	628	
		gcuucaguuca ccugaaaagau u	21
35	<210>	629	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	629	
45		ggcuucaguu cccugaaaaga	20
	<210>	630	
	<211>	21	
50	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	630	
		uggcuucaguu ucccugaaaag a	21
60	<210>	631	
	<211>	21	

	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	631	
		гасуасигга гсассгуаи и	21
10	<210>	632	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	632	
20		агасуасигг агсассгуаи	20
	<210>	633	
	<211>	21	
25	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	633	
		аагасуасиг гагсассгуи а	21
35	<210>	634	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	634	
45		асуасиггаг сассгуааи и	21
	<210>	635	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
50	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	635	
		гасуасигга гсассгуаа	20
	<210>	636	
60	<211>	21	
	<212>	РНК	

	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	636	
		агасуасугг агсассгуаа а	21
10	<210>	637	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	637	
20		гсассгуааа ггасаагуаи и	21
	<210>	638	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
25	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	638	
		агсассгуаа аггасаагуа	20
	<210>	639	
35	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
40	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	639	
		гагсассгуи ааггасаагу а	21
45	<210>	640	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	640	
55		ассгуааагг асаагуисаи и	21
	<210>	641	
	<211>	20	
60	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
5	<400>	641 сассгуааг гасаагууса	20
10	<210>	642	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	642 гсассгуааа ггасаагуус а	21
20	<210>	643	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
25	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	643 ссгуааагга саагуусуаи u	21
35	<210>	644	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	644 ассгуааагг асаагуусуа	20
45	<210>	645	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	645 сассгуаааг гасаагууси а	21
60	<210>	646	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	646	
5		ссусааиасс ссаагиссаи u	21
	<210>	647	
	<211>	20	
10	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
15			
	<400>	647	
		ассусааиас сссаагисса	20
	<210>	648	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	648	
		гассусааиа ссссаагисс а	21
30			
	<210>	649	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
35	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	649	
40		аааагггаса гуаиисусаи u	21
	<210>	650	
	<211>	20	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	650	
		иаааагггас агуаиисуса	20
55			
	<210>	651	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60			
	<220>		

	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	651	
5		uuaaaaagga саguauuсuс а	21
	<210>	652	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
10	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400>	652	
		agggасаgua uuсuсаguaи u	21
	<210>	653	
20	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
25	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	653	
		аaggгасаgи auсuсаgua	20
30			
	<210>	654	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35			
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	654	
40		aaaggгасаg uaиucисаgи а	21
	<210>	655	
	<211>	21	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400>	655	
		аасиигиcси uaасggиgси u	21
55	<210>	656	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 656 ugagaauacu gussuuuuug g	21
5	<210> 657 <211> 22 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
15	<400> 657 ugagaauacu gussuuuuug cg	22
20	<210> 658 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 658 uaacsgugcu csaugagucg u	21
30	<210> 659 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
40	<400> 659 uacugagaau acugussucg u	21
45	<210> 660 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
50	<400> 660 uaacsgugcu ucsaugagucg u	21
55	<210> 661 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	

	<400> 661 aagssaucsgg ucasscagcu u	21
5	<210> 662 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 662 agaасиuguc сиuaасgguu u	21
20	<210> 663 <211> 22 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 663 ugсасиugаgа аиасиugucсс uu	22
30	<210> 664 <211> 22 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400> 664 аgсасиugаgа аиасиugucсс uu	22
45	<210> 665 <211> 22 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400> 665 сиасиugucсс ииaасgguic uu	22
55	<210> 666 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 666	

		аасиигусси уаасгдигси с	21
5	<210>	667	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
10	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	667	
		уасиигусси уаасгдигс	19
15	<210>	668	
	<211>	22	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	668	
25		уасиигусси уаасгдигси сс	22
30	<210>	669	
	<211>	23	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	669	
		уасиигусси уаасгдигси си	23
40	<210>	670	
	<211>	23	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
45	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	670	
50		уасиигусси уаасгдигси сса	23
55	<210>	671	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
60	<400>	671	
		аасиигусси уаасгдигс	19

	<210>	672	
	<211>	22	
5	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
10	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	672	
		аасиугисси uaассgиgси сс	22
15	<210>	673	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	673	
25		иgаgааиаси гисссииииg и	21
	<210>	674	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
30	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
35	<400>	674	
		аgаgааиаси гисссииииg g	21
40	<210>	675	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
45	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	675	
		иgсаасааса агgаgиасс	19
50	<210>	676	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	676	
60		аgсаасааса агgаgиасси и	21

	<210>	677	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
5	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
10	<400>	677	
		усугаагсса усггисассс а	21
	<210>	678	
15	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
20	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	678	
		асугаагсса усггисассс а	21
25	<210>	679	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
30	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	679	
35		уггаасугаа гссаусггис а	21
	<210>	680	
	<211>	21	
40	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
45	<400>	680	
		уггаасугаа гссаусггис с	21
50	<210>	681	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	681	
60		уусиуисагг гаасугаагс с	21

	<210> 682	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 682	
10	uuuaacsugug cussaguagu c	21
	<210> 683	
	<211> 21	
15	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400> 683	
	uucuuaacsug ugсussaguа g	21
	<210> 684	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 684	
35	uucsuuaacsг gugсussagu а	21
	<210> 685	
	<211> 21	
	<212> РНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
45	<400> 685	
	uucsuuaacsг gugсussagu с	21
	<210> 686	
50	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 686	
	uugaggucuc aggsagccac u	21
60	<210> 687	

	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	687	
10		uuauuaggu cucaggcagc c	21
	<210>	688	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
15	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400>	688	
		uguauugagg ucucaggcag c	21
	<210>	689	
25	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
30	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	689	
		ucacugagaa uacugucssu u	21
35	<210>	690	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	690	
45		ucuuuuagc aassucagg g	21
	<210>	691	
	<211>	21	
50	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400>	691	
		ugagaauacu gucssuuuuc c	21
60	<210>	692	
	<211>	21	

	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	692	
		ugaааааси guccсиииис и	21
10	<210>	693	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	693	
20		иисиигисса gсиииаиигg g	21
	<210>	694	
	<211>	21	
25	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	694	
		иагисиииса ggаасигаа g	21
35	<210>	695	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	695	
45		иагисиииса ggаасигаа с	21
	<210>	696	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
50	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	696	
		иасигагаа иасигиссги и	21
	<210>	697	
60	<211>	21	
	<212>	РНК	

	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	697	
		uagucuuuusa gggaасигас g	21
10	<210>	698	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	698	
		uagucuuuusa gggaасигаg g	21
20			
	<210>	699	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
25	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
30	<400>	699	
		uagucuuuusa gggaасигас c	21
35	<210>	700	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
40	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	700	
		uagucuuuusa gggaасигаg c	21
45			
	<210>	701	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	701	
55		агааиасиги cccuuuиagg c	21
60	<210>	702	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
5	<400>	702 агаааасиги сссииииааg g	21
10	<210>	703	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	703 агаааасиги сссииииааg c	21
20	<210>	704	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
25	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	704 игаааасиги гисссииигс c	21
35	<210>	705	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	705 исасигаааа иасигисси c	21
45	<210>	706	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	706 иисиигисса гсииаиигг c	21
60	<210>	707	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	707	
5		агааиасиги сссииииаgg u	21
	<210>	708	
	<211>	21	
10	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15			
	<400>	708	
		агааиасиги сссииииасg c	21
	<210>	709	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	709	
		агааиасиги сссииииага c	21
30			
	<210>	710	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
35	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	710	
40		иасигагаа иасигисси g	21
	<210>	711	
	<211>	21	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	711	
		иасигагаа иасигиссс u	21
55			
	<210>	712	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60			
	<220>		

	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	712	
5		agugcauccu uggcggucuu u	21
	<210>	713	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
10	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400>	713	
		aguagucuuu sagggaacug a	21
	<210>	714	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
25	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	714	
		uguagucuuu sagggaacug a	21
30			
	<210>	715	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35			
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	715	
40		ucuuacsggu gcuccaguag u	21
	<210>	716	
	<211>	21	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	
50			
	<400>	716	
		ucuuuuuaag caaccuacag g	21
55	<210>	717	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі антисмислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 717 ucsuuuuaag caassuacag c	21
5	<210> 718 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 718 gcasscuuaa gcasaagua u	21
20	<210> 719 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 719 gagcasscuu aagcasaagu a	21
30	<210> 720 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400> 720 gcasscuuaa gcasaagua	19
45	<210> 721 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400> 721 gcasscuuaa gcasaagu	19
55	<210> 722 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	

	<400> 722 ссусааиасс ссаагисса	19
5	<210> 723 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 723 гассисааиа ссссаагисс а	21
20	<210> 724 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 724 гсиисагиис ссигааага	19
30	<210> 725 <211> 20 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400> 725 ггсиисагиу сссигааага	20
45	<210> 726 <211> 19 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 726 гассгауггс иисагиуса	19
55	<210> 727 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
60	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 727	

		gugaccgaug gcuuaguu a	21
5	<210>	728	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
10	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	728	
		ссааааaggga сагуаиис а	21
15	<210>	729	
	<211>	22	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	729	
25		сгсааааaggg асагуаииси са	22
	<210>	730	
	<211>	19	
30	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
35	<400>	730	
		гасиасигга гсассгуиа	19
40	<210>	731	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
45	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	731	
		гасиасигга гсасигуиа	19
50	<210>	732	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
55	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
60	<400>	732	
		сгасиасигг агсассгуиа	20

5	<210>	733	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
10	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	733	
		гасуасигга гсаусгуаа	19
15	<210>	734	
	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	734	
		аggгасагуа иисисагуа	19
25	<210>	735	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
30	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	735	
		саggгасагу аиисисагуа	20
35	<210>	736	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	736	
		гасуасигга гсасссгуаа	20
45	<210>	737	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	737	
		гсссиасигга гсасссгуаа	20
55	<210>	738	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	738	
		гсссиасигга гсасссгуаа	20

	<210>	738	
	<211>	20	
	<212>	PHK	
5	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга PHKi-агента	
10	<400>	738	
		гссuасигга гсасигuаа	20
	<210>	739	
15	<211>	19	
	<212>	PHK	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
20	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга PHKi-агента	
	<400>	739	
		гсигggгигас сгауггсuа	19
25	<210>	740	
	<211>	19	
	<212>	PHK	
	<213>	Штучна послідовність	
30	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга PHKi-агента	
	<400>	740	
35		гсигggгигас сгауггсuи	19
	<210>	741	
	<211>	19	
40	<212>	PHK	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга PHKi-агента	
45	<400>	741	
		гсигggгигас сгаугасuа	19
50	<210>	742	
	<211>	19	
	<212>	PHK	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга PHKi-агента	
	<400>	742	
60		ссгuиаагга саагuиcуа	19

	<210> 743	
	<211> 21	
	<212> РНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 743	
10	сассгуиуааг гасаагуиуи а	21
	<210> 744	
	<211> 19	
15	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
20	<400> 744	
	ассгуиуаагг асаагуиуи а	19
25	<210> 745	
	<211> 19	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
30	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 745	
35	ассгуиуаагг асаагуиуи	19
	<210> 746	
	<211> 21	
	<212> РНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
45	<400> 746	
	гсассгуиуаа ггасаагуиуи а	21
	<210> 747	
50	<211> 19	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 747	
	ггуиасиссиуи гуиугуиуи а	19
60	<210> 748	

	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 748	
10	cggguacucuc uuguuuuugc a	21
	<210> 749	
	<211> 19	
	<212> РНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
20	<400> 749	
	cggguacucuc uuguuuuua	19
	<210> 750	
25	<211> 20	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 750	
	gggacaguuu ucucagucsa	20
35	<210> 751	
	<211> 20	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400> 751	
45	gggacaguuu ucucagucsu	20
	<210> 752	
	<211> 21	
50	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
55	<400> 752	
	gcaccguuaa ggcacaguuu u	21
60	<210> 753	
	<211> 22	

	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	753	
		ggagcaccsu uaagгасааg ua	22
10	<210>	754	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	754	
20		гagcaccsuu ааггасааgи u	21
	<210>	755	
	<211>	22	
25	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	755	
		ggagcaccsu uaagгасааg uu	22
35	<210>	756	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	756	
		ааааggгаса гуаиисусаи u	21
45	<210>	757	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
50	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	757	
		сааааggгас агуаиисуса	20
	<210>	758	
60	<211>	21	
	<212>	РНК	

	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	758	
		ссaaaaaggggа саguaиисис u	21
10	<210>	759	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	759	
20		ggиасиссии гуигуиgсаи u	21
	<210>	760	
	<211>	20	
	<212>	РНК	
25	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	760	
		ggиасисси игуигуиgса	20
	<210>	761	
35	<211>	19	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
40	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	761	
		ggиасиссии гуигуиgси	19
45	<210>	762	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	762	
55		uggиgасссg ауggсиисаg а	21
	<210>	763	
	<211>	21	
60	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
5	<400>	763 ugggugaccg auggcuuacg u	21
10	<210>	764	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	764 ugaccgaugg cuuacguuuc a	21
20	<210>	765	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
25	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
30	<400>	765 ggaccgaugg cuuacguuuc a	21
35	<210>	766	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	766 ggcuuacguu cccugaааа a	21
45	<210>	767	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400>	767 gacuuacgga gcaccguuаа a	21
60	<210>	768	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	768	
5		суасуггagс ассгуиаagg а	21
	<210>	769	
	<211>	21	
10	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
15			
	<400>	769	
		иасуггagса ссгуиаaggа а	21
	<210>	770	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	770	
		гасуггagса ссгуиаaggа а	21
30			
	<210>	771	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
35	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	771	
40		агуггсигсс игагассиса а	21
	<210>	772	
	<211>	21	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	772	
		ггсигссига гассисааиа а	21
50			
	<210>	773	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55			
	<220>		
60			

	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	773	
5		gcugccugag ассисааиас а	21
	<210>	774	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
10	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400>	774	
		ааggгасаги аиисисагиг а	21
	<210>	775	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
25	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	775	
		асggгасаги аиисисагиг а	21
30			
	<210>	776	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
35			
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	776	
40		сссигуагги игсиааааг а	21
	<210>	777	
	<211>	21	
45	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
50	<400>	777	
		ггааааggгга сагуаиисис а	21
55	<210>	778	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	

	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	7	
5	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	778	
		ggcaaaangga caquauucuc a	21
10	<210>	779	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
15	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
20	<221>	модифікована основа	
	<222>	10	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	779	
25		gcuuaaaaagn gacauuuc u	21
	<210>	780	
	<211>	21	
30	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
35	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	16	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
40	<400>	780	
		ugaccgaugg cuucuuuc a	21
45	<210>	781	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
55	<222>	3	
	<223>	n = 2-aminoadenine	
	<400>	781	
60		ggnaaaggga caquauucuc a	21

	<210> 782	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>	
10	<221> модифікована основа	
	<222> 1	
	<223> n = 2-aminoadenine	
	<400> 782	
15	ngaaaaggga saguaauuc a	21
	<210> 783	
	<211> 21	
20	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
25	<220>	
	<221> модифікована основа	
	<222> 1, 2	
	<223> n = 2-aminoadenine	
30	<400> 783	
	npaaaaggga saguaauuc a	21
	<210> 784	
35	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
40	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 784	
	сссаааааг суггасаага а	21
45		
	<210> 785	
	<211> 21	
	<212> РНК	
50	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>	
55	<221> модифікована основа	
	<222> 9	
	<223> n = інозин (гіпоксантин)	
	<400> 785	
60	гсшххххххг гасагуауиc u	21

	<210>	786	
	<211>	21	
5	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
10	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	786	
		суисагуисс сугааагаси а	21
15	<210>	787	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	787	
25		гуисагуисс сугааагаси а	21
	<210>	788	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
30	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
35	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	9	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
40	<400>	788	
		аggгuасunс uиguиguиgс а	21
45	<210>	789	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
50	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	789	
		ggгacаguau ucиcагуgаu u	21
55	<210>	790	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		

	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
5	<222>	1	
	<223>	n = 2-aminoadenine	
	<400>	790	
10		nagggacagu auucucagug a	21
	<210>	791	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
15	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
20	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	18	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
25	<400>	791	
		gagggacagu auucucanug a	21
	<210>	792	
30	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
35	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	10	
40	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	792	
		cuucaguuucn cugaagacu a	21
45	<210>	793	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	793	
55		cggacaguuu ucucagugau u	21
	<210>	794	
	<211>	21	
60	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	

	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
5	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	8	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
10	<400>	794	
		ggcaaaagnga cauaauucuc a	21
15	<210>	795	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	795	
		aggguaucucc uuguuuguuc a	21
25	<210>	796	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
30	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	796	
35		cuucaguuucu cugaaaagacu a	21
40	<210>	797	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
45	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	797	
		cuucaguuuc cugaaaagacu a	21
50	<210>	798	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400>	798	
60		cuucaguuucc cugaaaagacu a	21

	<210> 799	
	<211> 21	
	<212> РНК	
5	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 799	
10	сссасагуиусс сугааагаси а	21
	<210> 800	
	<211> 21	
15	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
20	<400> 800	
	сгсасагуиуси сугааагаси а	21
	<210> 801	
25	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 801	
35	ггсасагуиусс сугааагаси а	21
	<210> 802	
	<211> 21	
	<212> РНК	
40	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
45	<400> 802	
	гссасагуиусс сугааагаси а	21
	<210> 803	
50	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
55	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 803	
	гсссааааагг гасагуаиуси u	21
60	<210> 804	

	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	804	
10		сссшсааааagg гасагуаиис и	21
	<210>	805	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
15	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
20	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	11	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
25	<400>	805	
		гсшсшааааagg пасагуаиис и	21
	<210>	806	
30	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
35	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	9	
40	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	806	
		сшссагуиис сугааагаси а	21
45	<210>	807	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
50	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
55	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	807	
60		аgggуасисс шшгуишшис а	21

	<210>	808	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
5	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
10	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	19	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
15	<400>	808	
		суисагуиусс сугааагану а	21
	<210>	809	
20	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
25	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	20	
30	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	809	
		гсицаааааagg гасагуаиун и	21
35	<210>	810	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>		
45	<221>	модифікована основа	
	<222>	20	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	810	
50		ggcaaaagga сагуаиусин а	21
	<210>	811	
	<211>	21	
55	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
60	<220>		

	<221> модифікована основа	
	<222> 19	
	<223> n = інозин (гіпоксантин)	
5	<400> 811 gssaaauaaag suggasaana a	21
10	<210> 812 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
15	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
20	<220> <221> модифікована основа <222> 10 <223> n = інозин (гіпоксантин)	
25	<400> 812 aggguaacucn uuguuuguc a	21
30	<210> 813 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
40	<220> <221> модифікована основа <222> 11 <223> n = інозин (гіпоксантин)	
45	<400> 813 cuucagucuc nugaagacu a	21
50	<210> 814 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
55	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
60	<220> <221> модифікована основа <222> 11 <223> n = інозин (гіпоксантин)	
65	<400> 814 ggcaagggg naquaucuc a	21
70	<210> 815 <211> 21	

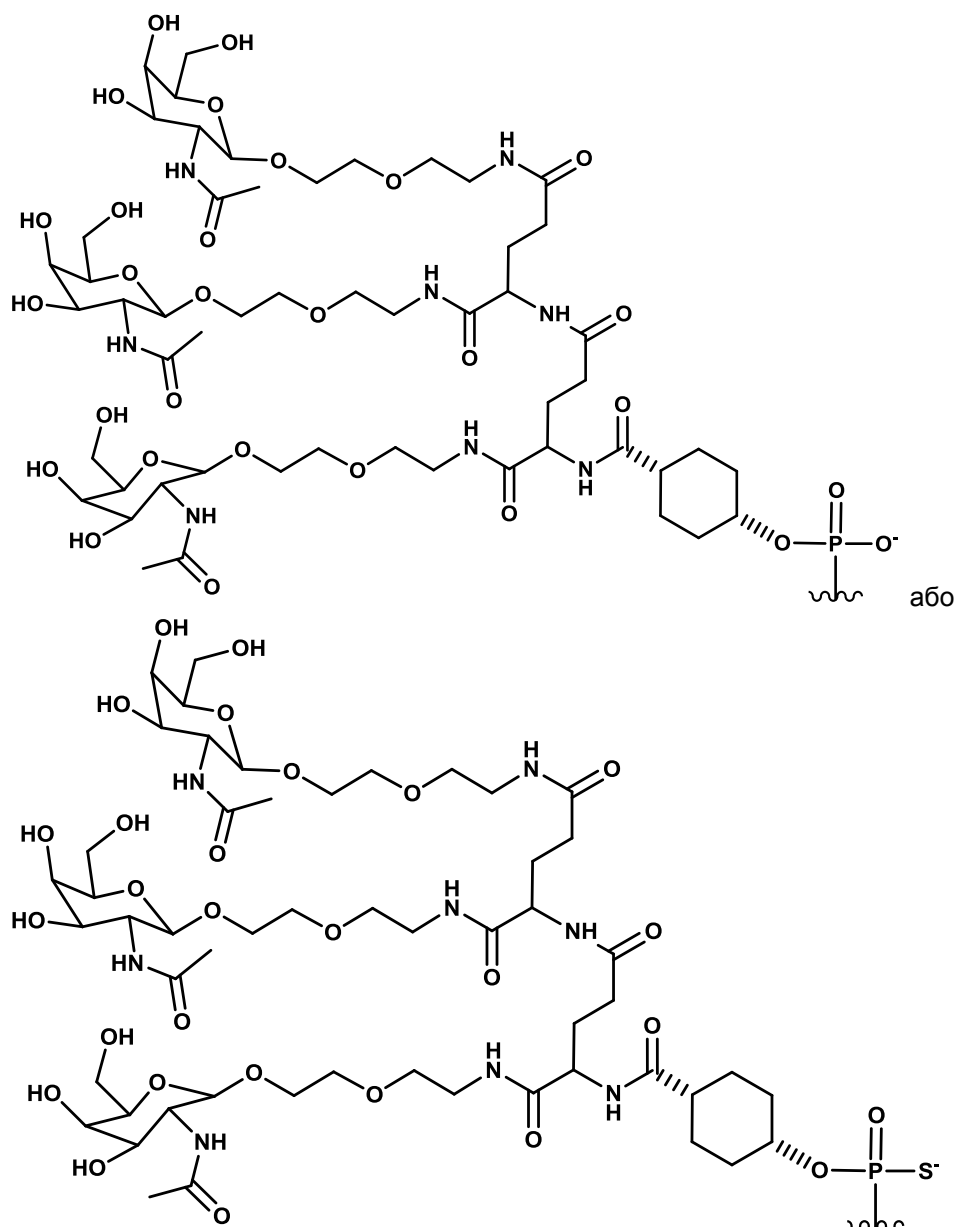
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	9, 20	
10	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	815	
		gagggacanu auucucagun a	21
15	<210>	816	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
25	<221>	модифікована основа	
	<222>	11	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	816	
30		gссaaucaaaг nuggасаага a	21
	<210>	817	
	<211>	21	
35	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
40	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	10	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
45	<400>	817	
		гсuuaаааагn гасагуаuuc u	21
50	<210>	818	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
55	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
60	<222>	11	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	

	<400> 818 gscuaaaaagg nasaauuuc u	21
5	<210> 819 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<400> 819 assuaaaaagg gasaauuuc u	21
20	<210> 820 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
25	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 820 gscuaaaaagg gasaauuuc u	21
30	<210> 821 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
35	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
40	<400> 821 gucuaaaaagg gasaauuuc u	21
45	<210> 822 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
50	<220> <221> модифікована основа <222> 18 <223> n = інозин (гіпоксантин)	
55	<400> 822 gggasaauau ucasaunau u	21
60	<210> 823 <211> 21 <212> РНК	

	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
5	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
	<222>	13	
10	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	823	
		gссаааааааг сунгасаага а	21
15	<210>	824	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
20	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<220>		
	<221>	модифікована основа	
25	<222>	9	
	<223>	n = інозин (гіпоксантин)	
	<400>	824	
30		гснчаааааааг гасагуаиис u	21
	<210>	825	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
35	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
40	<400>	825	
		сагггасагу аиисусагу а	21
45	<210>	826	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
50	<223>	Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКі-агента	
	<400>	826	
		аггггасагу аиисусагу а	21
55	<210>	827	
	<211>	21	
	<212>	РНК	
	<213>	Штучна послідовність	
60	<220>		

	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>	
	<221> модифікована основа	
5	<222> 20	
	<223> n = інозин (гіпоксантин)	
	<400> 827	
10	aggggacagu auucucagun a	21
	<210> 828	
	<211> 21	
	<212> РНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
20	<400> 828	
	agaccgssaa ggaugcasuu u	21
	<210> 829	
25	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<220>	
	<221> модифікована основа	
	<222> 15	
35	<223> n = інозин (гіпоксантин)	
	<400> 829	
	agaccgssaa ggauncasuu u	21
40	<210> 830	
	<211> 21	
	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
45	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
	<400> 830	
50	ucaguucssu gaaagacuas u	21
	<210> 831	
	<211> 21	
55	<212> РНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
60	<400> 831	

	ucaguucccu gaaagacuac a	21
5	<210> 832 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
10	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
15	<220> <221> модифікована основа <222> 15 <223> n = інозин (гіпоксантин)	
20	<400> 832 асуасугgag сасснuааg a	21
25	<210> 833 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
30	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента <400> 833 ссигuаgguu гсуuааааgg a	21
35	<210> 834 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
40	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента <400> 834 гсигuаgguu гсуuааааgg a	21
45	<210> 835 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	
50	<220> <223> Послідовність основ в складі смислового ланцюга РНКi-агента	
55	<400> 835 ггуcагуuсу cугаааgасu a	21
60	<210> 836 <211> 21 <212> РНК <213> Штучна послідовність	



4. РНКi-агент за п. 1, де напрямна група кон'югована з 5'-термінальною ділянкою смислового ланцюга.

5. РНКi-агент за п. 1, де смисловий ланцюг і антисмисловий ланцюг мають довжину 21 нуклеотид, кожний.

6. РНКi-агент за п. 5, де РНКi-агент має два "тупі" кінці.

7. РНКi-агент за будь-яким із пп. 1-6, де смисловий ланцюг містить один або два термінальні кепи і/або де смисловий ланцюг містить один або два інвертовані залишки з видаленою азотистою основою.

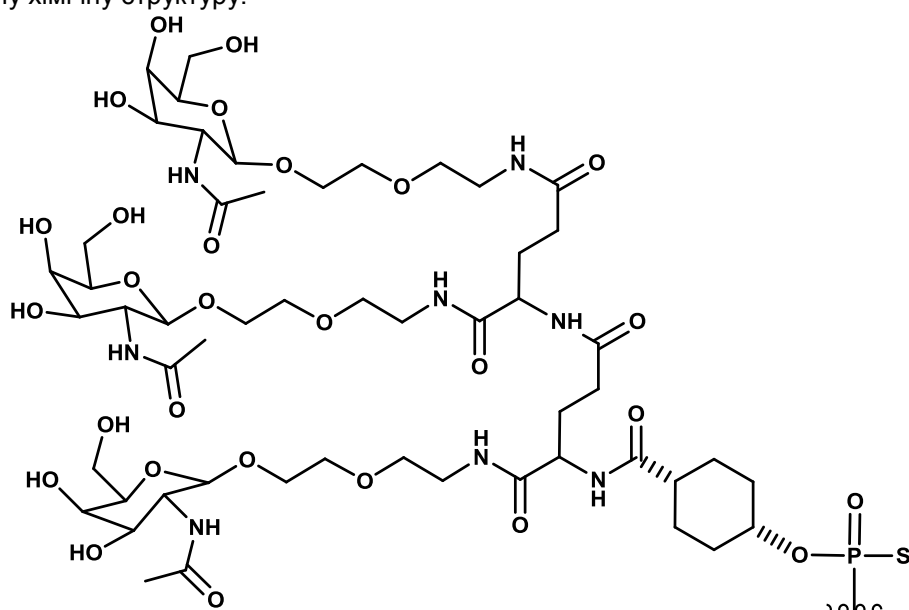
8. РНКi-агент за п. 1, де смисловий ланцюг додатково включає інвертований залишок з видаленою азотистою основою в 3'-термінальній ділянці або на 5'-кінці нуклеотидної послідовності; або де смисловий ланцюг додатково включає інвертований залишок з видаленою азотистою основою в 3'-термінальній ділянці і на 5'-кінці нуклеотидної послідовності.

9. РНКi-агент за п. 1, де смисловий ланцюг містить нуклеотидну послідовність (в напрямку від 5' до 3') (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucacaguias(invAb) (SEQ ID NO:572), де a, c, g, і та u являють собою 2'-О-метиладенозин, 2'-О-метилцитидин, 2'-О-метилгуанозин, 2'-О-метилінозин і 2'-О-метилуридин, відповідно;

Af, Cf, Gf і Uf являють собою 2'-фтораденозин, 2'-фторцитидин, 2'-фторгуанозин і 2'-фторуридин, відповідно;

s являє собою фосфоротіоатний зв'язок;

(invAb) являє собою інвертований абазиновий дезоксирибозний залишок і (NAG37)s має наступну хімічну структуру:



10. Фармацевтична композиція, яка містить РНКі-агент за будь-яким із пп. 1-9, де
5 фармацевтична композиція містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

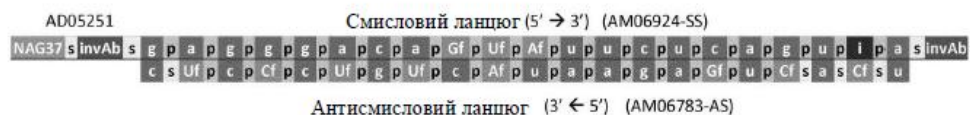


Fig. 1A

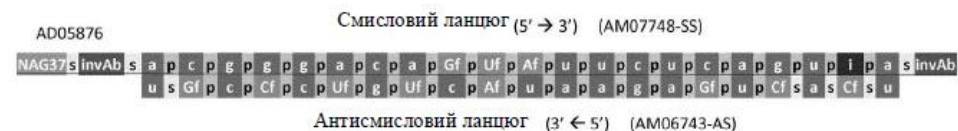


Fig. 1B



Fig. 1C

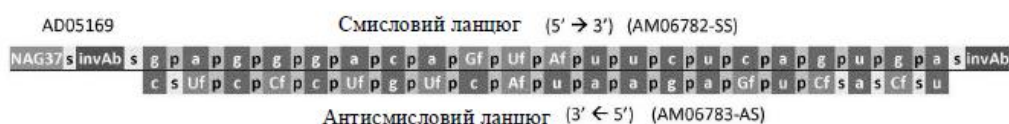


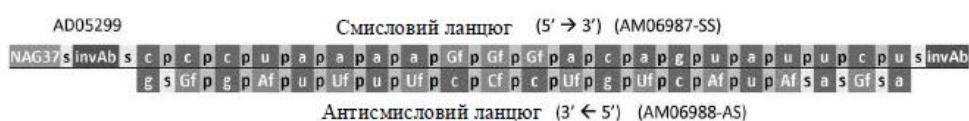
Fig. 1D



Фіг. 1Е



Фіг. 1F



Фіг. 1G



Фіг. 1H



Фіг. 1I

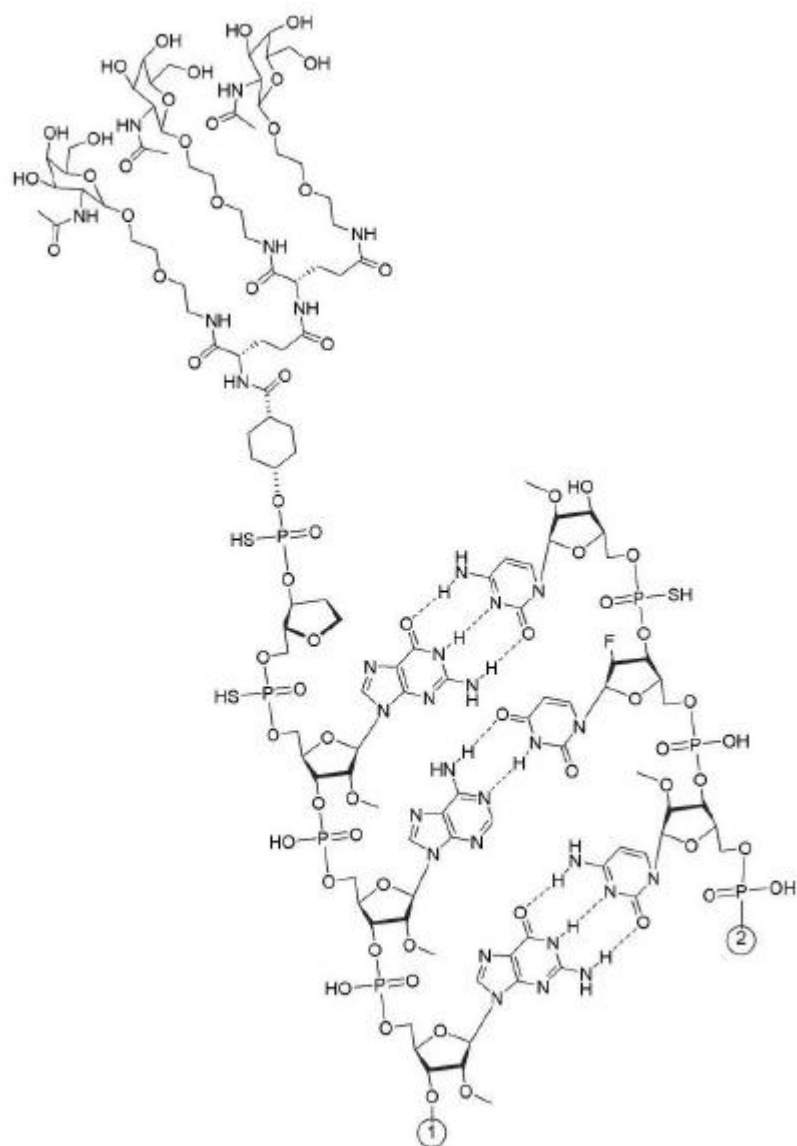


Fig. 2A

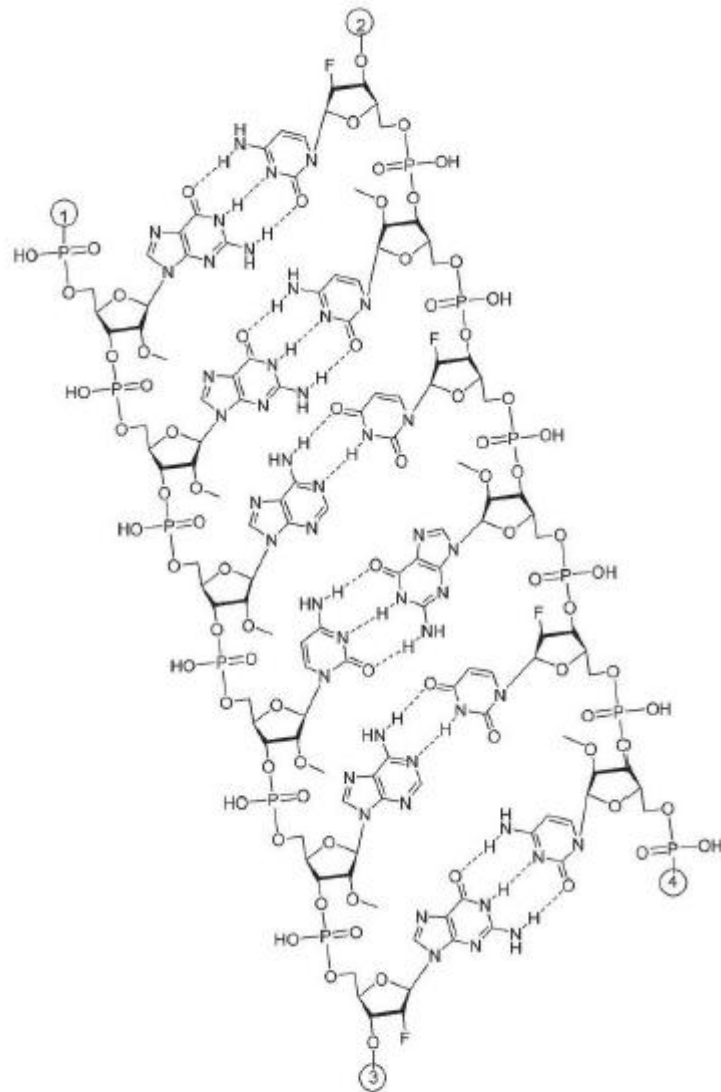


Fig. 2B

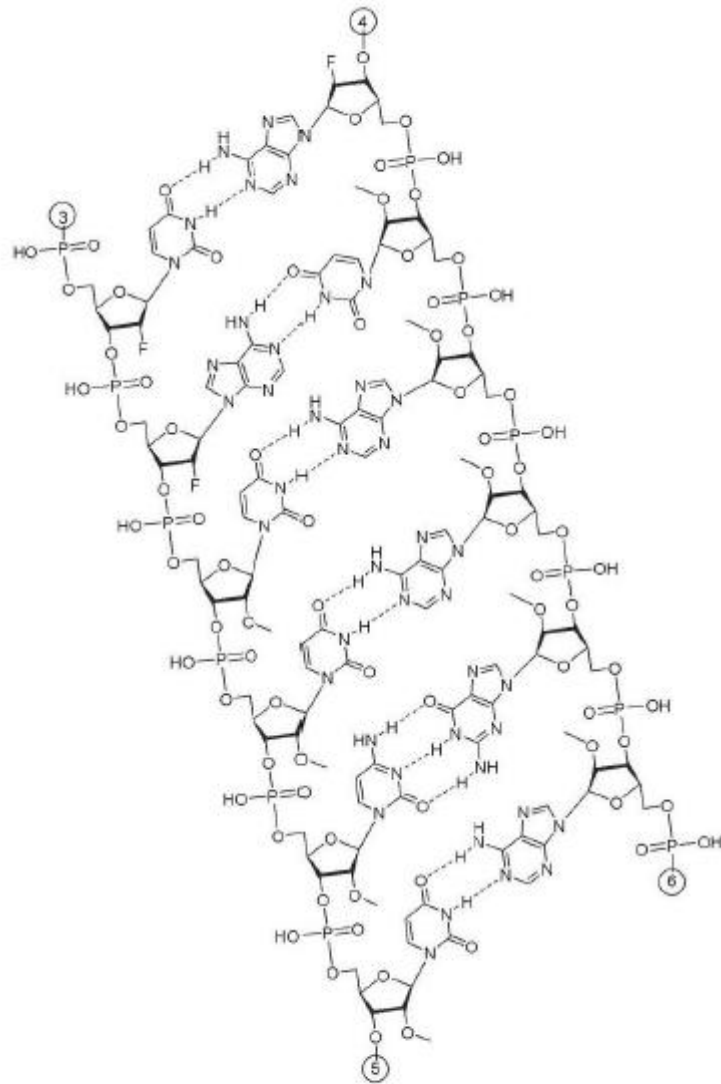


Fig. 2C

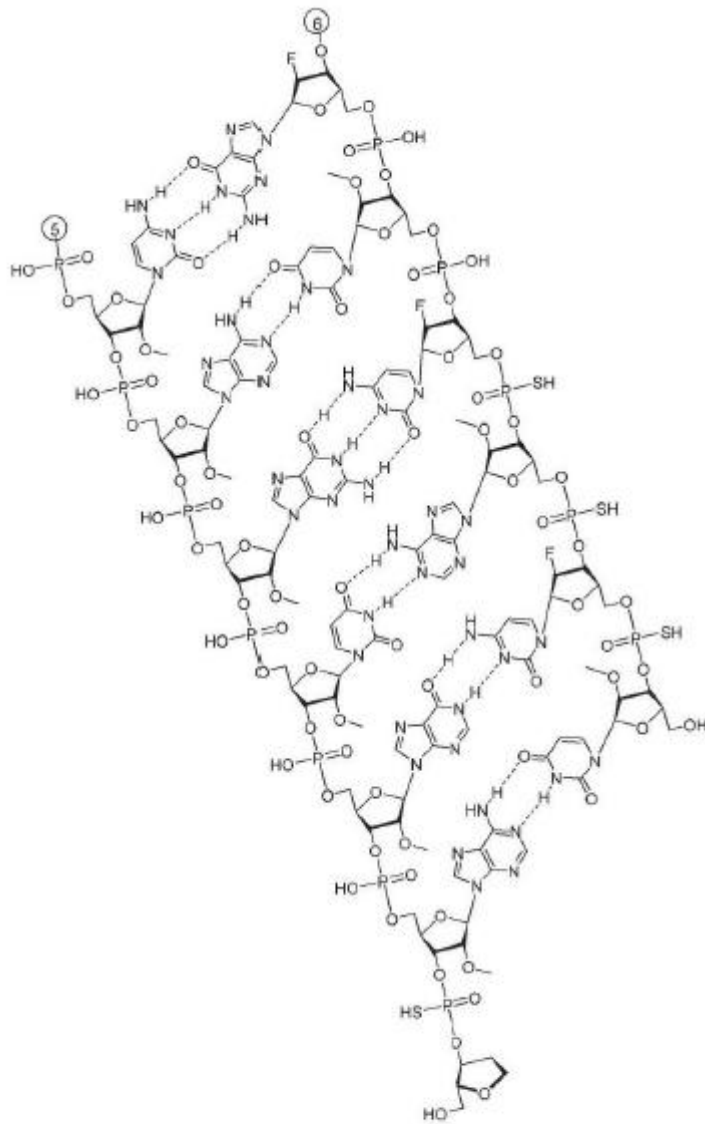


Fig. 2D

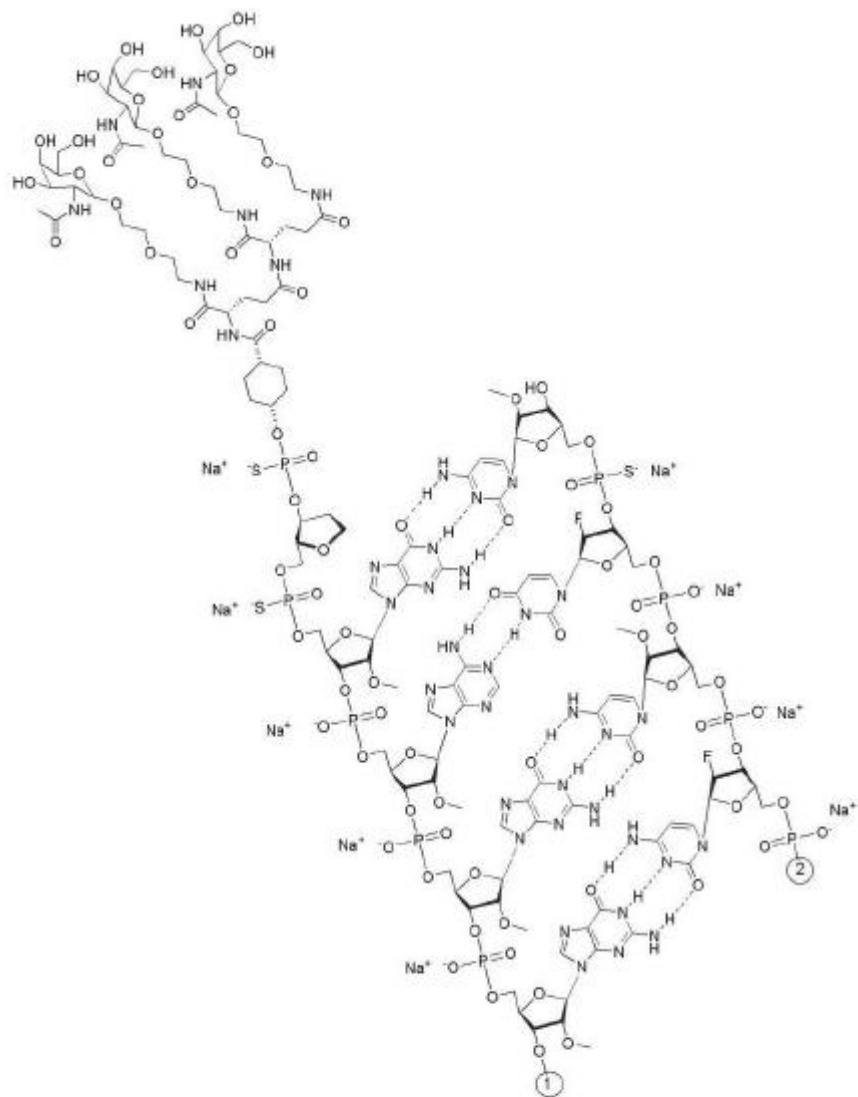


Fig. 3A

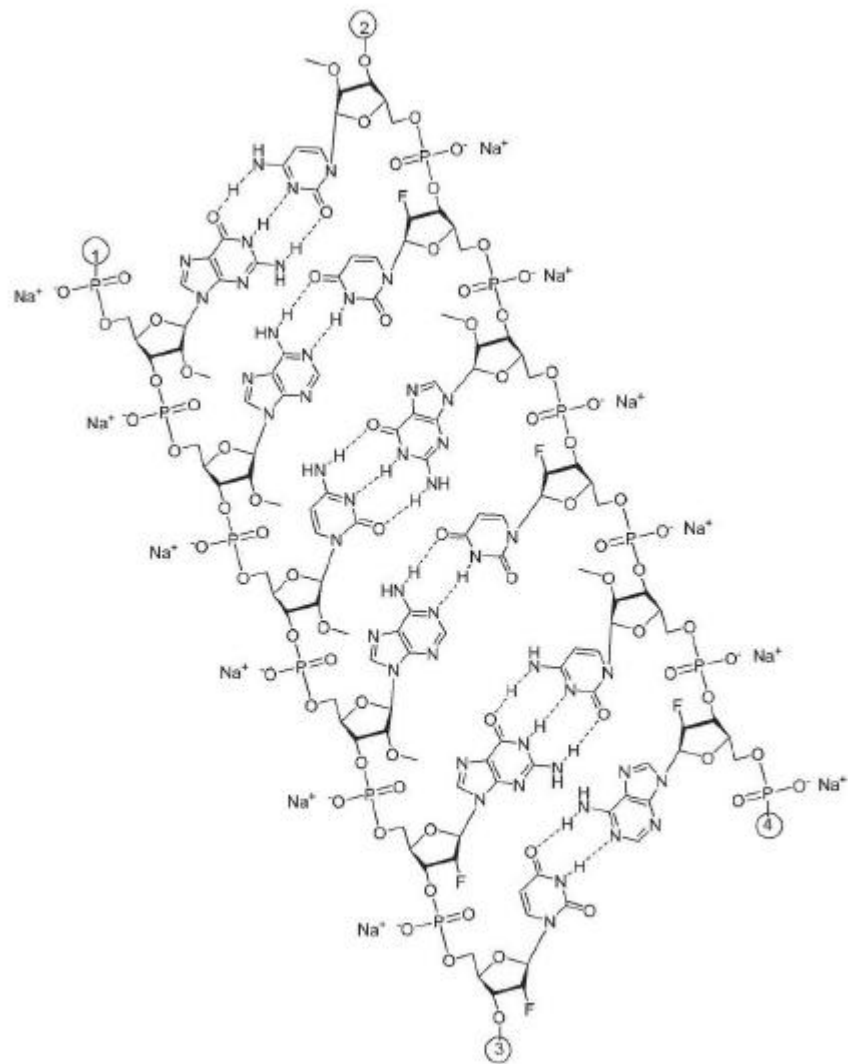


Fig. 3B

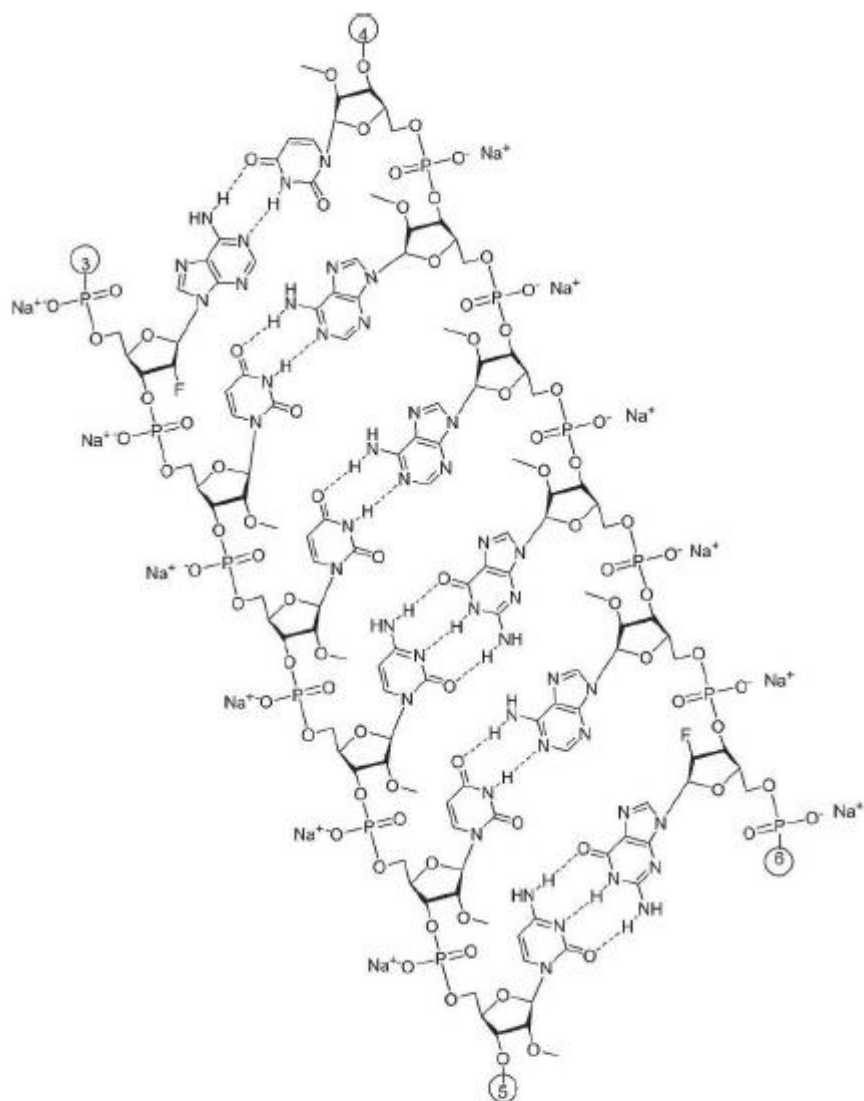


Fig. 3C

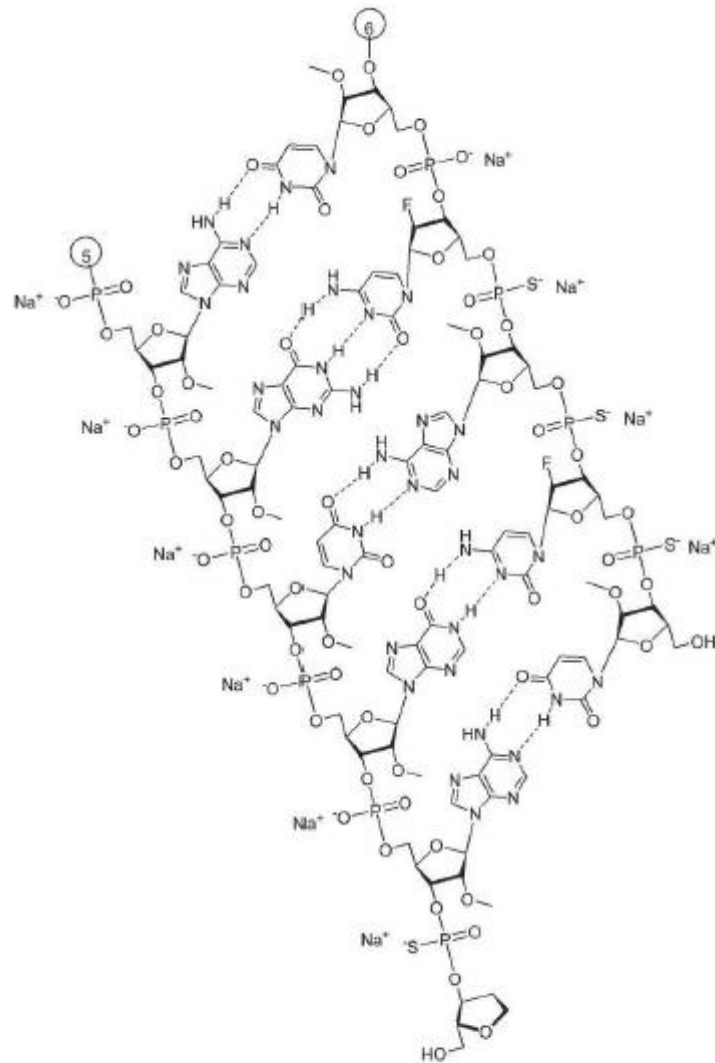


Fig. 3D

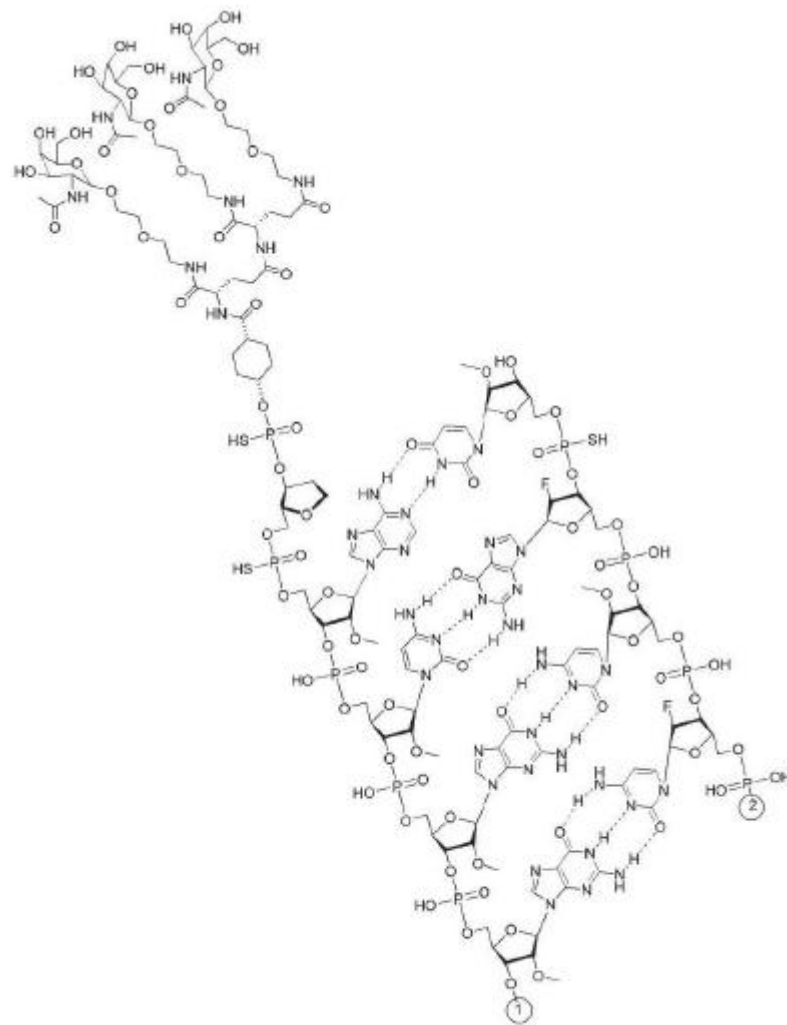


Fig. 4A

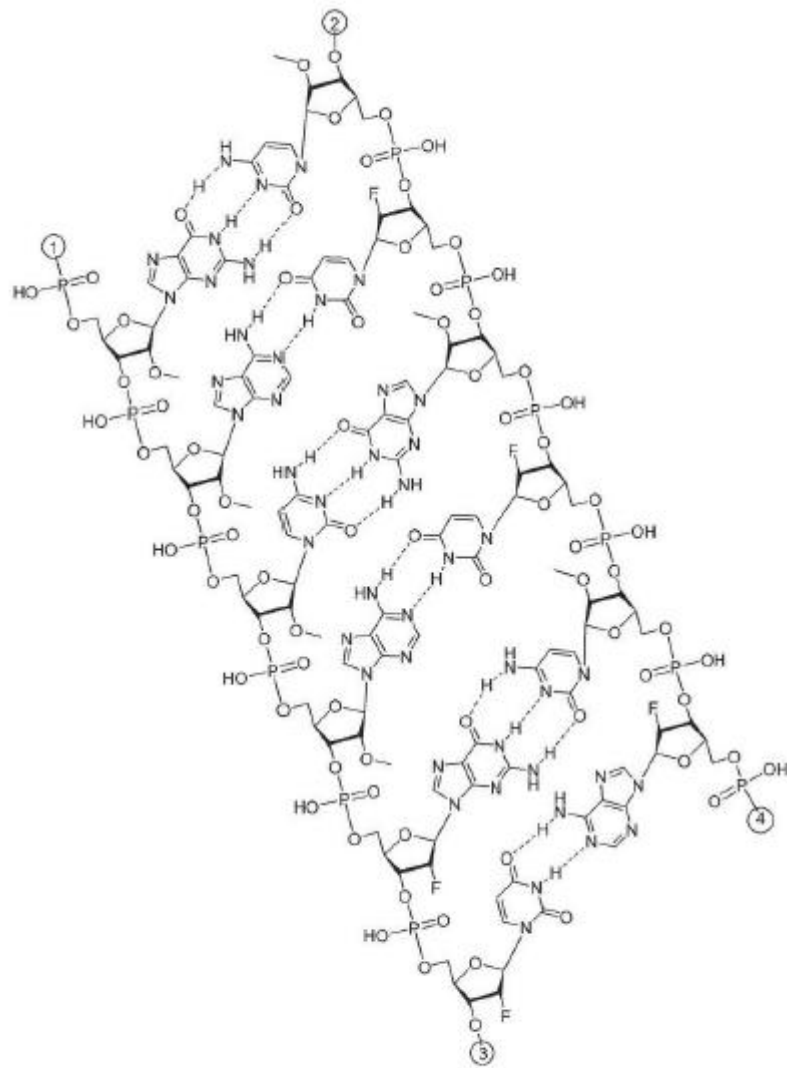


Fig. 4B

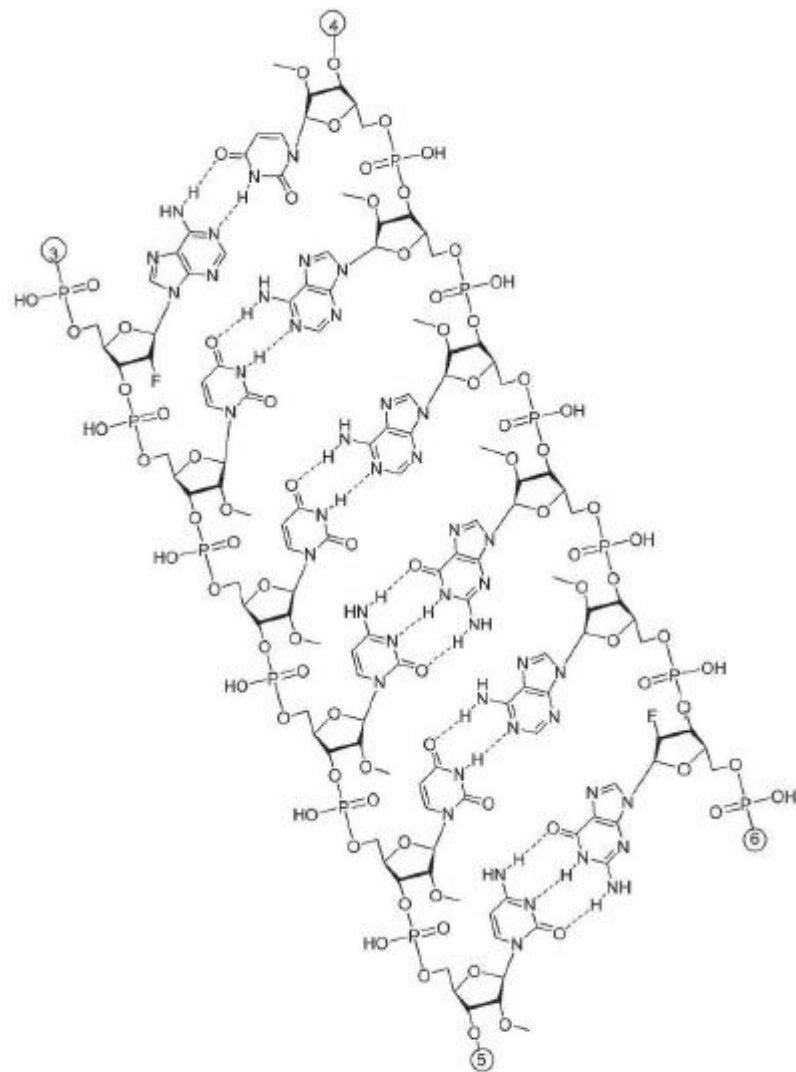


Fig. 4C

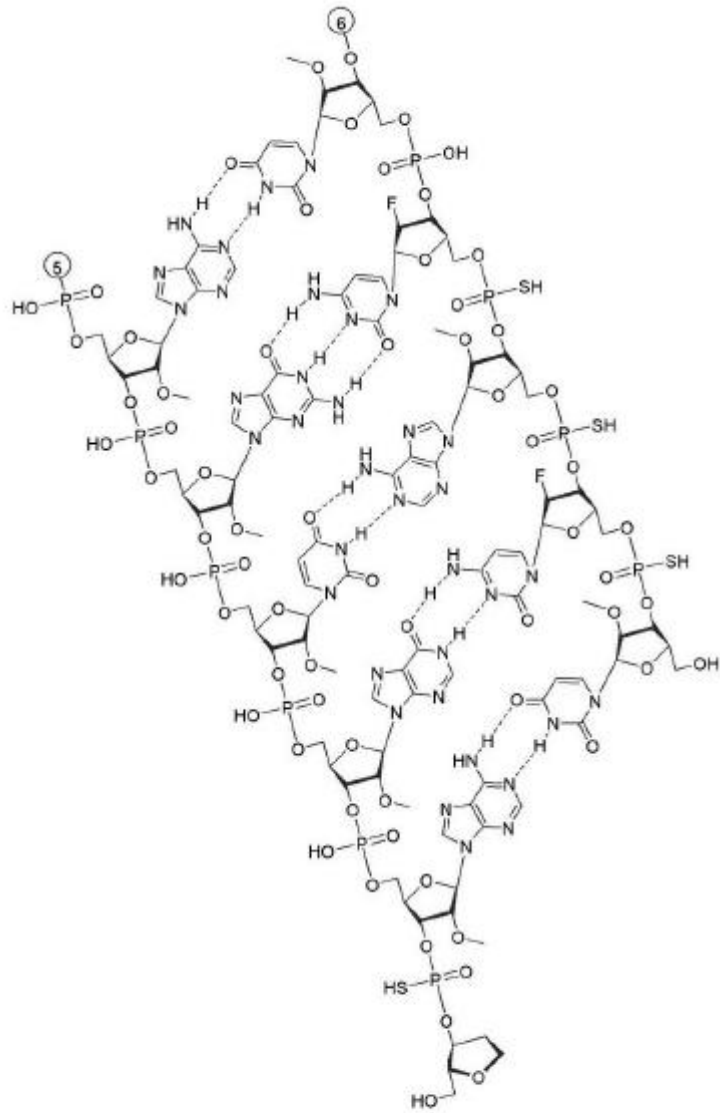


Fig. 4D

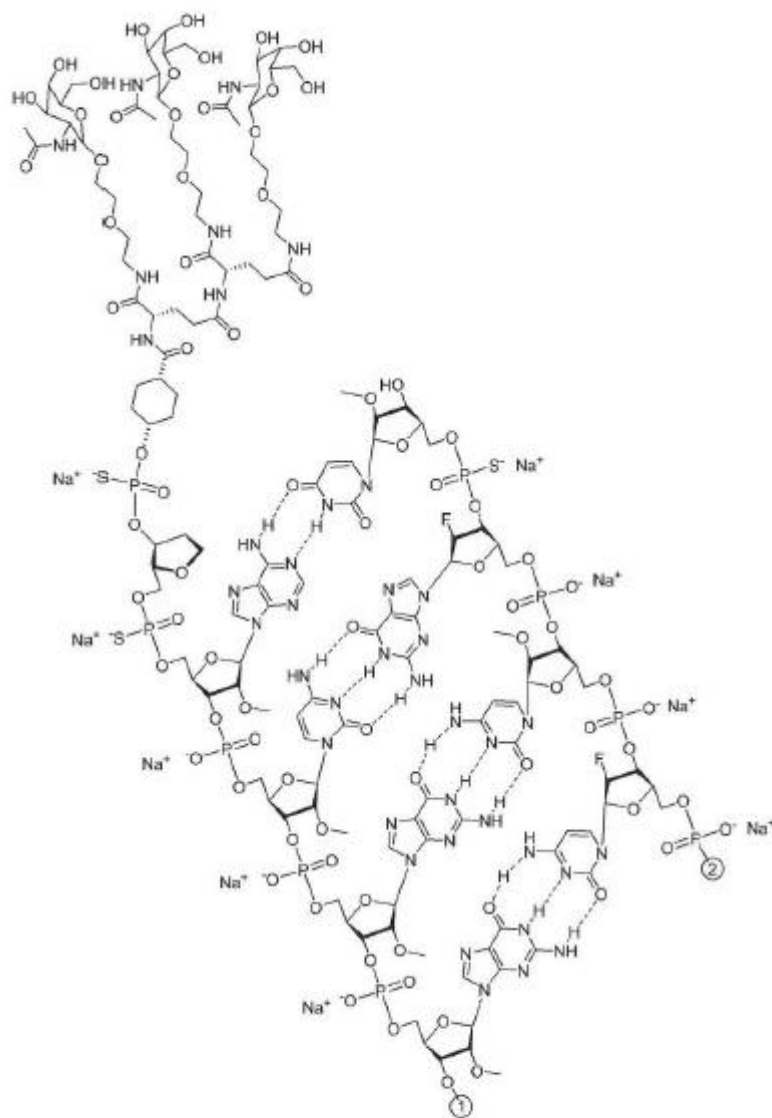


Fig. 5A

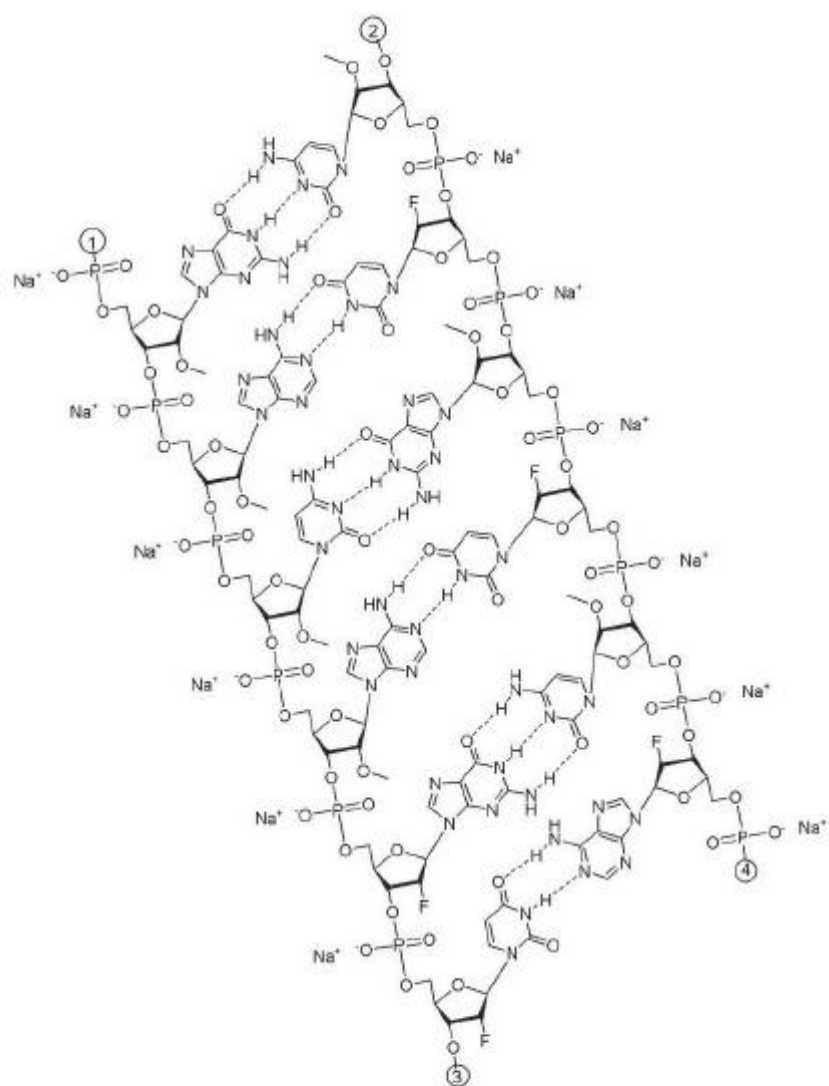


Fig. 5B

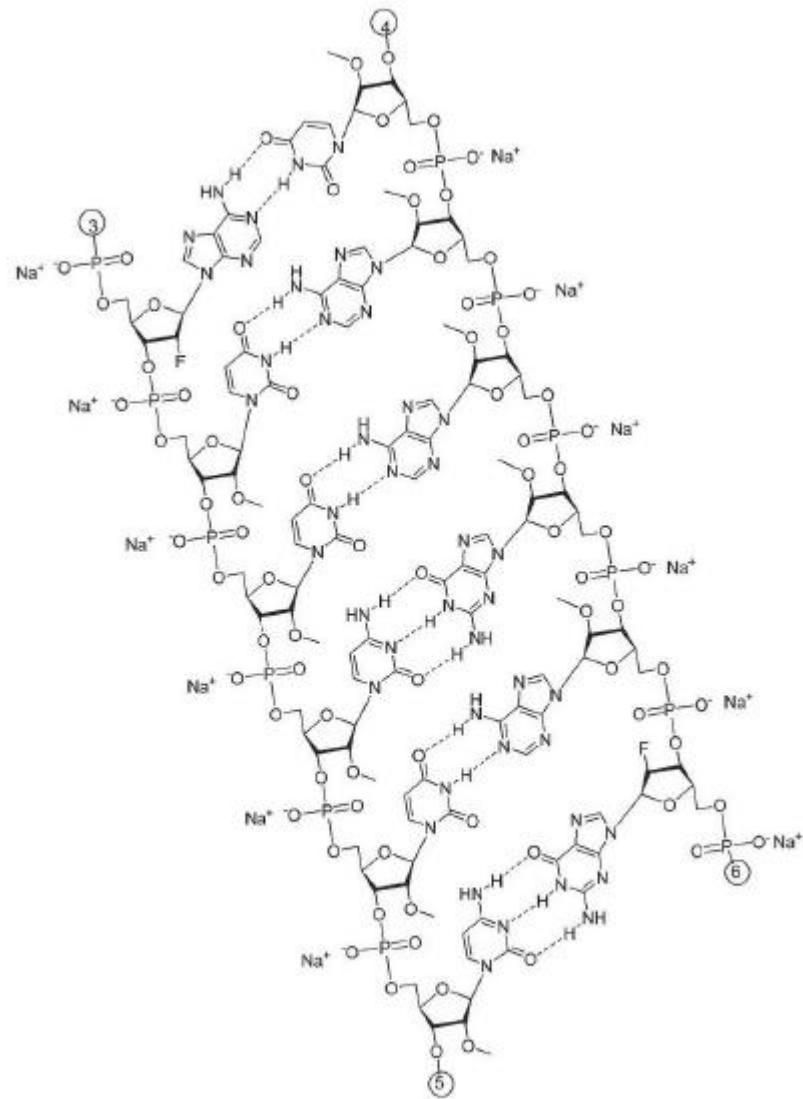


Fig. 5C

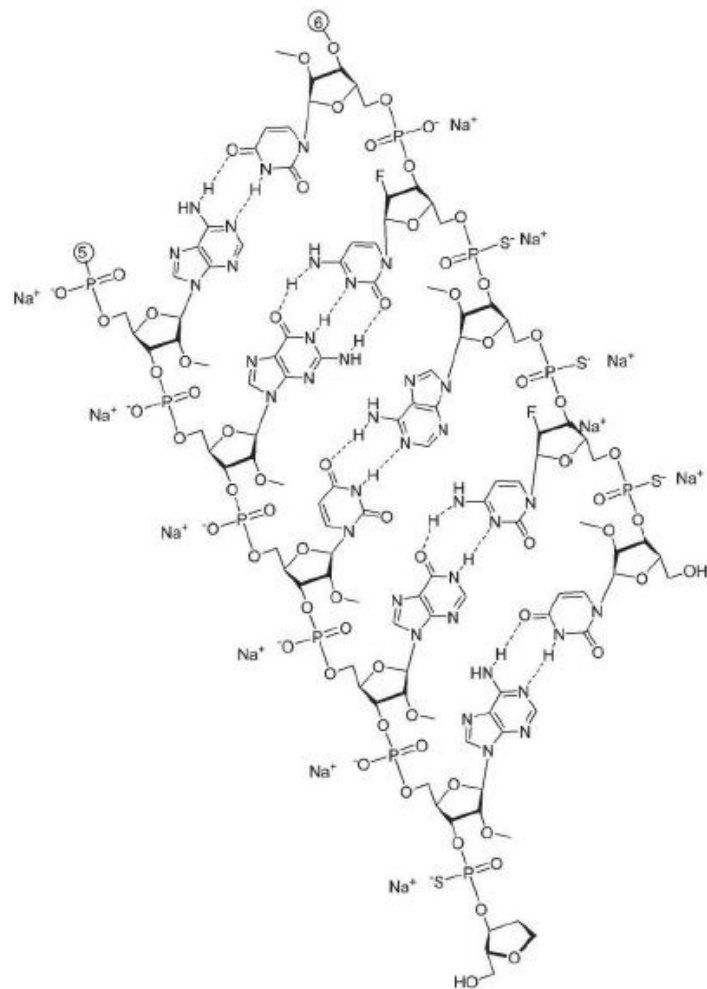


Fig. 5D

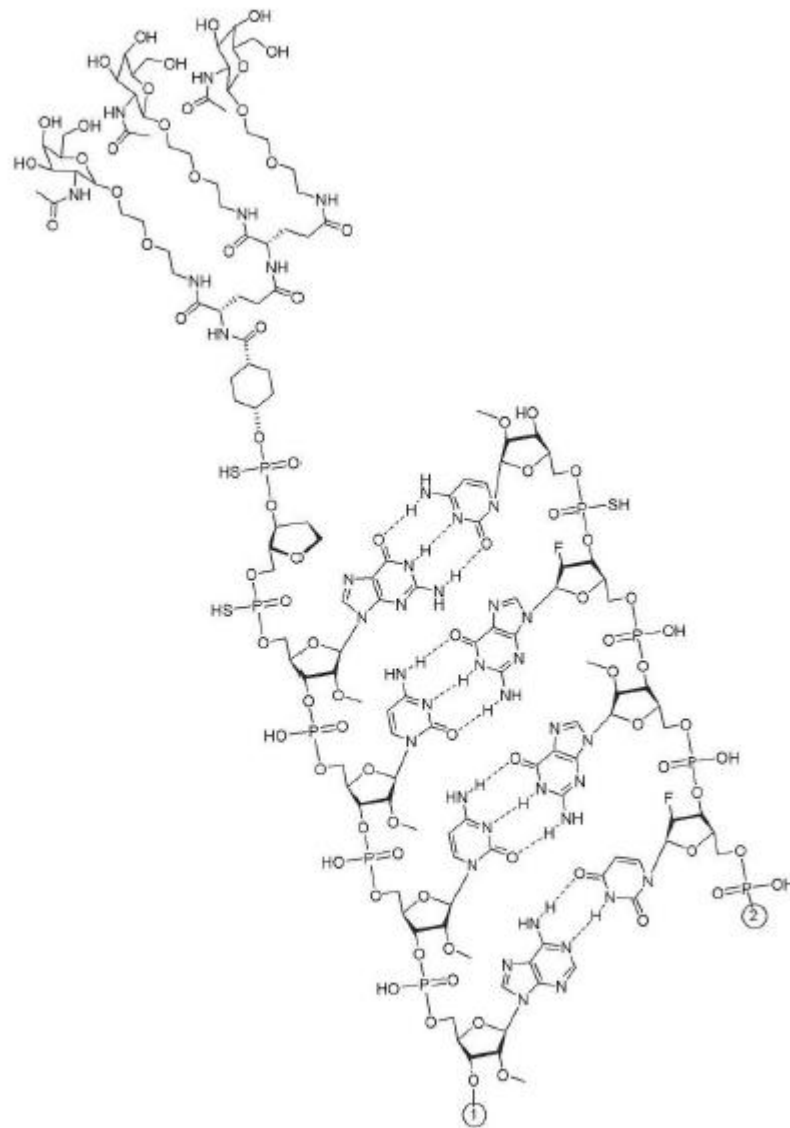


Fig. 6A

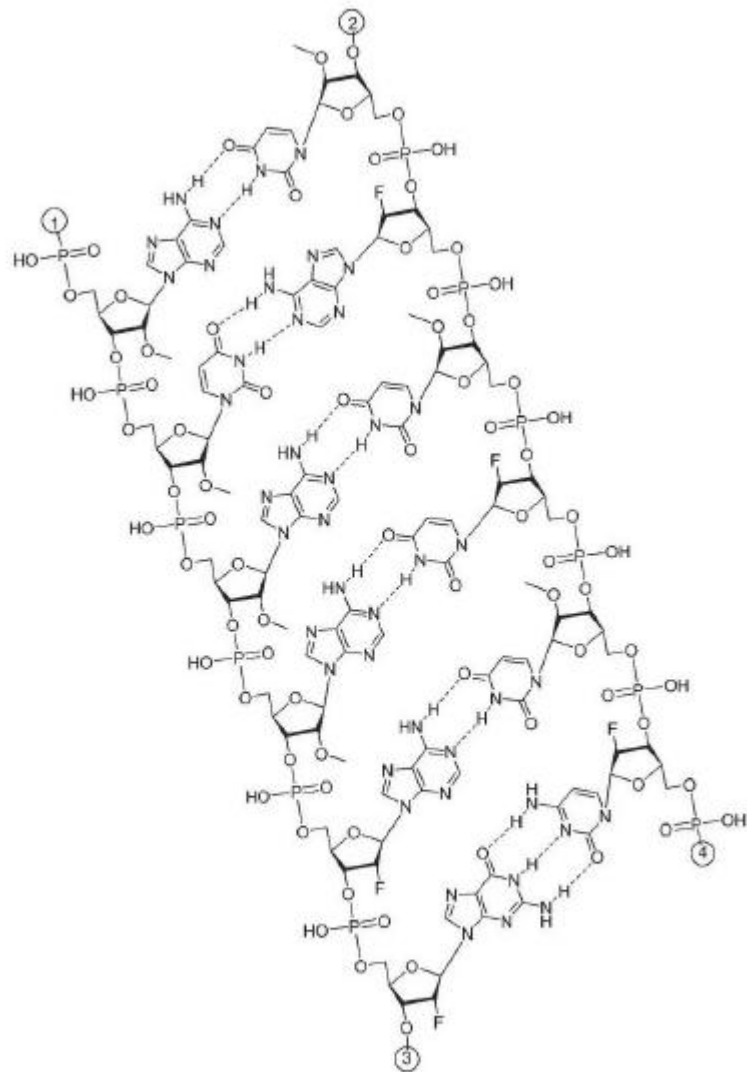


Fig. 6B

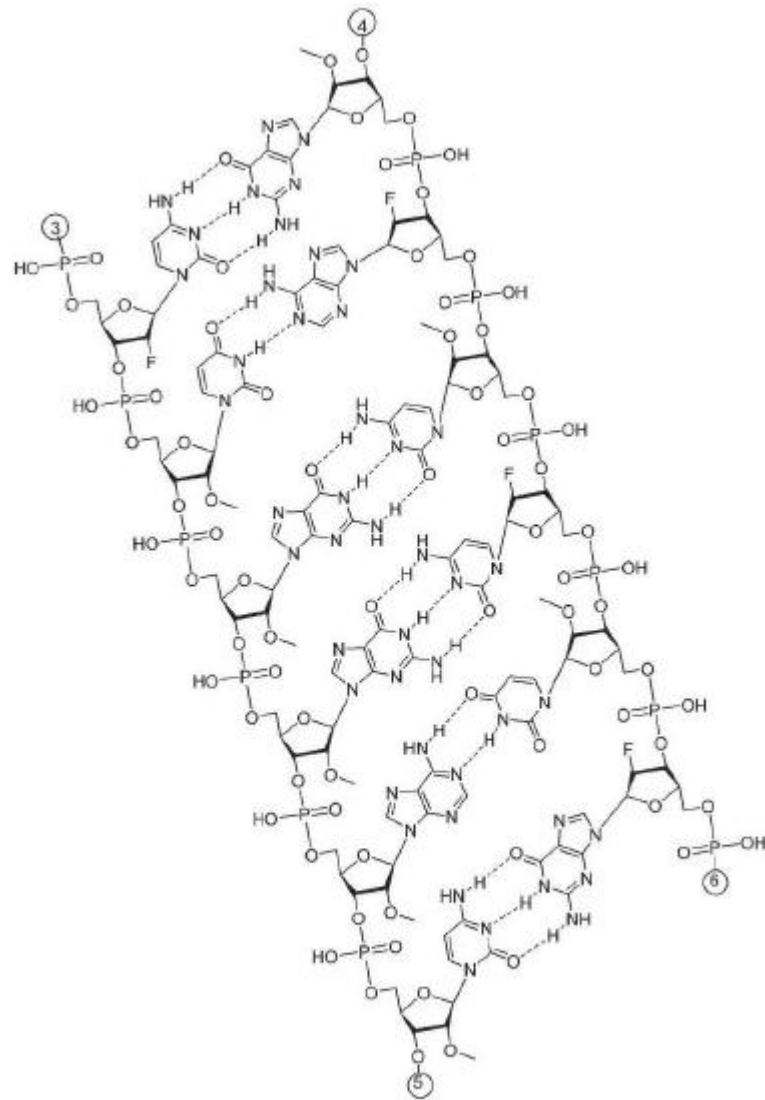


Fig. 6C

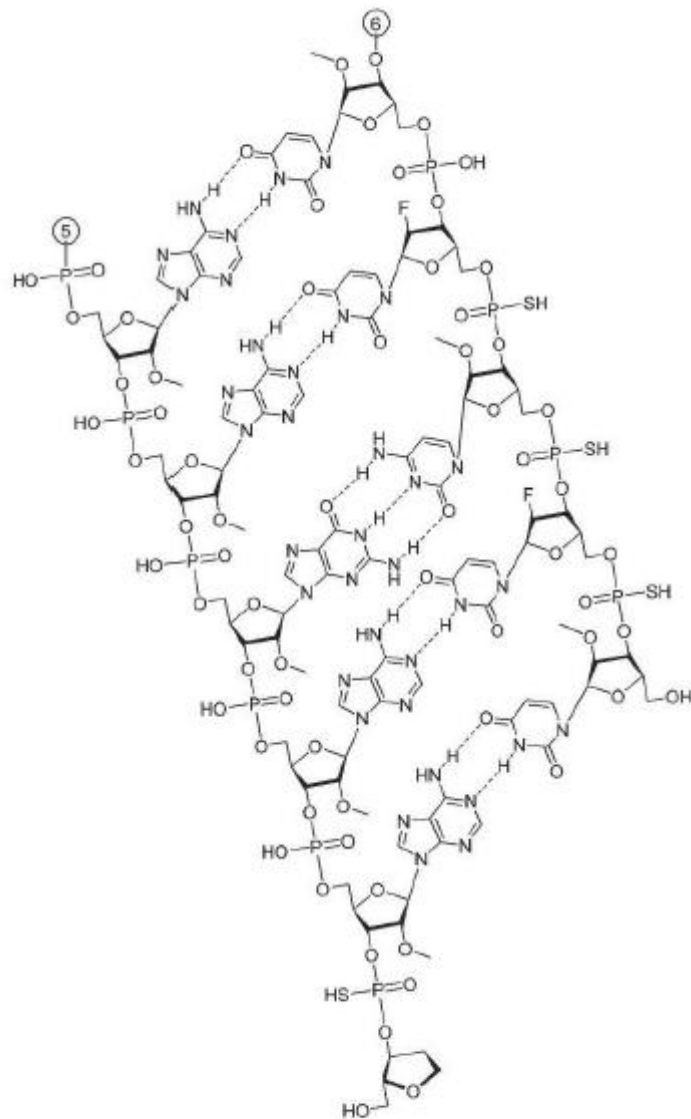


Fig. 6D

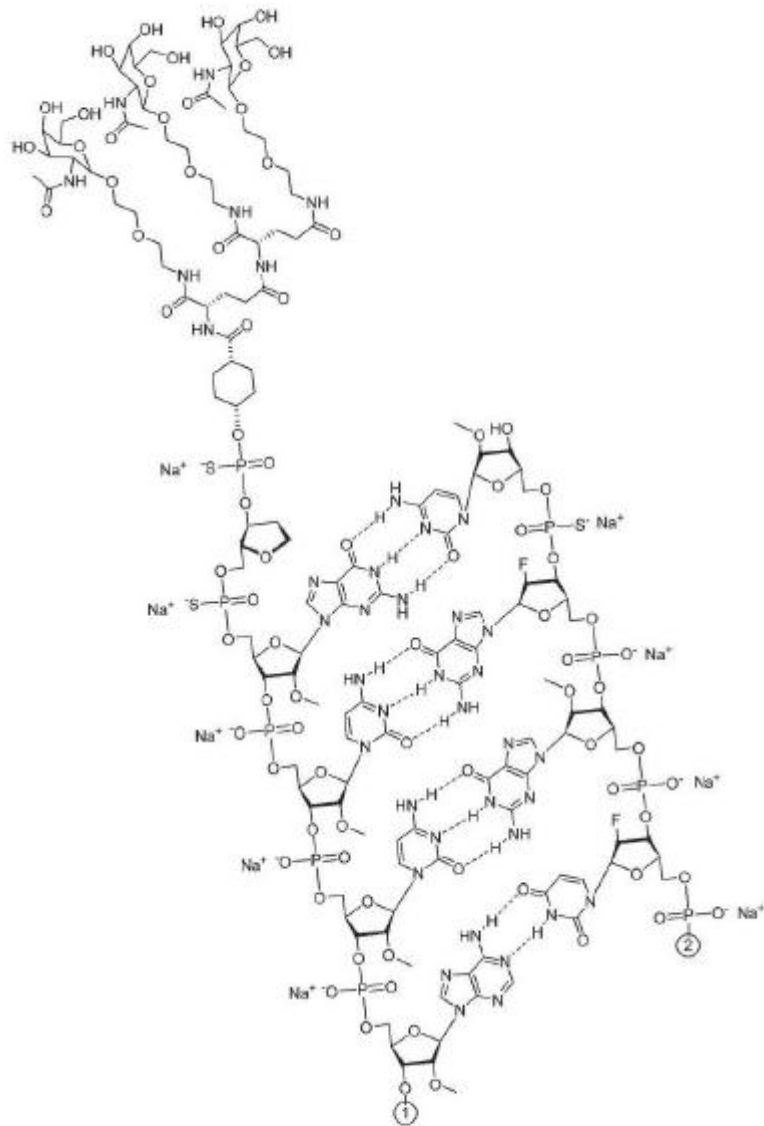


Fig. 7A

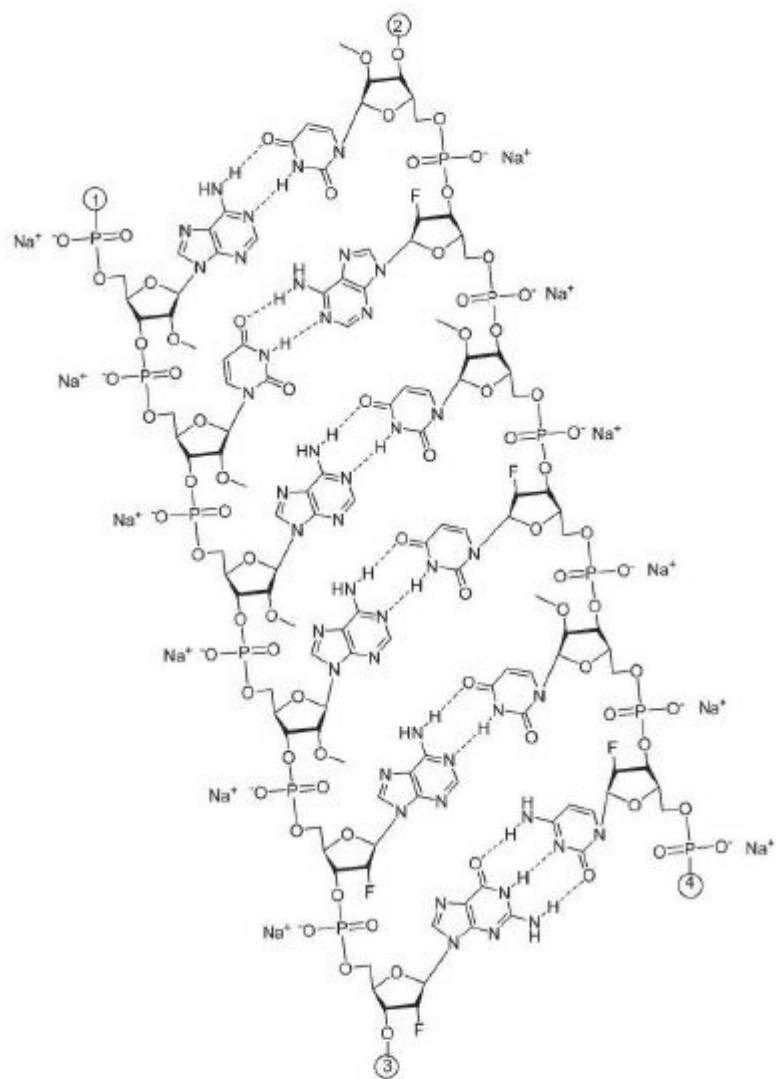


Fig. 7B

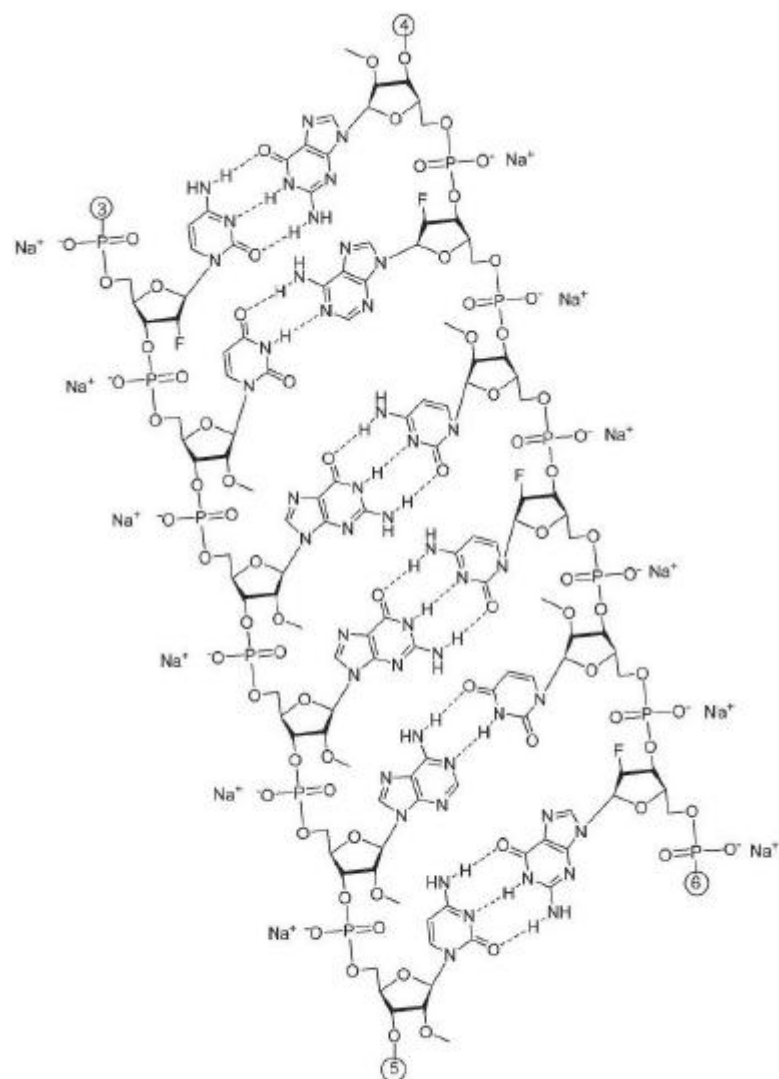


Fig. 7C

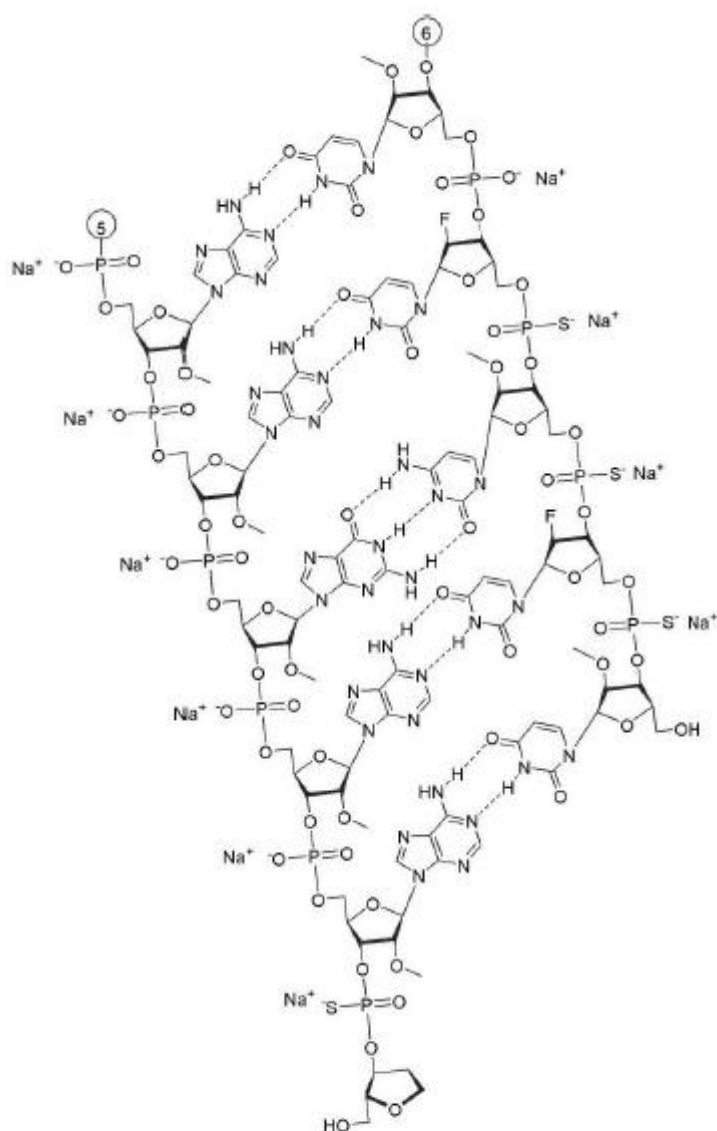


Fig. 7D