

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201592225 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.04.29

(51) Int. Cl. C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/713 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.05.22

(54) КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ siRNA TMPRSS6 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 61/826,178; 61/912,988

(32) 2013.05.22; 2013.12.06

(33) US

(86) PCT/US2014/039149

(87) WO 2014/190157 2014.11.27

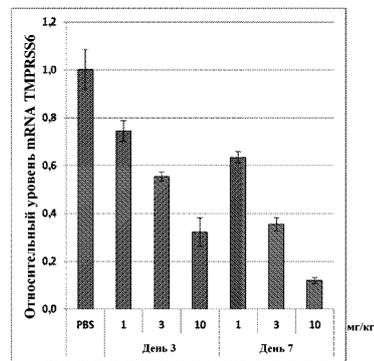
(71) Заявитель:
ЭЛНИЛЭМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Батлер Джеймс, Беттенкорт Брайан,
Раджив Каллантхотгатхил Г., Майер
Мартин, Хариссе Клаус (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к средствам для RNAi, например двухнитевым средствам для RNAi, нацеленным на ген TMPRSS6, и способам применения таких средств для RNAi для ингибирования экспрессии TMPRSS6, и способам лечения субъектов с ассоциированным с TMPRSS6 расстройством, например ассоциированным с перегрузкой железом расстройством, таким как β -талассемия или гемохроматоз.

mRNA TMPRSS6



201592225
A1

201592225
A1

КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ iRNA TMPRSS6 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент США № 61/826178, поданной 22 мая 2013 г., и предварительной заявки на патент США № 61/912988, поданной 6 декабря 2013 г. Данная заявка является родственной предварительной заявке на патент США № 61/561710, поданной 18 ноября 2011 г., и PCT/US2012/065601, поданной 16 ноября 2012 г. Полное содержание каждой из вышеупомянутых заявок тем самым включено в данный документ посредством ссылки.

Перечень последовательностей

Настоящая заявка включает перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате с кодировкой ASCII и, таким образом, включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Указанная копия файла с кодировкой ASCII, созданная 21 мая 2014 г., имеет название 121301-00720_SL.txt, и ее размер составляет 449620 байт.

Уровень техники

Ген TMPRSS6 (трансмембранной протеазы, серин 6) кодирует TMPRSS6, также известную как матриптаза-2, серин-протеаза II типа. Она преимущественно экспрессируется в печени, хотя высокие уровни mRNA TMPRSS6 также обнаружены в почке, при этом в матке выявляют более низкие уровни и намного меньшие количества во многих других тканях (Ramsay et al., *Haematologica* (2009), 94(6), 840-849). TMPRSS6 принимает участие в гомеостазе железа путем связывания и протеолитического расщепления активатора гепсидина и ко-рецептора BMP, HJV (гемоювелина), что приводит к пониженной регуляции уровней гепсидина.

TMPRSS6 состоит из короткого N-концевого внутрицитоплазматического хвоста, трансмембранного домена II типа, "стволового" участка, состоящего из двух внеклеточных доменов CUB (фактор комплемента C1s/C1r, эмбриональный фактор роста морских ежей и BMP (костный морфогенетический белок)), трех доменов LDLR (рецептор липопротеинов низкой плотности класса A), и C-концевого домена трипсин-подобной серин-протеазы. Во внеклеточном домене также присутствуют консенсусный сайт для N-гликозилирования, и в участке, представляющем собой внутрицитоплазматический хвост, присутствует возможный сайт для фосфорилирования.

Многочисленные расстройства могут быть связаны с перегрузкой железом, состоянием, характеризующимся повышенными уровнями железа. Перегрузка железом может вызывать избыточное отложение железа в различных тканях и может приводить к поражению тканей и органов. Соответственно, в настоящее время существует потребность в способах эффективного лечения расстройств, ассоциированных с перегрузкой железом.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим средства для RNAi, *например*, средства на основе двухнитевой iRNA, нацеленные на TMPRSS6. Настоящее изобретение также относится к способам с применением композиций по настоящему изобретению для ингибирования экспрессии TMPRSS6 и для лечения ассоциированных с TMPRSS6 расстройств, *например*, ассоциированных с перегрузкой железом расстройств, таких как талассемия, *например*, β -талассемия, или гемохроматоз.

Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение относится к средствам для RNAi, *например*, двухнитевым средствам для RNAi, способным ингибировать экспрессию TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке, где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить и антисмысловую нить, образующие двухнитевой участок, где смысловая нить содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:5, и антисмысловая нить содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 или SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 или SEQ ID NO:10,

практически все нуклеотиды смысловой нити и практически все нуклеотиды антисмысловой нити являются модифицированными нуклеотидами, и где смысловая нить конъюгирована с лигандом, присоединенным на 3'-конце.

Согласно одному варианту осуществления все нуклеотиды указанной смысловой нити и все нуклеотиды указанной антисмысловой нити являются модифицированными нуклеотидами.

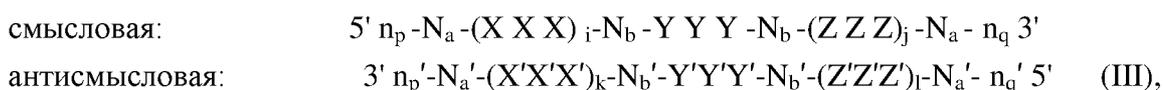
Согласно одному варианту осуществления смысловая нить и антисмысловая нить содержат участок комплементарности, который содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из антисмысловых последовательностей, приведенных в любой из таблиц 1, 2, 4, 5, 8, 10 и 12.

Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один из модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из 3'-концевого дезокситиминового (dT) нуклеотида, 2'-О-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, запертого нуклеотида, лишённого азотистого основания нуклеотида, 2'-амино-модифицированного нуклеотида, 2'-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинового нуклеотида, фосфорамидата, содержащего синтетическое основание нуклеотида, нуклеотида, содержащего 5'-фосфоротиоатную группу, нуклеотида, содержащего 5'-фосфат или имитатор 5'-фосфата (см., *например*, РСТ публикацию № WO 2011/005860), и концевого нуклеотида, связанного с холестерилловым производным или бисдециламидной группой додекановой кислоты.

Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере одна нить содержит

3'-выступающий конец по меньшей мере из 1 нуклеотида. Согласно другому варианту осуществления по меньшей мере одна нить содержит 3'-выступающий конец по меньшей мере из 2 нуклеотидов.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к средствам для RNAi, например, двухнитевым средствам для RNAi, способным ингибировать экспрессию TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке, где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части mRNA, кодирующей TMPRSS6, где каждая нить составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III):



где

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

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

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

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

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

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

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

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом.

Согласно одному варианту осуществления i равняется 0; j равняется 0; i равняется 1; j равняется 1; как i , так и j равняется 0; или как i , так и j равняется 1. Согласно другому варианту осуществления k равняется 0; l равняется 0; k равняется 1; l равняется 1; как k , так и l равняются 0; или как k , так и l равняются 1.

Согласно одному варианту осуществления XXX комплементарен X'X'X', YYY комплементарен Y'Y'Y', а ZZZ комплементарен Z'Z'Z'.

Согласно одному варианту осуществления мотив YYY находится в сайте расщепления смысловой нити или рядом с ним.

Согласно одному варианту осуществления мотив Y'Y'Y' находится в 11, 12 и 13 положениях антисмысловой нити от 5'-конца.

Согласно одному варианту осуществления Y' представляет собой 2'-О-метил.

Согласно одному варианту осуществления формула (III) представлена формулой (IIIa):

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

антисмысловая: $3' - n_p - N_a' - Y' Y' Y' - N_a' - n_q - 5'$ (IIIa).

Согласно другому варианту осуществления формула (III) представлена формулой (IIIb):

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

антисмысловая: $3' - n_p - N_a' - Y' Y' Y' - N_b' - Z' Z' Z' - N_a' - n_q - 5'$ (IIIb),

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

Согласно еще одному варианту осуществления формула (III) представлена формулой (IIIc):

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

антисмысловая: $3' - n_p - N_a' - X' X' X' - N_b' - Y' Y' Y' - N_a' - n_q - 5'$ (IIIc),

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

Согласно еще одному варианту осуществления формула (III) представлена формулой (III d):

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

антисмысловая: $3' - n_p - N_a' - X' X' X' - N_b' - Y' Y' Y' - N_b' - Z' Z' Z' - N_a' - n_q - 5'$

(III d),

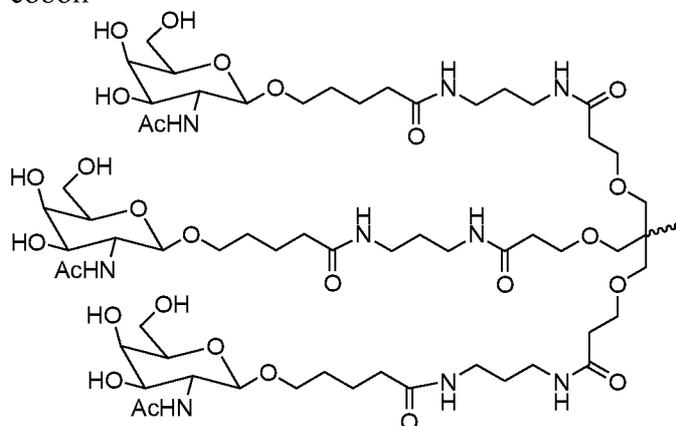
где каждый N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 1-5 модифицированных нуклеотидов, и каждый N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Согласно одному варианту осуществления двухнитевой участок составляет в длину 15-30 пар нуклеотидов. Согласно другому варианту осуществления двухнитевой участок составляет в длину 17-23 пар нуклеотидов. Согласно еще одному варианту осуществления двухнитевой участок составляет в длину 17-25 пар нуклеотидов. Согласно одному варианту осуществления двухнитевой участок составляет в длину 23-27 пар нуклеотидов. Согласно другому варианту осуществления двухнитевой участок составляет в длину 19-21 пар нуклеотидов. Согласно другому варианту осуществления двухнитевой участок составляет в длину 21-23 пар нуклеотидов. Согласно одному варианту осуществления каждая нить содержит 15-30 нуклеотидов. Согласно одному варианту осуществления каждая нить содержит 19-30 нуклеотидов.

Согласно одному варианту осуществления модификации нуклеотидов выбраны из группы, состоящей из LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтила, 2'-О-алкила, 2'-О-аллила, 2'-С-аллила, 2'-фтора, 2'-дезокси, 2'-гидроксила и их комбинаций. Согласно другому варианту

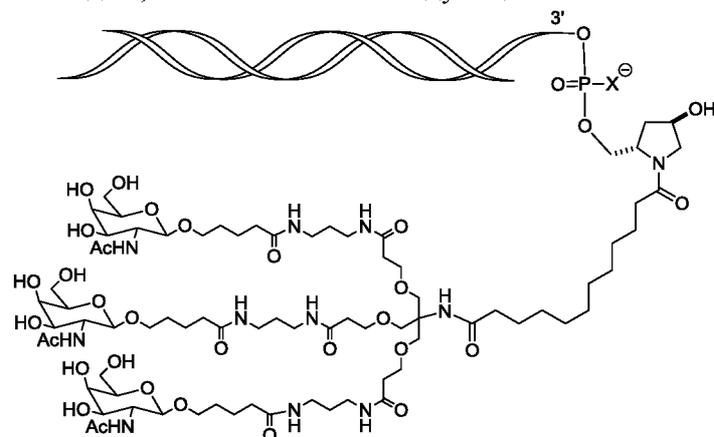
осуществления модификациями нуклеотидов являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации.

Согласно одному варианту осуществления лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера. Согласно другому варианту осуществления лиганд представляет собой



Согласно одному варианту осуществления лиганд прикреплен к 3'-концу смысловой нити.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi конъюгировано с лигандом, как показано на следующей схеме:



где X представляет собой O или S. В конкретном варианте осуществления X представляет собой O.

Согласно одному варианту осуществления средство дополнительно содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь.

Согласно одному варианту осуществления фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 3'-конце одной нити. Согласно одному варианту осуществления нить представляет собой антисмысловую нить. Согласно другому варианту осуществления нить представляет собой смысловую нить.

Согласно одному варианту осуществления фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5'-конце одной нити. Согласно одному варианту осуществления нить представляет собой антисмысловую нить. Согласно другому варианту осуществления нить представляет собой смысловую нить.

Согласно одному варианту осуществления фосфоротиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится как на 5'-, так и на 3'-конце одной нити. Согласно одному варианту осуществления нить представляет собой антисмысловую нить.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi содержит 6-8 фосфоротиоатных межнуклеотидных связей.

Согласно одному варианту осуществления антисмысловая нить содержит две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце и две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 3'-конце, а смысловая нить содержит по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи либо на 5'-конце, либо на 3'-конце.

Согласно одному варианту осуществления пара оснований в 1 положении 5'-конца антисмысловой нити дуплекса является парой оснований AU.

Согласно одному варианту осуществления нуклеотиды Y имеют 2'-фтор-модификацию.

Согласно одному варианту осуществления нуклеотиды Y' имеют 2'-O-метил-модификацию.

Согласно одному варианту осуществления $p' > 0$. Согласно другому варианту осуществления $p' = 2$.

Согласно одному варианту осуществления $q' = 0$, $p = 0$, $q = 0$ и выступающие нуклеотиды p' комплементарны целевой mRNA. Согласно другому варианту осуществления $q' = 0$, $p = 0$, $q = 0$, и выступающие нуклеотиды p' не комплементарны целевой mRNA.

Согласно одному варианту осуществления смысловая нить составляет в общем 21 нуклеотид, а антисмысловая нить составляет в общем 23 нуклеотида.

Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один p_r' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи.

Согласно одному варианту осуществления все p_r' связаны с соседними нуклеотидами посредством фосфоротиоатных связей.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi выбрано из группы средств для RNAi, приведенных в любой из таблиц 1, 2, 4, 5, 8, 10 и 12.

Согласно одному варианту осуществления средством для RNAi является AD-59743. Согласно другому варианту осуществления средством для RNAi является AD-60940.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к двухнитевым средствам для RNAi для ингибирования экспрессии TMPRSS6 в клетке,

где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить и антисмысловую нить, образующие двухнитевой участок,

где смысловая нить содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:5, и антисмысловая нить содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов,

отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 или SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 или SEQ ID NO:10,

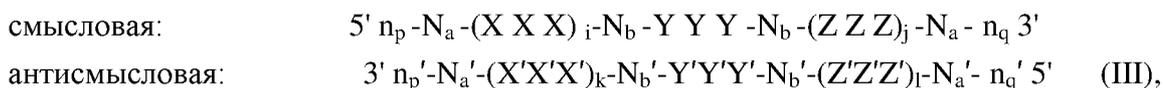
где практически все нуклеотиды смысловой нити имеют модификацию, выбранную из группы, состоящей из 2'-О-метил-модификации и 2'-фтор-модификации, где смысловая нить содержит две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце,

где практически все нуклеотиды антисмысловой нити имеют модификацию, выбранную из группы, состоящей из 2'-О-метил-модификации и 2'-фтор-модификации, где антисмысловая нить содержит две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце и две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 3'-конце, и

где смысловая нить конъюгирована с одним или несколькими производными GalNAc, присоединенными посредством разветвленного двухвалентного или трехвалентного линкера на 3'-конце.

Согласно одному варианту осуществления все нуклеотиды смысловой нити и все нуклеотиды антисмысловой нити имеют модификацию.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к средствам для RNAi, например, двухнитевым средствам для RNAi, способным ингибировать экспрессию TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке, где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части mRNA, кодирующей TMPRSS6, где каждая нить составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III):



где

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

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

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

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

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

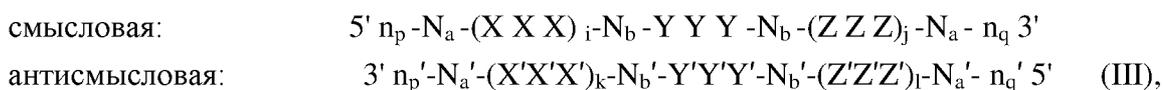
каждый из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов,

и где модификациями являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации;

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

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом.

В еще другом аспекте настоящее изобретение относится к средствам для RNAi, *например*, двухнитевым средствам для RNAi, способным ингибировать экспрессию TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке, где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части mRNA, кодирующей TMPRSS6, где каждая нить составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III):



где

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

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

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

$n_p' > 0$ и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом через фосфоротиоатную связь;

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

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

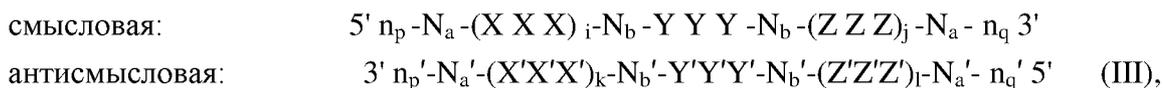
каждый из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификациями являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации;

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

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к средствам для RNAi, *например*, двухнитевым средствам для RNAi, способным ингибировать экспрессию TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке, где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части mRNA, кодирующей TMPRSS6, где каждая нить составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где

двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III):



где

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

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

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

$n_p' > 0$ и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом через фосфоротиоатную связь;

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

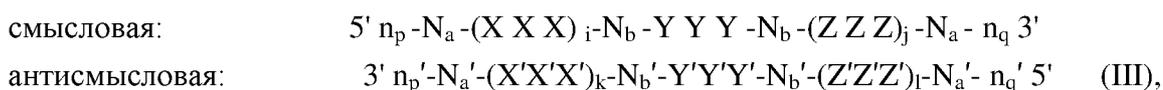
каждый N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями;

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

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

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом, где лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к средствам для RNAi, например, двухнитевым средствам для RNAi, способным ингибировать экспрессию TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке, где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части mRNA, кодирующей TMPRSS6, где каждая нить составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III):



где

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

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

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

$n_p' > 0$ и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом через фосфоротиоатную связь;

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

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

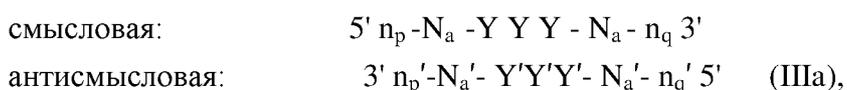
каждый из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификациями являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации;

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

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

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом, где лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

В еще другом аспекте настоящее изобретение относится к средствам для RNAi, например, двухнитевым средствам для RNAi, способным ингибировать экспрессию TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке, где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части mRNA, кодирующей TMPRSS6, где каждая нить составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III):



где

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

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

$n_p' > 0$ и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом через фосфоротиоатную связь;

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

каждый из YYY и Y'Y'Y' независимо представляет собой один мотив из трех

одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

где смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь; и где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом, где лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к средству для RNAi, выбранному из группы средств для RNAi, приведенных в любой из таблиц 1, 2, 4, 5, 8, 19 и 12.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к композициям, содержащим средство на основе модифицированного антисмыслового полинуклеотида, где средство способно ингибировать экспрессию TMPRSS6 в клетке и содержит последовательность, комплементарную смысловой последовательности, выбранной из группы последовательностей, приведенных в любой из таблиц 1, 2, 4, 5, 8, 10 и 12, где полинуклеотид составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов.

Настоящее изобретение также относится к клеткам, векторам, клеткам-хозяевам и фармацевтическим композициям, содержащим, *например*, двухнитевые средства для RNAi согласно настоящему изобретению.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство для RNAi вводят при помощи фармацевтической композиции.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления средство для RNAi вводят в растворе. Согласно некоторым таким вариантам осуществления siRNA вводят в небуферном растворе. Согласно одному варианту осуществления siRNA вводят в воде. Согласно другим вариантам осуществления siRNA вводят при помощи буферного раствора, такого как ацетатный буфер, цитратный буфер, буфер с проламином, карбонатный буфер или фосфатный буфер или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления буферным раствором является забуференный фосфатом солевый раствор (PBS).

Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции дополнительно содержат липидный состав. Согласно одному варианту осуществления липидный состав включает LNP или ХТС. Согласно другому варианту осуществления липидный состав включает МСЗ.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам ингибирования экспрессии TMPRSS6 в клетке. Способы предусматривают приведение в контакт клетки со средством для RNAi, *например*, с двухнитевым средством для RNAi, или средством на основе модифицированного антисмыслового полинуклеотида согласно настоящему изобретению, или вектором согласно настоящему изобретению, или фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению; и поддержание клетки, полученной на стадии (а), в течение времени, достаточного для обеспечения расщепления mRNA-

транскрипта гена TMPRSS6, ингибируя, таким образом, экспрессию гена TMPRSS6 в клетке.

Согласно одному варианту осуществления клетка находится в субъекте.

Согласно одному варианту осуществления субъект является человеком.

Согласно одному варианту осуществления экспрессию TMPRSS6 ингибируют по меньшей мере на приблизительно 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100%.

Согласно другому варианту осуществления экспрессию гена гепсидина повышают по меньшей мере приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 4 раза или приблизительно в 5 раз.

Согласно еще другому варианту осуществления концентрацию гепсидина в сыворотке повышают по меньшей мере приблизительно на 10%, приблизительно на 25%, приблизительно на 50%, приблизительно на 100%, приблизительно на 150%, приблизительно на 200%, приблизительно на 250% или приблизительно на 300%.

Согласно одному варианту осуществления концентрацию железа в сыворотке снижают по меньшей мере приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 90%, приблизительно на 95%, приблизительно на 98% или приблизительно на 100%.

Согласно другому варианту осуществления коэффициент насыщения трансферрина снижают по меньшей мере приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 90%, приблизительно на 95%, приблизительно на 98% или приблизительно на 100%.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта с расстройством, опосредованным, или ассоциированным с, экспрессией TMPRSS6. Способы предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества средства для RNAi, *например*, двухнитевого средства для RNAi, согласно настоящему изобретению, или средства на основе модифицированного антисмыслового полинуклеотида согласно настоящему изобретению, или вектора согласно настоящему изобретению, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению с лечением тем самым субъекта.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта с TMPRSS6-ассоциированным расстройством. Способы предусматривают подкожное введение субъекту терапевтически эффективного количества двухнитевого средства для RNAi,

где двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить и антисмысловую нить, образующие двухнитевой участок,

где смысловая нить содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных

последовательностей SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:5, и антисмысловая нить содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 или SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 или SEQ ID NO:10,

где практически все нуклеотиды антисмысловой нити имеют модификацию, выбранную из группы, состоящей из 2'-О-метил-модификации и 2'-фтор-модификации,

где антисмысловая нить содержит две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце и две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 3'-конце,

где практически все нуклеотиды смысловой нити имеют модификацию, выбранную из группы, состоящей из 2'-О-метил-модификации и 2'-фтор-модификации,

где смысловая нить содержит две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце,

где смысловая нить конъюгирована с одним или несколькими производными GalNAc, присоединенными посредством разветвленного двухвалентного или трехвалентного линкера на 3'-конце, с лечением тем самым субъекта.

Согласно одному варианту осуществления все нуклеотиды смысловой нити и все нуклеотиды антисмысловой нити имеют модификацию.

Согласно одному варианту осуществления субъектом является человек.

Согласно одному варианту осуществления субъект имеет расстройство, ассоциированное с перегрузкой железом, *например*, наследственный гемохроматоз, β -талассемию (*например*, большую β -талассемию и промежуточную β -талассемию), эритропоэтическую порфирию, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера или атаксию Фридрейха.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi, *например*, двухнитевое средство для RNAi, вводят в дозе от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 2 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 4 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 6 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 7 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 8 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 9 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 12 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 13 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 14 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 16 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг или от приблизительно 18 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг. Согласно определенным вариантам осуществления двухнитевое средство для RNAi вводят в дозе приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг или приблизительно 3,0 мг/кг.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi, *например*, двухнитевое средство для RNAi, вводят подкожно или внутривенно.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi вводят двумя или более дозами. Согласно конкретному варианту осуществления средство для RNAi вводят с интервалами, выбранными из группы, состоящей из одного раза приблизительно каждые 12 часов, одного раза приблизительно каждые 24 часа, одного раза приблизительно каждые 48 часов, одного раза приблизительно каждые 72 часа, одного раза приблизительно каждые 96 часов, одного раза приблизительно каждые 7 дней или одного раза приблизительно каждые 14 дней. Согласно определенным вариантам осуществления средство для RNAi вводят один раз в неделю в течение периода длительностью до 2 недель, до 3 недель, до 4 недель, до 5 недель или дольше.

В еще другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения у субъекта ассоциированного с перегрузкой железом расстройства. Способы предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества средства для RNAi, *например*, двухнитевого средства для RNAi, или вектора согласно настоящему изобретению с лечением тем самым субъекта.

Согласно одному варианту осуществления ассоциированным с перегрузкой железом расстройством является гемохроматоз. Согласно дополнительному варианту осуществления ассоциированным с перегрузкой железом расстройством является талассемия, *например*, β -талассемия (*например*, большая β -талассемия и промежуточная β -талассемия), или эритропоэтическая порфирия. Согласно другому дополнительному варианту осуществления ассоциированным с перегрузкой железом расстройством является неврологическое заболевание, *например*, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера или атаксия Фридрейха.

Согласно одному варианту осуществления субъектом является примат или грызун. Согласно другому варианту осуществления субъектом является человек.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi, *например*, двухнитевое средство для RNAi, вводят в дозе от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг или от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi, *например*, двухнитевое средство для RNAi, вводят подкожно или внутривенно.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi вводят двумя или более дозами. Согласно конкретному варианту осуществления средство для RNAi вводят с интервалами, выбранными из группы, состоящей из одного раза приблизительно каждые 12 часов, одного раза приблизительно каждые 24 часа, одного раза приблизительно каждые 48 часов, одного раза приблизительно каждые 72 часа, одного раза

приблизительно каждые 96 часов, одного раза приблизительно каждые 7 дней или одного раза приблизительно каждые 14 дней.

Согласно одному варианту осуществления введение приводит к снижению у субъекта уровней железа, уровня ферритина и/или уровня насыщения трансферрина.

Согласно одному варианту осуществления способы дополнительно включают определение уровня железа у субъекта.

Согласно одному варианту осуществления способы согласно настоящему изобретению, которые предусматривают введение средства на основе iRNA согласно настоящему изобретению (или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению) субъекту, практикуют совместно с введением дополнительных фармацевтических препаратов и/или другими терапевтическими способами. Согласно одному варианту осуществления способы согласно настоящему изобретению дополнительно включает введение субъекту хелатора железа, *например*, деферипрона, дефероксамина и деферазирокса.

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано следующим подробным описанием и графическими материалами.

Краткое описание графических материалов

Фигура 1 представляет собой график, показывающий относительные уровни mRNA TMPRSS6 в печени мышей дикого типа после введения разовой дозы в 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг средства на основе iRNA, AD-59743.

Фигура 2 представляет собой график, показывающий относительные уровни mRNA гепсидина в печени мышей дикого типа после введения разовой дозы в 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг средства на основе iRNA, AD-59743.

На фигурах 3A-3E показаны уровни mRNA TMPRSS6 в печени (фигура 3A), mRNA гепсидина (фигура 3B), гепсидина в сыворотке (фигура 3C), общего железа в сыворотке (фигура 3D) и коэффициент насыщения трансферрина (фигура 3E) у мышей C57BL/6 при различных моментах времени после разовой подкожной инъекции AD-60940 в дозе в 0,3 мг/кг, 1,0 мг/кг или 3,0 мг/кг или только PBS (контроль). Каждый замер представляет собой среднее значение от трех мышей. Среднее квадратичное отклонение среднего представлено "усами". На фигуре 3F показана относительная концентрация mRNA TMPRSS6 в печени в зависимости от дозы AD-60940 на 11 день после введения. Каждый замер представляет собой максимальное подавление концентрации mRNA TMPRSS6, наблюдаемое при каждом уровне дозы. Данные согласовывали с уравнением Хилла.

Фигура 4A представляет собой схематическое изображение режима введения одной дозы в неделю в течение трех недель с последующим умерщвлением мышей на 21 день. Фигура 4B представляет собой график, показывающий уровни mRNA TMPRSS6 в печени, mRNA гепсидина в печени и коэффициент насыщения трансферрина у мышей C57BL/6, которым вводили подкожную инъекцию AD-60940 в дозе 0,3 мг/кг, 1,0 мг/кг или PBS (контроль) согласно режиму, показанному на фигуре 4A. Каждый столбец представляет собой среднее значение от трех мышей. Среднее квадратичное отклонение среднего

представлено "усами". На фигуре 4С показана относительная концентрация mRNA TMPRSS6 в печени в зависимости от дозы AD-60940. Данные согласовывали с уравнением Хилла.

Фигуры 5А-5D представляют собой графики, показывающие закономерность между концентрацией гепсидина в сыворотке и относительными уровнями mRNA TMPRSS6 (фигура 5А), между коэффициентом насыщения трансферрина и относительными уровнями mRNA TMPRSS6 (фигура 5В), между концентрацией гепсидина в сыворотке и относительными уровнями mRNA гепсидина (фигура 5С) и между коэффициентом насыщения трансферрина и концентрацией гепсидина в сыворотке (фигура 5D).

Фигура 6 представляет собой график, показывающий относительные уровни mRNA TMPRSS6 в печени мышей C57BL/6 после введения разовой подкожной дозы в 3 мг/кг указанного средства на основе iRNA или PBS (контроль). Столбцы представляют собой среднее от трех мышей, и "усы" представляют собой среднее квадратичное отклонение среднего.

Фигура 7 представляет собой график, показывающий относительные уровни mRNA TMPRSS6 в печени мышей C57BL/6 после подкожной дозы в 0,3 мг/кг или 1,0 мг/кг указанного средства на основе iRNA или PBS (контроль), один раз в неделю в течение трех недель. Столбцы представляют собой среднее от трех мышей, и "усы" представляют собой среднее квадратичное отклонение среднего.

На фигуре 8 показана нуклеотидная последовательность TMPRSS6 *Homo sapiens* (SEQ ID NO:1).

На фигуре 9 показана нуклеотидная последовательность TMPRSS6 *Mus musculus* (SEQ ID NO:2).

На фигуре 10 показана нуклеотидная последовательность TMPRSS6 *Rattus norvegicus* (SEQ ID NO:3).

На фигуре 11 показана нуклеотидная последовательность TMPRSS6 *Macaca mulatta* (SEQ ID NO:4).

На фигуре 12 показана нуклеотидная последовательность TMPRSS6 *Macaca mulatta* (SEQ ID NO:5).

На фигуре 13 показана обратная комплементарная последовательность SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:6).

На фигуре 14 показана обратная комплементарная последовательность SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:7).

На фигуре 15 показана обратная комплементарная последовательность SEQ ID NO:3 (SEQ ID NO:8).

На фигуре 16 показана обратная комплементарная последовательность SEQ ID NO:4 (SEQ ID NO:9).

На фигуре 17 показана обратная комплементарная последовательность SEQ ID NO:5 (SEQ ID NO:10).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим средства для RNAi, *например*, средства на основе двухнитевой iRNA, нацеленные на TMPRSS6. Настоящее изобретение также относится к способам с применением композиций согласно настоящему изобретению для ингибирования экспрессии TMPRSS6 и лечения ассоциированных с TMPRSS6 расстройств, *например*, β -талассемии или гемохроматоза.

TMPRSS6 играет важную роль в гомеостазе железа в качестве ингибитора экспрессии гена HAMP. Ген HAMP кодирует гормон печени гепсидин, который является основным регулятором гомеостаза железа. Гепсидин связывается с экспортерным белком железа ферропортином (FPN1), который преимущественно расположен на абсорбирующих энтероцитах, гепатоцитах и макрофагах. Гепсидин, связываясь с внеклеточным доменом ферропортина, вызывает интернализацию и расщепление ферропортина, снижая тем самым всасывание поступающего с пищей железа из кишечного тракта и высвобождение железа из макрофагов и гепатоцитов. Экспрессия гена HAMP может стимулироваться в ответ на железо при помощи опосредованного ко-рецептором BMP, гемоувелином (HJV), каскада передачи сигнала, зависящего от костного морфогенетического белка (BMP)/"Sons of Mothers Against Decapentaplegic" (SMAD). Ключевая роль TMPRSS6 в регуляции HAMP состоит в ингибировании опосредованной BMP положительной регуляции HAMP. TMPRSS6 ингибирует опосредованную BMP положительную регуляцию HAMP путем расщепления ко-рецептора BMP, HJV, который необходим для опосредованной BMP положительной регуляции HAMP; предупреждая, таким образом, передачу сигнала BMP, перемещение SMAD в ядро и транскрипционную активность HAMP.

Несколько исследований на людях и мышах подтвердили роль TMPRSS6 в регуляции HAMP и гомеостазе железа (Du *et al. Science* 2008, Vol. 320, pp1088-1092; Folgueras *et al. Blood* 2008, Vol. 112, pp2539-45). Исследования показали, что мутация потери функции в TMPRSS6 может приводить к положительной регуляции экспрессии гепсидина, приводя к наследственной железододефицитной анемии, называемой железорезистентной железододефицитной анемией (IRIDA) (Finberg. *Seminars in Hematology* 2009, Vol. 46, pp378-86), которая характеризуется повышенными уровнями гепсидина, микроцитарной гипохромной анемии, низкому среднему клеточному объему (MCV), низкому насыщению трансферрина, слабому всасыванию железа, получаемого перорально, и недостаточному ответу на железо, получаемое парентерально. Однако, как было показано, мутации потери функции у положительных регуляторов HAMP (*например*, BMP1, BMP4 и HFE) отрицательно регулируют экспрессию гепсидина и приводят к вызванным перегрузкой железом расстройствам (Milet *et al. Am J Hum Gen* 2007, Vol. 81, pp799-807; Finberg *et al. Blood* 2011, Vol. 117, pp4590-9). При первоначальных расстройствах, вызванных перегрузкой железом, в совокупности называемых наследственным гемохроматозом (НН), при видах анемии, характеризующихся массовым

неэффективным гематопозом, и при перегрузке железом (вторичный гемохроматоз), такой как промежуточная β -талассемия (ТТ), уровни гепсидина являются низкими, несмотря на повышенные концентрации железа в сыворотке и резервах железа. Мышиная модель промежуточной β -талассемии показала, что отсутствие экспрессии TMPRSS6 приводит к повышенным уровням гепсидина (Finberg 2010, устное выступление: "TMPRSS6, an inhibitor of Hepatic BMP/Smad Signaling, is required for Hepsidin Suppression and Iron Loading in a Mouse Model of β -Thalassemia." American Society of Hematology Annual Meeting 2010, реферат №: 164).

В настоящем изобретении описаны средства на основе iRNA, композиции и способы модулирования экспрессии гена TMPRSS6. Согласно некоторым вариантам осуществления экспрессию TMPRSS6 ослабляют или ингибируют с использованием средств на основе iRNA, специфических по отношению к TMPRSS6, что приводит тем самым к повышению экспрессии HAMP и сниженным уровням железа в сыворотке. Таким образом, ингибирование экспрессии или активности гена TMPRSS6 с использованием композиций на основе iRNA, предусмотренных настоящим изобретением, может быть целесообразным подходом к видам терапии, направленным на снижение уровней железа у субъекта. Такое ингибирование может быть целесообразным при лечении ассоциированных с перегрузкой железом расстройств, таких как гемохроматоз или талассемия, *например*, β -талассемия (*например*, большая β -талассемия и промежуточная β -талассемия).

I. Определения

Для того чтобы настоящее изобретение можно было более легко понять, вначале даны определения соответствующим выражениям. Кроме того, следует отметить, что в случаях, когда в данном документе перечисляются значение или диапазон значений переменной, подразумевают, что значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Форму единственного числа используют в данном документе для обозначения одного или нескольких (*т. е.*, по меньшей мере одного) грамматических объектов статьи. В качестве примера, "элемент" означает один элемент или несколько элементов, *например*, множество элементов.

Выражение "включающий" используют в данном документе для обозначения фразы "включающий без ограничения" и используют взаимозаменяемо с ней.

Выражение "или" используют в данном документе для обозначения выражения "и/или" и используют взаимозаменяемо с ним, если контекст явно не указывает иное.

Используемое в данном документе выражение "TMPRSS6" означает ген серин-протеазы плазматической мембраны II типа (TTSP) или соответствующий белок. TMPRSS6 также известен как матриптаза-2, белок IRIDA (железорефрактерная железодефицитная анемия), трансмембранная протеаза, серин 6, трансмембранная серин-протеаза 6 II типа и мембраносвязанная мозаичная сериновая протеиназа, матриптаза-2.

TMPRSS6 является трансмембранным белком серин-протеазой II типа из примерно 899 аминокислот в длину. TMPRSS6 содержит множество доменов, *например*, короткий эндо-домен, трансмембранный домен, домен, включающий белок спермы морских ежей/домен энтеропептидазы/агрин (SEA), два домена, включающие фактор комплемента/эмбриональный фактор роста морских ежей/BMP (CUB), три домена LDL-R A класса (LDLa) и домен трипсин-подобной серин-протеазы с консервативной триадой His-Asp-Ser (HDS). Выражение “TMPRSS6” включает TMPRSS6 человека, аминокислотная или нуклеотидная последовательность которого может быть найдена, *например*, в GenBank под номером доступа GI:56682967; TMPRSS6 мыши, аминокислотная или нуклеотидная последовательность которого может быть найдена, *например*, в GenBank под номером доступа GI:125656151; TMPRSS6 крысы, аминокислотная или нуклеотидная последовательность которого может быть найдена, *например*, в GenBank под номером доступа GI:194474097; TMPRSS6 макака-резуса, аминокислотная или нуклеотидная последовательность которого может быть найдена, *например*, в GenBank под номером доступа XM_001085203.2 (GI:297260989) и XM_001085319.1 (GI:109094061). Дополнительные примеры последовательностей mRNA AGT легкодоступны при помощи общедоступных баз данных, *например*, GenBank, UniProt, OMIM, и веб-сайта проекта "Геном *Macaca*".

Термин “TMPRSS6”, используемый в данном документе, также означает встречающиеся в природе вариации последовательности ДНК гена TMPRSS6, такую как единичный нуклеотидный полиморфизм (SNP) в гене TMPRSS6. Примерные SNP можно найти в базе данных dbSNP, доступной на www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP.

Используемая в данном документе “целевая последовательность” относится к непрерывной части нуклеотидной последовательности молекулы mRNA, образованной в процессе транскрипции гена TMPRSS6, в том числе к mRNA, которая является продуктом процессинга РНК первичного продукта транскрипции.

Используемое в данном документе выражение “нить, содержащая последовательность” относится к олигонуклеотиду, содержащему цепь нуклеотидов, которая характеризуется последовательностью, обозначаемой с использованием стандартной номенклатуры нуклеотидов.

Каждое из "G", "C", "A" и "U", как правило, означает нуклеотид, который в качестве основания содержит гуанин, цитозин, аденин и урацил, соответственно. “Т” и “dT” используют в данном документе взаимозаменяемо, и они относятся к дезоксирибонуклеотиду, где нуклеиновым основанием является тимин, *например*, дезоксириботимину, 2'-дезокситимидину или тимидину. Однако, будет понятно, что термин “рибонуклеотид”, или “нуклеотид”, или “дезоксирибонуклеотид” также может означать модифицированный нуклеотид, который подробнее описан ниже, или имитирующий нуклеотид заменяющий фрагмент. Специалисту в данной области хорошо известно, что гуанин, цитозин, аденин и урацил могут быть замещены другими фрагментами без изменения в значительной степени свойств спаривания оснований

олигонуклеотида, содержащего нуклеотид, несущий такой заменяющий фрагмент. Например, без ограничения, нуклеотид, содержащий инозин в качестве основания, может образовывать пару оснований с нуклеотидами, содержащими аденин, цитозин или урацил. Следовательно, нуклеотиды, содержащие урацил, гуанин или аденин, могут быть замещены в нуклеотидных последовательностях согласно настоящему изобретению нуклеотидами, содержащими, например, инозин. Последовательности, содержащие такие заменяющие фрагменты, являются вариантами осуществления настоящего изобретения.

Выражения “iRNA”, “средство для RNAi”, “средство на основе iRNA”, “средство для РНК-интерференции”, используемые взаимозаменяемо в настоящем документе, относятся к средству, которое содержит РНК в том значении, в каком это термин определен в данном документе, и которое опосредует целевое расщепление РНК-транскрипта через путь с участием индуцируемого РНК комплекса сайленсинга (RISC). iRNA управляет специфическим к последовательности расщеплением mRNA посредством процесса, известного как РНК-интерференция (RNAi). iRNA модулирует, *например*, ингибирует, экспрессию TMPRSS6 в клетке, *например*, клетке субъекта, как, *например*, субъекта-млекопитающего.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi согласно настоящему изобретению включает однонитевую РНК, которая взаимодействует с целевой последовательностью РНК, *например*, целевой последовательностью mRNA TMPRSS6, с направлением расщепления целевой РНК. Не желая привязываться к теории, считают, что длинная двухнитевая РНК, введенная в клетки, разрезается на siRNA эндонуклеазой III типа, известной как дайсер (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485). Дайсер, фермент, подобный рибонуклеазе III типа, обеспечивает процессинг dsRNA на короткие интерферирующие РНК длиной 19-23 пары оснований с характерными 3'-выступающими концами из двух оснований (Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363). siRNA затем встраиваются в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), в котором одна или несколько хеликаз раскручивают дуплекс siRNA, позволяя комплементарной антисмысловой нити направлять распознавание мишени (Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309). После связывания с соответствующей целевой mRNA одна или несколько эндонуклеаз в RISC расщепляют мишень для индукции сайленсинга (Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188). Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к однонитевой РНК (siRNA), образованной внутри клетки, и которая способствует образованию RISC-комплекса с осуществлением сайленсинга целевого гена, *т. е.* гена TMPRSS6. Соответственно, термин “siRNA” также используют в данном документе для обозначения RNAi, которая описана выше.

Согласно другому варианту осуществления средство для RNAi может быть однонитевой siRNA, которую вводят в клетку или организм для ингибирования целевой mRNA. Однонитевые средства для RNAi связываются с Argonaute 2, обладающим эндонуклеазной активностью, из RISC, который затем расщепляет целевую mRNA. Однонитевые siRNA, как правило, составляют 15-30 нуклеотидов и являются химически

модифицированными. Строение и испытание однокитевых siRNA описаны в патенте США № 8101348 и в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894, полное содержание каждого из которых, таким образом, включено в данный документ при помощи ссылки. Любые антисмысловые нуклеотидные последовательности, описанные в данном документе, можно использовать в качестве однокитевой siRNA, которая описана в данном документе или которая химически модифицирована способами, описанными в Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150;:883-894.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к молекулам однокитевого антисмыслового олигонуклеотида, нацеливающимся на TMPRSS6. “Молекула однокитевого антисмыслового олигонуклеотида” является комплементарной последовательности в целевой mRNA (*m. e.* TMPRSS6). Молекулы однокитевого антисмыслового олигонуклеотида могут ингибировать трансляцию стехиометрическим образом путем спаривания оснований с mRNA и физического нарушения механизма трансляции, см., Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355. В качестве альтернативы, молекулы однокитевого антисмыслового олигонуклеотида ингибируют целевую mRNA путем гибридизации с мишенью и расщепления мишени посредством явления расщепления с помощью RNaseH. Молекула однокитевого антисмыслового олигонуклеотида может составлять в длину от приблизительно 10 до приблизительно 30 нуклеотидов и иметь последовательность, которая комплементарна целевой последовательности. Например, молекула однокитевого антисмыслового олигонуклеотида может иметь последовательность, которая включает в себя по меньшей мере приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более смежных нуклеотидов из любой из антисмысловых нуклеотидных последовательностей, описанных в данном документе, *например*, последовательностей, представленных в любой из таблиц 1, 2, 4, 5, 8, 10 и 12 или связывающихся с любым из целевых участков, описанных в данном документе. Молекулы однокитевого антисмыслового олигонуклеотида могут включать в себя модифицированную РНК, ДНК или их комбинацию.

Согласно другому варианту осуществления “iRNA” для применения в композициях, применениях и способах согласно настоящему изобретению является двухнитевой РНК, и в данном документе ее называют “двухнитевым средством для RNAi”, “молекулой двухнитевой РНК (dsRNA)”, “средством на основе dsRNA” или “dsRNA”. Термин “dsRNA” относится к комплексу молекул рибонуклеиновой кислоты с дуплексной структурой, содержащему две встречно-параллельные и, по сути, комплементарные нити нуклеиновой кислоты, рассматриваемые как имеющие “смысловую” и “антисмысловую” ориентации по отношению к целевой РНК, *m. e.* гену TMPRSS6. В некоторых вариантах осуществления согласно настоящему изобретению двухнитевая РНК (dsRNA) запускает расщепление целевой РНК, *например*, mRNA, через пост-транскрипционный механизм сайленсинга генов, называемый в данном документе РНК-интерференцией или RNAi.

В общем, большинство нуклеотидов каждой нити молекулы dsRNA являются

рибонуклеотидами, но, как описано подробно в данном документе, каждая или обе нити могут также включать один или несколько нуклеотидов, не являющихся рибонуклеотидами, *например*, дезоксирибонуклеотид и/или модифицированный нуклеотид. Кроме того, как используется в данном описании, “средство для RNAi” может включать рибонуклеотиды с химическими модификациями; средство для RNAi может включать значительные модификации множества нуклеотидов. Такие модификации могут включать все типы модификаций, раскрытых в данном документе или известных в области техники. Любые такие модификации, которые используются в молекуле типа siRNA, охвачены термином “средство для RNAi” в контексте данных описания и формулы изобретения.

Две нити, образующие дуплексную структуру, могут быть различными частями одной большей молекулы РНК или они могут быть отдельными молекулами РНК. В тех случаях, когда две нити являются частью одной большей молекулы и, следовательно, соединены непрерываемой цепью нуклеотидов от 3'-конца одной нити до 5'-конца соответствующей другой нити, образующих дуплексную структуру, соединяющую цепь РНК называют петлей “шпилькой”. В тех случаях, когда две нити соединены ковалентно способом, отличным от непрерываемой цепи нуклеотидов от 3'-конца одной нити до 5'-конца соответствующей другой нити, образующих дуплексную структуру, соединяющую структуру называют “линкером”. Нити РНК могут иметь одинаковое или разное число нуклеотидов. Максимальное количество пар оснований является количеством нуклеотидов в самой короткой нити dsRNA минус любые выступающие концы, которые присутствуют в дуплексе. Помимо дуплексной структуры средство для RNAi может содержать один или несколько нуклеотидных выступов.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi согласно настоящему изобретению представляет собой dsRNA из 24-30 нуклеотидов, которая взаимодействует с целевой последовательностью РНК, например, с целевой последовательностью mRNA TMPRSS6, направляя расщепление целевой РНК. Не желая привязываться к теории, длинная двухнитевая РНК, введенная в клетки, разрезается на siRNA эндонуклеазой III типа, известной как дайсер (Sharp et al. (2001) Genes Dev. 15:485). Дайсер, фермент, подобный рибонуклеазе III типа, обеспечивает процессинг dsRNA на короткие интерферирующие РНК длиной 19-23 пары оснований с характерными 3'-выступающими концами из двух оснований (Bernstein, et al., (2001) Nature 409:363). siRNA затем встраиваются в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), в котором одна или несколько хеликаз раскручивают дуплекс siRNA, позволяя комплементарной антисмысловой нити направлять распознавание мишени (Nykanen, et al., (2001) Cell 107:309). После связывания с соответствующей целевой mRNA одна или несколько эндонуклеаз в RISC расщепляют мишень для индукции сайленсинга (Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188). При использовании в данном документе “нуклеотидный выступ” означает неспаренный нуклеотид или нуклеотиды, которые выпячиваются из дуплексной структуры средства для RNAi, когда 3'-конец одной нити средства для RNAi выходит за

пределы 5'-конца другой нити или наоборот. “Затупленный конец” или “тупой конец” означают, что на конце двухнитевого средства для RNAi нет неспаренных нуклеотидов, т. е. нет нуклеотидного выступа. Средство для RNAi “с тупыми концами” представляет собой dsRNA, которая является двухнитевой по всей длине, т. е. не имеет нуклеотидного выступа на любом конце молекулы. Средства для RNAi согласно настоящему изобретению включают средства для RNAi с нуклеотидным выступом на одном конце (*т. е.* средства с одним выступающим концом и одним тупым концом) или с нуклеотидными выступами на обоих концах.

Термин “антисмысловая нить” означает нить двухнитевого средства для RNAi, включающего участок, который, по сути, комплементарен целевой последовательности (*например*, mRNA TMPRSS6 человека). Используемый в данном документе термин “участок, комплементарный части mRNA, кодирующей транстиретин” означает участок антисмысловой нити, который, по сути, комплементарен части последовательности mRNA TMPRSS6. В тех случаях, когда участок комплементарности не полностью комплементарен целевой последовательности, тогда ошибочные спаривания наиболее допустимы в концевых участках и, если присутствуют, как правило, встречаются в концевом участке или участках, *например*, в пределах 6, 5, 4, 3 или 2 нуклеотидов от 5'-конца и/или 3'-конца.

Термин “смысловая нить”, используемый в данном документе, означает нить dsRNA, которая включает участок, который, по сути, комплементарен участку антисмысловой нити.

Используемый в данном документе термин “участок расщепления” относится к участку, который расположен вплотную к сайту расщепления. Сайт расщепления является сайтом мишени, по которому происходит расщепление. Согласно некоторым вариантам осуществления участок расщепления содержит три основания на любом конце сайта расщепления и расположенных вплотную к нему. Согласно некоторым вариантам осуществления участок расщепления содержит два основания на любом конце сайта расщепления и расположенных вплотную к нему. Согласно некоторым вариантам осуществления сайт расщепления главным образом находится в сайте, граничащем с нуклеотидами 10 и 11 антисмысловой нити, и участок расщепления содержит нуклеотиды 11, 12 и 13.

Используемый в данном документе, и если не указано иное, термин “комплементарный” при использовании для описания первой нуклеотидной последовательности по отношению ко второй нуклеотидной последовательности означает способность олигонуклеотида или полинуклеотида, содержащего первую нуклеотидную последовательность, гибридизироваться и образовывать дуплексную структуру при определенных условиях с олигонуклеотидом или полинуклеотидом, содержащим вторую нуклеотидную последовательность, как будет понятно специалисту в данной области. Такие условия, например, могут быть жесткими условиями, где жесткие условия могут включать: 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6,4, 1 mM EDTA, 50°C или 70°C в течение 12-16

часов с последующим отмыванием. Можно применять другие условия, такие как физиологически соответствующие условия, которые могут встречаться в организме. Например, комплементарная последовательность является удовлетворительной для обеспечения выполнения соответствующей функции нуклеиновой кислоты, *например*, RNAi. Специалист в данной области сможет определить набор условий, наиболее подходящих для анализа комплементарности двух последовательностей в соответствии с конечным применением гибридизированных нуклеотидов.

Последовательности могут быть “полностью комплементарными” по отношению к любой, когда присутствует спаривание оснований нуклеотидов первой нуклеотидной последовательности с нуклеотидами второй нуклеотидной последовательности по всей длине первой и второй нуклеотидных последовательностей. Однако, когда первую последовательность в данном документе характеризуют как “по сути, комплементарную” по отношению ко второй последовательности, тогда две последовательности могут быть полностью комплементарными, или в них может иметь место ошибочное спаривание одной или нескольких, но, как правило, не более 4, 3 или 2 пар оснований при гибридизации, в то же время сохраняя способность гибридизоваться при условиях, наиболее соответствующих их конечному применению. Однако, когда два олигонуклеотида предназначены образовывать при гибридизации один или несколько односторонних выступов, то такие выступы не будут считаться ошибочными спариваниями применительно к определению комплементарности. Например, dsRNA, содержащая один олигонуклеотид с длиной 21 нуклеотид и другой олигонуклеотид с длиной 23 нуклеотида, где более длинный олигонуклеотид содержит последовательность из 21 нуклеотида, которая полностью комплементарна более короткому олигонуклеотиду, может при этом называться “полностью комплементарной” для целей, описанных в данном документе.

“Комплементарные” последовательности, используемые в данном документе, могут также включать или могут быть образованы полностью из пар оснований, составленных не по модели Уотсона-Крика, и/или пар оснований, образованных из неестественных и модифицированных нуклеотидов, в такой степени, при которой выполняются вышеуказанные требования по отношению к их способности гибридизоваться. Такие пары оснований, составленные не по модели Уотсона-Крика, включают, без ограничения, неоднозначное или хугстиновское спаривание оснований G:U.

Термины “комплементарный”, “полностью комплементарный” и “по сути, комплементарный” в данном документе можно использовать по отношению к совпадению оснований между смысловой нитью и антисмысловой нитью dsRNA или между антисмысловой нитью dsRNA и целевой последовательностью, как будет понятно из контекста их использования.

При применении в данном документе полинуклеотид, который “по сути, комплементарен по меньшей мере части” матричной РНК (mRNA), означает полинуклеотид, который, по сути, комплементарен непрерывной части mRNA,

представляющей интерес, (*например*, mRNA, кодирующей TMPRSS6) в том числе 5'-UTR, открытой рамке считывания (ORF) или 3'-UTR. Например, полинуклеотид комплементарен по меньшей мере части mRNA TMPRSS6, если последовательность, по сути, комплементарна непрерывающейся части mRNA, кодирующей TMPRSS6.

Термин “ингибирование”, используемый в данном документе, используют взаимозаменяемо с “сокращением”, “сайленсингом”, “понижающей регуляцией”, “подавлением” и другими подобными терминами, и он предусматривает любой уровень ингибирования.

Фраза “ингибирование экспрессии TMPRSS6”, используемая в данном документе, включает ингибирование экспрессии любого гена TMPRSS6 (такого как, *например*, ген TMPRSS6 мышцы, ген TMPRSS6 крысы, ген TMPRSS6 обезьяны или ген TMPRSS6 человека), а также вариантов (*например*, встречающихся в природе вариантов) или мутантов гена TMPRSS6. Таким образом, ген TMPRSS6 может быть геном TMPRSS6 дикого типа, мутантным геном TMPRSS6 или трансгенным геном TMPRSS6 в контексте клеток, группы клеток или организма, подвергнутых генетической манипуляции.

“Ингибирование экспрессии гена TMPRSS6” предусматривает любой уровень ингибирования гена TMPRSS6, *например*, по меньшей мере частичную супрессию экспрессии гена TMPRSS6, такую как ингибирование по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 65%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 91%, по меньшей мере приблизительно на 92%, по меньшей мере приблизительно на 93%, по меньшей мере приблизительно на 94%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98% или по меньшей мере приблизительно на 99%.

Экспрессию гена TMPRSS6 можно оценивать, исходя из уровня любой переменной, ассоциированной с экспрессией гена TMPRSS6, *например*, уровня mRNA TMPRSS6, уровня белка TMPRSS6, уровня mRNA гепсидина, уровня белка гепсидина или уровней железа в тканях или сыворотке. Ингибирование можно оценивать по снижению абсолютного или относительного уровня одной или нескольких из этих переменных по сравнению с контрольным уровнем. Контрольным уровнем может быть любой тип контрольного уровня, который используют в области техники, *например*, исходный уровень до введения препарата или уровень, определенный у подобного субъекта, клетки или образца, которые не обработаны или обработаны контролем (таким как, *например*,

контроль только с буфером или контроль с неактивным средством).

Фраза “приведение клетки в контакт с двухнитевым средством для RNAi”, используемая в данном документе, включает приведение клетки в контакт любым возможным способом. Приведение клетки в контакт с двухнитевым средством для RNAi включает приведение клетки в контакт со средством для RNAi *in vitro* или приведение клетки в контакт со средством для RNAi *in vivo*. Приведение в контакт можно осуществлять непосредственно или опосредованно. Таким образом, например, средство для RNAi можно приводить в физический контакт с клеткой путем отдельного осуществления способа или, в качестве альтернативы, средство для RNAi можно поместить в обстановку, которая позволит средству прийти в контакт с клеткой или послужит причиной этому.

Приведение клетки в контакт *in vitro* можно выполнять, например, путем инкубирования клетки со средством для RNAi. Приведение клетки в контакт *in vivo* можно выполнять, например, путем введения инъекцией средства для RNAi в ткань, в которой находится клетка, или рядом с ней или путем введения инъекцией средства для RNAi в другую область, кровоток или подкожное пространство так, что средство будет впоследствии достигать ткани, в которой находится клетка, которую необходимо привести в контакт со средством. Например, средство для RNAi может содержать лиганд и/или может быть связано с ним, *например*, лигандом, представляющим собой GalNAc3, который направляет средство для RNAi к месту, представляющему интерес, например, к печени. Также возможны комбинации способов приведения в контакт *in vitro* и *in vivo*. По отношению к способам согласно настоящему изобретению клетку также можно приводить в контакт со средством для RNAi *in vitro* и в дальнейшем пересаживать субъекту.

Выражения "пациент" или "субъект", используемые в данном документе, подразумевают как включающие либо человека, либо животного, отличного от человека, предпочтительно млекопитающего, *например*, человека или обезьяну. Наиболее предпочтительно, субъектом или пациентом является человек.

Выражение “ассоциированное с TMPRSS6 расстройство”, используемое в данном документе, предназначен включать любое расстройство, которое можно лечить или предупреждать или симптомы которого можно облегчать, при помощи ингибирования экспрессии TMPRSS6. Согласно некоторым вариантам осуществления ассоциированные с TMPRSS6 расстройства также ассоциированы с перегрузкой железом, состоянием, характеризующимся повышенными уровнями железа или дисрегуляцией обмена железа. Перегрузка железом может быть вызвана, например, наследственными состояниями, повышенным накоплением железа из пищи или избыточным железом, вводимым парентерально, что включает в себя внутривенную инъекцию избыточного железа, и перегрузкой железом в результате трансфузионной терапии.

Ассоциированные с TMPRSS6 расстройства включают без ограничения наследственный гемохроматоз, идиопатический гемохроматоз, первичный гемохроматоз, вторичный гемохроматоз, тяжелый ювенильный гемохроматоз, неонатальный

гемохроматоз, сидеробластную анемию, гемолитическую анемию, дизэритропоэтическую анемию, серповидноклеточную анемию, гемоглобинопатию, талассемию (*например*, β -талассемию и α -талассемию), хронические заболевания печени, позднюю кожную порфирию, эритропоэтическую порфирию, атрансферринемия, наследственную тирозинемия, цереброгепаторенальный синдром, идиопатический гемосидероз легких, гемосидероз почек.

Ассоциированные с TMPRSS6 расстройства включают расстройства, ассоциированные с пероральным введением избытка железа, перегрузкой железом в результате трансфузионной терапии и внутривенной инъекцией избыточного железа.

Ассоциированные с TMPRSS6 расстройства также включают расстройства с симптомами, которые ассоциированы с перегрузкой железом или могут быть вызваны ею. Такие симптомы включают повышенный риск развития заболевания печени (цирроз, рак), сердечный приступ или сердечную недостаточность, сахарный диабет, остеоартрит, остеопороз, метаболический синдром, гипотиреоз, гипогонадизм и, в некоторых случаях, преждевременную смерть. Согласно одному варианту осуществления ассоциированные с TMPRSS6 расстройства включают нейродегенеративные расстройства, ассоциированные с перегрузкой железом и/или дисрегуляцией обмена железа, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, атаксия Фридрейха, эпилепсия и рассеянный склероз. Введение iRNA, которая целенаправленно воздействует на TMPRSS6, *например*, iRNA, описанная в любой одной из таблиц 1, 2, 4, 5, 8, 10 и 12, может лечить один или несколько из этих симптомов или предупреждать развитие или прогрессирование заболевания или расстройства, которое отягощено повышенными уровнями железа.

Согласно одному варианту осуществления ассоциированным с TMPRSS6 расстройством является β -талассемия. β -талассемия представляет собой любое из группы наследственных расстройств, характеризующихся генетически обусловленным недостатком в синтезе бета-глобиновых цепей. При гомозиготном состоянии бета-талассемия ("большая талассемия") приводит к тяжелой, зависимой от трансфузий анемии. При гетерозиготном состоянии малая бета-талассемия ("малая талассемия") приводит к от легкой до умеренной микроцитарной анемии.

"Промежуточная талассемия" представляет собой β -талассемию, которая имеет место у субъекта, у которого клиническая тяжесть заболевания находится где-то между умеренными симптомами малой β -талассемии и большой β -талассемии. Диагноз является клиническим диагнозом, который основывается на способности пациента поддерживать удовлетворительный уровень гемоглобина (Hb) по меньшей мере в 6-7 г/дл на момент постановки диагноза без необходимости в постоянных переливаниях крови.

Согласно одному варианту осуществления β -талассемия представляет собой большую талассемию. Согласно другому варианту осуществления β -талассемия представляет собой промежуточную талассемию.

"Терапевтически эффективное количество", используемое в данном документе,

подразумевают как включающее количество средства для RNAi, которого при введении пациенту для лечения ассоциированного с TMPRSS6 заболевания достаточно для эффективного лечения заболевания (*например*, путем уменьшения, ослабления или поддержания существующего заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания). "Терапевтически эффективное количество" может варьировать в зависимости от средства для RNAi, пути введения средства, заболевания и его тяжести и анамнеза заболевания, возраста, веса, семейного анамнеза, генетического строения, стадии патологических процессов, опосредованных экспрессией TMPRSS6, типов предшествующего или сопутствующего лечения, при наличии такового, и других индивидуальных особенностей пациента, который подлежит лечению.

"Профилактически эффективное количество", используемое в данном документе, подразумевают как включающее количество средства для RNAi, которого при введении субъекту, у которого еще не возникли или не проявились симптомы TMPRSS6-ассоциированного заболевания, но у которого может иметься предрасположенность к заболеванию, достаточно для предупреждения или ослабления заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания. Ослабление заболевания включает замедление течения болезни или снижение тяжести заболевания, которое разовьется позже.

"Профилактически эффективное количество" может варьировать в зависимости от средства для RNAi, пути введения средства, степени риска развития заболевания и анамнеза заболевания, возраста, веса, семейного анамнеза, генетического строения, типов предшествующего или сопутствующего лечения, при наличии такового, и других индивидуальных особенностей пациента, который подлежит лечению.

"Терапевтически эффективное количество" или "профилактически эффективное количество" также включают количество средства для RNAi, которое вызывает некоторый желательный локальный или системный эффект при приемлемом соотношении польза/риск, принятом по отношению к любому лечению. Средства для RNAi, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, можно вводить в количестве, достаточном для получения приемлемого соотношения польза/риск, принятого по отношению к такому лечению.

Термин "образец", используемый в данном документе, включает отбор похожих жидкостей, клеток или тканей, выделенных из организма субъекта, а также жидкостей, клеток или тканей, присутствующих в организме субъекте. Примеры биологических жидкостей включают кровь, сыворотку и серозные жидкости, плазму, спинномозговую жидкость, внутриглазные жидкости, лимфу, мочу, слюну и т. п. Образцы тканей могут включать образцы из тканей, органов или локальных участков. Например, образцы можно получить из конкретных органов, частей органов или жидкостей или клеток в этих органах. Согласно определенным вариантам осуществления образцы могут быть получены из печени (*например*, всей печени, или определенных сегментов печени, или определенных типов клеток печени, таких как, *например*, гепатоциты). Согласно предпочтительным вариантам осуществления "образец, полученный от субъекта"

означает кровь или плазму, полученные от субъекта. Согласно дополнительным вариантам осуществления “образец, полученный от субъекта” означает ткань печени (или ее составляющих), полученную от субъекта.

II. iRNA согласно настоящему изобретению

В данном документе описаны улучшенные двухнитевые средства для RNAi, которые ингибируют экспрессию гена TMPRSS6 в клетке, такой как клетка субъекта, *например*, млекопитающего, как, например, человек с ассоциированным с TMPRSS6 расстройством, *например*, β -талассемией (*например*, большой β -талассемией и промежуточной β -талассемией) или гемохроматозом, и применения таких двухнитевых средств для RNAi.

Соответственно, настоящее изобретение относится к двухнитевым средствам для RNAi с химическими модификациями, способным ингибировать экспрессию целевого гена (*т. е.* гена TMPRSS6) *in vivo*. В некоторых аспектах настоящего изобретения практически все нуклеотиды iRNA в соответствии с настоящим изобретением являются модифицированными. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения все нуклеотиды в iRNA в соответствии с настоящим изобретением являются модифицированными. iRNA в соответствии с настоящим изобретением, в которой “практически все нуклеотиды являются модифицированными”, является в значительной степени, но не полностью, модифицированной и может включать в себя не более 5, 4, 3, 2 или 1 немодифицированного нуклеотида.

Средство для RNAi содержит смысловую нить и антисмысловую нить. Каждая нить средства для RNAi в длину может варьироваться от 12 до 30 нуклеотидов. Например, каждая нить может составлять в длину 14-30 нуклеотидов, 17-30 нуклеотидов, 19-30 нуклеотидов, 25-30 нуклеотидов, 27-30 нуклеотидов, 17-23 нуклеотида, 17-21 нуклеотид, 17-19 нуклеотидов, 19-25 нуклеотидов, 19-23 нуклеотида, 19-21 нуклеотид, 21-25 нуклеотидов или 21-23 нуклеотида.

Смысловая нить и антисмысловая нить, как правило, образуют двухнитевой РНК-дуплекс (“dsRNA”), также называемый в данном документе как “средство для RNAi.” Дуплексный участок средства для RNAi может составлять 12-30 пар нуклеотидов в длину. Например, дуплексный участок может составлять в длину 14-30 пар нуклеотидов, 17-30 пар нуклеотидов, 27-30 пар нуклеотидов, 17-23 пары нуклеотидов, 17-21 пару нуклеотидов, 17-19 пар нуклеотидов, 19-25 пар нуклеотидов, 19-23 пары нуклеотидов, 19-21 пару нуклеотидов, 21-25 пар нуклеотидов или 21-23 пары нуклеотидов. В другом примере дуплексный участок выбран из 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 и 27 нуклеотидов в длину.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi может содержать один или несколько выступающих участков и/или блокирующих групп на 3'-конце, 5'-конце или обоих концах одной или обеих цепей. Выступающий конец может составлять в длину 1-6 нуклеотидов, например, 2-6 нуклеотидов, 1-5 нуклеотидов, 2-5 нуклеотидов, 1-4

нуклеотида, 2-4 нуклеотида, 1-3 нуклеотида, 2-3 нуклеотида или 1-2 нуклеотида.

Выступающие концы могут быть результатом того, что одна нить длиннее другой, или того, что две нити одинаковой длины расположены в шахматном порядке. Выступающий конец может осуществлять ошибочное спаривание с целевой iRNA или он может быть комплементарным генным последовательностям, с которыми происходит целевое взаимодействие, или может иметь другую последовательность. Первая и вторая нити также могут быть соединены, *например*, дополнительными основаниями с образованием "шпильки" или при помощи других линкеров, не являющихся основаниями.

В одном варианте осуществления каждый из нуклеотидов в выступающем участке средства для RNAi независимо может быть модифицированным или немодифицированным нуклеотидом, в том числе, без ограничения, с сахаром с 2'-модификацией, такой как 2-F, 2'-O-метил, тимидин (Т), 2'-O-метоксиэтил-5-метилуридин (Тео), 2'-O-метоксиэтиладенозин (Аео), 2'-O-метоксиэтил-5-метилцитидин (m5Сео) и любые их комбинации. Например, ТТ может быть выступающей последовательностью для любого конца на любой нити. Выступающий конец может осуществлять ошибочное спаривание с целевой iRNA или он может быть комплементарным генным последовательностям, с которыми происходит целевое взаимодействие, или может иметь другую последовательность.

5'- или 3'-выступающие концы смысловой нити, антисмысловой нити или обеих нитей средства для RNAi могут быть фосфорилированными. Согласно некоторым вариантам осуществления выступающий(ие) участок(и) содержит(содержат) два нуклеотида с фосфорогруппой между двумя нуклеотидами, при этом два нуклеотида могут быть одинаковыми или различными. Согласно одному варианту осуществления выступающий конец присутствует на 3'-конце смысловой нити, антисмысловой нити или обеих нитей. Согласно одному варианту осуществления этот 3'-выступающий конец присутствует в антисмысловой нити. Согласно одному варианту осуществления этот 3'-выступающий конец присутствует в смысловой нити.

Средство для RNAi может содержать только один выступающий конец, который может усиливать интерферирующую активность средства для RNAi без воздействия на его общую стабильность. Например, односторонний выступающий конец может быть расположен на 3'-конце смысловой нити или, в качестве альтернативы, на 3'-конце антисмысловой нити. RNAi также может иметь тупой конец, расположенный на 5'-конце антисмысловой нити (или 3'-конце смысловой нити) или *vice versa*. Как правило, антисмысловая нить RNAi имеет нуклеотидный выступ на 3'-конце, а 5'-конец является тупым. Без углубления в теорию, асимметричный тупой конец на 5'-конце антисмысловой нити и 3'-выступающий конец антисмысловой нити способствуют включению направляющей нити в RISC-процесс.

Любая из нуклеиновых кислот, описанных в настоящем изобретении, может быть синтезирована и/или модифицирована способами, хорошо известными в уровне техники, такими как описанные в "Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. *et al.*

(Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, который включен тем самым в настоящий документ посредством ссылки. Модификации включают в себя, например, концевые модификации, *например*, модификации 5'-конца (фосфорилирование, конъюгирование, инвертированные связи) или модификации 3'-конца (конъюгирование, нуклеотиды ДНК, инвертированные связи и т. п.); модификации оснований, *например*, замещение стабилизирующими основаниями, дестабилизирующими основаниями или основаниями, которые спариваются с расширенным репертуаром партнеров, удаление оснований (лишенных азотистого основания нуклеотидов) или конъюгированных оснований; модификации сахаров (*например*, в 2'-положении или 4'-положении) или замещение сахара; и/или модификации скелета, в том числе модификацию или замещение фосфодиэфирных связей. Конкретные примеры соединений iRNA, применимых в вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, включают в себя без ограничения РНК, содержащие модифицированные скелеты или отличные от природных межнуклеозидные связи. РНК с модифицированными скелетами включают в себя, среди прочих, такие, которые не содержат атом фосфора в скелете. Применительно к настоящему описанию, и как иногда упоминается в уровне техники, модифицированные РНК, не имеющие атома фосфора в своем межнуклеозидном скелете, также могут считаться олигонуклеозидами. Согласно некоторым вариантам осуществления модифицированные iRNA будут иметь атом фосфора в своем межнуклеозидном скелете.

Скелеты модифицированной РНК включают в себя, например, фосфоротиоаты, хиральные фосфоротиоаты, фосфодитиоаты, сложные фосфотриэфиры, сложные аминоалкилфосфотриэфиры, метил- и другой алкил-фосфонаты, в том числе 3'-алкиленфосфонаты и хиральные фосфонаты, фосфинаты, фосфорамидаты, в том числе 3'-аминофосфорамидат и аминоалкилфосфорамидаты, тионофосфорамидаты, тионоалкилфосфонаты, сложные тионоалкилфосфотриэфиры и борофосфаты с нормальными 3'-5'-связями, их 2'-5'-связанные аналоги и таковые, имеющие обратную ориентацию, где соседние пары нуклеозидных единиц связываются 3'-5' к 5'-3' или 2'-5' к 5'-2'. Также включены различные соли, смешанные соли и формы свободных кислот.

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

Скелеты модифицированных РНК, которые не имеют атом фосфора, включают в себя скелеты, которые образуются короткоцепочечными алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями, смешанными гетероатомами и

алкильными или циклоалкильными межнуклеозидными связями, или одной или несколькими короткоцепочечными гетероатомными или гетероциклическими межнуклеозидными связями. Они включают в себя скелеты с морфолиновыми связями (образованные частично из части нуклеозида, представляющей собой сахар); силоксановые скелеты; сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые скелеты; формацетильные и тиоформацетильные скелеты; метиленформацетильные и тиоформацетильные скелеты; содержащие алкен скелеты; сульфаматные скелеты; метилениминовые и метиленгидразиновые скелеты; сульфонатные и сульфонамидные скелеты; амидные скелеты и другие, содержащие части смешанных компонентов N, O, S и CH₂.

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

Согласно другим вариантам осуществления приемлемые миметики РНК предполагаются для применения в iRNA, в которых и сахар, и межнуклеозидная связь, *т. е.* скелет, нуклеотидных единиц замещены новыми группами. Единицы оснований сохраняются для гибридизации с соответствующими целевым соединением нуклеиновой кислоты. Одно такое олигомерное соединение, миметик РНК, который, как было показано, обладает отличными свойствами гибридизации, называется пептидной нуклеиновой кислотой (PNA). В соединениях PNA сахарный скелет РНК замещается содержащим амид скелетом, в частности, аминоктилглициновым скелетом. Нуклеотидные основания сохраняются и соединяются непосредственно или опосредованно с атомом азота в амидной части скелета. Иллюстративные патенты США, в которых описывается получение соединений PNA, включают в себя без ограничения патенты США №№ 5539082; 5714331 и 5719262, полное содержание каждого из которых включено тем самым в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные соединения PNA, приемлемые для применения в iRNA в соответствии с настоящим изобретением, описываются, например, в Nielsen *et al.*, *Science*, 1991, 254, 1497-1500.

Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, включают в себя РНК с фосфотиоатными скелетами и олигонуклеозиды со скелетами с гетероатомами и, в частности, --CH₂--NH--CH₂--, --CH₂--N(CH₃)--O--CH₂--[известный как метилен (метиимино) или MMI скелет], --CH₂--O--N(CH₃)--CH₂--, --CH₂--N(CH₃)--N(CH₃)--CH₂-- и --N(CH₃)--CH₂--CH₂--[где нативный скелет сложного фосфодиэфира представлен как --O--P--O--CH₂--] вышеупомянутого патента США № 5489677 и амидные скелеты вышеупомянутого патента США № 5602240. Согласно некоторым вариантам осуществления РНК, описанные в настоящем документе, имеют структуры морфолинового скелета согласно вышеупомянутому патенту США № 5034506.

Модифицированные РНК также могут содержать один или несколько замещенных фрагментов, представляющих собой сахара. *i*RNA, *например*, dsRNA, описанные в настоящем документе, могут включать в 2'-положении одно из следующих: OH; F; O-, S- или N-алкил; O-, S- или N-алкенил; O-, S- или N-алкинил или O-алкил-O-алкил, где алкил, алкенил и алкинил могут быть замещенными или незамещенными C₁-C₁₀алкилом или C₂-C₁₀алкенилом и алкинилом. Типичные приемлемые модификации включают в себя O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂ и O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂, где n и m равняются от 1 до приблизительно 10. Согласно другим вариантам осуществления dsRNA включают в 2'-положении одно из следующих: низший C₁-C₁₀алкил, замещенный низший алкил, алкарил, аралкил, O-алкарил или O-аралкил, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, NH₂, гетероциклоалкил, гетероциклоалкарил, аминоалкиламино, полиалкиламино, замещенный силлил, расщепляющую РНК группу, репортерную группу, интеркалятор, группу для улучшения фармакокинетических свойств *i*RNA или группу для улучшения фармакодинамических свойств *i*RNA и другие заместители с подобными свойствами. Согласно некоторым вариантам осуществления модификация включает 2'-метоксиэтокси (2'-O--CH₂CH₂OCH₃, также известный как 2'-O-(2-метоксиэтил) или 2'-МОЕ) (Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504), *т. е.* алкокси-алкоксигруппу. Другой типичной модификацией является 2'-диметиламинооксиэтокси, *т. е.* группа O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, также известная как 2'-DMAOE, как описано в примерах в настоящем документе ниже, и 2'-диметиламиноэтоксиэтил (также известный в уровне техники как 2'-O-диметиламиноэтоксиэтил или 2'-DMAEOE), *т. е.* 2'-O--CH₂--O--CH₂--N(CH₂)₂.

Другие модификации включают в себя 2'-метокси (2'-OCH₃), 2'-аминопропокси (2'-OCH₂CH₂CH₂NH₂) и 2'-фтор (2'-F). Подобные модификации также могут быть осуществлены в других положениях в РНК *i*RNA, в частности, в 3'-положении сахара в 3'-концевом нуклеотиде или в 2'-5'-связанных dsRNA и в 5'-положении 5'-концевого нуклеотида. *i*RNA также могут содержать миметики сахаров, такие как циклобутиловые фрагменты, вместо пентофуразозильного сахара. Иллюстративные патенты США, в которых описывается получение таких структур с модифицированными сахарами, включают в себя без ограничения патенты США №№ 4981957; 5118800; 5319080; 5359044; 5393878; 5446137; 5466786; 5514785; 5519134; 5567811; 5576427; 5591722; 5597909; 5610300; 5627053; 5639873; 5646265; 5658873; 5670633 и 5700920, некоторые из которых принадлежат авторам настоящей заявки. Полное содержание каждого из вышеупомянутых тем самым включено в данный документ посредством ссылки.

*i*RNA также может включать в себя модификации и замещения нуклеотидного основания (часто называемого в уровне техники просто “основанием”). При использовании в данном документе “немодифицированные” или “натуральные” нуклеотидные основания включают в себя пуриновые основания - аденин (A) и гуанин (G), и пиримидиновые основания - тимин (T), цитозин (C) и урацил (U). Модифицированные нуклеотидные основания включают в себя другие синтетические и

натуральные нуклеотидные основания, такие как дезокси-тимин (dT), 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метил- и другие алкил-производные аденина и гуанина, 2-пропил- и другие алкил-производные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин и 2-тиоцитозин, 5-галогенурацил и цитозин, 5-пропинилурацил и цитозин, 6-азоурацил, цитозин и тимин, 5-урацил (псевдоурацил), 4-тиоурацил, 8-галоген-, 8-амино-, 8-тиол-, 8-тиоалкил-, 8-гидроксил- и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-галоген-, в частности, 5-бром-, 5-трифторметил- и другие 5-замещенные урацилы и цитозины, 7-метилгуанин и 7-метиладенин, 8-азагуанин и 8-азааденин, 7-деазагуанин и 7-деазааденин, а также 3-деазагуанин и 3-деазааденин. Дополнительные нуклеотидные основания включают в себя раскрытые в патенте США № 3687808, раскрытые в *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008; раскрытые в *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990, раскрытые в *Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition*, 1991, 30, 613, а также раскрытые в *Sanghvi, Y S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications*, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Некоторые из этих нуклеотидных оснований особенно применимы для повышения аффинности связывания олигомерных соединений, описанных в настоящем изобретении. Они включают в себя 5-замещенные пиримидины, 6-азапиримидины и N-2, N-6 и 0-6 замещенные пурины, в том числе 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил и 5-пропинилцитозин. Было показано, что 5-метилцитозиновые замещения повышают стабильность дуплекса нуклеиновых кислот на 0,6-1,2°C (*Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278*) и являются типичными замещениями оснований, еще более конкретно при комбинировании с 2'-О-метоксиэтильными модификациями сахаров.

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

РНК iRNA также может быть модифицирована таким образом, что включает одну или несколько запертых нуклеиновых кислот (LNA). Запертая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеотид с модифицированным рибозным фрагментом, в котором рибозный фрагмент содержит дополнительные мостиковые соединяющие 2'- и 4'-углероды. Такая структура эффективно "запирает" рибозу в 3'-эндо структурной конформации. Было показано, что добавление запертых нуклеиновых кислот в siRNA повышает стабильность siRNA в сыворотке и снижает нецелевые эффекты (*Elmen, J. et al.,*

(2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, OR. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193).

Иллюстративные патенты США, в которых описывается получение нуклеотидов с запертыми нуклеиновыми кислотами, включают в себя без ограничения следующие: патенты США №№ 6268490; 6670461; 6794499; 6998484; 7053207; 7084125 и 7399845, полное содержание каждого из которых включено тем самым в данный документ посредством ссылки.

Потенциально стабилизирующие модификации на концах молекул РНК могут включать в себя N-(ацетиламинокапроил)-4-гидроксипролинол (Нур-С6-NHAc), N-(капроил-4-гидроксипролинол (Нур-С6), N-(ацетил-4-гидроксипролинол (Нур-NHAc), тимидин-2'-0-дезокситимидин (эфир), N-(аминокапроил)-4-гидроксипролинол (Нур-С6-амино), 2-докозаноил-уридин-3"-фосфат, инвертированное основание dT(idT) и другие. Раскрытие такой модификации можно найти в РСТ публикации № WO 2011/005861.

А. Модифицированные iRNA, содержащие мотивы в соответствии с настоящим изобретением

В некоторых аспектах настоящего изобретения двухнитевые средства для RNAi в соответствии с настоящим изобретением включают в себя средства с химическими модификациями, как раскрывается, например, в предварительной заявке на патент США № 61/561710, поданной 18 ноября 2011 г., или в РСТ/US2012/065691, поданной 16 ноября 2012 г., полное содержание каждой из которых включено тем самым в данный документ посредством ссылки.

Как показано в данном документе и в предварительной заявке № 61/561710, превосходные результаты могут быть получены путем введения одного или нескольких мотивов из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов в смысловую нить и/или антисмысловую нить средства для RNAi, в частности, в сайт расщепления или рядом с ним. Согласно некоторым вариантам осуществления смысловая нить и антисмысловая нить средства для RNAi могут быть полностью модифицированы иным способом. Введение таких мотивов нарушает паттерн модификаций, если он имеется, смысловой и/или антисмысловой нити. Средство для RNAi, к примеру смысловая нить, может быть необязательно конъюгировано с лигандом, представляющим собой производное GalNAc. Полученные в результате средства для RNAi характеризуются превосходной активностью в отношении сайленсинга генов.

Более конкретно, неожиданно было обнаружено, что в тех случаях, когда смысловая нить и антисмысловая нить двухнитевого средства для RNAi модифицированы так, что содержат один или несколько мотивов из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов в сайте расщепления по меньшей мере одной нити средства для RNAi или рядом с ним, активность средства для RNAi в отношении сайленсинга генов была наилучшим образом повышена.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi представляет собой олигомер с обоими тупыми концами, составляющий 19 нуклеотидов в длину, где

смысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 7, 8, 9 от 5'-конца. Антисмысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-О-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

Согласно другому варианту осуществления средство для RNAi представляет собой олигомер с обоими тупыми концами, составляющий 20 нуклеотидов в длину, где смысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 8, 9, 10 от 5'-конца. Антисмысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-О-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца.

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

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi содержит смысловую нить из 21 нуклеотида и антисмысловую нить из 23 нуклеотидов, где смысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-F-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 9, 10, 11 от 5'-конца; антисмысловая нить содержит по меньшей мере один мотив из трех 2'-О-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положениях 11, 12, 13 от 5'-конца, где один конец средства для RNAi тупой, в то время как другой конец содержит выступ из 2 нуклеотидов. Предпочтительно, выступ из 2 нуклеотидов находится на 3'-конце антисмысловой нити. В тех случаях, когда выступ из 2 нуклеотидов находится на 3'-конце антисмысловой нити, между тремя концевыми нуклеотидами могут быть две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи, при этом два из трех нуклеотидов являются выступающими нуклеотидами, а третий нуклеотид является спаренным нуклеотидом рядом с выступающим нуклеотидом. Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi дополнительно содержит две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между тремя концевыми нуклеотидами как на 5'-конце смысловой нити, так и на 5'-конце антисмысловой нити. Согласно одному варианту осуществления каждый нуклеотид в смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi, в том числе нуклеотиды, которые являются частью мотивов, являются модифицированными нуклеотидами. Согласно одному варианту осуществления каждый остаток независимо модифицирован 2'-О-метилом или 3'-фтором, *например*, при чередующемся мотиве. Необязательно средство для RNAi дополнительно содержит лиганд (предпочтительно GalNAc₃).

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi содержит смысловую и антисмысловую нити, где средство для RNAi содержит первую нить с длиной, которая составляет по меньшей мере 25 и самое большее 29 нуклеотидов, и

вторую нить с длиной, которая составляет самое большее 30 нуклеотидов, по меньшей мере с одним мотивом из трех 2'-О-метил-модификаций трех последовательных нуклеотидов в положении 11, 12, 13 от 5'-конца; где 3'-конец первой нити и 5'-конец второй нити образуют тупой конец, а вторая нить на своем 3'-конце на 1-4 нуклеотида длиннее, чем первая нить, где дуплексный участок составляет по меньшей мере 25 нуклеотидов в длину, а вторая нить в достаточной степени комплементарна целевой mRNA на протяжении по меньшей мере 19 нуклеотидов длины второй нити, для снижения экспрессии целевого гена, где средство для RNAi вводят в клетки млекопитающего, и где расщепление средства для RNAi при помощи дайсера предпочтительно дает в результате siRNA, содержащую 3'-конец второй нити, снижая, таким образом, экспрессию целевого гена у млекопитающего. Необязательно, средство для RNAi дополнительно содержит лиганд.

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

Согласно одному варианту осуществления антисмысловая нить средства для RNAi может также содержать по меньшей мере один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, где один из мотивов находится в сайте расщепления в смысловой нити или рядом с ним.

Для средства для RNAi с дуплексным участком, составляющим 17-23 нуклеотида в длину, сайт расщепления антисмысловой нити находится обычно около 10, 11 и 12 положений от 5'-конца. Таким образом, мотивы из трех одинаковых модификаций могут находиться в 9, 10, 11 положениях; 10, 11, 12 положениях; 11, 12, 13 положениях; 12, 13, 14 положениях или 13, 14, 15 положениях антисмысловой нити, при этом отсчет начинается с 1^{го} нуклеотида от 5'-конца антисмысловой нити, или отсчет начинается с 1^{го} спаренного нуклеотида в дуплексном участке от 5'-конца антисмысловой нити. Сайт расщепления в антисмысловой нити может также изменяться в соответствии с длиной дуплексного участка RNAi от 5'-конца.

Смысловая нить средства для RNAi может содержать по меньшей мере один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов в сайте расщепления нити; а антисмысловая нить может характеризоваться по меньшей мере одним мотивом из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов в сайте расщепления нити или рядом с ним. В тех случаях, когда смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс dsRNA, смысловая нить и антисмысловая нить могут быть выравнены так, что один мотив из трех нуклеотидов в смысловой нити и один мотив из трех нуклеотидов в антисмысловой нити имеют перекрытие по меньшей мере в один нуклеотид, *т. е.* по меньшей мере один из трех нуклеотидов мотива в смысловой нити образует пару оснований по меньшей мере с одним из трех нуклеотидов мотива в антисмысловой нити. В качестве альтернативы, по меньшей мере два нуклеотида могут

перекрываются, или все три нуклеотида могут перекрываться.

Согласно одному варианту осуществления смысловая нить средства для RNAi может содержать несколько мотивов из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов. Первый мотив может находиться в сайте расщепления нити или рядом с ним, а другие мотивы могут быть фланкирующей модификацией. Термин “фланкирующая модификация” в данном документе означает мотив, встречающийся в другой части нити, который отделен от мотива в сайте расщепления той же нити или рядом с ним. Фланкирующая модификация либо прилегает к первому мотиву, либо отделена по меньшей мере одним или несколькими нуклеотидами. В тех случаях, когда мотивы непосредственно прилегают друг к другу, тогда химическая структура мотивов отличается друг от друга, а когда мотивы разделены одним или несколькими нуклеотидами, тогда химические структуры могут быть одинаковыми или разными. Могут присутствовать две или более фланкирующие модификации. Например, когда присутствует две фланкирующие модификации, то каждая фланкирующая модификация может находиться на одном конце по отношению к первому мотиву, который находится в сайте расщепления или рядом с ним или с обеих сторон ведущего мотива.

Подобно смысловой нити, антисмысловая нить средства для RNAi может содержать несколько мотивов из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, при этом по меньшей мере один из мотивов находится в сайте расщепления нити или рядом с ним. Данная антисмысловая нить может также содержать одну или несколько фланкирующих модификаций, при выравнивании подобных фланкирующим модификациям, которые могут присутствовать в смысловой нити.

Согласно одному варианту осуществления фланкирующая модификация в смысловой нити или антисмысловой нити средства для RNAi обычно не включает первый один или первые два концевых нуклеотида на 3'-конце, 5'-конце или на обоих концах нити.

Согласно другому варианту осуществления фланкирующая модификация в смысловой нити или антисмысловой нити средства для RNAi обычно не включает первый один или первые два спаренных нуклеотида в дуплексном участке на 3'-конце, 5'-конце или на обоих концах нити.

В тех случаях, когда каждая из смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi содержит по меньшей мере одну фланкирующую модификацию, фланкирующие модификации могут попадать на один и тот же конец дуплексного участка и иметь перекрытие в один, два или три нуклеотида.

В тех случаях, когда каждая из смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi содержит по меньшей мере две фланкирующие модификации, смысловая нить и антисмысловая нить могут быть выровнены так, что две модификации, каждая от одной нити, попадает на один конец дуплексного участка с перекрытием в один, два или три нуклеотида; две модификации, каждая от одной нити, попадает на другой конец дуплексного участка с перекрытием в один, два или три нуклеотида; две модификации

одной нити попадают по обе стороны от ведущего мотива с перекрытием в один, два или три нуклеотида в дуплексном участке.

Согласно одному варианту осуществления каждый нуклеотид в смысловой нити и антисмысловой нити средства для RNAi, в том числе нуклеотиды, которые являются частью мотивов, могут быть модифицированными. Каждый нуклеотид может быть модифицированным одной и той же или разными модификациями, которые могут включать одно или несколько изменений одного или обоих несвязанных атомов кислорода фосфата и/или одного или нескольких связанных атомов кислорода фосфата; изменение компонента рибозного сахара, *например*, 2'-гидроксила в рибозном сахаре; полное замещение фосфатного фрагмента на "дефосфоризованные" линкеры; модификацию или замещение встречающегося в природе основания и замещение или модификацию рибознофосфатного скелета.

Поскольку нуклеиновые кислоты являются полимерами из субъединиц, то многие из модификаций встречаются в положении, которое повторяется в нуклеиновой кислоте, *например*, модификация основания, или фосфатного фрагмента, или несвязанного O фосфатного фрагмента. В некоторых случаях модификация будет встречаться во всех рассматриваемых положениях в нуклеиновой кислоте, но во многих случаях не будет. В качестве примера, модификация может встречаться только в 3'- или 5'-концевом положении, может встречаться только в концевом участке, *например*, в положении концевого нуклеотида или в последних 2, 3, 4, 5 или 10 нуклеотидах нити. Модификация может встречаться в двухнитевом участке, в однонитевом участке или в обоих. Модификация может встречаться только в двухнитевом участке РНК или может встречаться только в однонитевом участке РНК. Например, фосфоротиоатная модификация в несвязанном положении O может встречаться только на одном или обоих концах, может встречаться только в концевом участке, *например* в положении концевого нуклеотида или в последних 2, 3, 4, 5 или 10 нуклеотидах нити, или может встречаться в двухнитевом и однонитевом участках, в частности на конце. 5'-конец или концы могут быть фосфорилированными.

Это может быть возможно, *например*, для повышения стабильности, для включения конкретных оснований в выступающие концы или для включения модифицированных нуклеотидов или нуклеотидных заместителей в однонитевые выступающие концы, *например*, в 5'- или 3'-выступающий конец или в оба. Например, может быть желательно включить пуриновые нуклеотиды в выступающие концы. В некоторых вариантах осуществления все или некоторые из оснований в 3'- или 5'-выступающем конце могут быть модифицированы, *например*, при помощи модификаций, описанных в данном документе. Модификации могут включать, *например*, применение модификаций в 2'-положении рибозного сахара при помощи модификаций, которые известны в данной области, *например*, применение дезоксирибонуклеотидов, 2'-дезоксидезокси-2'-фтор- (2'-F) или 2'-O-метил-модифицированных вместо рибозного сахара нуклеинового основания, и модификации фосфатной группы, *например*, модификации

фосфоротиоата. Выступающие концы могут не быть гомологичными с целевой последовательностью.

Согласно одному варианту осуществления каждый остаток смысловой нити и антисмысловой нити независимо модифицирован LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтилом, 2'-О-метилом, 2'-О-аллилом, 2'-С-аллилом, 2'-дезокси, 2'-гидроксилем или 2'-фтором. Нити могут содержать несколько модификаций. Согласно одному варианту осуществления каждый остаток смысловой нити и антисмысловой нити независимо модифицирован 2'-О-метилом или 2'-фтором.

По меньшей мере две различные модификации, как правило, присутствуют в смысловой нити и антисмысловой нити. Эти две модификации могут быть 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями или другими.

Согласно одному варианту осуществления N_a и/или N_b имеет модификации чередующегося паттерна. Термин “чередующийся мотив”, используемый в данном документе, означает мотив с одной или несколькими модификациями, при этом каждая модификация встречается у чередующихся нуклеотидов одной нити. Термин “чередующийся нуклеотид” может означать один через каждые два нуклеотида, или один через каждые три нуклеотида, или сходный паттерн. Например, если каждый из А, В и С представляет собой один тип модификации нуклеотида, то чередующийся мотив может представлять собой “АВАВАВАВАВ...”, “ААВВААВВААВВ...”, “ААВААВААВААВ...”, “АААВВВВВВВВВ...” или “АВСАВСАВСАВС...” и т. д.

Тип модификаций, содержащихся в чередующемся мотиве, может быть одним и тем же или разным. Например, если каждый из А, В, С, D представляет собой один тип модификации нуклеотида, то чередующийся паттерн, *т. е.* модификации каждого второго нуклеотида, может быть одинаковым, но каждая из смысловой нити или антисмысловой нити может быть выбрана из нескольких возможных модификаций в чередующемся мотиве, как, например, “АВАВАВ...”, “АСАСАС...”, “ВДВДВД...” или “СДСДСД...” и т. д.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi согласно настоящему изобретению содержит паттерн модификаций для чередующегося мотива смысловой нити, сдвинутый относительно паттерна модификации для чередующегося мотива антисмысловой нити. Сдвиг может быть таким, что модифицированная группа нуклеотидов смысловой нити соответствует модифицированной другим способом группе нуклеотидов антисмысловой нити и *vice versa*. Например, при спаривании смысловой нити с антисмысловой нитью в дуплексе dsRNA чередующийся мотив в смысловой нити может начинаться с “АВАВАВ” от 5'- к 3'-концу нити, а чередующийся мотив в антисмысловой нити может начинаться с “ВАВАВА” от 5'- к 3'-концу нити в дуплексном участке. В качестве другого примера, чередующийся мотив в смысловой нити может начинаться с “ААВВААВВ” от 5'- к 3'-концу нити, а чередующийся мотив в антисмысловой нити может начинаться с “ВВААВВАА” от 5'- к 3'-концу нити в

дуплексном участке, так что между смысловой нитью и антисмысловой нитью присутствует полный или частичный сдвиг паттернов модификаций.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi первоначально содержит паттерн чередующегося мотива 2'-О-метил-модификации и 2'-F-модификации в смысловой нити и первоначально имеет сдвиг в отношении паттерна чередующегося мотива 2'-О-метил-модификации и 2'-F-модификации в антисмысловой нити, *т. е.* 2'-О-метил-модифицированный нуклеотид в парах оснований смысловой нити с 2'-F-модифицированным нуклеотидом в антисмысловой нити и *vice versa*. 1 положение в смысловой нити может начинаться с 2'-F-модификации, а 1 положение в антисмысловой нити может начинаться с 2'-О-метил-модификации.

Введение одного или нескольких мотивов из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов в смысловую нить и/или антисмысловую нить нарушает первоначальный паттерн модификаций, присутствующий в смысловой нити и/или антисмысловой нити. Такое нарушение паттерна модификаций смысловой и/или антисмысловой нити путем введения одного или нескольких мотивов из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов в смысловую и/или антисмысловую нить неожиданно повышает активность относительно сайленсинга генов в отношении целевого гена.

Согласно одному варианту осуществления в тех случаях, когда мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов вводят в любую из нитей, модификация нуклеотида, следующего за мотивом, является модификацией, отличной от модификации мотива. Например, часть последовательности, содержащей мотив, представляет собой "...N_aY₁Y₂Y₃N_b...", где "Y" представляет собой модификацию мотива из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, а "N_a" и "N_b" представляют собой модификацию нуклеотида, следующего за мотивом "Y₁Y₂Y₃", который отличается от модификации Y, и где N_a и N_b могут быть одинаковыми или различными модификациями. В качестве альтернативы, N_a и/или N_b могут присутствовать или отсутствовать, когда присутствует фланкирующая модификация.

Средство для RNAi может дополнительно содержать по меньшей мере одну фосфоротиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь. Модификация фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи может встречаться у любого нуклеотида смысловой нити, или антисмысловой нити, или обеих нитей в любом положении в нити. Например, модификация межнуклеотидной связи может встречаться у каждого нуклеотида смысловой нити и/или антисмысловой нити; каждая модификация межнуклеотидной связи может встречаться в чередующемся паттерне в смысловой нити и/или антисмысловой нити; или смысловая нить или антисмысловая нить могут содержать обе модификации межнуклеотидной связи в чередующемся паттерне. Чередующийся паттерн модификации межнуклеотидной связи смысловой нити может быть таким же, как у антисмысловой нити, или отличным от него, и чередующийся паттерн модификации межнуклеотидной связи смысловой нити может характеризоваться сдвигом относительно

чередующегося паттерна модификации межнуклеотидной связи антисмысловой нити.

Согласно одному варианту осуществления RNAi имеет модификацию фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи в выступающем участке. Например, выступающий участок может содержать два нуклеотида с фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связью между двумя нуклеотидами. Модификации межнуклеотидной связи также могут быть выполнены для соединения выступающих нуклеотидов с концевыми спаренными нуклеотидами в дуплексном участке. Например, по меньшей мере 2, 3, 4 или все выступающие нуклеотиды могут быть связаны посредством фосфоротиоатной или метилфосфонатной межнуклеотидной связи и, необязательно, могут присутствовать дополнительные фосфоротиоатные или метилфосфонатные межнуклеотидные связи, соединяющие выступающий нуклеотид со спаренным нуклеотидом, который следует за выступающим нуклеотидом. Например, по меньшей мере две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи могут находиться между тремя концевыми нуклеотидами, где два из трех нуклеотидов являются выступающими нуклеотидами, а третий является спаренным нуклеотидом рядом с выступающим нуклеотидом. Эти три концевых нуклеотида могут быть на 3'-конце антисмысловой нити, 3'-конце смысловой нити, 5'-конце антисмысловой нити и/или 5'-конце антисмысловой нити.

Согласно одному варианту осуществления выступ из 2 нуклеотидов находятся на 3'-конце антисмысловой нити, и между тремя концевыми нуклеотидами присутствуют две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи, при этом два из трех нуклеотидов являются выступающими нуклеотидами, а третий нуклеотид является спаренным нуклеотидом рядом с выступающим нуклеотидом. Необязательно, средство для RNAi может дополнительно иметь две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи между тремя концевыми нуклеотидами как на 5'-конце смысловой нити, так и на 5'-конце антисмысловой нити.

Согласно одному варианту осуществления в средстве для RNAi имеет(имеют) место ошибочное(ые) спаривание(я) с мишенью в дуплексе либо их комбинации. Ошибочное спаривание может встречаться в выступающем участке или дуплексном участке. Пары оснований можно выстраивать, исходя из их склонности содействовать диссоциации или плавлению (*например*, по свободной энергии ассоциации или диссоциации определенного спаривания, наиболее простым подходом является изучение пар по отдельным парам оснований, хотя можно также выполнить анализ следующей соседней пары или подобный). В плане содействия диссоциации: A:U более предпочтительна, чем G:C; G:U более предпочтительна, чем G:C; а I:C более предпочтительна, чем G:C (I=инозин). Несовпадения, *например* неканонические или отличные от канонических типы спаривания (которые описаны в других частях данного документа), более предпочтительны, чем канонические типы спаривания (A:T, A:U, G:C); и типы спаривания, которые включают универсальные основания, более предпочтительны, чем канонические типы спаривания.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi содержит по меньшей мере одну из первых 1, 2, 3, 4 или 5 пар оснований в дуплексных участках от 5'-конца антисмысловой нити, независимо выбранную из группы, состоящей из A:U, G:U, I:C и ошибочно спаренных пар, *например*, с неканоническим или отличным от канонического типами спаривания или типами спаривания, которые включают универсальное основание, для содействия диссоциации антисмысловой нити на 5'-конце дуплекса.

Согласно одному варианту осуществления нуклеотид в 1 положении в дуплексном участке от 5'-конца в антисмысловой нити выбран из группы, состоящей из A, dA, dU, U и dT. В качестве альтернативы, по меньшей мере одна из первых 1, 2 или 3 пар оснований в дуплексном участке от 5'-конца антисмысловой нити является парой оснований AU. Например, первая пара оснований в дуплексном участке от 5'-конца антисмысловой нити является парой оснований AU.

Согласно одному варианту осуществления последовательность смысловой нити может быть представлена формулой (I):



где

каждый из i и j независимо равняется 0 или 1;

каждый из p и q независимо равняется 0-6;

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

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

каждый n_p и n_q независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

где N_b и Y имеют не одинаковую модификацию; и

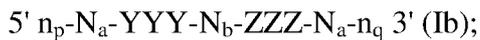
каждый из XXX, YYY и ZZZ независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов. Предпочтительно, в YYY все нуклеотиды 2'-F-модифицированы.

Согласно одному варианту осуществления N_a и/или N_b имеет модификации чередующегося паттерна.

Согласно одному варианту осуществления мотив YYY находится в сайте расщепления смысловой нити или рядом с ним. Например, если средство для RNAi содержит дуплексный участок, составляющий 17-23 нуклеотида в длину, то мотив YYY может находиться в сайте расщепления или вблизи него (*например*, может находиться в положениях 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11, 12 или 11, 12, 13) в смысловой нити, при этом отсчет начинается с 1^{го} нуклеотида от 5'-конца; или, необязательно, отсчет начинается с 1^{го} спаренного нуклеотида в дуплексном участке от 5'-конца.

Согласно одному варианту осуществления i равняется 1, а j равняется 0, или i

равняется 0, а j равняется 1, или как i , так и j равняются 1. Смысловая нить, таким образом, может быть представлена следующими формулами:



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

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

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

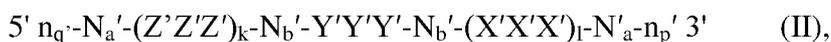
Каждый из X, Y и Z может быть таким же, как остальные, или отличным от них.

Согласно другим вариантам осуществления i равняется 0, а j равняется 0, и смысловая нить может быть представлена формулой



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

Согласно одному варианту осуществления последовательность антисмысловой нити RNA_i может быть представлена формулой (II):



где

каждый из k и l независимо равняется 0 или 1;

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

каждый $N_{a'}$ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два по-разному модифицированных нуклеотида;

каждый $N_{b'}$ независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 модифицированных нуклеотидов;

каждый n_p' и n_q' независимо представляет собой выступающий нуклеотид;
где N_b' и Y' имеют не одинаковую модификацию;

и

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

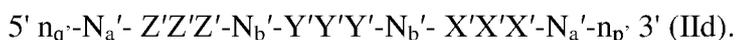
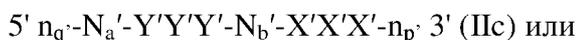
Согласно одному варианту осуществления N_a' и/или N_b' имеет модификации чередующегося паттерна.

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

Согласно одному варианту осуществления в мотиве $Y'Y'Y'$ все нуклеотиды 2'-ОМе-модифицированы.

Согласно одному варианту осуществления k равняется 1, а l равняется 0, или k равняется 0, а l равняется 1, или как k , так и l равняются 1.

Антисмысловая нить, таким образом, может быть представлена следующими формулами:



В тех случаях, когда антисмысловая нить представлена формулой (Ib), N_b' представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

В тех случаях, когда антисмысловая нить представлена как формула (Ic), N_b' представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

В тех случаях, когда антисмысловая нить представлена как формула (Id), каждый N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов. Предпочтительно, N_b' равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Согласно другим вариантам осуществления k равняется 0, а l равняется 0, и

антисмысловая нить может быть представлена формулой



В тех случаях, когда антисмысловая нить представлена как формула (IIa), каждый N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

Каждый из X, Y и Z может быть таким же, как остальные, или отличным от них.

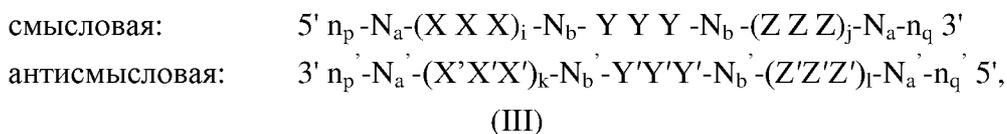
Каждый нуклеотид смысловой нити и антисмысловой нити независимо может быть модифицирован LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтилом, 2'-О-метилом, 2'-О-аллилом, 2'-С-аллилом, 2'-гидроксилем или 2'-фтором. Например, каждый нуклеотид смысловой нити и антисмысловой нити независимо модифицирован 2'-О-метилом или 2'-фтором. Каждый X, Y, Z, X', Y' и Z', в частности, может представлять собой 2'-О-метил-модификацию или 2'-фтор-модификацию.

Согласно одному варианту осуществления смысловая нить средства для RNAi может содержать мотив YYY, находящийся в 9, 10 и 11 положениях нити, в тех случаях, когда дуплексный участок составляет 21 нуклеотид, при этом отсчет начинается с 1^{го} нуклеотида от 5'-конца или, необязательно, отсчет начинается с 1^{го} спаренного нуклеотида в дуплексном участке от 5'-конца; и Y представляет собой 2'-F-модификацию. Смысловая нить может дополнительно содержать мотив XXX или мотивы ZZZ в качестве фланкирующих модификаций на противоположном конце дуплексного участка; и каждый из XXX и ZZZ независимо представляет собой 2'-ОМе-модификацию или 2'-F-модификацию.

Согласно одному варианту осуществления антисмысловая нить может содержать мотив Y'Y'Y', находящийся в положениях 11, 12, 13 нити, при этом отсчет начинается с 1^{го} нуклеотида от 5'-конца или, необязательно, отсчет начинается с 1^{го} спаренного нуклеотида в дуплексном участке от 5'-конца; и Y' представляет собой 2'-О-метил-модификацию. Антисмысловая нить может дополнительно содержать мотив X'X'X' или мотивы Z'Z'Z' в качестве фланкирующих модификаций на противоположном конце дуплексного участка; и каждый из X'X'X' и Z'Z'Z' независимо представляет собой 2'-ОМе-модификацию или 2'-F-модификацию.

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

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



где

каждый из i, j, k и l независимо равняется 0 или 1;
 каждый из p, p', q и q' независимо равняется 0-6;
 каждый N_a и N_a' независимо представляют собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 модифицированных нуклеотидов, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два по-разному модифицированных нуклеотида;

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

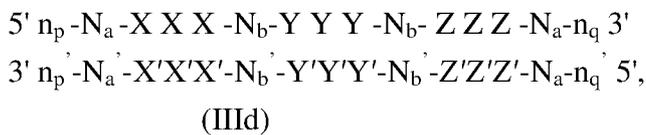
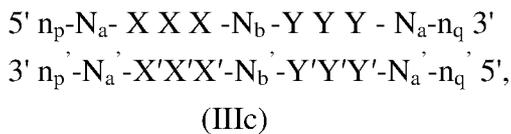
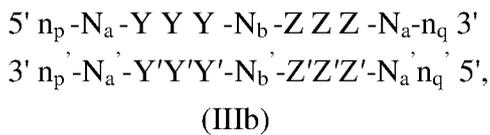
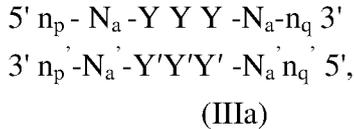
где

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

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

Согласно одному варианту осуществления i равняется 0, а j равняется 0; или i равняется 1, а j равняется 0; или i равняется 0, а j равняется 1; или как i , так и j равняются 0; или как i , так и j равняются 1. Согласно другому варианту осуществления k равняется 0, а l равняется 0; или k равняется 1, а l равняется 0; k равняется 0, а l равняется 1; или как k , так и l равняются 0; или как k , так и l равняются 1.

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



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

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

В тех случаях, когда средство для RNAi представлено как формула (IIIc), каждый N_b , N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов.

В тех случаях, когда средство для RNAi представлено как формула (IIIд), каждый N_b , N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 или 0 модифицированных нуклеотидов. Каждый N_a , N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-20, 2-15 или 2-10 модифицированных нуклеотидов. Каждый из N_a , N_a' , N_b и N_b' независимо имеет модификации с чередующимся паттерном.

Каждый из X, Y и Z в формулах (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIIд) может быть таким же, как остальные, или отличным от них.

В тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIIд), по меньшей мере один из нуклеотидов Y может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов Y'. В качестве альтернативы, по меньшей мере два из нуклеотидов Y образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Y'; или все три из нуклеотидов Y образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Y'.

В тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (IIIb) или (IIIд), по меньшей мере один из нуклеотидов Z может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов Z'. В качестве альтернативы, по меньшей мере два из нуклеотидов Z образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Z'; или все три из нуклеотидов Z образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами Z'.

В тех случаях, когда средство для RNAi представлено как формула (IIIc) или (IIIд), по меньшей мере один из нуклеотидов X может образовывать пару оснований с одним из нуклеотидов X'. В качестве альтернативы, по меньшей мере два из нуклеотидов X образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами X'; или все три из нуклеотидов X образуют пары оснований с соответствующими нуклеотидами X'.

Согласно одному варианту осуществления модификация нуклеотида Y отличается от модификации нуклеотида Y', модификация нуклеотида Z отличается от модификации нуклеотида Z', и/или модификация нуклеотида X отличается от модификации нуклеотида X'.

Согласно одному варианту осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (IIIд), модификациями N_a являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации. Согласно другому варианту осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (IIIд), модификациями N_a являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации, и $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' соединен с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи. Согласно еще другому варианту осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (IIIд), модификациями N_a являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации, $n_p' > 0$, и по меньшей

мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи, а смысловая нить конъюгирована с одним или несколькими производными GalNAc, присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера. Согласно другому варианту осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (III_d), модификациями N_a являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации, $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи, смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, и смысловая нить конъюгирована с одним или несколькими производными GalNAc, присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

Согласно одному варианту осуществления в тех случаях, когда средство для RNAi представлено формулой (III_a), модификациями N_a являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации, $n_p' > 0$, и по меньшей мере один n_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи, смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, и смысловая нить конъюгирована с одним или несколькими производными GalNAc, присоединенными посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi является мультимером, содержащим по меньшей мере два дуплекса, представленных формулой (III), (III_a), (III_b), (III_c) и (III_d), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или нерасщепляемым. Необязательно, мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген или на два различных гена, или каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген в двух различных целевых сайтах.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi является мультимером, содержащим три, четыре, пять, шесть или более дуплексов, представленных формулой (III), (III_a), (III_b), (III_c) и (III_d), где дуплексы соединены линкером. Линкер может быть расщепляемым или нерасщепляемым. Необязательно, мультимер дополнительно содержит лиганд. Каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген или на два различных гена, или каждый из дуплексов может быть нацелен на один и тот же ген в двух различных целевых сайтах.

Согласно одному варианту осуществления два средства для RNAi, представленные формулой (III), (III_a), (III_b), (III_c) и (III_d), соединены друг с другом на 5'-конце, и один или оба 3'-конца необязательно конъюгированы с лигандом. Каждое из средств может быть нацелено на один и тот же ген или на два различных гена, или каждое из средств может быть нацелено на один и тот же ген в двух различных целевых сайтах.

В различных публикациях описаны мультимерные средства для RNAi, которые можно применять в способах согласно настоящему изобретению. Такие публикации включают WO2007/091269, патент США № 7858769, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 и WO2011/031520, полное содержание каждого из которых, таким

образом, включено в данный документ при помощи ссылки.

Средство для RNAi, содержащее один или нескольких углеводных фрагментов, конъюгированных со средством для RNAi, может улучшать одно или несколько свойств средства для RNAi. Во многих случаях углеводный фрагмент будет присоединен к модифицированной субъединице средства для RNAi. Например, рибозный сахар одной или нескольких рибонуклеотидных субъединиц средства, представляющего собой dsRNA, можно замещать другими фрагментами, *например*, отличным от углевода (предпочтительно циклическим) носителем, к которому присоединен углеводный лиганд. Рибонуклеотидную субъединицу, в которой рибозный сахар субъединицы был замещен таким образом, называют в данном документе субъединицей с модификацией-замещением рибозы (RRMS). Циклический носитель может быть карбоциклической кольцевой системой, *т. е.* все атомы в кольце являются атомами углерода, или гетероциклической кольцевой системой, *т. е.* один или несколько атомов в кольце могут быть гетероатомами, *например*, азотом, кислородом, серой. Циклический носитель может быть моноциклической кольцевой системой или может содержать два или более колец, *например*, конденсированные кольца. Циклический носитель может быть полностью насыщенной кольцевой системой, или он может содержать одну или несколько двойных связей.

Лиганд может быть присоединен к полинуклеотиду через носитель. Носители включают (i) по меньшей мере одну “точку присоединения к остову”, предпочтительно две “точки присоединения к остову” и (ii) по меньшей мере одну “связывающую точку присоединения”. Выражение “точка присоединения к остову”, используемое в данном документе, означает функциональную группу, *например*, гидроксильную группу, или, как правило, связь, доступную для введения носителя в остов и которая подходит для этого, *например*, фосфат или модифицированный фосфат, *например*, серосодержащий остов рибонуклеиновой кислоты. Выражение “связывающая точка присоединения” (TAP) согласно некоторым вариантам осуществления означает входящий в кольцо атом циклического носителя, *например*, атом углерода или гетероатом (отличный от атома, который обеспечивает точку присоединения к скелету), с которым связывается выбранный фрагмент. Фрагмент может быть, *например*, углеводом, *например*, моносахаридом, дисахаридом, трисахаридом, тетрасахаридом, олигосахаридом и полисахаридом. Необязательно, выбранный фрагмент соединен промежуточной связью с циклическим носителем. Таким образом, циклический носитель будет часто включать функциональную группу, *например* аминогруппу, или, как правило, обеспечивать связь, которая подходит для введения или связывания другого химического структурного элемента, *например* лиганда, с составным кольцом.

Средства для RNAi можно конъюгировать с лигандом через носитель, где носитель может быть циклической группой или ациклической группой; предпочтительно циклическая группа выбрана из пирролидинила, пиразолинила, пиразолидинила, имидазолинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, [1,3]-диоксолана,

оксазолидинила, изоксазолидинила, морфолинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, хиноксалинила, пиридазинонила, тетрагидрофурила и декалина; предпочтительно ациклическая группа выбрана из остова, представляющего собой серинол, или остова, представляющего собой диэтанолламин.

Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления средство для RNAi для применения в способах согласно настоящему изобретению представляет собой средство, выбранное из группы средств, приведенных в любой из таблиц 1, 2, 4, 5, 8, 10 и 12. Согласно одному варианту осуществления, если средство представляет собой средство, приведенное в таблице 12, то у средства может отсутствовать концевой dT.

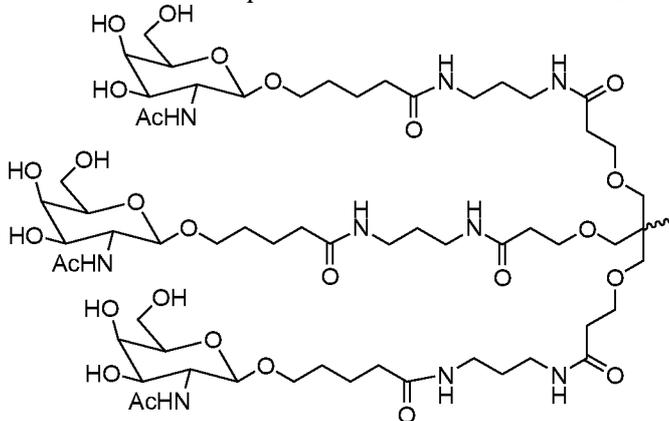
Настоящее изобретение дополнительно включает двухнитевые средства для RNAi, содержащие любую из последовательностей, приведенных в любой из таблиц 1, 2, 4, 5, 8, 10 и 12, которые содержат 5'-фосфат или миметик фосфата в антисмысловой нити (см., например, публикация РСТ № WO 2011005860). Дополнительно настоящее изобретение включает двухнитевые средства для RNAi, содержащие любую из последовательностей, приведенных в одной из таблиц 1, 2, 4, 5, 8, 10 и 12, которые включают 2'-фтор-группу вместо 2'-ОМе-группы на 5'-конце смысловой нити.

Такие средства могут дополнительно содержать лиганд.

Согласно одному варианту осуществления средством является AD-60940 (смысловая нить: CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96; антисмысловая нить: usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg).

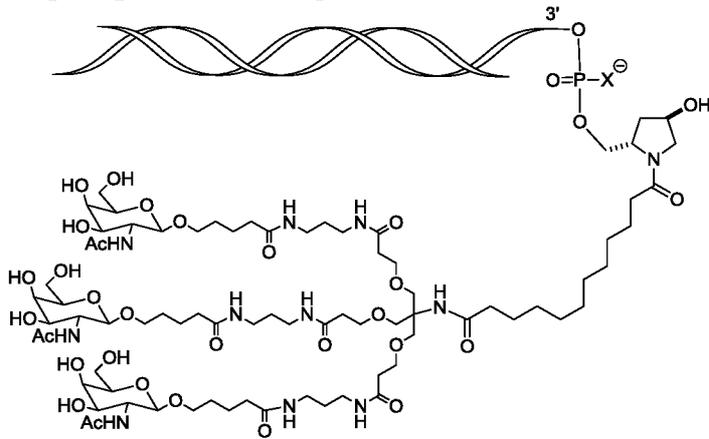
A. Лиганды

Средства, представляющие собой двухнитевую РНК (dsRNA), согласно настоящему изобретению необязательно могут быть конъюгированы с одним или несколькими лигандами. Лиганд может быть присоединен к смысловой нити, антисмысловой нити или обоим нитям на 3'-конце, 5'-конце или обоих концах. К примеру, лиганд может быть конъюгирован со смысловой нитью. Согласно предпочтительным вариантам осуществления лиганд конъюгирован с 3'-концом смысловой нити. Согласно одному предпочтительному варианту осуществления лиганд является лигандом, представляющим собой GalNAc. Согласно особенно предпочтительным вариантам осуществления лиганд представляет собой GalNAc₃:



Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд, например, лиганд,

представляющий собой GalNAc, присоединен к 3'-концу средства для RNAi. Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi конъюгировано с лигандом, *например*, лигандом, представляющим собой GalNAc, как показано на следующей схеме:



где X представляет собой O или S. Согласно одному варианту осуществления X представляет собой O.

Широкий спектр структурных элементов может быть соединен со средствами для RNAi согласно настоящему изобретению. Предпочтительными фрагментами являются лиганды, которые соединены, предпочтительно ковалентно, либо непосредственно, либо опосредованно через промежуточный связывающий фрагмент.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления лиганд изменяет распределение, нацеливание или время существования молекулы, в которую он введен. Согласно предпочтительным вариантам осуществления лиганд обеспечивает повышенную аффинность в отношении выбранной мишени, *например*, молекулы, клетки или типа клеток, компартмента, рецептора, *например*, клеточного компартмента или части органа, ткани, органа или участка тела, *например*, по сравнению с видами, у которых отсутствует такой лиганд. Лиганды, обеспечивающие повышенную аффинность в отношении выбранной мишени, также называют нацеливающими лигандами.

Некоторые лиганды могут иметь эндосомолитические свойства. Эндосомолитические лиганды способствуют лизису эндосомы и/или транспорту композиции согласно настоящему изобретению или ее компонентов из эндосомы в цитоплазму клетки. Эндосомолитический лиганд может представлять собой полианионный пептид или пептидомиметик, который проявляет pH-зависимую мембранную активность и фузогенность. Согласно одному варианту осуществления эндосомолитический лиганд принимает активную конформацию при эндосомальном pH. “Активная” конформация является такой конформацией, при которой эндосомолитический лиганд способствует лизису эндосомы и/или транспорту композиции согласно настоящему изобретению или ее компонентов из эндосомы в цитоплазму клетки. Иллюстративные эндосомолитические лиганды включают пептид GALA (Subbarao *et al.*, *Biochemistry*, 1987, 26: 2964-2972), пептид EALA (Vogel *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 1581-1586) и их производные (Turk *et al.*, *Biochem. Biophys. Acta*, 2002, 1559: 56-68). Согласно одному варианту осуществления эндосомолитический компонент может

содержать химическую группу (*например*, аминокислоту), которая будет претерпевать изменения в заряде или протонировании в ответ на изменения pH. Эндосомолитический компонент может быть линейным или разветвленным.

Лиганды могут улучшать транспортировку, гибридизацию и свойства специфичности и могут также улучшать устойчивость к нуклеазам полученных естественных или модифицированных олигонуклеотида или полимерной молекулы, содержащих любую комбинацию мономеров, описанных в данном документе, и/или естественных или модифицированных рибонуклеотидов.

Лиганды, как правило, могут включать терапевтические модификаторы, *например*, для усиления поглощения; диагностические соединения или "репортерные" группы, *например*, для отслеживания распределения; сшивающие средства и придающие устойчивость к нуклеазам фрагменты. Общие примеры включают липиды, стероиды, витамины, сахара, белки, пептиды, полиамины и миметики пептидов.

Лиганды могут включать вещество, встречающееся в природе, такое как белок (*например*, сывороточный альбумин человека (HSA), липопротеин низкой плотности (LDL), липопротеин высокой плотности (HDL) или глобулин); углевод (*например*, декстран, пуллулан, хитин, хитозан, инулин, циклодекстрин или гиалуроновая кислота) или липид. Лиганд также может быть рекомбинантной или синтетической молекулой, такой как синтетический полимер, *например*, синтетическая полиаминокислота, олигонуклеотид (*например*, аптамер). Примеры полиаминокислот включают полиаминокислоту, представляющую собой полилизин (PLL), поли-L-аспарагиновую кислоту, поли-L-глутаминовую кислоту, сополимер стирола и ангидрида малеиновой кислоты, сополимер L-лактида и гликолида, сополимер дивинилового эфира и малеинового ангидрида, N-(2-гидроксипропил)меакриламидный сополимер (НМРА), полиэтиленгликоль (PEG), поливиниловый спирт (PVA), полиуретан, поли(2-этилакриловую кислоту), N-изопропилакриламидные полимеры или полифосфазин. Примеры полиаминов включают: полиэтиленмин, полилизин (PLL), спермин, спермидин, полиамин, псевдопептид-полиамин, полиамин-пептидомиметик, полиамин-дендример, аргинин, амидин, протамин, катионный липид, катионный порфилин, четвертичную соль полиамина или альфа-спиральный пептид.

Лиганды также включают нацеливающие группы, *например*, нацеливающее на клетку или ткань средство, *например*, лектин, гликопротеин, липид или белок, *например*, антитело, которое связывается с определенным клеточным типом, таким как клетка почки. Нацеливающей группой могут быть тиреотропин, меланотропин, лектин, гликопротеин, поверхностный белок А, углевод-муцин, поливалентная лактоза, поливалентная галактоза, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин, поливалентная манноза, поливалентная фукоза, гликозилированные полиаминокислоты, поливалентная галактоза, трансферрин, бисфосфонат, полиглутамат, полиаспартат, липид, холестерин, стероид, желчная кислота, фолат, витамин B12, биотин, RGD-пептид, миметик RGD-пептида или аптамер.

Другие примеры лигандов включают красители, интеркалирующие средства

(*например*, акридины), сшивающие средства (*например*, псорален, митомицин С), порфирины (ТРРС4, тексафирин, сапфирин), полициклические ароматические углеводороды (*например*, феназин, дигидрофеназин), искусственные эндонуклеазы или хелатор (*например*, EDTA), липофильные молекулы, *например*, холестерин, холевую кислоту, адамантануксусную кислоту, 1-пиренмасляную кислоту, дигидротестостерон, 1,3-бис-О(гексадецил)глицерин, геранилоксигексильную группу, гексадецил-глицерин, борнеол, ментол, 1,3-пропандиол, гептадецильную группу, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, ОЗ-(олеоил)лихолевую кислоту, ОЗ-(олеоил)холеновую кислоту, диметокситритил или феноксазин и пептидные конъюгаты (*например*, пептид antennapedia, Tat-пептид), алкилирующие средства, фосфат, аминокислота, меркапто, PEG (*например*, PEG-40K), MPEG, [MPEG]₂, полиамино, алкил, замещенный алкил, меченные радиоизотопом маркеры, ферменты, гаптены (*например*, биотин), помощники транспорта/всасывания (*например*, аспирин, витамин Е, фолиевую кислоту), синтетические рибонуклеотиды (*например*, имидазол, бисимидазол, гистамин, имидазольные кластеры, конъюгаты акридин-имидазол, комплекс Eu³⁺ тетраазамакроциклы), динитрофенил, HRP или AP.

Лигандами могут быть белки, *например* гликопротеины, или пептиды, *например* молекулы со специфической аффинностью в отношении ко-лиганда, или антитела, *например* антитело, которое связывается с определенным клеточным типом, таким как раковая клетка, эндотелиальная клетка или костная клетка. Лиганды могут также включать гормоны и рецепторы гормонов. Они также могут включать отличные от пептидов виды, такие как липиды, лектины, углеводы, витамины, кофакторы, поливалентную лактозу, поливалентную галактозу, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин, поливалентную маннозу, поливалентную фукозу или аптамеры. Лигандом, *например*, может быть липополисахарид, активатор MAP-киназы p38 или активатор NF-κB.

Лигандом может быть вещество, *например*, лекарственное средство, которое может увеличивать поглощение средства на основе iRNA клеткой, *например*, путем разрушения цитоскелета клетки, *например*, путем разрушения микротрубочек, микрофиламентов и/или промежуточных филаментов клетки. Лекарственным средством, *например*, может быть таксон, винкристин, винбластин, цитохалазин, нокодазол, яплакинолид, латрункулин А, фаллоидин, свинголид А, инданоцин или миосервин.

Лиганд может увеличивать поглощение олигонуклеотида клеткой, *например*, путем активации воспалительной реакции. Иллюстративные лиганды, которые будут обладать таким действием, включают фактор некроза опухолей альфа (TNF-альфа), интерлейкин-1-бета или гамма интерферон.

В одном аспекте лиганд является липидом или липидной молекулой. Такие липиды или липидные молекулы предпочтительно связываются с сывороточным белком, *например*, сывороточным альбумином человека (HSA). Связывающийся с HSA лиганд делает возможным распределение конъюгата в целевой ткани, *например*, отличной от

ткани почек целевой ткани организма. Например, целевой тканью может быть печень, в том числе паренхиматозные клетки печени. Также в качестве лигандов можно использовать другие молекулы, которые могут связываться с HSA. Например, можно использовать напроксен или аспирин. Липид или липидный лиганд может (а) увеличивать устойчивость к разрушению конъюгата, (b) увеличивать нацеливание или транспорт в целевую клетку или клеточную мембрану и/или (с) может быть использован для корректировки связывания с сывороточным белком, *например*, HSA.

Липидный лиганд можно применять для модулирования, *например*, регулирования связывания конъюгата с целевой тканью. Например, менее вероятно, что липид или липидный лиганд, который связывается с HSA более сильно, будет нацелен на почки и, таким образом, менее вероятно, что он будет выводиться из организма. Липид или липидный лиганд, которые связываются с HSA менее сильно, можно применять для нацеливания конъюгата на почки.

В предпочтительном варианте осуществления липидный лиганд связывается с HSA. Предпочтительно, он связывается с HSA с достаточной аффинностью, так что конъюгат будет предпочтительно распределяться в ткани, отличной от ткани почек. Однако, предпочтительно, чтобы аффинность не была настолько сильной, чтобы связывание HSA-лиганд было необратимым.

В другом предпочтительном варианте осуществления липидный лиганд связывается с HSA слабо или вообще не связывается, так что конъюгат предпочтительно будет распределяться в почке. Другие фрагменты, которые нацелены на клетки почек, также можно использовать вместо или в дополнение к липидным лигандам.

В другом аспекте лигандом является фрагмент, *например*, витамин, который поглощается целевой клеткой, *например*, пролиферирующей клеткой. Такие являются особенно пригодными для лечения расстройств, характеризующихся нежелательной пролиферацией клеток, *например*, злокачественного или доброкачественного типа, *например*, раковых клеток. Иллюстративные витамины включают витамин А, Е и К. Другие иллюстративные витамины включают витамины группы В, *например* фолиевую кислоту, В12, рибофлавин, биотин, пиридоксаль, или другие витамины или питательные вещества, поглощаемые раковыми клетками. Также включены HAS, липопротеин низкой плотности (LDL) и липопротеин высокой плотности (HDL).

В другом аспекте лигандом является средство, обеспечивающее проникновение в клетку, предпочтительно спиральное средство для проникновения в клетку.

Предпочтительно, средство является амфипатическим. Иллюстративным средством является пептид, такой как tat или antennopodia. Если средством является пептид, то он может быть модифицированным, включая пептидилмиметик, инвертомеры, отличные от пептидных или псевдопептидные связи и применение D-аминокислот. Спиральным средством предпочтительно является альфа-спиральное средство, которое предпочтительно характеризуется липофильной и липофобной фазой.

Лигандом может быть пептид или пептидомиметик. Пептидомиметик (также

называемый в данном документе олигопептидомиметиком) является молекулой, способной сворачиваться в определенную трехмерную структуру, подобную естественному пептиду. Фрагмент, представляющий собой пептид или пептидомиметик, может составлять примерно 5-50 аминокислот в длину, *например*, примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислот в длину. Пептидом или пептидомиметиком, *например*, может быть пептид, обеспечивающий проникновение в клетку, катионный пептид, амфипатический пептид или гидрофобный пептид (*например*, состоящий главным образом из Tyr, Trp или Phe). Фрагментом, представляющим собой пептид, может быть пептид-дендример, стерически затрудненный пептид или перекрестно сшитый пептид. В другом альтернативном варианте фрагмент, представляющий собой пептид, может включать гидрофобную последовательность, контролирующую перенос через мембрану (MTS). Иллюстративный содержащий гидрофобную MTS пептид является RFGF с аминокислотной последовательностью AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 11). RFGF-аналог (*например*, аминокислотная последовательность AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 12)), содержащий гидрофобную MTS, также может быть нацеливающим фрагментом. Фрагмент, представляющий собой пептид, может быть "доставляющим" пептидом, который может переносить большие полярные молекулы, в том числе пептиды, олигонуклеотиды и белки, через клеточные мембраны. *Например*, как было обнаружено, последовательности из Tat-белка HIV (GRKKRRQRRPPQ) (SEQ ID NO: 13) и белка Antennapedia Drosophila (RQIKIWFQNRRMKWKK) (SEQ ID NO: 14) способны функционировать в качестве доставляющих пептидов. Пептид или пептидомиметик могут кодироваться случайными последовательностями ДНК, как, *например*, пептид, идентифицированный из библиотеки фагового дисплея или комбинаторной библиотеки "одна гранула-одно соединение" (OBOC) (Lam *et al.*, *Nature*, 354:82-84, 1991).

Предпочтительно, пептид или пептидомиметик, связанный со средством на основе iRNA посредством введенной мономерной единицы, представляет собой нацеливающий на клетку пептид, такой как содержащий аргинин-глицин-аспарагиновую кислоту (RGD) пептид или RGD-миметик. Фрагмент, представляющий собой пептид, может характеризоваться длиной в пределах от примерно 5 аминокислот до примерно 40 аминокислот. Фрагменты, представляющие собой пептиды, могут характеризоваться структурной модификацией, такой как для повышения стабильности или управления конформационными свойствами. Можно использовать любую из структурных модификаций, описанных ниже. Фрагмент, представляющий собой RGD-пептид, можно использовать для нацеливания на опухолевую клетку, такую как эндотелиальная опухолевая клетка или опухолевая клетка рака молочной железы (Zitzmann *et al.*, *Cancer Res.*, 62:5139-43, 2002). RGD-пептид может способствовать нацеливанию средства на основе iRNA на опухоли ряда других тканей, в том числе легкого, почки, селезенки или печени (Aoki *et al.*, *Cancer Gene Therapy* 8:783-787, 2001). Предпочтительно RGD-пептид будет способствовать нацеливанию средства на основе iRNA на почку. RGD-пептид может быть линейным или циклическим и может быть модифицированным, *например*

гликозилированным или метилированным, для способствования нацеливанию на специфические ткани. Например, гликозилированный RGD-пептид может доставлять средство на основе iRNA к опухолевой клетке, экспрессирующей $\alpha_v\beta_3$ (Haubner *et al.*, *Jour. Nucl. Med.*, 42:326-336, 2001). Можно использовать пептиды, которые нацелены на маркеры, которыми обогащены пролифилирующие клетки. Например, содержащие RGD пептиды и пептидомиметики могут быть нацелены на раковые клетки, в частности, клетки, на поверхности которых присутствует интегрин. Таким образом, можно применять RGD-пептиды, циклические пептиды, содержащие RGD, RGD-пептиды, которые включают D-аминокислоты, а также синтетические RGD-миметики. В дополнение к RGD можно использовать другие фрагменты, которые нацелены на лиганд интегрин. Как правило, такие лиганды можно использовать для контроля пролифериации клеток и ангиогенеза. Предпочтительные конъюгаты с таким типом лиганда нацелены на PECAM-1, VEGF или другой раковый ген, *например*, раковый ген, описанный в данном документе.

“Пептид, обеспечивающий проникновение в клетку” способен проникать в клетку, *например*, микробную клетку, такую как бактериальная или грибная клетка, или клетку млекопитающего, такую как клетка человека. Пептидом, проникающим в микробную клетку, *например*, может быть α -спиральный линейный пептид (*например*, LL-37 или Secorin P1), содержащий дисульфидную связь пептид (*например*, α -дефенсин, β -дефенсин или бактенецин) или пептид, содержащий только одну или две преобладающие аминокислоты (*например*, PR-39 или индолицидин). Пептид, обеспечивающий проникновение в клетку, также может включать клеточный сигнал внутриядерной локализации (NLS). *Например*, пептидом, обеспечивающим проникновение в клетку, может быть двухкомпонентный амфипатический пептид, такой как MPG, который получен из домена слитого пептида gp41 HIV-1 и NLS из большого Т-антигена SV40 (Simeoni *et al.*, *Nucl. Acids Res.* 31:2717-2724, 2003).

Согласно одному варианту осуществления нацеливающим пептидом может быть амфипатический α -спиральный пептид. Иллюстративные амфипатические α -спиральные пептиды включают, без ограничений, цекропины, ликотоксины, парадаксины, буфорин, CPF, бомбинин-подобный пептид (BLP), кателицидины, цератотоксины, пептиды *S. clava*, кишечные антимикробные пептиды миксины (HFIAP), магаинины, бревинины-2, дермасептины, меллитины, плеуроцидины, пептиды H₂A, пептиды Xenopus, эскулентины-1 и цаерины. Некоторое количество факторов предпочтительно будет рассматриваться для поддержания целостности стабильности спирали. *Например*, будут использовать максимальное количество стабилизирующих спираль остатков (*например*, leu, ala или lys) и будут использовать минимальное количество дестабилизирующих спираль остатков (*например*, пролин или циклические мономерные единицы). Будет рассматриваться кэппирующий остаток (*например*, Gly, представляющий собой иллюстративный N-кэппирующий остаток), и/или будет использоваться С-концевое амидирование для обеспечения дополнительной Н-связи для стабилизации спирали. Образование солевых

мостиков между остатками с противоположными зарядами, разделенными $i \pm 3$ или $i \pm 4$ положениями, может обеспечивать стабильность. Например, катионные остатки, такие как лизин, аргинин, гомоаргинин, орнитин или гистидин, могут образовывать солевые мостики с анионными остатками, глутаматом или аспартатом.

Лиганды, представляющие собой пептиды и пептидомиметики, включают те пептиды, которые имеют природное происхождение или модифицированы, *например*, D- или L-пептиды; α -, β - или γ -пептиды; пептиды с N-метилом; азапептиды; пептиды с одним или несколькими амидами, *т. е.* пептиды со связями, замещенными одним или несколькими из мочевины, тиомочевины, карбамата или связями сульфонилмочевины; или циклические пептиды.

Нацеливающим лигандом может быть любой лиганд, который способен нацеливаться на специфический рецептор. Примерами являются: фолат, GalNAc, галактоза, манноза, манноза-6P, кластеры сахаров, такие как кластер GalNAc, маннозный кластер, галактозный кластер или аптамер. Кластер является комбинацией двух или более единиц сахара. Нацеливающие лиганды также включают лиганды интегринового рецептора, лиганды для хемокинового рецептора, трансферрин, биотин, лиганды серотонинового рецептора, PSMA, эндотелин, GCP II, соматостатин, лиганды LDL и HDL. Лиганды также могут основываться на нуклеиновой кислоте, *например*, аптамер. Аптамер может быть немодифицированным или может иметь любую комбинацию модификаций, раскрытых в данном документе.

Эндосомальные высвобождающие средства включают имидазолы, поли- или олигоимидазолы, PEI, пептиды, фузогенные пептиды, поликарбоксилаты, полиакатионы, скрытые олиго- или поликатионы или анионы, ацетали, полиацетали, кетали/поликетали, ортоэфир, полимеры со скрытыми или не скрытыми катионными или анионными зарядами, дендримеры со скрытыми или не скрытыми катионными или анионными зарядами.

РК-модулятор означает фармакокинетический модулятор. РК-модуляторы включают липофилы, желчные кислоты, стероиды, фосфолипидные аналоги, пептиды, белок-связывающие средства, PEG, витамины и т. д. Иллюстративные РК-модуляторы включают без ограничения холестерин, жирные кислоты, холевую кислоту, литохолевую кислоту, диалкил-глицериды, диацил-глицерид, фосфолипиды, сфинголипиды, напроксен, ибупрофен, витамин E, биотин и т. д. Олигонуклеотиды, которые содержат некоторое количество фосфоротиоатных связей, также, как известно, связываются с сывороточным белком, таким образом, короткие олигонуклеотиды, *например*, олигонуклеотиды из примерно 5 оснований, 10 оснований, 15 оснований или 20 оснований, содержащие множество фосфоротиоатных связей в скелете, также пригодны в настоящем изобретении в качестве лигандов (*например*, в качестве РК-модулирующих лигандов).

Кроме того, аптамеры, которые связываются с сывороточными компонентами (*например*, сывороточными белками) также пригодны в настоящем изобретении в качестве РК-модулирующих лигандов.

Другие конъюгаты, представляющие собой лиганды, пригодные в настоящем изобретении, описаны в заявках на патент США USSN: 10/916185, поданной 10 августа 2004 г.; USSN: 10/946873, поданной 21 сентября 2004 г.; USSN: 10/833934, поданной 3 августа 2007 г.; USSN: 11/115989, поданной 27 апреля 2005 г., и USSN: 11/944227, поданной 21 ноября 2007 г., которые включены при помощи ссылки в полном объеме для всех целей.

В тех случаях, когда присутствуют два или более лиганда, все лиганды могут обладать одинаковыми свойствами, могут обладать различными свойствами, или некоторые лиганды обладают одинаковыми свойствами, в то время как другие обладают различными свойствами. Например, лиганд может обладать нацеливающими свойствами, обладать эндосомолитической активностью или обладать РК-модулирующими свойствами. Согласно предпочтительному варианту осуществления все лиганды обладают различными свойствами.

Лиганды могут быть соединены с олигонуклеотидами в разных местах, например, на 3'-конце, 5'-конце и/или во внутреннем положении. Согласно предпочтительным вариантам осуществления лиганд присоединен к олигонуклеотидам посредством промежуточного связывающего фрагмента, *например*, носителя, описанного в данном документе. Лиганд или связанный лиганд могут присутствовать на мономере в тех случаях, когда мономер введен в растущую нить. Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд может быть введен посредством связывания с мономером-“предшественником” после того, как мономер-“предшественник” был введен в растущую нить. К примеру, мономер, *например*, с амино-концевым связывающим фрагментом (*т. е.* без ассоциированного лиганда), *например* TAP-(CH₂)_nNH₂, может быть введен в растущую олигонуклеотидную нить. На последующей стадии, *т. е.* после введения мономера-предшественника в нить, лиганд с электрофильной группой, *например* группой сложного пентафторфенилового эфира или альдегидной группой, впоследствии может быть присоединен к мономеру-предшественнику путем связывания электрофильной группы лиганда с концевой нуклеофильной группой связывающего фрагмента мономера-предшественника.

В другом примере может быть введен мономер с химической группой, пригодной для участия в реакциях клик-химии, *например*, связывающий фрагмент/линкер с азидом или алкином на конце. На последующей стадии, *т. е.* после введения мономера-предшественника в нить, лиганд с комплементарной химической группой, *например* алкин или азид, может быть присоединен к мономеру-предшественнику путем связывания алкина и азиды вместе.

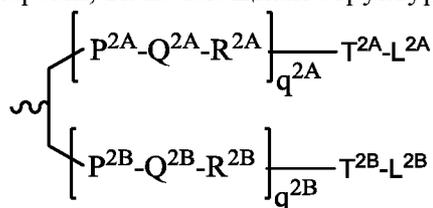
Что касается двухнитевых олигонуклеотидов, то лиганды могут быть присоединены к одной или обоим нитям. Согласно некоторым вариантам осуществления средство на основе двухнитевой iRNA содержит лиганд, конъюгированный со смысловой нитью. Согласно другим вариантам осуществления средство на основе двухнитевой iRNA содержит лиганд, конъюгированный с антисмысловой нитью.

Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд может быть конъюгирован с нуклеосооснованиями, фрагментами, представляющими собой сахара, или межнуклеозидными связями молекул нуклеиновых кислот. Конъюгация с пуриновыми нуклеосооснованиями или их производными может происходить в любом положении, в том числе внутрикольцевых и внекольцевых атомов. Согласно некоторым вариантам осуществления 2-, 6-, 7- или 8-положения пуринового нуклеосооснования присоединены к фрагменту конъюгата. Конъюгация с пиримидиновыми нуклеосооснованиями или их производными также может происходить в любом положении. Согласно некоторым вариантам осуществления 2-, 5- и 6-положения пиримидинового основания могут быть замещены фрагментом конъюгата. Конъюгация с фрагментами, представляющими собой сахара, нуклеозидов может происходить при любом атоме углерода. Примеры атомов углерода фрагмента, представляющего собой сахар, который может быть присоединен к фрагменту конъюгата, включают 2', 3' и 5' атомы углерода. 1' положение также может быть присоединено к фрагменту конъюгата, как, например, в абазическом остатке. Межнуклеозидные связи также могут нести фрагменты конъюгата. Что касается фосфоросодержащих связей (*например*, фосфодиэфирной, фосфоротиоатной, фосфородитиоатной, фосфорамидатной и т. п.), то фрагмент конъюгата может быть присоединен непосредственно к атому фосфора или к атому O, N или S, связанному с атомом фосфора. Что касается амин- или амид-содержащих межнуклеотидных связей (*например*, PNA), фрагмент конъюгата может быть присоединен к атому азота амина или амида или к смежному атому углерода.

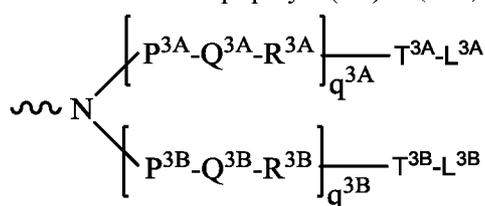
Можно применять любой подходящий в области РНК-интерференции лиганд, хотя лиганд, как правило, представляет собой углевод, *например*, моносахарид (такой как GalNAc), дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, полисахарид.

Линкеры, посредством которых лиганд конъюгирует с нуклеиновой кислотой, включают те, которые описаны выше. Например, лигандом может быть одно или несколько производных GalNAc (*N*-ацетилглюкозамина), присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

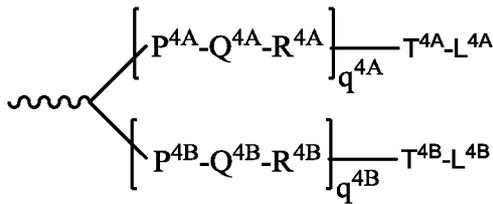
Согласно одному варианту осуществления dsRNA согласно настоящему изобретению конъюгирована с двухвалентными и трехвалентными разветвленными линкерами, включающими структуры, показанные любой из формул (IV) – (VII):



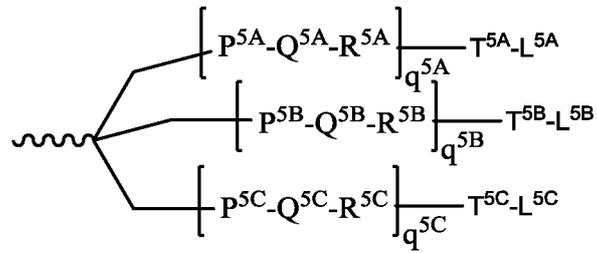
Формула (IV)



Формула (V)



Formula (VI)



Formula (VII)

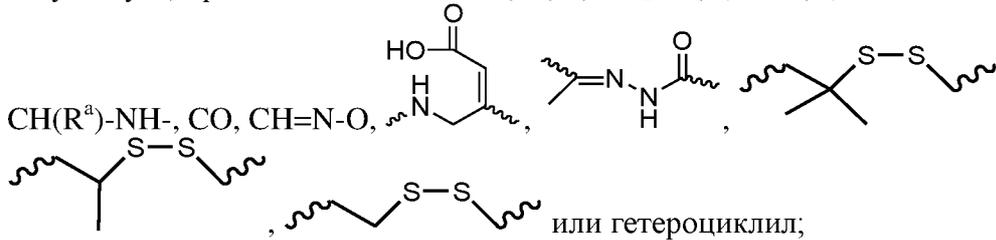
или

где

q^{2A} , q^{2B} , q^{3A} , q^{3B} , q^{4A} , q^{4B} , q^{5A} , q^{5B} и q^{5C} независимо представляют собой для каждого случая 0-20, и где повторяющиеся единицы могут быть одинаковыми или различными; каждый из P^{2A} , P^{2B} , P^{3A} , P^{3B} , P^{4A} , P^{4B} , P^{5A} , P^{5B} , P^{5C} , T^{2A} , T^{2B} , T^{3A} , T^{3B} , T^{4A} , T^{4B} , T^{4A} , T^{5B} , T^{5C} независимо для каждого случая отсутствует, переставляет собой CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH₂, CH₂NH или CH₂O;

Q^{2A} , Q^{2B} , Q^{3A} , Q^{3B} , Q^{4A} , Q^{4B} , Q^{5A} , Q^{5B} , Q^{5C} независимо для каждого случая отсутствует, представляет собой алкилен, замещенный алкилен, где один или несколько метиленов могут прерываться или оканчиваться одним или несколькими из O, S, S(O), SO₂, N(R^N), C(R¹)=C(R²), C≡C или C(O);

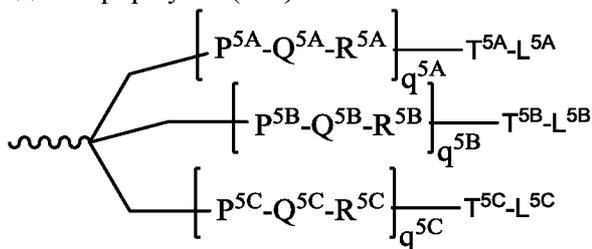
каждый из R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , R^{4B} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} независимо для каждого случая отсутствует, представляет собой NH, O, S, CH₂, C(O)O, C(O)NH, NHCH(R^a)C(O), -C(O)-



или гетероцикл; L^{2A} , L^{2B} , L^{3A} , L^{3B} , L^{4A} , L^{4B} , L^{5A} , L^{5B} и L^{5C} представляют собой лиганд; *m. e.* каждый независимо для каждого случая представляет собой моносахарид (такой как GalNAc), дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, олигосахарид или полисахарид; и

R^a представляет собой H или боковую цепь аминокислоты.

Для применения со средством для RNAi для ингибирования экспрессии целевого гена особенно пригодны трехвалентные конъюгирующие производные GalNAc, такие как производные формулы (VII):

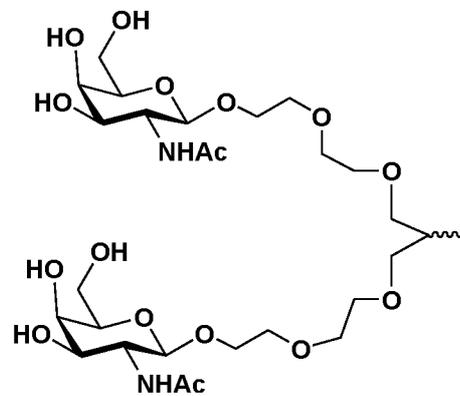
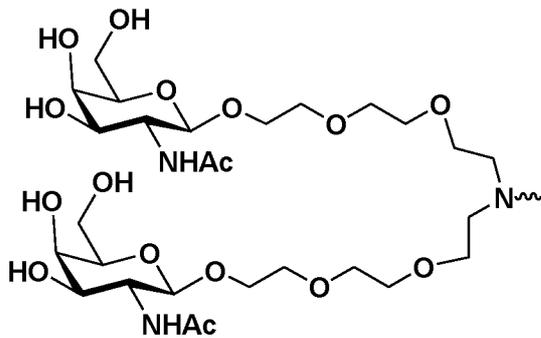
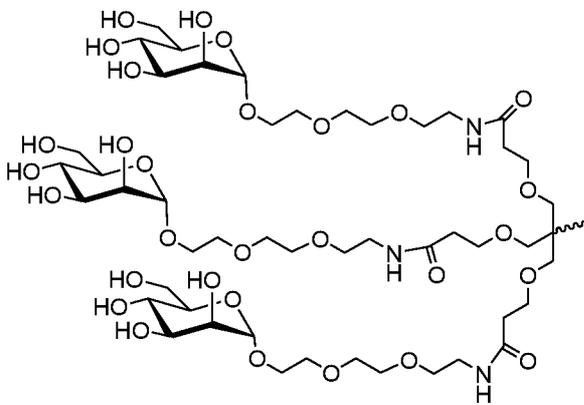
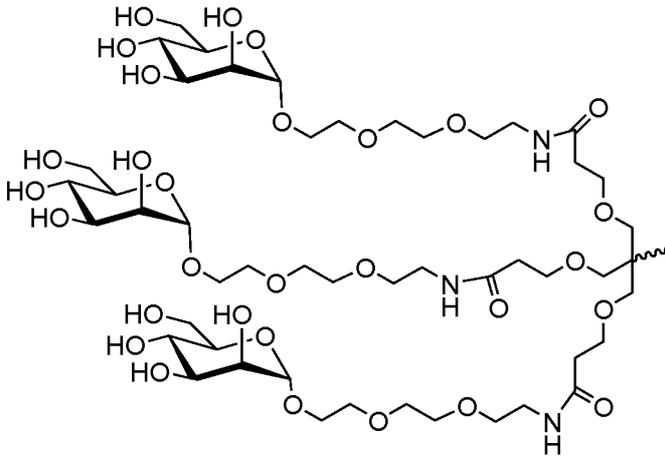
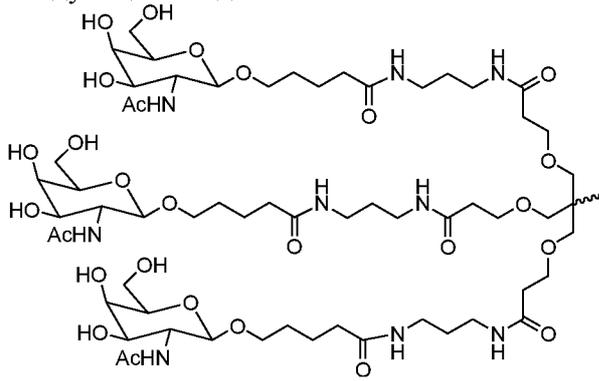


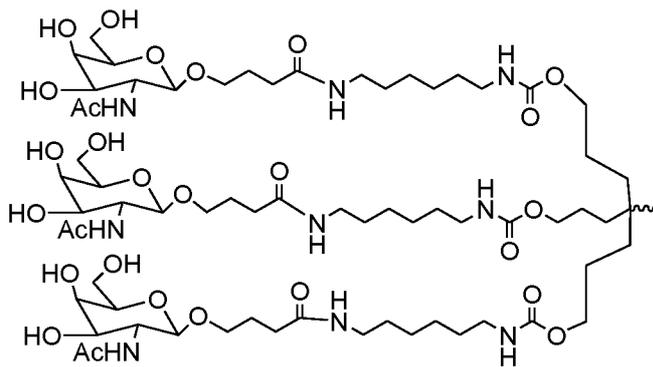
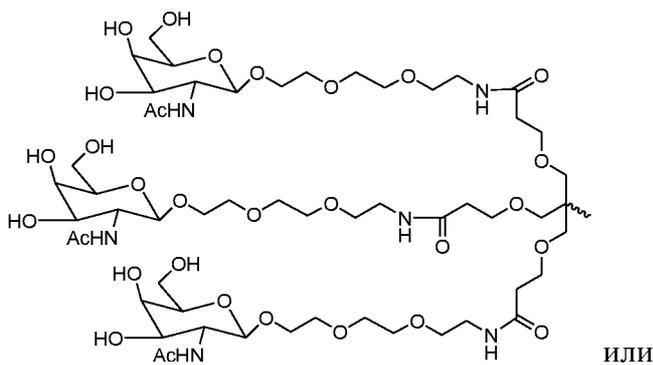
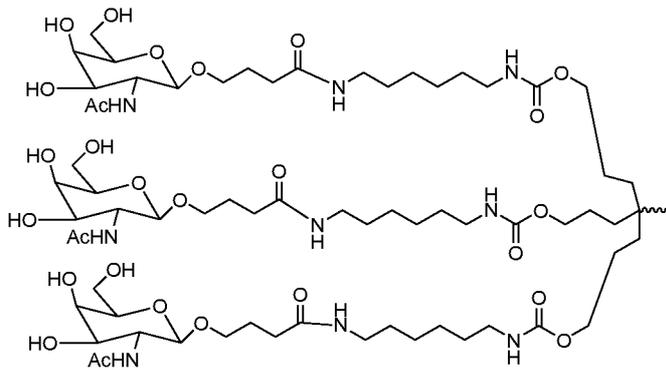
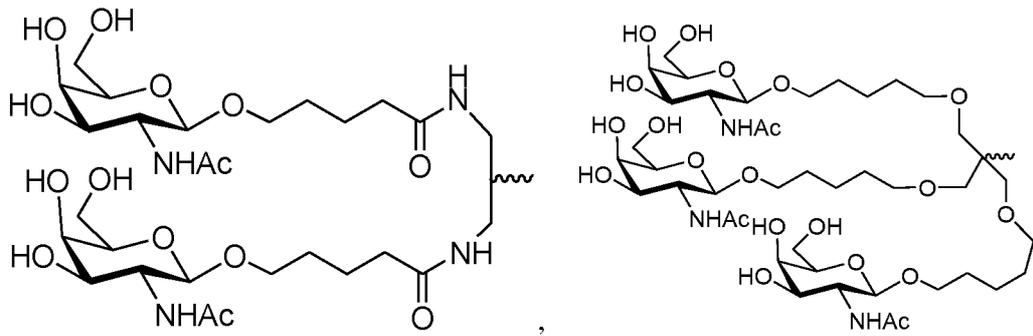
Формула (VII)

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

Примеры подходящих двухвалентных и трехвалентных разветвленных линкерных групп,

посредством которых конъюгируют производные GalNAc, включают без ограничения следующие соединения:





Согласно другим вариантам осуществления средством для RNAi для применения в способах согласно настоящему изобретению является AD-59743.

III. Доставка iRNA согласно настоящему изобретению

Доставку средства на основе iRNA согласно настоящему изобретению к клетке, например, клетке в субъекте, таком как субъект-человек (например, субъект,

нуждающийся в этом, такой как субъект с ассоциированным с TMPRSS6 расстройством, таким как гемохроматоз) можно осуществлять различными путями. Например, доставку можно осуществлять путем приведения клетки в контакт с iRNA согласно настоящему изобретению либо *in vitro*, либо *in vivo*. Доставку *in vivo* также можно осуществлять непосредственно путем введения композиции, содержащей iRNA, например dsRNA, субъекту. В альтернативном случае, доставку *in vivo* можно осуществлять опосредованно путем введения одного или нескольких векторов, которые кодируют и направляют экспрессию iRNA. Такие альтернативные случаи описаны далее ниже.

Как правило, любой способ доставки молекулы нуклеиновой кислоты (*in vitro* или *in vivo*) может быть адаптирован для применения с iRNA согласно настоящему изобретению (см., например, Akhtar S. and Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 и WO94/02595, которые включены в данный документ при помощи ссылки в полном объеме). Что касается доставки *in vivo*, факторы, которые учитывают в контексте доставки молекулы iRNA, включают, например, биологическую стабильность доставляемой молекулы, предупреждение неспецифических эффектов и накопление доставляемой молекулы в целевой ткани. Неспецифические эффекты iRNA могут быть сведены к минимуму путем локального введения, например, путем прямой инъекции, или вживления в ткань, или местного введения препарата. Локальное введение в место обработки максимально увеличивает локальную концентрацию средства, ограничивает воздействие средства на системные ткани, которые в ином случае могут быть повреждены средством или которые могут разрушить средство, и позволяет вводить более низкую общую дозу молекулы iRNA. Несколько исследований показали эффективное снижение уровня генных продуктов при введении iRNA локально. Например, было показано, что внутриглазная доставка dsRNA к VEGF путем как инъекции в стекловидное тело макаков-крабоедов (Tolentino, MJ., *et al* (2004) *Retina* 24:132-138), так и субретинальных инъекций мышам (Reich, SJ., *et al* (2003) *Mol. Vis.* 9:210-216) предупреждает образование новых сосудов в экспериментальной модели возрастной макулярной дистрофии. Кроме того, непосредственная внутриопухолевая инъекция dsRNA мышам уменьшает размер опухоли (Pille, J., *et al* (2005) *Mol. Ther.* 11:267-274) и может увеличивать продолжительность жизни мышей с опухолью (Kim, WJ., *et al* (2006) *Mol. Ther.* 14:343-350; Li, S., *et al* (2007) *Mol. Ther.* 15:515-523). РНК-интерференция также была успешной при локальной доставке к ЦНС путем непосредственной доставки (Dorn, G., *et al.* (2004) *Nucleic Acids* 32:e49; Tan, PH., *et al* (2005) *Gene Ther.* 12:59-66; Makimura, H., *et al* (2002) *BMC Neurosci.* 3:18; Shishkina, GT., *et al* (2004) *Neuroscience* 129:521-528; Thakker, ER., *et al* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275; Akaneya, Y., *et al* (2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602) и к легким путем интраназального введения (Howard, KA., *et al* (2006) *Mol. Ther.* 14:476-484; Zhang, X., *et al* (2004) *J. Biol. Chem.* 279:10677-10684; Bitko, V., *et al* (2005) *Nat. Med.* 11:50-55). Для введения iRNA системно для лечения заболевания РНК может быть модифицирована или, в качестве альтернативы, доставлена при помощи системы доставки лекарственного средства; оба способа действуют для предупреждения быстрого

разрушения dsRNA эндо- и экзонуклеазами *in vivo*. Модификация РНК или фармацевтический носитель также могут сделать возможным нацеливание композиции на основе iRNA на целевую ткань, и с их помощью можно избежать нежелательных нецелевых эффектов. Молекулы iRNA можно модифицировать при помощи химической конъюгации с липофильными группами, такими как холестерин, для повышения поглощения клеткой и предупреждения разрушения. Например, направленную против ApoB iRNA, конъюгированную с фрагментом, представляющим собой липофильный холестерин, вводили системно мышам и получали в результате снижение уровня mRNA apoB как в печени, так и в тонкой кишке (Soutschek, J., *et al* (2004) *Nature* 432:173-178). Как было показано, конъюгация iRNA с аптамером ингибирует рост опухоли и опосредует регресс опухоли на мышинных моделях рака предстательной железы (McNamara, JO., *et al* (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015). Согласно альтернативному варианту осуществления iRNA можно доставлять с помощью систем доставки лекарственных средств, таких как наночастица, дендример, полимер, липосомы или катионная система доставки. Положительно заряженные катионные системы доставки способствуют связыванию молекулы iRNA (отрицательно заряженной) и также увеличивают взаимодействия на отрицательно заряженной клеточной мембране с обеспечением эффективного поглощения iRNA клеткой. Катионные липиды, дендримеры или полимеры могут либо быть связанными с iRNA, либо на них воздействуют для образования пузырька или мицеллы (см., например, Kim SH., *et al* (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116), которые заключают в себя iRNA. Образование пузырьков или мицелл также предупреждает разрушение iRNA при системном введении. Способы получения и введения катионных комплексов с iRNA находятся в пределах квалификации специалистов в данной области техники (см., например, Sorensen, DR., *et al* (2003) *J. Mol. Biol* 327:761-766; Verma, UN., *et al* (2003) *Clin. Cancer Res.* 9:1291-1300; Arnold, AS *et al* (2007) *J. Hypertens.* 25:197-205, которые включены в данный документ при помощи ссылки в полном объеме). Некоторые неограничивающие примеры систем доставки лекарственных средств, пригодных для системной доставки iRNA, включают DOTAP (Sorensen, DR., *et al* (2003), выше; Verma, UN., *et al* (2003), выше), олигофектамин, "твердые частицы с нуклеиновой кислотой-липидом" (Zimmermann, TS., *et al* (2006) *Nature* 441:111-114), кардиолипин (Chien, PY., *et al* (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328; Pal, A., *et al* (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091), полиэтиленимин (Bonnet ME., *et al* (2008) *Pharm. Res.* электронная публикация перед печатью 16 августа; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659), содержащие Arg-Gly-Asp (RGD) пептиды (Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487) и полиамидоамины (Tomalia, DA., *et al* (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67; Yoo, H., *et al* (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804). Согласно некоторым вариантам осуществления iRNA образует комплекс с циклодекстрином для системного введения. Способы введения и фармацевтические композиции на основе iRNA и циклодекстринов можно найти в патенте США № 7427605, который включен в данный документ при помощи ссылки в полном объеме.

A. Кодируемые вектором iRNA согласно настоящему изобретению

iRNA, нацеливающиеся на ген TMPRSS6, могут экспрессироваться транскрипционными единицами, вставленными в ДНК- или РНК-векторы (см., *например*, Couture, A., *et al.*, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A., *et al.*, международную РСТ публикацию № WO 00/22113, Conrad, международную РСТ публикацию № WO 00/22114 и Conrad, патент США № 6 054 299). Экспрессия может быть временной (порядка от часов до недель) или длительной (от недель до месяцев или дольше) в зависимости от конкретной применяемой конструкции и целевых ткани или типа клеток. Такие трансгены можно вводить в виде линейной конструкции, кольцевой плазмиды или вирусного вектора, который может быть интегрирующим или неинтегрирующим вектором. Трансгены также могут быть сконструированы с возможностью наследования их в виде экстрахромосомной плазмиды (Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

Отдельные нить или нити iRNA могут транскрибироваться с промотора вектора экспрессии. В тех случаях, когда необходимо экспрессировать две отдельные нити с получением, например, dsRNA, тогда в целевую клетку можно совместно вводить два отдельных вектора экспрессии (*например*, путем трансфекции или инфицирования). В альтернативном случае, каждая отдельная нить dsRNA может транскрибироваться с участием промоторов, оба из которых расположены в одной и той же плазмиде экспрессии. Согласно одному варианту осуществления dsRNA экспрессируется в виде полинуклеотидов с инвертированным повтором, соединенных линкерной полинуклеотидной последовательностью, таким образом, что dsRNA имеет структуру типа "стебель-петля".

Векторы экспрессии с iRNA, как правило, являются ДНК-плазмидами или вирусными векторами. Векторы экспрессии, совместимые с эукариотическими клетками, предпочтительно совместимые с клетками позвоночных, можно использовать для получения рекомбинантных конструкций для экспрессии iRNA, как описано в данном документе. Векторы экспрессии для эукариотических клеток хорошо известны в данной области и доступны от ряда коммерческих источников. Обычно предусмотрены такие векторы, содержащие удобные сайты рестрикции для вставки необходимого сегмента нуклеиновой кислоты. Доставка векторов, экспрессирующих iRNA, может быть системной, как, например, путем внутривенного или внутримышечного введения, путем введения в целевые клетки, эксплантированные из организма пациента, с последующим обратным введением пациенту или путем любого другого способа, который обеспечивает возможность введения в желательную целевую клетку.

Целевые клетки можно трансфицировать плазмидами экспрессии iRNA в виде комплекса с носителями-катионными липидами (*например*, олигофектаминол) или носителями на основе некатионных липидов (*например*, Transit-ТКО™). В настоящем изобретении также рассматриваются множественные трансфекции при помощи липидов для разновидностей iRNA-опосредованного нокдауна, нацеленного на различные участки целевой РНК, на протяжении недели или дольше. Успешное введение векторов в клетки хозяина можно контролировать при помощи разнообразных известных способов.

Например, о временной трансфекции может сообщать репортер, такой как флуоресцентный маркер, как, например, зеленый флуоресцентный белок (GFP). Стабильная трансфекция клеток *ex vivo* может быть подтверждена при помощи маркеров, которые придают трансфицированной клетке устойчивость к определенным факторам окружающей среды (*например*, антибиотикам и лекарственным средствам), такую как устойчивость к гигромицину В.

Системы вирусных векторов, которые можно использовать со способами и композициями, описанными в данном документе, включают, без ограничения, (a) аденовирусные векторы; (b) ретровирусные векторы, в том числе без ограничения лентивирусные векторы, вирус мышинового лейкоза Молони и *т. д.*; (c) векторы на основе аденоассоциированного вируса; (d) векторы на основе вируса простого герпеса; (e) векторы на основе SV40; (f) векторы на основе вируса полиомы; (g) векторы на основе вируса папилломы; (h) векторы на основе пикорнавируса; (i) векторы на основе поксвируса, такого как ортопокс, *например* векторы на основе вируса осповакцины или авипокс, *например* канарипокс или оспы кур; и (j) хелпер-зависимый или "слабый" аденовирус. Также преимущественными могут быть вирусы с нарушенной репликацией. Различные векторы будут или не будут встраиваться в геном клеток. При необходимости, конструкции могут включать вирусные последовательности для трансфекции. В качестве альтернативы, конструкция может быть встроена в векторы, способные к эписомальной репликации, *например*, векторы на основе EPV и EBV. В конструкциях для рекомбинантной экспрессии iRNA, как правило, будут необходимы регуляторные элементы, *например*, промоторы, энхансеры и *т. д.* для обеспечения экспрессии iRNA в целевых клетках. Другие аспекты, учитываемые в отношении векторов и конструкций, описаны далее ниже.

Векторы, пригодные для доставки iRNA, будут включать регуляторные элементы (промотор, энхансер и *т. д.*), достаточные для экспрессии iRNA в желательных целевых клетке или ткани. Регуляторные элементы можно выбирать для получения либо конститутивной, либо регулируемой/индуцибельной экспрессии.

Экспрессия iRNA может быть точно регулируемой, например, путем использования индуцибельной регуляторной последовательности, которая чувствительна к определенным физиологическим регуляторам, *например*, уровням циркулирующей глюкозы или гормонам (Docherty *et al.*, 1994, *FASEB J.* 8:20-24). Такие индуцибельные экспрессирующие системы, подходящие для управления экспрессией dsRNA в клетках или у млекопитающих, включают, например, регулирование при помощи экдизона, при помощи эстрогена, прогестерона, тетрациклина, химических индукторов димеризации и изопропил-бета-D-тиогалактопиранозиды (IPTG). Специалист в данной области сможет выбрать соответствующую регуляторную/промоторную последовательность, опираясь на предполагаемое использование трансгена iRNA.

Можно использовать вирусные векторы, которые содержат последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие iRNA. Например, можно использовать ретровирусный

вектор (см. Miller *et al.*, *Meth. Enzymol.* 217:581-599 (1993)). Такие ретровирусные векторы содержат компоненты, необходимые для правильной упаковки вирусного генома и интеграции в ДНК клетки-хозяина. Последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие iRNA, клонируют в один или несколько векторов, которые облегчают доставку нуклеиновой кислоты в организм пациента. Более подробное описание ретровирусных векторов можно найти, например, в Boesen *et al.*, *Biotherapy* 6:291-302 (1994), в котором описано применение ретровирусного вектора для доставки гена *mdr1* к гемопозитическим стволовым клеткам для придания стволовым клеткам большей устойчивости к химиотерапии. Другими источниками, иллюстрирующими применение ретровирусных векторов в генной терапии, являются: Clowes *et al.*, *J. Clin. Invest.* 93:644-651 (1994); Kiem *et al.*, *Blood* 83:1467-1473 (1994); Salmons and Gunzberg, *Human Gene Therapy* 4:129-141 (1993); и Grossman and Wilson, *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114 (1993). Lentивирусные векторы, предусматриваемые для использования, включают, например, векторы на основе HIV, описанные в патентах США №№ 6143520; 5665557 и 5981276, которые включены в данный документ при помощи ссылки.

Аденовирусы также предусматриваются для использования в доставке iRNA согласно настоящему изобретению. Аденовирусы представляют собой особенно перспективные "проводники", например, для доставки генов к респираторному эпителию. Аденовирусы естественным образом инфицируют респираторный эпителий, где они вызывают заболевание с легким течением. Другими мишенями для систем доставки на основе аденовирусов являются печень, центральная нервная система, эндотелиальные клетки и мышцы. Аденовирусы обладают преимуществом в том, что способны инфицировать неделящиеся клетки. В Kozarsky and Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993) представлена обзорная статья о генной терапии на основе аденовирусов. В Bout *et al.*, *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994) было показано использование аденовирусных векторов для переноса генов в респираторный эпителий макак-резус. Дополнительные примеры использования аденовирусов в генной терапии можно найти в Rosenfeld *et al.*, *Science* 252:431-434 (1991); Rosenfeld *et al.*, *Cell* 68:143-155 (1992); Mastrangeli *et al.*, *J. Clin. Invest.* 91:225-234 (1993); РСТ публикации WO94/12649 и Wang, *et al.*, *Gene Therapy* 2:775-783 (1995). Подходящий AV вектор для экспрессии iRNA, описанной в настоящем изобретении, способ конструирования рекомбинантного AV вектора и способ доставки вектора в целевые клетки описаны в Xia H *et al.* (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010.

Векторы на основе аденоассоциированного вируса (AAV) также можно использовать для доставки iRNA согласно настоящему изобретению (Walsh *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 204:289-300 (1993); патент США № 5436146). Согласно одному варианту осуществления iRNA может экспрессироваться в виде двух отдельных комплементарных одностранных молекул РНК при помощи рекомбинантного AAV-вектора, например, либо с РНК-промоторами, U6 или H1, либо с промотором цитомегаловируса (CMV). Подходящие AAV-векторы для экспрессии dsRNA, описанной

в настоящем изобретении, способы конструирования рекомбинантного AV вектора и способы доставки векторов в целевые клетки описаны в Samulski R *et al.* (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101; Fisher K J *et al.* (1996), *J. Virol.*, 70: 520-532; Samulski R *et al.* (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826; патенте США № 5 252 479; патенте США № 5139941; международной заявке на патент № WO 94/13788 и международной заявке на патент № WO 93/24641, полное раскрытие которых включено в данный документ при помощи ссылки.

Другой вирусный вектор, подходящий для доставки iRNA согласно настоящему изобретению, представляет собой поксвирус, такой как вирус осповакцины, например, аттенуированный вирус осповакцины, как, например, модифицированный вирус Анкара (MVA) или NYVAC, авипокс, как, например, оспа кур или канарипокс.

Тропизм вирусных векторов может быть модифицирован путем псевдотипирования векторов белками оболочки или другими поверхностными антигенами из других вирусов или путем замены различных вирусных капсидных белков, в случае необходимости. Например, лентивирусные векторы можно подвергать псевдотипированию поверхностными белками из вируса везикулярного стоматита (VSV), вируса бешенства, вируса Эбола, вируса Мокола и т. п. AAV-векторы можно создать для нацеливания на различные клетки путем конструирования векторов так, чтобы они экспрессировали различные серотипы капсидных белков; см., *например*, Rabinowitz J E *et al.* (2002), *J Virol* 76:791-801, полное раскрытие которого включено в данный документ при помощи ссылки.

Фармацевтический препарат на основе вектора может включать вектор в приемлемом разбавителе или может включать матрицу замедленного высвобождения, в которую включено средство доставки генов. В альтернативном случае, когда вектор доставки целого гена может вырабатываться нативно рекомбинантными клетками, *например* ретровирусные векторы, тогда фармацевтический препарат может включать одну или несколько клеток, которые вырабатывают систему доставки генов.

IV. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции и составы, которые включают iRNA согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие iRNA, которые описаны в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции, содержащие iRNA, являются применимыми для лечения ассоциированного с TMPRSS6 заболевания или расстройства, *например* гемохроматоза. Такие фармацевтические композиции составляют, исходя из способа доставки. Одним примером являются композиции, которые составлены для системного введения посредством доставки парентеральным путем, *например*, путем внутривенной (IV) доставки. Другим примером являются композиции, которые составлены для непосредственной доставки в паренхиму головного мозга, *например*, путем инфузии в головной мозг, как, например, непрерывной инфузии при помощи

насоса.

Фармацевтические композиции, содержащие средства для RNAi согласно настоящему изобретению, могут быть, например, растворами с буфером или без него или композициями, содержащими фармацевтически приемлемые носители. Такие композиции включают, например, водные или кристаллические композиции, липосомные составы, мицеллярные составы, эмульсии и векторы для генной терапии.

В способах согласно настоящему изобретению средство для RNAi можно вводить в растворе. Свободное средство для RNAi можно вводить в небуферном растворе, например, в солевом растворе или в воде. В качестве альтернативы, свободную siRNA также можно вводить в подходящем буферном растворе. Буферный раствор может содержать ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат, или любую их комбинацию. В предпочтительном варианте осуществления буферным раствором является забуференный фосфатом солевой раствор (PBS). pH и осмолярность буферного раствора, содержащего средство для RNAi, можно корректировать, с тем чтобы он подходил для введения субъекту.

Согласно некоторым вариантам осуществления буферный раствор дополнительно содержит средство для регулирования осмолярности раствора, так что осмолярность поддерживается на необходимом значении, *например*, на физиологических значениях для плазмы крови человека. Растворенные вещества, которые можно добавлять к буферному раствору для регулирования осмолярности, включают без ограничения белки, пептиды, аминокислоты, не поддающиеся метаболизму полимеры, витамины, ионы, сахара, метаболиты, органические кислоты, липиды или соли. Согласно некоторым вариантам осуществления средство для регулирования осмолярности раствора представляет собой соль. Согласно определенным вариантам осуществления средство для регулирования осмолярности раствора представляет собой хлорид натрия или хлорид калия.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в дозах, достаточных для ингибирования экспрессии гена TMPRSS6. Как правило, приемлемая доза iRNA согласно настоящему изобретению будет составлять в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 200,0 миллиграмм на килограмм массы тела реципиента в день, как правило, в диапазоне от приблизительно 1 до 50 мг на килограмм массы тела в день. Например, dsRNA можно вводить в количестве приблизительно 0,01 мг/кг, приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 30 мг/кг, приблизительно 40 мг/кг или приблизительно 50 мг/кг на разовую дозу.

Например, средство для RNAi, *например* dsRNA, можно вводить в дозе приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1,

4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 или приблизительно 10 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Согласно другому варианту осуществления средство для RNAi, *например* dsRNA, вводят в дозе от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 0,25 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 0,75 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 1,5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 2,5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 3 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 3,5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 4 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 4,5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 7,5 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 10 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 15 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 20 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 20 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 25 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 25 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 30 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 35 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 40 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 45 до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 0,25 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 0,75 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 1,5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 2,5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 3 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 3,5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 4 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 4,5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 7,5 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 10 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 15 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 20 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 20 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 25 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 25 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 30 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 35 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 40 до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 0,25 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 0,75 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 1,5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 2,5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 3 до приблизительно 40 мг/кг, от

приблизительно 3,5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 4 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 4,5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 7,5 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 10 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 15 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 20 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 20 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 25 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 25 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 30 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 35 до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,25 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,75 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 1,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 2,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 3 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 3,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 4 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 4,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 7,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 15 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 20 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 20 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 25 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0,25 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0,75 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 1,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 2,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 3 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 3,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 4 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 4,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 7,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 10 до приблизительно 20 мг/кг или от приблизительно 15 до приблизительно 20 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Например, средство для RNAi, *например*, dsRNA, можно вводить в дозе приблизительно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 или приблизительно 10 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Согласно другому варианту осуществления средство для RNAi, *например* dsRNA,

приблизительно 1,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 2,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 3 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 3,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 4 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 4,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 7,5 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 15 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 20 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 25 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0,75 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 1,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 2,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 3 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 3,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 4 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 4,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 7,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 10 до приблизительно 20 мг/кг или от приблизительно 15 до приблизительно 20 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления dsRNA вводят в дозе от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Например, субъекту можно вводить терапевтическое количество iRNA, такое как приблизительно 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24, 24,5, 25, 25,5, 26, 26,5, 27, 27,5, 28, 28,5, 29, 29,5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или приблизительно 50 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Согласно некоторым вариантам осуществления, например, если композиция согласно настоящему изобретению содержит dsRNA, описанную в настоящем документе, и липид, то субъектам можно вводить терапевтическое количество iRNA, такое как от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,2 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,2 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от

приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,4 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,4 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 1,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 1,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 2 мг/кг до приблизительно 2,5 мг/кг, от приблизительно 2 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 3,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 4 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 4,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 4 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 4,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 5,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 6 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 6,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 7 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 7,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 8 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 8,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 9 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг или от приблизительно 9,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Например, dsRNA можно вводить в дозе приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 или приблизительно 10 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, например, если двухнитевое средство для RNAi включает в себя модификации (*например*, один или несколько мотивов трех идентичных модификаций в трех последовательных нуклеотидах, в том числе один такой мотив в сайте расщепления средства или рядом с ним), шесть фосфоротиоатных связей и лиганд, то такое средство вводят в дозе от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,4 мг/кг, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,2 мг/кг, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,1 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,08 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,06 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,02 до

приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,4 мг/кг, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,2 мг/кг, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,1 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 0,08 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 0,06 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,03 до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,03 до приблизительно 0,4 мг/кг, от приблизительно 0,03 до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,03 до приблизительно 0,2 мг/кг, от приблизительно 0,03 до приблизительно 0,1 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до приблизительно 0,08 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до приблизительно 0,06 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,4 мг/кг, от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,2 мг/кг, от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,1 мг/кг, от приблизительно 0,04 мг/кг до приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,04 мг/кг до приблизительно 0,08 мг/кг, от приблизительно 0,04 мг/кг до приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,04 мг/кг до приблизительно 0,06 мг/кг, от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,4 мг/кг, от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,2 мг/кг, от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,1 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,08 мг/кг или от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,07 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к вышеупомянутым значениям, также являются частью настоящего изобретения, *например*, средство для RNAi можно вводить субъекту в дозе от приблизительно 0,015 мг/кг до приблизительно 0,45 мг/кг.

Например, средство для RNAi, например средство для RNAi в фармацевтической композиции, можно вводить в дозе приблизительно 0,01 мг/кг, 0,0125 мг/кг, 0,015 мг/кг, 0,0175 мг/кг, 0,02 мг/кг, 0,0225 мг/кг, 0,025 мг/кг, 0,0275 мг/кг, 0,03 мг/кг, 0,0325 мг/кг, 0,035 мг/кг, 0,0375 мг/кг, 0,04 мг/кг, 0,0425 мг/кг, 0,045 мг/кг, 0,0475 мг/кг, 0,05 мг/кг, 0,0525 мг/кг, 0,055 мг/кг, 0,0575 мг/кг, 0,06 мг/кг, 0,0625 мг/кг, 0,065 мг/кг, 0,0675 мг/кг, 0,07 мг/кг, 0,0725 мг/кг, 0,075 мг/кг, 0,0775 мг/кг, 0,08 мг/кг, 0,0825 мг/кг, 0,085 мг/кг, 0,0875 мг/кг, 0,09 мг/кг, 0,0925 мг/кг, 0,095 мг/кг, 0,0975 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,125 мг/кг, 0,15 мг/кг, 0,175 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,225 мг/кг, 0,25 мг/кг, 0,275 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,325 мг/кг, 0,35 мг/кг, 0,375 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,425 мг/кг, 0,45 мг/кг, 0,475 мг/кг или приблизительно 0,5 мг/кг. Значения, промежуточные по отношению к вышеупомянутым значениям, также являются частью настоящего изобретения.

Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в день или iRNA можно

вводить в виде двух, трех или более частей дозы через определенные интервалы на протяжении дня, или даже при помощи непрерывной инфузии, или доставки посредством состава с контролируемым высвобождением. В таком случае, количество iRNA, содержащееся в каждой части дозы, должно быть соответственно меньше, чтобы обеспечить общую суточную дозу. Единица дозирования также может быть составлена для доставки в течение нескольких дней, *например*, при помощи традиционного состава с замедленным высвобождением, который предусматривает замедленное высвобождение iRNA в течение периода в несколько дней. Составы с замедленным высвобождением хорошо известны в данной области и особенно удобны для доставки средств в определенный участок, как, например, их можно применять со средствами согласно настоящему изобретению. В таком варианте осуществления единица дозирования содержит соответствующее множество суточной дозы.

Согласно другим вариантам осуществления разовая доза фармацевтических композиций может быть длительного действия, так что последующие дозы вводят с интервалами не более 3, 4 или 5 дней или с интервалами не более 1, 2, 3 или 4 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления согласно настоящему изобретению разовую дозу фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению вводят один раз в неделю. Согласно другим вариантам осуществления согласно настоящему изобретению разовую дозу фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению вводят каждые два месяца.

Специалисту в данной области будет понятно, что определенные факторы могут влиять на дозу и временные рамки, необходимые для эффективного лечения субъекта, в том числе, без ограничения, тяжесть заболевания или расстройства, типы предшествующего лечения, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие имеющиеся заболевания. Кроме того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством композиции может включать один период лечения или серию периодов лечения. Оценки эффективных доз и времени полужизни *in vivo* для отдельных iRNA, охваченных настоящим изобретением, можно получать, используя традиционные методологии, или на основании проведения исследований *in vivo* с применением соответствующей животной модели, как описано в другой части данного документа.

Достижения в области генетики мышей обеспечили ряд мышинных моделей для изучения различных заболеваний человека, как, например, расстройства, ассоциированного с перегрузкой железом, на которое можно оказать благоприятное воздействие путем снижения экспрессии Tmprss6. Такие модели можно использовать для проведения *in vivo* исследований iRNA, а также для определения терапевтически эффективной дозы. Подходящие мышинные модели известны в области техники и включают, например, мышь Th3/+ с талассемией в качестве модели β -талассемии (Douet *et al.*, *Am. J. Pathol.* (2011), 178(2):774-83), нокаутную по HFE мышь в качестве модели наследственного гемохроматоза (Zhou *et al.* (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 85:2492-2497); мышь Uros(mut248) в качестве модели врожденной эритропоэтической порфирии

(Ged *et al.* (2006) *Genomics*, 87(1):84-92).

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить различными путями в зависимости от того, необходимо ли локальное или же системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (*например*, при помощи трансдермального пластыря), легочным, *например*, путем ингаляции или вдухания порошков или аэрозолей, в том числе при помощи ингалятора; интратрахеальным, интраназальным, эпидермальным и трансдермальным, пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутривентриальную или внутримышечную инъекцию или инфузию; субдермальное, *например* посредством вживленного устройства; или интракраниальное, *например*, интрапаренхиматозное, подбололочное или интравентрикулярное введение.

iRNA можно доставлять таким образом, чтобы происходило целенаправленное воздействие на конкретную ткань, как, например, печень (*например*, гепатоциты печени).

Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Традиционные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загустители и т. п. могут быть необходимы или желательны. Также можно использовать покрытые презервативы, перчатки и т. п. Подходящие составы для местного применения включают те, в которых iRNA, описанные в настоящем изобретении, находятся в смеси со средством для местной доставки, таким как липиды, липосомы, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, стероиды, хелатирующие средства и поверхностно-активные вещества. Подходящие липиды и липосомы включают нейтральные (*например*, диолеоил фосфатидилэтаноламин (DOPE), димиристоил фосфатидилхолин (DMPC), дистеароил фосфатидилхолин), отрицательные (*например*, димиристоил фосфатидилглицерин (DMPG)) и катионные (*например*, диолеилтетраметиламинопропил (DOTAP) и диолеоил фосфатидилэтаноламин (DOTMA)). iRNA, описанные в настоящем изобретении, могут быть инкапсулированы в липосомах или могут образовывать комплексы с ними, в частности, с катионными липосомами. В качестве альтернативы, iRNA могут образовывать комплексы с липидами, в частности, с катионными липидами. Подходящие жирные кислоты и сложные эфиры включают без ограничения арахидоновую кислоту, олеиновую кислоту, эйкозановую кислоту, лауриновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин, дилаурин, глицерил-1-монокапрат, 1-додецилазациклопептан-2-он, ацилкарнитин, ацилхолин или C₁₋₂₀алкиловые сложные эфиры (*например*, изопропилмиристат (IPM)), моноглицерид, диглицерид или их фармацевтически приемлемую соль. Составы для местного применения подробно описаны в патенте США № 6747014, который включен в данный документ при помощи ссылки.

А. Составы с iRNA, содержащие мембранные молекулярные ансамбли

iRNA для применения в композициях и способах согласно настоящему изобретению могут быть составлены для доставки в мембранный молекулярный ансамбль, *например*, липосому или мицеллу. Используемое в данном документе выражение “липосома” относится к пузырьку, состоящему из амфифильных липидов, расположенных в виде по меньшей мере одного бислоя, *например*, одного бислоя или множества бислоев. Липосомы включают однослойные и многослойные пузырьки, которые имеют мембрану, образованную из липофильного материала, и водную внутреннюю часть. Водная часть содержит композицию на основе iRNA. Липофильный материал отделяет водную внутреннюю среду от водной внешней среды, которая, как правило, не включает композицию на основе iRNA, хотя в некоторых примерах может включать. Липосомы пригодны для переноса и доставки активных ингредиентов к месту приложения действия. Благодаря тому, что мембрана липосомы структурно подобна биологическим мембранам, при применении липосом к тканям бислой липосомы сливается с бислоем клеточных мембран. По мере того, как идет слияние липосомы и клетки внутреннее водное содержимое, которое включает iRNA, доставляется в клетку, где iRNA может специфически связываться с целевой РНК и может опосредовать RNAi. В некоторых случаях липосомы также являются специфически нацеленными, *например*, для направления iRNA в конкретные типы клеток.

Липосомы, содержащие средство для RNAi, могут быть получены рядом способов. В одном примере липидный компонент липосомы растворяют в детергенте для того, чтобы образовывались мицеллы с липидным компонентом. Например, липидный компонент может быть амфипатическим катионным липидом или липидным конъюгатом. Детергент может характеризоваться высокой критической концентрацией мицеллообразования и может быть неионным. Иллюстративные детергенты включают холат, CHAPS, октилглюкозид, дезоксихолат и лауроилсаркозин. Препарат средства для RNAi затем добавляют к мицеллам, которые включают липидный компонент. Катионные группы липида взаимодействуют со средством для RNAi и конденсируются вокруг средства для RNAi с образованием липосомы. После конденсации детергент удаляют, *например* путем диализа, с получением липосомного препарата средства для RNAi.

При необходимости соединение-носитель, которое содействует конденсации, можно добавлять во время реакции конденсации, *например*, путем контролируемого добавления. Например, соединение-носитель может быть полимером, отличным от нуклеиновой кислоты (*например*, спермином или спермидином). pH также можно регулировать для благоприятной конденсации.

Способы получения стабильных полинуклеотидных средств доставки, которые включают комплекс полинуклеотида/катионного липида в качестве структурных компонентов средств доставки, дополнительно описаны, например, в WO 96/37194, полное содержание которой включено в данный документ при помощи ссылки. Образование липосом может также включать один или несколько аспектов

иллюстративных способов, описанных в Felgner, P. L. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 8:7413-7417, 1987; патенте США № 4897355; патенте США № 5171678; Bangham, *et al. M. Mol. Biol.* 23:238, 1965; Olson, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 557:9, 1979; Szoka, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194, 1978; Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984; Kim, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 728:339, 1983; и Fukunaga, *et al. Endocrinol.* 115:757, 1984.

Широко применяемые методики получения липидных агрегатов соответствующего для использования в качестве средств доставки размера включают разрушение ультразвуком и замораживание-оттаивание с экструзией (см., *например*, Mayer, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986). Микрофлюидизацию можно применять в тех случаях, когда желательны стабильно малые (от 50 до 200 нм) и относительно единообразные агрегаты (Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984). Такие способы легко адаптируются для упаковки препарата средства для RNAi в липосомы.

Липосомы делятся на два широких класса. Катионные липосомы являются положительно заряженными липосомами, которые взаимодействуют с отрицательно заряженными молекулами нуклеиновых кислот с образованием стабильных комплексов. Положительно заряженный комплекс нуклеиновой кислоты/липосомы связывается с отрицательно заряженной клеточной поверхностью и интернализируется в эндосому. Вследствие того, что внутри эндосомы кислый pH, липосомы разрываются, высвобождая свое содержимое в клеточную цитоплазму (Wang *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985).

Липосомы, которые являются pH-чувствительными или отрицательно-заряженными, захватывают нуклеиновые кислоты вместо образования комплекса с ними. Поскольку как нуклеиновая кислота, так и липид имеют одинаковый заряд, то происходит отталкивание вместо образования комплекса. Тем не менее, некоторая часть нуклеиновых кислот захватывается водной внутренней средой этих липосом. Липосомы с pH-чувствительностью использовали для доставки нуклеиновых кислот, кодирующих ген тимидинкиназы, к монослоям клеток в культуре. Экспрессию экзогенного гена обнаруживали в целевых клетках (Zhou *et al.*, *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274).

Один главный тип липосомных композиций включает фосфолипиды, отличные от полученного естественным образом фосфатидилхолина. Композиции нейтральных липосом, например, могут быть образованы из димиристоилфосфатидилхолина (DMPC) или дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC). Композиции анионных липосом, как правило, образованы из димиристоилфосфатидилглицерина, тогда как анионные фузогенные липосомы образованы главным образом из диолеилфосфатидилэтаноламина (DOPE). Другой тип липосомных композиций образован из фосфатидилхолина (PC), такого как, например, PC соевых бобов и PC яиц. Другой тип образован из смесей фосфолипида, и/или фосфатидилхолина, и/или холестерина.

Примеры других способов для *in vitro* и *in vivo* введения липосом в клетки включают патент США № 5283185; патент США № 5171678; WO 94/00569; WO 93/24640;

WO 91/16024; Felgner, *J. Biol. Chem.* 269:2550, 1994; Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993; Nabel, *Human Gene Ther.* 3:649, 1992; Gershon, *Biochem.* 32:7143, 1993; и Strauss *EMBO J.* 11:417, 1992.

Неионные липосомные системы также исследовали для определения их пригодности для доставки лекарственных средств в кожу, в частности, системы, содержащие неионное поверхностно-активное вещество и холестерин. Неионные липосомные составы, содержащие Novasome™ I (глицерилдилаурат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир) и Novasome™ II (глицерилдистеарат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир), использовали для доставки циклоспорина-А в слой дермы кожи мышей. Результаты показали, что такие неионные липосомные системы были эффективны в обеспечении депонирования циклоспорина А в различных слоях кожи (Hu *et al. S.T.P. Pharma. Sci.*, 1994, 4(6) 466).

Липосомы также включают “пространственно стабилизированные” липосомы, которые, как используется в данном документе, означают липосомы, содержащие один или несколько специальных липидов, которые при включении в липосомы приводят к увеличению времени жизни в кровотоке по сравнению с липосомами, у которых отсутствуют такие специальные липиды. Примерами пространственно стабилизированных липосом являются те, в которых часть липидной составляющей, образующей пузырек, липосомы (А) содержит один или несколько гликолипидов, таких как моносиалоганглиозид G_{M1} , или (В) получена из одного или нескольких гидрофильных полимеров, таких как полиэтиленгликолевый (PEG) фрагмент. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, в области техники полагают, что по меньшей мере для пространственно стабилизированных липосом, содержащих ганглиозиды, сфингомиелин или PEG-производные липиды, увеличенное время полужизни в кровотоке этих пространственно стабилизированных липосом является следствием сниженного поглощения клетками ретикулоэндотелиальной системы (RES) (Allen *et al., FEBS Letters*, 1987, 223, 42; Wu *et al., Cancer Research*, 1993, 53, 3765).

Разнообразные липосомы, содержащие один или несколько гликолипидов, известны в данной области. Parahadjopoulos *и соавт.* (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64) описали способность моносиалоганглиозида G_{M1} , сульфата галактоцереброзида и фосфатидилинозитола увеличивать время полужизни липосом в крови. Эти полученные данные были прокомментированы Gabizon *и соавт.* (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949). В патентах США № 4837028 и WO 88/04924, оба из которых принадлежат Allen *и соавт.*, раскрыты липосомы, содержащие (1) сфингомиелин и (2) ганглиозид G_{M1} или сложные эфиры сульфата галактоцереброзида. В патенте США № 5543152 (Webb *и соавт.*) раскрыты липосомы, содержащие сфингомиелин. Липосомы, содержащие 1,2-sn-димиристоилфосфатидилхолин, раскрыты в WO 97/13499 (Lim *et al.*).

Согласно одному варианту осуществления используют катионные липосомы. Катионные липосомы обладают преимуществом в том, что они способны сливаться с клеточной мембраной. Некатионные липосомы, хотя и не могут сливаться настолько

эффективно с плазматической мембраной, поглощаются макрофагами *in vivo*, и их можно использовать для доставки средств для RNAi к макрофагам.

Дополнительные преимущества липосом включают следующее: липосомы, полученные из натуральных фосфолипидов, биосовместимы и биоразрушаемы; липосомы могут включать широкий диапазон воды и жирорастворимых лекарственных средств; липосомы могут защищать инкапсулированные средства для RNAi во внутренних отделениях от метаболизма и разрушения (Rosoff в "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245). Важными аспектами в получении липосомных составов являются заряд поверхности липида, размер пузырька и водный объем липосом.

Положительно заряженный синтетический катионный липид, хлорид N-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-триметиламмония (DOTMA), можно использовать для образования малых липосом, которые самопроизвольно взаимодействуют с нуклеиновой кислотой с образованием комплексов липид-нуклеиновая кислота, которые способны сливаться с отрицательно заряженными липидами клеточных мембран клеток культуры тканей, что приводит к доставке средства для RNAi (см., например, Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987 и патент США № 4897355 касательно описания DOTMA и его применения с ДНК).

Аналог DOTMA, 1,2-бис(олеилокси)-3-(триметиламмоний)пропан (DOTAP), можно использовать в комбинации с фосфолипидом с образованием пузырьков, образующих комплекс с ДНК. Lipofectin™ (Bethesda Research Laboratories, Гейтерсберг, Мэриленд) представляет собой эффективное средство для доставки сильно анионных нуклеиновых кислот в клетки культуры живых тканей, которое содержит положительно заряженные DOTMA-липосомы, которые самопроизвольно взаимодействуют с отрицательно заряженными полинуклеотидами с образованием комплексов. В тех случаях, когда используют липосомы с достаточным положительным зарядом, тогда суммарный заряд полученных комплексов является также положительным. Положительно заряженные комплексы, полученные таким способом, самопроизвольно прикрепляются к отрицательно заряженным клеточным поверхностям, сливаются с плазматической мембраной и эффективно доставляют функциональные нуклеиновые кислоты, например, в клетки культуры тканей. Другой коммерчески доступный катионный липид, 1,2-бис(олеилокси)-3,3-(триметиламмоний)пропан ("DOTAP") (Boehringer Mannheim, Индианаполис, Индиана), отличается от DOTMA тем, что олеиловые фрагменты связаны сложноэфирными, а не простыми эфирными связями.

Другие опубликованные соединения с катионными липидами включают те, которые были конъюгированы с рядом фрагментов, в том числе, например, карбоксиспермином, который был конъюгирован с одним из двух типов липидов и включает такие соединения, как 5-карбоксиспермилглициндиоктаолеоиламид ("DOGS") (Transfectam™, Promega, Мэдисон, Висконсин) и дипальмитоилфосфатидилэтаноламина 5-карбоксиспермил-амид ("DPPES") (см., например, патент США № 5171678).

Другой конъюгат с катионным липидом включает полученные производные липида с холестерином (“DC-Chol”), которые были составлены в виде липосом в комбинации с DOPE (см., Gao, X. и Huang, L., *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179:280, 1991). Как сообщалось, липополилизин, полученный путем конъюгации полилизина с DOPE, является эффективным при трансфекции в присутствии сыворотки (Zhou, X. et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8, 1991). Для определенных клеточных линий такие липосомы, содержащие конъюгированные катионные липиды, как указывается, проявляют более низкую токсичность и обеспечивают более эффективную трансфекцию, чем DOTMA содержащие композиции. Другие коммерчески доступные продукты с катионными липидами включают DMR1E и DMR1E-HP (Vical, Ла-Хойя, Калифорния) и Lipofectamine (DOSPA) (Life Technology, Inc., Гейтерсберг, Мэриленд). Другие катионные липиды, подходящие для доставки олигонуклеотидов, описаны в WO 98/39359 и WO 96/37194.

Липосомные составы в особенности подходят для местного применения, при этом липосомы проявляют некоторые преимущества по сравнению с другими составами. Такие преимущества включают сниженное побочное действие по отношению к высокой системной абсорбции введенного лекарственного средства, повышенное накопление введенного лекарственного средства в необходимой мишени и возможность вводить средство для RNAi в кожу. Согласно некоторым вариантам осуществления липосомы используют для доставки средства для RNAi к эпидермальным клеткам и также для усиления проникновения средства для RNAi в дермальные ткани, например, в кожу. Например, липосомы можно применять местно. Была документально зафиксирована местная доставка лекарственных средств, составленных в виде липосом, в кожу (см., например, Weiner et al., *Journal of Drug Targeting*, 1992, vol. 2, 405-410 и du Plessis et al., *Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. и Fould-Fogerite, S., *Biotechniques* 6:682-690, 1988; Itani, T. et al. *Gene* 56:267-276. 1987; Nicolau, C. et al. *Meth. Enz.* 149:157-176, 1987; Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. *Meth. Enz.* 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. and Huang, L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855, 1987).

Неионные липосомные системы также исследовали для определения их пригодности для доставки лекарственных средств в кожу, в частности, системы, содержащие неионное поверхностно-активное вещество и холестерин. Неионные липосомные составы, содержащие Novasome I (глицерилдилаурат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир) и Novasome II (глицерилдистеарат/холестерин/полиоксиэтилен-10-стеариловый эфир), использовали для доставки лекарственного средства в слой дермы кожи мышей. Такие составы со средством для RNAi пригодны для лечения дерматологического нарушения.

Липосомы, которые включают iRNA, могут быть получены с высокой способностью деформироваться. Такая деформируемость может позволить липосомам проникать через пору, которая меньше, чем средний радиус липосомы. Например, типом деформируемых липосом являются трансферсомы. Трансферсомы можно получить путем добавления поверхностных пограничных активаторов, обычно поверхностно-

активных веществ, к стандартной липосомной композиции. Трансферсомы, которые включают средство для RNAi, можно доставлять, например, подкожно путем инъекции для доставки средства для RNAi к кератиноцитам в коже. Для того, чтобы пройти через неповрежденную кожу млекопитающего, липидные пузырьки должны пройти через ряд мелких пор, каждая с диаметром менее 50 нм, под воздействием подходящего внутрикожного градиента. Кроме того, благодаря свойствам липидов, такие трансферсомы могут быть самооптимизирующимися (приспосабливающимися к форме пор, *например*, в коже), самовосстанавливающимися, и зачастую могут достигать свои мишени без разделения на фрагменты, и часто могут быть самозагружающимися.

Другие составы, пригодные в настоящем изобретении, описаны в предварительной заявке США с серийным № 61/018616, поданной 2 января 2008 г.; 61/018611, поданной 2 января 2008 г.; 61/039748, поданной 26 марта 2008 г.; 61/047087, поданной 22 апреля 2008 г., и 61/051528, поданной 8 мая 2008 г. В РСТ заявке № РСТ/US2007/080331, поданной 3 октября 2007 г., также описаны составы, применимые в настоящем изобретении.

Трансферсомы представляют собой еще один тип липосом и представляют собой липидные агрегаты с высокой способностью деформироваться, они являются перспективными кандидатами как средства доставки лекарственных средств. Трансферсомы могут быть описаны как липидные капельки, которые обладают настолько высокой способностью деформироваться, что они легко могут проникать через поры, меньшие, чем капельки. Трансферсомы являются приспособляющимися к окружающей среде, в которой их используют, *например*, они являются самооптимизирующимися (приспосабливающимися к форме пор в коже), самовосстанавливающимися, зачастую достигают мишеней без разделения на фрагменты и часто могут быть самозагружающимися. Для получения трансферсом можно добавлять поверхностные пограничные активаторы, обычно поверхностно-активные вещества, к стандартной липосомной композиции. Трансферсомы использовали для доставки сывороточного альбумина в кожу. Как было показано, опосредованная трансферсомами доставка сывороточного альбумина была такой же эффективной, как подкожная инъекция раствора, содержащего сывороточный альбумин.

Поверхностно-активные вещества находят широкое применение в составах, таких как эмульсии (в том числе микроэмульсии) и липосомы. Наиболее распространенным способом классифицирования и ранжирования свойств многих различных типов поверхностно-активных веществ, как естественных, так и синтетических, является использование гидролипидного баланса (HLB). Природа гидрофильной группы (также известной как "головка") предоставляет наиболее эффективное средство для распределения по категориям различных поверхностно-активных веществ, используемых в составах (Rieger в *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Если молекула поверхностно-активного вещества не ионизирована, то ее классифицируют как неионное поверхностно-активное вещество. Неионные

поверхностно-активные вещества находят широкое применение в фармацевтических и косметических продуктах, и их можно применять при широком диапазоне значений pH. Обычно их значения HLB находятся в диапазоне от 2 до приблизительно 18, в зависимости от их структуры. Неионные поверхностно-активные вещества включают неионные сложные эфиры, такие как сложные эфиры этиленгликоля, сложные эфиры пропиленгликоля, сложные эфиры глицерила, сложные эфиры полиглицерила, сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры сахарозы и этоксилированные сложные эфиры. Неионные алканоамиды и эфиры, как, например, этоксилаты жирного спирта, пропоксилированные спирты и этоксилированные/пропоксилированные блоксополимеры, также включены в данный класс. Полиоксиэтиленовые поверхностно-активные вещества являются наиболее распространенными представителями класса неионных поверхностно-активных веществ.

Если молекула поверхностно-активного вещества несет отрицательный заряд при растворении или диспергировании в воде, то поверхностно-активное вещество классифицируют как анионное. Анионные поверхностно-активные вещества включают карбоксилаты, как, например, омыляющие вещества, ациллактилаты, ациламиды аминокислот, сложные эфиры серной кислоты, такие как алкилсульфаты и этоксилированные алкилсульфаты, сульфонаты, такие как алкилбензолсульфонаты, ацилизетионаты, ацилтаураты и сульфосукцинаты, и фосфаты. Наиболее важными представителями класса анионных поверхностно-активных веществ являются алкилсульфаты и омыляющие вещества.

Если молекула поверхностно-активного вещества несет положительный заряд при растворении или диспергировании в воде, то поверхностно-активное вещество классифицируют как катионное. Катионные поверхностно-активные вещества включают четвертичные соли аммония и этоксилированные амины. Четвертичные соли аммония являются наиболее применяемыми представителями данного класса.

Если молекула поверхностно-активного вещества обладает способностью нести либо положительный, либо отрицательный заряд, то поверхностно-активное вещество классифицируют как амфотерное. Амфотерные поверхностно-активные вещества включают производные акриловой кислоты, замещенные алкиламидами, N-алкилбетаины и фосфатиды.

Было рассмотрено применение поверхностно-активных веществ в готовых лекарственных формах, составах и в эмульсиях (Rieger в *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

iRNA для применения в способах согласно настоящему изобретению может также предусматриваться в виде мицеллярных составов. “Мицеллы” в данном документе определены как конкретный тип молекулярного ансамбля, в котором амфипатические молекулы организованы в виде сферической структуры, так что все гидрофобные части молекулы направлены вовнутрь, оставляя гидрофильные части соприкасающимися с окружающей водной фазой. Противоположное расположение имеет место, если

окружающая среда гидрофобная.

Смешанный мицеллярный состав, подходящий для доставки через внутрикожные мембраны, может быть получен путем смешивания водного раствора композиции на основе siRNA, C₈-C₂₂алкилсульфата щелочного металла и мицеллообразующих соединений. Иллюстративные мицеллообразующие соединения включают лецитин, гиалуроновую кислоту, фармацевтически приемлемые соли гиалуроновой кислоты, гликолевую кислоту, молочную кислоту, вытяжку из ромашки, вытяжку из огурца, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, моноолеин, моноолеаты, монолаураты, масло бурачника, масло первоцвета вечернего, ментол, тригидроксиоксохоланил-глицин и его фармацевтически приемлемые соли, глицерин, полиглицерин, лизин, полилизин, триолеин, эфиры полиоксиэтилена и их аналоги, простые полидоканол-алкиловые эфиры и их аналоги, хенодезоксихолат, дезоксихолат и их смеси. Мицеллообразующие соединения можно добавлять во время или после добавления алкилсульфата щелочного металла. Смешанные мицеллы будут образовываться, по сути, при любом виде смешивания ингредиентов, кроме интенсивного перемешивания для получения мицелл с меньшим размером.

В одном способе получают первую мицеллярную композицию, которая содержит композицию на основе siRNA и по меньшей мере алкилсульфат щелочного металла. Первую мицеллярную композицию затем смешивают по меньшей мере с тремя мицеллообразующими соединениями с образованием смешанной мицеллярной композиции. В другом способе мицеллярную композицию получают путем смешивания композиции на основе siRNA, алкилсульфата щелочного металла и по меньшей мере одного из мицеллообразующих соединений с последующим добавлением оставшихся мицеллообразующих соединений с интенсивным смешиванием.

Фенол и/или м-крезол можно добавлять к смешанной мицеллярной композиции для стабилизации состава и защиты от роста бактерий. В качестве альтернативы, фенол и/или м-крезол можно добавлять с мицеллообразующими ингредиентами. Изотоническое средство, такое как глицерин, также можно добавлять после образования смешанной мицеллярной композиции.

Для доставки мицеллярного состава в виде спрея состав можно поместить в аэрозольный распылитель и распылитель зарядить газом-вытеснителем. Газ-вытеснитель, который находится под давлением, находится в жидкой форме в распылителе. Соотношения ингредиентов корректируют так, что водная фаза и фаза газа-вытеснителя становятся одной, *т. е.* присутствует одна фаза. Если присутствуют две фазы, то необходимо встряхнуть распылитель перед распылением части содержимого, *например*, посредством дозирующего клапана. Распыляемая доза фармацевтического средства выталкивается из дозирующего клапана в виде мелкодисперсной струи.

Газы-вытеснители могут включать водородсодержащие хлорфторуглероды, водородсодержащие фторуглероды, простой диметиловый эфир и простой диэтиловый эфир. Согласно определенным вариантам осуществления можно использовать HFA 134a

(1,1,1,2-тетрафторэтан).

Конкретные концентрации основных ингредиентов могут быть определены при помощи проведения относительно простых экспериментов. Для абсорбции через ротовую полость часто необходимо увеличить, *например*, по меньшей мере удвоить или утроить, дозу, предназначенную для инъекции или введения через желудочно-кишечный тракт.

В. *Липидные частицы*

iRNA, *например* dsRNA согласно настоящему изобретению, может быть полностью инкапсулирована в липидном составе, *например* LNP, или другой частице нуклеиновая кислота-липид.

Используемое в данном документе выражение "LNP" относится к стабильной частице нуклеиновая кислота-липид. LNP содержат катионный липид, некаатионный липид и липид, который предупреждает агрегацию частиц (*например*, конъюгат PEG-липид). LNP весьма пригодны для системных применений, поскольку они характеризуются длительным временем жизни в кровотоке после внутривенной (i.v.) инъекции и накапливаются в дистальных участках (*например*, участках, физически отделенных от места введения). LNP включают "pSPLP", которая включает инкапсулированный комплекс конденсирующее средство-нуклеиновая кислота, который приведен в РСТ публикации № WO 00/03683. Частицы в соответствии с настоящим изобретением, как правило, имеют средний диаметр от приблизительно 50 нм до приблизительно 150 нм, чаще от приблизительно 60 нм до приблизительно 130 нм, чаще от приблизительно 70 нм до приблизительно 110 нм, наиболее часто от приблизительно 70 нм до приблизительно 90 нм и практически являются нетоксичными. Кроме того, нуклеиновые кислоты, когда присутствуют в частицах нуклеиновая кислота-липид согласно настоящему изобретению, устойчивы в водном растворе к разрушению нуклеазой. Частицы нуклеиновая кислота-липид и способ их получения раскрыты, *например*, в патентах США №№ 5976567; 5981501; 6534484; 6586410; 6815432; публикации США № 2010/0324120 и РСТ публикации № WO 96/40964.

Согласно одному варианту осуществления соотношение липида и лекарственного средства (соотношение масса/масса) (*например*, соотношение липида и dsRNA) будет находиться в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 25:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 или от приблизительно 6:1 до приблизительно 9:1. Диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным выше диапазонам, также рассматриваются как часть настоящего изобретения.

Катионный липид может представлять собой, например, хлорид N,N-диолеил-N,N-диметиламмония (DODAC), бромид N,N-дистеарил-N,N-диметиламмония (DDAB), хлорид N-(1-(2,3-диолеилокси)пропил)-N,N,N-триметиламмония (DOTAP), хлорид N-(1-(2,3-диолеилокси)пропил)-N,N,N-триметиламмония (DOTMA), N,N-диметил-2,3-диолеилокси)пропиламин (DODMA), 1,2-дилинолеилокси-N,N-диметиламинопропан

(DLinDMA), 1,2-дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLenDMA), 1,2-дилинолеилкарбамоилокси-3-диметиламинопропан (DLin-C-DAP), 1,2-дилинолеилокси-3-(диметиламино)ацетоксипропан (DLin-DAC), 1,2-дилинолеилокси-3-морфолинопропан (DLin-MA), 1,2-дилинолеоил-3-диметиламинопропан (DLinDAP), 1,2-дилинолеилтио-3-диметиламинопропан (DLin-S-DMA), 1-линолеоил-2-линолеилокси-3-диметиламинопропан (DLin-2-DMAP), хлористую соль 1,2-дилинолеилокси-3-триметиламинопропана (DLin-TMA.Cl), хлористую соль 1,2-дилинолеоил-3-триметиламинопропана (DLin-TAP.Cl), 1,2-дилинолеилокси-3-(N-метилпиперазино)пропан (DLin-MPZ) или 3-(N,N-дилинолеиламино)-1,2-пропандиол (DLinAP), 3-(N,N-диолеиламино)-1,2-пропандиол (DOAP), 1,2-дилинолеилоксо-3-(2-N,N-диметиламино)этоксипропан (DLin-EG-DMA), 1,2-дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA), 2,2-дилинолеил-4-диметиламинометил-[1,3]-диоксолан (DLin-K-DMA) или его аналоги, (3aR,5s,6aS)-N,N-диметил-2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диенил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-5-амин (ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноат (MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксидодецил)амино)этил)(2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этилазанедиил)дидодекан-2-ол (Tech G1) или их смесь. Катионный липид может составлять от приблизительно 20 мол. % до приблизительно 50 мол. % или приблизительно 40 мол. % от общего содержания липидов, присутствующих в частице.

Согласно другому варианту осуществления можно использовать соединение 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан для получения наночастиц липид-siRNA. Синтез 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолана описан в предварительной заявке на патент США номер 61/107998, поданной 23 октября 2008 г., которая включена в данный документ при помощи ссылки.

Согласно одному варианту осуществления частицы липид-siRNA включают 40% 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолана; 10% DSPC; 40% холестерина; 10% PEG-C-DOMG (мольный процент) с размером частиц $63,0 \pm 20$ нм и соотношением siRNA/липид 0,027.

Ионизируемый/некатионный липид может представлять собой анионный липид или нейтральный липид, в том числе, без ограничения, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), диолеоил-фосфатидилэтанолламин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеоилфосфатидилэтанолламин (POPE), диолеоил-фосфатидилэтанолламин-4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-mal), дипальмитоилфосфатидилэтанолламин (DPPE), димиристоилфосфозтанолламин (DMPE), дистеароил-фосфатидил-этанолламин (DSPE), 16-О-монометил-PE, 16-О-диметил-PE, 18-1-транс-PE, 1-стеароил-2-олеоил-фосфатидилэтанолламин (SOPE), холестерин или их смесь. Некатионный липид может составлять от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 90 мол. %, приблизительно 10 мол. % или приблизительно 58 мол. %, если холестерин

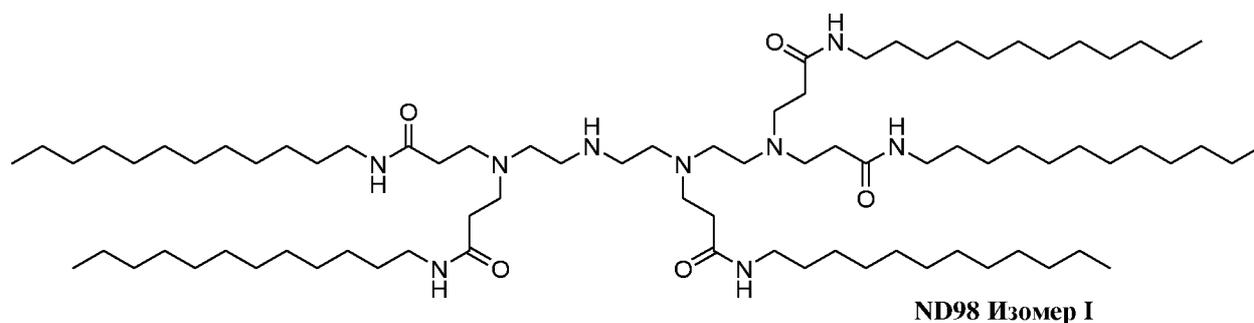
включен, от общего содержания липидов, присутствующих в частице.

Конъюгированный липид, который ингибирует агрегацию частиц, может представлять собой, например, конъюгат полиэтиленгликоль (PEG)-липид, в том числе, без ограничения, PEG-диацилглицерин (DAG), PEG-диалкилоксипропил (DAA), PEG-фосфолипид, PEG-церамид (Cer) или их смесь. Конъюгат PEG-DAA может представлять собой, например, PEG-дилаурилоксипропил (C₁₂), PEG-димиристоилоксипропил (C₁₄), PEG-дипальмитилоксипропил (C₁₆) или PEG-дистеарилоксипропил (C₁₈).

Конъюгированный липид, который предупреждает агрегацию частиц, может составлять от 0 мол. % до приблизительно 20 мол. % или приблизительно 2 мол. % от общего содержания липидов, присутствующих в частице.

Согласно некоторым вариантам осуществления частицы нуклеиновая кислота-липид дополнительно включают холестерин в количестве, *например*, от приблизительно 10 мол. % до приблизительно 60 мол. % или приблизительно 48 мол. % от общего содержания липидов, присутствующих в частице.

Согласно одному варианту осуществления липидоид ND98·4HCl (MW 1487) (см. заявку на патент США № 12/056230, поданную 26 марта 2008 г., которая включена в данный документ при помощи ссылки), холестерин (Sigma-Aldrich) и PEG-церамид C16 (Avanti Polar Lipids) можно использовать для получения наночастицы липид-dsRNA (*т. е.* частиц LNP01). Маточные растворы каждого в этаноле могут быть получены следующим образом: ND98, 133 мг/мл; холестерин, 25 мг/мл, PEG-церамид C16, 100 мг/мл. Маточные растворы ND98, холестерина и PEG-церамида C16 можно затем объединять, *например*, в молярном соотношении 42:48:10. Объединенный липидный раствор можно смешивать с водным раствором dsRNA (*например*, в ацетате натрия, pH 5) так, чтобы конечная концентрация этанола составляла приблизительно 35-45%, а конечная концентрация ацетата натрия составляла приблизительно 100-300 мМ. Наночастицы липид-dsRNA обычно образуются самопроизвольно при смешивании. В зависимости от необходимого распределения частиц по размеру полученную смесь наночастиц можно продавливать через поликарбонатную мембрану (*например*, с отсечением по размеру в 100 нм) при помощи, например, экструдера с термоцилиндром, как, например, Lipex Extruder (Northern Lipids, Inc). В некоторых случаях стадию экструзии можно пропустить. Удаление этанола и одновременная замена буфера могут быть осуществлены, например, при помощи диализа или тангенциальной поточной фильтрации. Буфер можно заменить, например, забуференным фосфатом солевым раствором (PBS) с pH приблизительно 7, *например*, pH приблизительно 6,9, pH приблизительно 7,0, pH приблизительно 7,1, pH приблизительно 7,2, pH приблизительно 7,3 или pH приблизительно 7,4.



Формула 1

Составы LNP01 описаны, *например*, в публикации международной заявки № WO 2008/042973, которая, таким образом, включена при помощи ссылки.

Дополнительные иллюстративные составы с липидом-dsRNA описаны в таблице А.

Таблица А

	Ионизируемый/катионный липид	Катионный липид/некатионный липид/холестерин/конъюгат PEG-липид Соотношение липид:siRNA
LNP-1	1,2-дифенилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/холестерин/PEG-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) липид:siRNA ~ 7:1
2-ХТС	2,2-дифенолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DPPC/холестерин/PEG-cDMA 57,1/7,1/34,4/1,4 липид:siRNA ~ 7:1
LNP05	2,2-дифенолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/холестерин/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 липид:siRNA ~ 6:1
LNP06	2,2-дифенолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/холестерин/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 липид:siRNA ~ 11:1
LNP07	2,2-дифенолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, липид:siRNA ~ 6:1
LNP08	2,2-дифенолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/холестерин/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, липид:siRNA ~ 11:1
LNP09	2,2-дифенолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан (ХТС)	ХТС/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA 10:1

LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-диметил-2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диенил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-5-амин (ALN100)	ALN100/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA 10:1
LNP11	(6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноат (MC3)	MC-3/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксидецил)амино)этил)(2-гидроксидецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этилазанид)дидодекан-2-ол (Tech G1)	Tech G1/DSPC/холестерин/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/хол/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DMG 40/15/40/5 липид:siRNA: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4,5/0,5 липид:siRNA: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DMG 50/10/35/5 липид:siRNA: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/хол/PEG-DPG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 10:1

LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/хол/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/хол/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 липид:siRNA: 10:1

DSPC: дистеароилфосфатидилхолин;

DPPC: дипальмитоилфосфатидилхолин;

PEG-DMG: PEG-дидимиристоилглицерин (C14-PEG или PEG-C14) (PEG со ср. мол. весом 2000);

PEG-DSG: PEG-дистирилглицерин (C18-PEG или PEG-C18) (PEG со ср. мол. весом 2000);

PEG-cDMA: PEG-карбамоил-1,2-димиристоилоксипропиламин (PEG со ср. мол. весом 2000).

Составы, содержащие LNP (1,2-дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA)), описаны в международной публикации № WO2009/127060, поданной 15 апреля 2009 г., которая, таким образом, включена при помощи ссылки.

XTC-содержащие составы описаны, *например*, в предварительной заявке США с серийным № 61/148366, поданной 29 января 2009 г.; предварительной заявке США с серийным № 61/156851, поданной 2 марта 2009 г.; предварительной заявке США с серийным № , поданной 10 июня 2009 г.; предварительной заявке США с серийным № 61/228373, поданной 24 июля 2009 г.; предварительной заявке США с серийным № 61/239686, поданной 3 сентября 2009 г., и международной заявке № PCT/US2010/022614, поданной 29 января 2010 г., которые, таким образом, включены при помощи ссылки.

MC3-содержащие составы описаны, *например*, в публикации США № 2010/0324120, поданной 10 июня 2010 г., полное содержание которой, таким образом, включено при помощи ссылки.

ALNY-100-содержащие составы описаны, *например*, в международной заявке на патент с номером PCT/US09/63933, поданной 10 ноября 2009 г., которая, таким образом, включена при помощи ссылки.

C12-200-содержащие составы описаны в предварительной заявке США с серийным № 61/175770, поданной 5 мая 2009 г., и международной заявке № PCT/US10/33777, поданной 5 мая 2010 г., которые, таким образом, включены при помощи ссылки.

Синтез ионизируемых/катионных липидов

Любое из соединений, *например*, катионные липиды и т. п., используемые в частицах нуклеиновая кислота-липид согласно настоящему изобретению, можно получить при помощи известных методик органического синтеза, включая способы, описанные более подробно в примерах. Все заместители являются такими, как определено ниже, если

не указано иное.

“Алкил” означает углеводород с прямой цепью или разветвленный, нециклический или циклический, насыщенный алифатический углеводород, содержащий от 1 до 24 атомов углерода. Типичные насыщенные алкилы с прямой цепью включают метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил и т. п.; тогда как насыщенные разветвленные алкилы включают изопропил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, изопентил и т. п. Типичные насыщенные циклические алкилы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. п.; тогда как ненасыщенные циклические алкилы включают циклопентенил и циклогексенил и т. п.

“Алкенил” означает алкил, который определен выше, содержащий по меньшей мере одну двойную связь между соседними атомами углерода. Алкенилы включают как цис-, так и транс-изомеры. Типичные алкенилы с прямой цепью и разветвленные алкенилы включают этиленил, пропиленил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутиленил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-метил-1-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил и т. п.

“Алкинил” означает любой алкил или алкенил, которые определены выше, которые дополнительно содержат по меньшей мере одну тройную связь между соседними атомами углерода. Типичные алкинилы с прямой цепью и разветвленные алкинилы включают ацетиленил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-метил-1-бутинил и т. п.

“Ацил” означает любой алкил, алкенил или алкинил, в которых атом углерода в точке присоединения замещен оксогруппой, которая определена ниже. Например, -C(=O)алкил, -C(=O)алкенил и -C(=O)алкинил представляют собой ацильные группы.

“Гетероцикл” означает 5-7-членное моноциклическое или 7-10-членное бициклическое, гетероциклическое кольцо, которое является либо насыщенным, ненасыщенным, либо ароматическим и которое содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и где гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован, в том числе бициклические кольца, в которых любой из вышеперечисленных гетероциклов слит с бензольным кольцом. Гетероцикл может быть присоединен через любой гетероатом или атом углерода. Гетероциклы включают гетероарилы, которые определены ниже. Гетероциклы включают морфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, пиперизинил, гидантоинил, валеролактамыл, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридинил, тетрагидропримидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил и т. п.

Выражения “необязательно замещенный алкил”, “необязательно замещенный алкенил”, “необязательно замещенный алкинил”, “необязательно замещенный ацил” и “необязательно замещенный гетероцикл” означают, что при замещении по меньшей мере один атом водорода заменяется заместителем. В случае оксо-заместителя (=O)

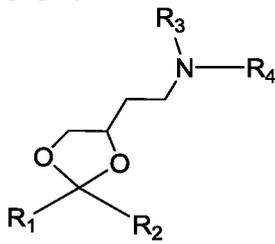
замещаются два атома водорода. В связи с этим, заместители включают оксо, галоген, гетероцикл, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_x$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(=\text{O})\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{SO}_2\text{R}_y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_x$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_x$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{SOnR}_x$ и $-\text{SOnNR}_x\text{R}_y$, где n равняется 0, 1 или 2, R_x и R_y являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл, и каждый из указанных заместителей алкила и гетероцикла дополнительно может быть замещен одним или несколькими из оксо, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, алкила, $-\text{OR}_x$, гетероцикла, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(=\text{O})\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{SO}_2\text{R}_y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_x$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_x$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{SOnR}_x$ и $-\text{SOnNR}_x\text{R}_y$.

“Галоген” означает фтор, хлор, бром и йод.

Согласно некоторым вариантам осуществления в способах согласно настоящему изобретению может потребоваться использование защитных групп. Методика с использованием защитных групп хорошо известна специалистам в данной области (см., например, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Green, T.W. *et al.*, Wiley-Interscience, New York City, 1999). Вкратце, защитные группы в контексте настоящего изобретения представляют собой любую группу, которая снижает или устраняет нежелательную химическую активность функциональной группы. Защитную группу можно добавлять к функциональной группе для блокирования ее химической активности во время определенных реакций и затем удалять с открытием исходной функциональной группы. Согласно некоторым вариантам осуществления используют “защитную группу для спиртовой группы”. “Защитная группа для спиртовой группы” представляет собой любую группу, которая уменьшает или устраняет нежелательную химическую активность спиртовой функциональной группы. Защитные группы можно добавлять и удалять при помощи методик, хорошо известных в данной области.

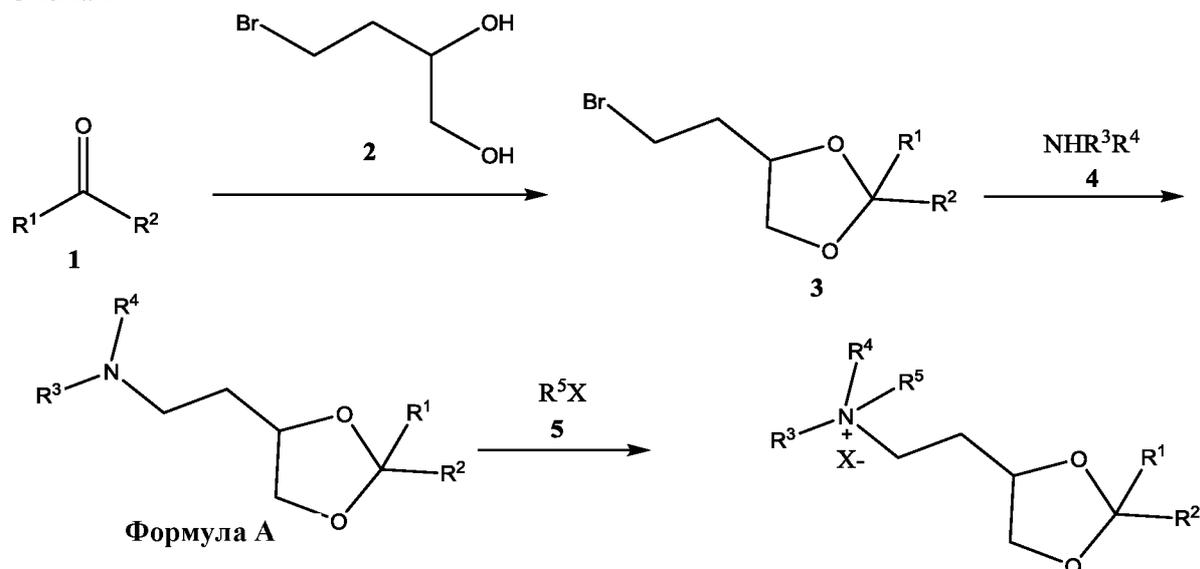
Синтез формулы А

Согласно некоторым вариантам осуществления частицы нуклеиновая кислота-липид согласно настоящему изобретению составляют при помощи катионного липида формулы А:



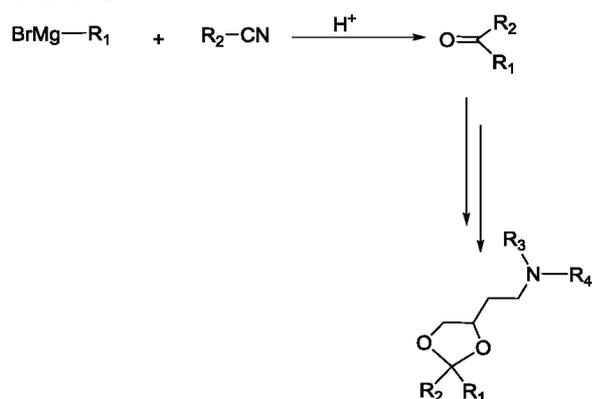
где R_1 и R_2 независимо представляют собой алкил, алкенил или алкинил, при этом каждый необязательно может быть замещен, а R_3 и R_4 независимо представляют собой низший алкил, или R_3 и R_4 могут, взятые вместе, образовывать необязательно замещенное гетероциклическое кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления катионный липид представляет собой ХТС (2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолан). Как правило, липид формулы А, приведенной выше, может быть получен при помощи следующих схем реакций 1 или 2, где все заместители являются такими, как определено выше, если не указано иное.

Схема 1



Липид А, где R^1 и R^2 независимо представляют собой алкил, алкенил или алкинил, при этом каждый необязательно может быть замещен, а R^3 и R^4 независимо представляют собой низший алкил или R^3 и R^4 могут, взятые вместе, образовывать необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, может быть получен согласно схеме 1. Кетон 1 и бромид 2 могут быть приобретены или получены согласно способам, известным специалисту в данной области. Реакция между 1 и 2 дает кеталь 3. Обработка кетала 3 амином 4 дает липиды формулы А. Липиды формулы А можно превращать в соответствующую аммонийную соль при помощи органической соли формулы 5, где X представляет собой анион, противоион, выбранный из галогена, гидроксида, фосфата, сульфата или т. п.

Схема 2

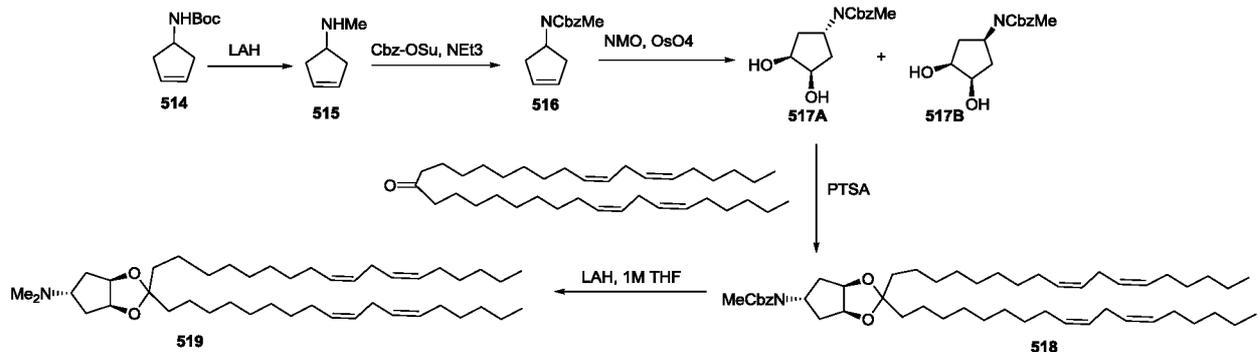


В качестве альтернативы, исходный материал, кетон 1, может быть получен согласно схеме 2. Реактив Гриньяра 6 и цианид 7 могут быть приобретены или получены согласно способам, известным специалисту в данной области. Реакция между 6 и 7 дает кетон 1. Превращение кетона 1 в соответствующие липиды формулы А является таким, как описано на схеме 1.

Получение DLin-M-C3-DMA (*m. e.* (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноата) было следующим. Раствор (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ола (0,53 г), гидрохлорида 4-N,N-диметиламиномасляной кислоты (0,51 г), 4-N,N-диметиламинопиридина (0,61 г) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (0,53 г) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор промывали разбавленной хлористоводородной кислотой, за которой следовал разбавленный водный бикарбонат натрия. Органические фракции высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при помощи роторного вакуумного испарителя. Остаток проходил через колонку с силикагелем (20 г) с использованием градиента элюирования 1-5% метанол/дихлорметан. Фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли и растворитель удаляли с получением бесцветного масла (0,54 г).

Синтез ALNY-100

Синтез кетала 519 [ALNY-100] осуществляли с использованием следующей схемы 3:



Синтез 515

К перемешиваемой суспензии LiAlH_4 (3,74 г, 0,09852 моля) в 200 мл безводного THF в двугорлой RBF (1 л) медленно добавляли раствор 514 (10 г, 0,04926 моля) в 70 мл THF при 0°C в атмосфере азота. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем нагревали до появления конденсации в течение 4 ч. Течение реакции контролировали при помощи TLC. После завершения реакции (определяли при помощи TLC) смесь охлаждали до 0°C и гасили аккуратным добавлением насыщенного раствора Na_2SO_4 . Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре и отфильтровывали. Остаток хорошо промывали THF. Фильтрат и осадок, полученный при промывке, смешивали, и разводили 400 мл диоксана и 26 мл конц. HCl , и перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Летучие вещества отгоняли в вакууме с получением хлористоводородной соли 515 в виде белого твердого вещества. Выход: 7,12 г. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 МГц): $\delta = 9,34$ (широкий, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 5H).

Синтез 516

К перемешанному раствору соединения 515 в 100 мл сухого DCM в 250 мл двугорлой RBF добавляли NEt_3 (37,2 мл, 0,2669 моля) и охлаждали до 0°C в атмосфере

азота. После медленного добавления N-(бензилокси-карбонилокси)-сукцинимид (20 г, 0,08007 моля) в 50 мл сухого DCM реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры. После завершения реакции (2-3 ч., определяли при помощи TLC) смесь промывали последовательно раствором 1 н. HCl (1 x 100 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (1 x 50 мл). Органический слой затем высушивали над безводн. Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного материала, который очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем с получением 516 в виде липкой массы. Выход: 11 г (89%). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ = 7,36-7,27 (m, 5H), 5,69 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,96 (br., 1H) 2,74 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H). LC-MS [M+H] -232,3 (96,94%).

Синтез 517A и 517B

Циклопентен 516 (5 г, 0,02164 моля) растворяли в растворе 220 мл ацетона и воды (10:1) в односторонней 500 мл RBF и к нему добавляли N-метил-морфолин-N-оксид (7,6 г, 0,06492 моля), за которым следовали 4,2 мл 7,6% раствора OsO₄ (0,275 г, 0,00108 моля) в трет-бутаноле при комнатной температуре. После завершения реакции (~ 3 ч.) смесь гасили при помощи добавления твердого Na₂SO₃ и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили DCM (300 мл) и промывали водой (2 x 100 мл), после чего следовал насыщенный раствор NaHCO₃ (1 x 50 мл), вода (1 x 30 мл) и в конце соляной раствор (1x 50 мл). Органическую фазу высушивали над безводн. Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме. В результате очистки неочищенного материала при помощи колоночной хроматографии с силикагелем получали смесь диастереоизомеров, которые разделяли при помощи преп. HPLC. Выход: - 6 г неочищенного продукта.

517A - пик-1 (белое твердое вещество), 5,13 г (96%). ¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ= 7,39-7,31 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,48-4,47 (d, 2H), 3,94-3,93 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,72- 1,67 (m, 4H). LC-MS - [M+H]-266,3, [M+NH₄ +]-283,5 присутствует, HPLC-97,86%. Стереохимию подтверждали при помощи рентгенограммы.

Синтез 518

При помощи процедуры, аналогичной описанной для синтеза соединения 505, соединение 518 (1,2 г, 41%) получали в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ= 7,35-7,33 (m, 4H), 7,30-7,27 (m, 1H), 5,37-5,27 (m, 8H), 5,12 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,58-4,57 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 7H), 2,06-2,00 (m, 8H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,37-1,25 (br m, 36H), 0,87 (m, 6H). HPLC-98,65%.

Общая процедура для синтеза соединения 519

Раствор соединения 518 (1 экв.) в гексане (15 мл) добавляли по каплям к охлажденному на льду раствору LАН в THF (1 M, 2 экв.). После завершения добавления смесь нагревали при 40°C в течение 0,5 ч., затем охлаждали опять на ледяной бане. Смесь аккуратно гидролизвали насыщенным водным Na₂SO₄, затем фильтровали через целит и переводили в масло. С помощью колоночной хроматографии получали чистое 519 (1,3 г, 68%), которое получали в виде бесцветного масла. ¹³C-ЯМР δ = 130,2, 130,1 (x2), 127,9

(x3), 112,3, 79,3, 64,4, 44,7, 38,3, 35,4, 31,5, 29,9 (x2), 29,7, 29,6 (x2), 29,5 (x3), 29,3 (x2), 27,2 (x3), 25,6, 24,5, 23,3, 226, 14,1; электрораспыление MS (+ve): Молекулярный вес для C44H80NO2 (M + H)⁺ вычисл. 654,6, обнаруженный 654,6.

Составы, полученные либо при помощи стандартного способа, либо при помощи способа без экструзии, можно характеризовать одинаковым образом. Например, составы, как правило, характеризуют при помощи визуального осмотра. Это должны быть белесые прозрачные растворы, в которых нет агрегатов или осадка. Размер частиц и распределение частиц по размеру липидных наночастиц можно измерять при помощи рассеяния света, используя, например, Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern, США). Размер частиц должен быть приблизительно 20-300 нм, например, 40-100 нм. Распределение частиц по размеру должно быть одновыпуклым. Общую концентрацию dsRNA в составе, а также захваченную фракцию определяют при помощи анализа на исключение красителя. Образец составленной dsRNA можно инкубировать со связывающимся с РНК красителем, например Ribogreen (Molecular Probes), в присутствии или при отсутствии разрушающего состав поверхностно-активного вещества, *например*, 0,5% Triton-X100. Общую dsRNA в составе можно определять по сигналу от образца, содержащего поверхностно-активное вещество, по отношению к калибровочной кривой. Захваченную фракцию определяют путем вычитания содержания “свободной” dsRNA (которое измерено по сигналу при отсутствии поверхностно-активного вещества) из общего содержания dsRNA. Процент захваченной dsRNA, как правило, составляет >85%. Для состава LNP размер частиц составляет по меньшей мере 30 нм, по меньшей мере 40 нм, по меньшей мере 50 нм, по меньшей мере 60 нм, по меньшей мере 70 нм, по меньшей мере 80 нм, по меньшей мере 90 нм, по меньшей мере 100 нм, по меньшей мере 110 нм и по меньшей мере 120 нм. Подходящий диапазон, как правило, составляет от приблизительно по меньшей мере 50 нм до приблизительно по меньшей мере 110 нм, от приблизительно по меньшей мере 60 нм до приблизительно по меньшей мере 100 нм или от приблизительно по меньшей мере 80 нм до приблизительно по меньшей мере 90 нм.

Композиции и составы для перорального введения включают порошки или гранулы, микрочастица, наночастицы, суспензии или растворы в воде или неводной среде, капсулы, желатиновые капсулы, пакетики с порошком для приготовления раствора, таблетки или минитаблетки. Могут быть необходимы загустители, ароматизирующие вещества, разбавители, эмульгаторы, диспергирующие средства или связующие вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления пероральные составы являются такими, в которых dsRNA, описанные в настоящем изобретении, вводятся в сочетании с одним или несколькими веществами, способствующими проникновению, поверхностно-активными веществами и хелаторами. Подходящие поверхностно-активные вещества включают жирные кислоты и/или их сложные эфиры или соли, желчные кислоты и/или их соли. Подходящие желчные кислоты/соли желчных кислот включают хенодезоксихолевую кислоту (CDCA) и урсодезоксиходезоксихолевую кислоту (UDCA), холевую кислоту, дегидрохолевую кислоту, дезоксихолевую кислоту, глюхолевую кислоту, глихолевую кислоту,

гликодезоксихолевую кислоту, таурохолевую кислоту, тауродезоксихолевую кислоту, тауро-24,25-дигидро-фузидат натрия и гликодигидрофузидат натрия. Подходящие жирные кислоты включают арахидоновую кислоту, ундекановую кислоту, олеиновую кислоту, лауриновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин, дилаурин, глицерил 1-монокапрат, 1-додецилазациклогептан-2-он, ацилкарнитин, ацилхолин или моноглицерид, диглицерид или их фармацевтически приемлемую соль (*например*, натриевую). Согласно некоторым вариантам осуществления используют комбинации веществ, способствующих проникновению, например, жирные кислоты/соли жирных кислот в комбинации с желчными кислотами/солями желчных кислот. Одной иллюстративной комбинацией является натриевая соль лауриновой кислоты, каприновой кислоты и UDCA.

Дополнительные вещества, способствующие проникновению, включают полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, полиоксиэтилен-20-цетиловый эфир. dsRNA, описанные в настоящем изобретении, могут быть доставлены перорально, в форме гранул, в том числе распыляемых высушенных частиц, или образуют комплексы с образованием микро- или наночастиц. Комплексообразующие средства для dsRNA включают поли-аминокислоты; полиимины; полиакрилаты; полиалкилакрилаты, полиоксэтаны, полиалкилцианоакрилаты; катионизированные желатины, альбумины, крахмалы, акрилаты, полиэтиленгликоли (PEG) и крахмалы; полиалкилцианоакрилаты; DEAE-производные полиимины, поллуланы, целлюлозы и крахмалы. Подходящие комплексообразующие средства включают хитозан, N-триметилхитозан, поли-L-лизин, полигистидин, полиорнитин, полиспермины, протамин, поливинилпиридин, политиодиэтиламинометилэтилен (PTDAE), полиаминостирол (*например*, p-амино), поли(метилцианоакрилат), поли(этилцианоакрилат), поли(бутилцианоакрилат), поли(изобутилцианоакрилат), поли(изогексилцианоакрилат), DEAE-метакрилат, DEAE-гексилакрилат, DEAE-акриламид, DEAE-альбумин и DEAE-декстран, полиметилакрилат, полигексилакрилат, поли(D,L-молочную кислоту), сополимер DL-молочной и гликолевой кислоты (PLGA), альгинат и полиэтиленгликоль (PEG). Пероральные составы для dsRNA и их получение описаны подробно в патенте США № 6887906, публикации США № 20030027780 и патенте США № 6747014, каждый из которых включен в данный документ при помощи ссылки.

Композиции и составы для парентерального, интрапаренхиматозного (в головной мозг), подбололочечного, интравентрикулярного или внутривенного введения могут включать стерильные водные растворы, которые также могут содержать буферы, разбавители и другие соответствующие добавки, такие как, без ограничения, вещества, способствующие проникновению, соединения-носители и другие фармацевтически приемлемые носители или наполнители.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают, без ограничения, растворы, эмульсии и содержащие липосомы составы. Такие композиции

могут быть получены из ряда компонентов, который включает, без ограничения, предварительно полученные жидкости, самоэмульгирующиеся твердые вещества и самоэмульгирующиеся полутвердые вещества. В частности, предпочтительными являются составы, которые целенаправленно воздействуют на печень при лечении заболеваний печени, таких как гепатокарцинома.

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению, которые в целях удобства могут находиться в виде единичной лекарственной формы, можно получать согласно традиционным методикам, хорошо известным в фармацевтической промышленности. Такие методики включают стадию приведения активных ингредиентов во взаимодействие с фармацевтическим(фармацевтическими) носителем(носителями) или наполнителем(наполнителями). Как правило, составы получают путем равномерного и тщательного приведения активных ингредиентов во взаимодействие с жидкими носителями или мелкоизмельченными твердыми носителями или и теми, и другими, а затем, при необходимости, придания продукту формы.

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены в любой из многих возможных лекарственных форм, как, например, без ограничения, таблетки, капсулы, желатиновые капсулы, жидкие сиропы, пластичные гели, суппозитории и клизмы. Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть составлены в виде суспензий в водной, неводной или смешанной среде. Водные суспензии дополнительно могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, в том числе, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сорбит и/или декстран. Суспензия также может содержать стабилизаторы.

C. *Дополнительные составы*

i. *Эмульсии*

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены и составлены в виде эмульсий. Эмульсии, как правило, являются гетерогенными системами одной жидкости, диспергированной в другой, в форме капелек, диаметр которых обычно превышает 0,1 мкм (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi *et al.* в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301).

Эмульсии часто представляют собой двухфазные системы, содержащие две несмешиваемые жидкие фазы, тщательно перемешанные и диспергированные одна в другой. Как правило, эмульсии могут быть эмульсиями по типу либо "вода в масле" (w/o), либо "масло в воде" (o/w). В тех случаях, когда водная фаза является мелкораспыленной в общем объеме масляной фазы и диспергированной в виде мельчайших капелек в нем,

тогда полученную композицию называют эмульсией по типу "вода в масле" (w/o). В качестве альтернативы, в тех случаях, когда масляная фаза является мелкораспыленной в общем объеме водной фазы и диспергированной в виде мельчайших капелек в нем, тогда полученную композицию называют эмульсией по типу "масло в воде" (o/w). Эмульсии могут содержать дополнительные компоненты вдобавок к диспергированным фазам и активное лекарственное средство, которое может присутствовать в виде раствора либо в водной фазе, масляной фазе либо как таковое в качестве отдельной фазы.

Фармацевтические наполнители, такие как эмульгаторы, стабилизаторы, красители и антиоксиданты, могут присутствовать в эмульсиях при необходимости.

Фармацевтические эмульсии также могут представлять собой множественные эмульсии, которые состоят из более чем двух фаз, такие как, например, в случае эмульсий по типу "масло-в-воде-в-масле" (o/w/o) и "вода-в-масле-в-воде" (w/o/w). Такие сложные составы часто обеспечивают определенные преимущества, которые не обеспечивают простые двухкомпонентные эмульсии. Множественные эмульсии, в которых отдельные масляные капельки эмульсии o/w включают маленькие водные капельки, составляющие эмульсию w/o/w. Аналогично этому система масляных капелек, заключенная в каплях воды, стабилизированных в масляной диспергирующей фазе, обеспечивает эмульсию o/w/o.

Эмульсии характеризуются малой термодинамической устойчивостью, или она у них отсутствует. Часто диспергированная или дисперсная фаза эмульсии хорошо диспергирована в дисперсионной или диспергирующей фазе и поддерживается в такой форме при помощи эмульгаторов или вязкости состава. Любая фаза эмульсии может быть полутвердой или твердой, как и в случае мазевых основ, подобных эмульсии, и кремов. Другие способы стабилизации эмульсий охватывают применение эмульгаторов, которые могут быть включены в любую фазу эмульсии. Эмульгаторы в целом могут быть разделены на четыре категории: синтетические поверхностно-активные вещества, встречающиеся в природе эмульгаторы, абсорбционные базы и высокодисперсные твердые вещества (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

Синтетические поверхностно-активные вещества, также известные как сурфактанты, нашли широкое применение в составе эмульсий, и их рассматривали в литературе (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285; Idson, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199). Поверхностно-активные вещества обычно являются амфифильными и содержат гидрофильную и гидрофобную часть. Соотношение гидрофильной и гидрофобной природы поверхностно-активного средства было названо гидрофильно/липофильным

балансом (HLB) и является ценным средством в категоризации и выборе поверхностно-активных средств при получении составов. Поверхностно-активные вещества можно разделять на различные классы, исходя из природы гидрофильной группы: неионные, анионные, катионные и амфотерные (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY Rieger, в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285).

Встречающиеся в природе эмульгаторы, используемые в составах эмульсий, включают ланолин, пчелиный воск, фосфатиды, лецитин и гуммиарабик. Абсорбционные базы, такие как безводный ланолин и гидрофильный вазелин, обладают гидрофильными свойствами, так что они могут впитывать воду с образованием эмульсий w/o, тем не менее сохраняя свою полутвердую консистенцию. Мелкоизмельченные твердые вещества также использовали в качестве подходящих эмульгаторов в особенности в комбинации с поверхностно-активными веществами и в вязких препаратах. Они включают полярные неорганические твердые вещества, такие как гидроксиды тяжелых металлов, неразбухающие глины, такие как бентонит, аттапульгит, гекторит, каолин, монтмориллонит, коллоидный силикат алюминия и коллоидный алюмосиликат магния, пигменты и неполярные твердые вещества, такие как углерод или глицерил тристеарат.

Большое разнообразие неэмульгирующих материалов также включают в составы эмульсий и вносят вклад в свойства эмульсий. Они включают жиры, масла, воски, жирные кислоты, жирные спирты, жирные сложные эфиры, увлажнители, гидрофильные коллоиды, консерванты и антиоксиданты (Block в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

Гидрофильные коллоиды или гидроколлоиды включают встречающиеся в природе смолы и синтетические полимеры, такие как полисахариды (*например*, гуммиарабик, агар, альгиновую кислоту, каррагенан, гуаровую камедь, камедь карайи и трагакант), производные целлюлозы (*например*, карбоксиметилцеллюлозу и карбоксипропилцеллюлозу) и синтетические полимеры (*например*, карбомеры, простые эфиры целлюлозы и карбоксивиниловые полимеры). Они диспергируются или набухают в воде с образованием коллоидных растворов, которые стабилизируют эмульсии путем образования крепких межфазных пленок вокруг капелек диспергированной фазы и путем повышения вязкости дисперсионной фазы.

Поскольку эмульсии часто содержат некоторое количество ингредиентов, таких как углеводы, белки, стеролы и фосфатиды, которые могут легко поддерживать рост микробов, то такие составы часто включают консерванты. Широко используемые консерванты, включенные в составы эмульсий, включают метилпарабен, пропилпарабен, четвертичные соли аммония, бензалкония хлорид, сложные эфиры р-гидроксibenзойной

кислоты и борную кислоту. Антиоксиданты также обычно добавляют к составам эмульсий для предупреждения разрушения состава. Используемые антиоксиданты могут быть ловушками свободных радикалов, как, например, токоферолы, алкил галлаты, бутилированный гидроксанизол, бутилированный гидрокситолуол, или восстановителями, такими как аскорбиновая кислота и матабисульфит натрия, и синергистами антиоксидантов, такими как лимонная кислота, винная кислота и лецитин.

Применение составов эмульсий посредством дерматологического, перорального и парентерального путей и способы их получения были рассмотрены в литературе (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199). Составы эмульсий для пероральной доставки очень широко применяют из-за удобства составления, а также с позиции эффективности при абсорбции и биодоступности (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Idson в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199). Слабительные средства на основе минеральных масел, жирорастворимые витамины и питательные препараты с высоким содержанием жира находятся среди материалов, которые обычно вводят перорально в виде эмульсий o/w.

ii. Микроэмульсии

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения композиции iRNA и нуклеиновые кислоты составлены в виде микроэмульсий. Микроэмульсия может быть определена как система воды, масла и амфифильного вещества, которая является отдельным оптически изотропным и термодинамически устойчивым жидким раствором (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245). Обычно микроэмульсии являются системами, которые получают путем сперва диспергирования масла в водном растворе поверхностно-активного вещества, а затем добавления достаточного количества четвертого компонента, как правило, спирта со средней длиной цепи для образования прозрачной системы. Таким образом, микроэмульсии также были описаны как термодинамически устойчивые изотропически чистые дисперсии двух несмешиваемых жидкостей, которые стабилизируются межфазными пленками поверхностно-активных молекул (Leung и Shah в Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215). Микроэмульсии обычно получают путем объединения от трех до пяти компонентов, которые включают масло,

воду, поверхностно-активное вещество, вторичное поверхностно-активное вещество и электролит. То, является ли микроэмульсия эмульсией по типу "вода в масле" (w/o) или по типу "масло в воде" (o/w), зависит от свойств используемого масла и поверхностно-активного вещества и от структуры и геометрической упаковки полярных головок и углеводородных хвостов молекул поверхностно-активного вещества (Schott в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

Активно изучался феноменологический подход с использованием фазовой диаграммы, и с его помощью специалистами в данной области были получены обширные данные о том, как составлять микроэмульсии (см., *например*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Block в Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335). По сравнению с традиционными эмульсиями микроэмульсии предлагают преимущество стабилизации водонерастворимых лекарственных средств в составе термодинамически устойчивых капелек, которые образуются самопроизвольно.

Поверхностно-активные вещества, используемые в получении микроэмульсий, включают без ограничения ионные поверхностно-активные вещества, неионные поверхностно-активные вещества, Brij 96, полиоксиэтиленолеиловые эфиры, сложные эфиры жирных кислот и полиглицерина, тетраглицерина монолаурат (ML310), тетраглицерина моноолеат (MO310), гексаглицерина моноолеат (PO310), гексаглицерина пентаолеат (PO500), декаглицерина монокапрат (MCA750), декаглицерина моноолеат (MO750), декаглицерина секвиолеат (SO750), декаглицерина декаолеат (DAO750) отдельно или в комбинации с вторичными поверхностно-активными веществами. Вторичное поверхностно-активное вещество, обычно являющееся спиртом с короткой цепью, таким как этанол, 1-пропанол и 1-бутанол, служит для увеличения межфазной текучести путем проникновения в пленку из поверхностно-активного вещества и соответственно создания неупорядоченной пленки из-за пустого пространства, образующегося среди молекул поверхностно-активного вещества. Однако микроэмульсии могут быть получены без применения вторичных поверхностно-активных веществ, и в данной области известны самоэмульгирующиеся системы микроэмульсий без спирта. Водной фазой, как правило, может быть вода, водный раствор лекарственного средства, глицерин, PEG300, PEG400, полиглицерины, пропиленгликоли и производные этиленгликоля. Масляная фаза может включать без ограничения материалы, такие как Captex 300, Captex 355, Carmul MCM, сложные эфиры жирных кислот, среднецепочечные (C8-C12) моно-, ди- и триглицериды, полиоксиэтилированные сложные эфиры жирных кислот и глицерила, жирные спирты, полигликолизированные глицериды, насыщенные полигликолизированные C8-C10глицериды, растительные масла и силиконовое масло.

Микроэмульсии представляют особый интерес с точки зрения растворимости

лекарственного средства и повышенной абсорбции лекарственных средств. Липидные микроэмульсии (как o/w, так и w/o) были предложены для увеличения пероральной биодоступности лекарственных средств, включая пептиды (см., *например*, патент США №№ 6191105; 7063860; 7070802; 7157099; Constantinides *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1993, 13, 205).

Микроэмульсии обеспечивают преимущества в виде улучшенной растворимости лекарственного средства, защиты лекарственного средства от ферментативного гидролиза, возможного увеличения абсорбции лекарственного средства за счет индуцированных поверхностно-активным веществом изменений текучести мембран и проницаемости, удобства получения, удобства перорального введения по сравнению с твердой лекарственной формой, улучшенная клиническая действенность и пониженной токсичности (см., *например*, патент США №№ 6191105; 7063860; 7070802; 7157099; Constantinides *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385; Ho *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1996, 85, 138-143). Часто микроэмульсии могут образовываться самопроизвольно, когда их компоненты объединяют при температуре окружающего воздуха. Это может быть в особенности преимущественным, когда составляют термолабильные лекарственные средства, пептиды или iRNA. Микроэмульсии также были эффективными при трансдермальной доставке активных компонентов как при косметических, так и при фармацевтических применениях. Предполагается, что композиции и составы микроэмульсий согласно настоящему изобретению будут способствовать повышенной системной абсорбции iRNA и нуклеиновых кислот из желудочно-кишечного тракта, а также улучшать локальное клеточное поглощение iRNA и нуклеиновых кислот.

Микроэмульсии согласно настоящему изобретению также могут содержать дополнительные компоненты и добавки, такие как сорбитанмоностеарат (Grill 3), Labrasol и вещества, способствующие проникновению, для улучшения свойств состава и для повышения абсорбции iRNA и нуклеиновых кислот согласно настоящему изобретению. Вещества, способствующие проникновению, используемые в микроэмульсиях согласно настоящему изобретению, могут классифицироваться, как принадлежащие к одной из пяти основных категорий: поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, соли желчных кислот, хелатирующие средства и нехелатирующие неповерхностно-активные вещества (Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p. 92). Каждый из этих классов рассматривался выше.

iii. Микрочастицы

Средство для RNAi согласно настоящему изобретению может быть включено в частицу, *например*, микрочастицу. Микрочастицы можно получать при помощи сушки распылением, но также можно получать другими способами, в том числе лиофилизацией, выпариванием, сушкой в псевдосжиженном слое, сушкой в вакууме или при помощи комбинации этих методик.

iv. Вещества, способствующие проникновению

Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении применяют

разнообразные вещества, способствующие проникновению, для воздействия на эффективную доставку нуклеиновых кислот, в частности iRNA, в кожу животных. Большинство лекарственных средств присутствуют в растворе как в ионизированной, так и в неионизированной формах. Однако, как правило, только жирорастворимые или липофильные лекарственные средства легко проходят через клеточные мембраны. Было установлено, что даже нелипофильные лекарственные средства могут проходить через клеточные мембраны, если мембрана, через которую необходимо пройти, обработана веществом, способствующим проникновению. Вдобавок к обеспечению диффузии нелипофильных лекарственных средств через клеточные мембраны вещества, способствующие проникновению, также повышают проницаемость для липофильных лекарственных средств.

Вещества, способствующие проникновению, можно классифицировать как принадлежащие к одной из пяти основных категорий, *т. е.* поверхностно-активные вещества, жирные кислоты, соли желчных кислот, хелатирующие средства и нехелатирующие неповерхностно-активные вещества (см., *например*, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92). Каждый из вышеуказанных классов веществ, способствующих проникновению, описан ниже более подробно.

Поверхностно-активные вещества (или "сурфактанты") являются химическими структурными единицами, которые при растворении в водном растворе снижают поверхностное натяжение раствора или межфазное натяжение между водным раствором и другой жидкостью, в результате чего абсорбция iRNA через слизистую повышается. Вдобавок к солям желчных кислот и жирным кислотам, эти вещества, способствующие проникновению, включают, например, лаурилсульфат натрия, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир и полиоксиэтилен-20-цетиловый эфир (см., *например*, Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92) и перфторированные эмульсии, такие как FC-43. Takahashi *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 252).

Разнообразные жирные кислоты и их производные, которые действуют как вещества, способствующие проникновению, включают, например, олеиновую кислоту, лауриновую кислоту, каприновую кислоту (н-декановую кислоту), миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, дикапрат, трикапрат, моноолеин (1-моноолеоил-рац-глицерин), дилаурин, каприловую кислоту, арахидоновую кислоту, глицерин 1-монокапрат, 1-додецилазациклопептан-2-он, ацилкарнитины, ацилхолины, их C₁₋₂₀алкиловые сложные эфиры (*например*, метиловый, изопропиловый и трет-бутиловый) и их моно- и диглицериды (*т. е.* олеат, лаурат, капрат, миистат, пальмитат, стеарат, линолеат *и т. д.*) (см., *например*, Touitou, E., *et al.* *Enhancement in Drug Delivery*, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92; Muranishi,

Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; El Hariri *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1992, 44, 651-654).

Физиологическая роль желчи включает содействие в распределении и абсорбции липидов и жирорастворимых витаминов (см., *например*, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Chapter 38 в Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman *et al.* Eds., McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935). Разные природные соли желчных кислот и их синтетические производные действуют как вещества, способствующие проникновению. Таким образом, выражение "соли желчных кислот" включают любые встречающиеся в природе компоненты желчи, а также любое из их синтетических производных. Подходящие соли желчных кислот включают, например, холевую кислоту (или ее фармацевтически приемлемую натриевую соль, холат натрия), дегидрохолевую кислоту (дегидрохолат натрия), дезоксихолевую кислоту (дезоксихолат натрия), глюхолевую кислоту (глюхолат натрия), глихолевую кислоту (глихолат натрия), гликодезоксихолевую кислоту (гликодезоксихолат натрия), таурохолевую кислоту (таурохолат натрия), тауродезоксихолевую кислоту (тауродезоксихолат натрия), хенодезоксихолевую кислоту (хенодезоксихолат натрия), урсодезоксихолевую кислоту (UDCA), тауро-24,25-дигидрофузидат (STDHF) натрия, гликодигидрофузидат натрия и полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир (POE) (см., *например*, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Swinyard, Chapter 39 в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782-783; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Yamamoto *et al.*, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1992, 263, 25; Yamashita *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1990, 79, 579-583).

Хелатирующие средства, используемые применительно к настоящему изобретению, можно определить как соединения, которые удаляют ионы металла из раствора путем образования комплексов с ними, в результате чего абсорбция iRNA через слизистую повышается. В отношении их применения в качестве веществ, способствующих проникновению, в настоящем изобретении хелатирующие средства обладают дополнительным преимуществом, также выступая в качестве ингибиторов ДНКазы, поскольку большинство охарактеризованных ДНК-нуклеаз требуют двухвалентный ион металла для катализа и, таким образом, ингибируются хелатирующими средствами (Jarrett, *J. Chromatogr.*, 1993, 618, 315-339). Подходящие хелатирующие средства включают, без ограничения, динатриевый этилендиаминтетраацетат (EDTA), лимонную кислоту, салицилаты (*например*, салицилат натрия, 5-метоксисалицилат и гомовалинат), N-ацилпроизводные коллагена, лаурет-9 и N-аминоацилпроизводные бета-дикетоннов (енамины)(см., *например*, Katdare, A. *et al.*, Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Buur

et al., *J. Control Rel.*, 1990, 14, 43-51).

Используемые в данном документе нехелатирующие неповерхностно-активные соединения, способствующие проникновению, могут быть определены как соединения, которые проявляют небольшую активность в качестве хелатирующих средств или в качестве поверхностно-активных веществ, но которые тем не менее повышают абсорбцию iRNA через слизистую пищеварительного тракта (см., *например*, Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33). Этот класс веществ, способствующих проникновению, включает, например, ненасыщенные цикломочевины, производные 1-алкил- и 1-алкенилазацикло-алканона (Lee *et al.*, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, page 92) и нестероидные противовоспалительные средства, такие как диклофенак натрия, индометацин и фенилбутазон (Yamashita *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1987, 39, 621-626).

Средства, которые усиливают поглощение iRNA на клеточном уровне, также можно добавлять к фармацевтическим и другим композициям согласно настоящему изобретению. Например, катионные липиды, такие как липофектин (Junichi *et al.*, патент США №5705188), катионные производные глицерина и поликатионные молекулы, такие как полилизин (Lollo *et al.*, заявка РСТ WO 97/30731), также, как известно, усиливают клеточное поглощение dsRNA. Примеры коммерчески доступных реагентов для трансфекции включают среди прочего, например, Lipofectamine™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), Lipofectamine 2000™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), 293fectin™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), Cellfectin™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), DMRIE-C™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), FreeStyle™ MAX (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), Lipofectamine™ 2000 CD (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), Lipofectamine™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), RNAiMAX (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), Oligofectamine™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), Optifect™ (Invitrogen; Карлсбад, Калифорния), реагент для трансфекции X-tremeGENE Q2 (Roche; Грензахерштрассе, Швейцария), реагент для липосомной трансфекции DOTAP (Грензахерштрассе, Швейцария), реагент для липосомной трансфекции DOSPER (Грензахерштрассе, Швейцария) или Eugene (Грензахерштрассе, Швейцария), реагент Transfectam® (Promega; Мэдисон, Висконсин), реагент для трансфекции TransFast™ (Promega; Мэдисон, Висконсин), реагент Tfx™-20 (Promega; Мэдисон, Висконсин), реагент Tfx™-50 (Promega; Мэдисон, Висконсин), DreamFect™ (OZ Biosciences; Марсель, Франция), EcoTransfect (OZ Biosciences; Марсель, Франция), реагент для трансфекции TransPass^a D1 (New England Biolabs; Ипсвич, Массачусетс, США), LyoVec™/LipoGen™ (Invitrogen; Сан-Диего, Калифорния, USA), реагент для трансфекции PerFectin (Genlantis; Сан-Диего, Калифорния, США), реагент для трансфекции NeuroPORTER (Genlantis; Сан-Диего, Калифорния, США), реагент для трансфекции GenePORTER (Genlantis; Сан-Диего, Калифорния, США), реагент для трансфекции GenePORTER 2 (Genlantis; Сан-Диего, Калифорния, США), реагент для трансфекции Cytofectin (Genlantis; Сан-Диего, Калифорния, США), реагент для трансфекции VaculoPORTER (Genlantis; Сан-Диего,

Калифорния, США), реагент для трансфекции TroganPORTER™ (Genlantis; Сан-Диего, Калифорния, США), RiboFect (Bioline; Тонтон, Массачусетс, США), PlasFect (Bioline; Тонтон, Массачусетс, США), UniFECTOR (B-Bridge International; Маунтин-Вью, Калифорния, США), SureFECTOR (B-Bridge International; Маунтин-Вью, Калифорния, США) или HiFect™ (B-Bridge International, Маунтин-Вью, Калифорния, США).

Для усиления проникновения введенных нуклеиновых кислот можно использовать другие средства, в том числе гликоли, такие как этиленгликоль и пропиленгликоль, пирролы, такие как 2-пиррол, азоны и терпены, такие как лимонен и ментон.

v. Носители

Определенные композиции согласно настоящему изобретению также содержат в составе соединения-носители. Используемые в данном документе выражения “соединение-носитель” или “носитель” могут означать нуклеиновую кислоту или ее аналог, которые являются инертными (*m. e.* не обладают биологической активностью *per se*), но распознаются в качестве нуклеиновой кислоты *in vivo* процессами, которые снижают биодоступность нуклеиновой кислоты с биологической активностью, например путем разрушения биологически активной нуклеиновой кислоты или путем содействия ее удалению из кровотока. Совместное введение нуклеиновой кислоты и соединения-носителя, обычно с избытком последнего вещества, может привести к существенному сокращению количества нуклеиновой кислоты, перерабатываемой печенью, почками или другими внесосудистыми депо, предположительно вследствие конкуренции между соединением-носителем и нуклеиновой кислотой за общий рецептор. Например, переработка частично фосфоротиоатной dsRNA печеночной тканью может быть снижена при ее совместном введении с полиинозиновой кислотой, сульфатом декстрана, полицитидиновой кислотой или 4-ацетиамидо-4'-изотиоциано-стильбен-2,2'-дисульфокислотой (Miyao *et al.*, DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121; Takakura *et al.*, DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183).

vi. Наполнители

В отличие от соединения-носителя “фармацевтический носитель” или “наполнитель” представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующее средство или любую другую фармакологически инертную среду для доставки одной или нескольких нуклеиновых кислот в организм животного. Наполнитель может быть жидким или твердым веществом и его выбирают с учетом предполагаемого способа введения с тем, чтобы обеспечить необходимый объем, консистенцию и *т. д.*, при объединении с нуклеиновой кислотой и другими компонентами данной фармацевтической композиции. Типичные фармацевтические носители включают без ограничения связывающие средства (*например*, прежелатинизированный маисовый крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлозу и *т. д.*); наполнители (*например*, лактозу и другие сахара, микрокристаллическую целлюлозу, пектин, желатин, сульфат кальция, этилцеллюлозу, полиакрилаты или вторичный кислый фосфат кальция и *т. д.*); смазывающие вещества (*например*, стеарат магния, тальк, кремнезем, коллоидный

диоксид кремния, стеариновую кислоту, стеараты металла, гидрогенизированные растительные масла, кукурузный крахмал, полиэтиленгликоли, бензоат натрия, ацетат натрия и *т. д.*); разрыхлители (*например*, крахмал, натрия крахмалгликолат и *т. д.*) и смачивающие средства (*например*, лаурилсульфат натрия и *т. д.*).

Фармацевтически приемлемые органические или неорганические наполнители, подходящие для введения, отличного от парентерального, которые не реагируют неблагоприятным образом с нуклеиновыми кислотами, также можно применять для составления композиций согласно настоящему изобретению. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, без ограничения, воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и *т. п.*

Составы для местного применения нуклеиновых кислот могут включать стерильные и нестерильные водные растворы, неводные растворы в обычных растворителях, таких как спирты, или растворы нуклеиновых кислот в жидких или твердых масляных основах. Растворы также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки. Можно использовать фармацевтически приемлемые органические или неорганические наполнители, подходящие для введения, отличного от парентерального, которые не взаимодействуют неблагоприятным образом с нуклеиновыми кислотами.

Подходящие фармацевтически приемлемые наполнители включают, без ограничения, воду, солевые растворы, спирт, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и *т. п.*

vii. Другие компоненты

Композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать другие вспомогательные компоненты, традиционно встречающиеся в фармацевтических композициях, при уровнях применения, установленных в данной области. Таким образом, например, композиции могут содержать дополнительные совместимые фармацевтически активные материалы, такие как, например, противозудные средства, вяжущие средства, местные анестетики или противовоспалительные средства, или могут содержать дополнительные материалы, пригодные для физического составления композиций согласно настоящему изобретению в различных лекарственных формах, такие как красители, ароматизирующие вещества, консерванты, антиоксиданты, замутнители, загустители и стабилизаторы. Однако, такие материалы при добавлении не должны чрезмерно вступать в конфликт с биологическими активностями компонентов композиций согласно настоящему изобретению. Составы могут быть стерильными и, при необходимости, их можно смешивать со вспомогательными средствами, *например*, смазывающими веществами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими средствами, эмульгаторами, солями для оказания влияния на осмотическое давление,

буферами, красящими веществами, ароматизаторами и/или душистыми веществами и т. п., которые не взаимодействуют неблагоприятным образом с нуклеиновой(нуклеиновыми) кислотой(кислотами) состава.

Водные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, в том числе, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сорбит и/или декстран. Суспензия также может содержать стабилизаторы.

Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, включают (а) одно или несколько соединений, представляющих собой *iRNA*, и (b) одно или несколько средств, которые действуют по механизму, отличному от $RNAi$, и которые пригодны в лечении нарушения свертываемости крови. Примеры таких средств включают, без ограничения, противовоспалительное средство, средства против стеатоза, противовирусное средство и/или средство против фиброза. Кроме того, другие вещества, обычно используемые для защиты печени, такие как силимарин, также можно использовать в сочетании с *iRNA*, описанными в данном документе. Другие средства, пригодные для лечения заболеваний печени, включают телбивудин, энтекавир и ингибиторы протеазы, такие как теллапревир и другие, раскрытые, например, в публикациях заявок на патент США №№ 2005/0148548, 2004/0167116 и 2003/0144217, Tung *et al.*, и в публикации заявки на патент США № 2004/0127488, Hale *et al.*

Токсичность и терапевтическая эффективность таких соединений могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами на клеточных культурах или экспериментальных животных, *например*, для определения LD50 (дозы, летальной для 50% популяции) и ED50 (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз между токсичным и терапевтическим действием является терапевтическим индексом, и его можно выражать как соотношение LD50/ED50. Предпочтительными являются соединения, которые характеризуются высоким терапевтическим индексом.

Данные, полученные при анализах клеточных культур и исследованиях на животных, можно использовать при составлении ряда доз для применения у людей. В настоящем изобретении доза композиций, описанных в данном документе, как правило, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включают ED50 с малой токсичностью или без таковой. Доза может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого пути введения. Для любого соединения, применяемого в способах, описанных в настоящем изобретении, терапевтически эффективную дозу можно первоначально установить по результатам анализов клеточных культур. Доза может быть составлена для животных моделей для получения диапазона концентрации циркулирующего в плазме соединения или, при необходимости, полипептидного продукта целевой последовательности (*например*, достижения уменьшенной концентрации полипептида), что включает IC₅₀ (*т. е.* концентрацию исследуемого соединения, при помощи которой достигают

полуМаксимальное ингибирование симптомов), как устанавливают в клеточной культуре. Такую информацию можно использовать для более точного определения пригодной дозы у людей. Уровни в плазме можно измерять, например, при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В дополнении к их введению, рассматриваемому выше, iRNA, описанные в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации с другими известными средствами, эффективными в лечении патологических процессов, которые опосредованы перегрузкой железом и которые можно лечить путем ингибирования экспрессии TMPRSS6. В любом случае, курирующий врач может корректировать количество и временные рамки введения iRNA, исходя из результатов, наблюдаемых при использовании стандартных средств измерения эффективности, известных в данной области или описанных в данном документе.

V. Способы ингибирования экспрессии TMPRSS6

Настоящее изобретение относится к способам ингибирования экспрессии TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке. Способы включают приведение клетки в контакт со средством для RNAi, *например* двухнитевым средством для RNAi, в количестве, эффективном для ингибирования экспрессии TMPRSS6 в клетке, с ингибированием тем самым экспрессии TMPRSS6 в клетке.

Приведение клетки в контакт с двухнитевым средством для RNAi можно выполнять *in vitro* или *in vivo*. *In vivo* приведение клетки в контакт со средством для RNAi включает приведение клетки или группы клеток субъекта, *например* субъекта-человека, в контакт со средством для RNAi. Также возможны комбинации *in vitro* и *in vivo* способов приведения в контакт. Приведение в контакт может быть непосредственным или опосредованным, как рассматривалось выше. Более того, приведение в клетки контакт можно выполнять посредством нацеливающего лиганда, в том числе любого лиганда, описанного в данном документе или известного в данной области. Согласно предпочтительным вариантам осуществления нацеливающий лиганд представляет собой углеводный фрагмент, *например* лиганд, представляющий собой GalNAc₃, или любой другой лиганд, который направляет средство для RNAi к месту, представляющему интерес, *например*, печени субъекта.

Выражение “ингибирование”, используемое в данном документе, используют взаимозаменяемо с “сокращением”, “сайленсингом”, “понижающей регуляцией” и другими подобными выражениями, и оно включает любой уровень ингибирования.

Подразумевают, что фраза “ингибирование экспрессии TMPRSS6” означает ингибирование экспрессии любого гена TMPRSS6 (такого как, *например*, ген TMPRSS6 мыши, ген TMPRSS6 крысы, ген TMPRSS6 обезьяны или ген TMPRSS6 человека), а также вариантов или мутантов гена TMPRSS6. Таким образом, ген TMPRSS6 может быть геном TMPRSS6 дикого типа, мутантным геном TMPRSS6 или трансгенным геном TMPRSS6 в контексте клеток, группы клеток или организма, подвергнутых генетической

манипуляции.

“Ингибирование экспрессии гена *TMPRSS6*” включает любой уровень ингибирования гена *TMPRSS6*, *например*, по меньшей мере частичную супрессию экспрессии гена *TMPRSS6*. Экспрессию гена *TMPRSS6* можно оценивать, исходя из уровня или изменения уровня любой переменной, связанной с экспрессией гена *TMPRSS6*, *например*, уровня mRNA *TMPRSS6*, уровня белка *TMPRSS6* или уровней липидов. Данный уровень можно оценивать в отдельной клетке или в группе клеток, в том числе, например, образце, полученном от субъекта.

Ингибирование можно оценивать по снижению абсолютного или относительного уровня одной или нескольких переменных, которые связаны с экспрессией *TMPRSS6*, по сравнению с контрольным уровнем. Контрольным уровнем может быть любой тип контрольного уровня, который используют в области техники, *например*, исходный уровень до введения препарата или уровень, определенный у подобного субъекта, клетки или образца, которые не обработаны или обработаны контролем (таким как, *например*, контроль только с буфером или контроль с неактивным средством).

В некоторых вариантах осуществления способов согласно настоящему изобретению экспрессия гена *TMPRSS6* ингибируется по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 91%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99%.

Доказательством ингибирования экспрессии гена *TMPRSS6* может служить снижение количества mRNA, экспрессируемой первой клеткой или первой группой клеток (такие клетки могут присутствовать, например, в образце, полученном от субъекта), в которых транскрибируется ген *TMPRSS6* и которую или которые обрабатывали (*например*, посредством приведения клетки или клеток в контакт со средством для RNAi согласно настоящему изобретению или посредством введения средства для RNAi согласно настоящему изобретению субъекту, в организме которого клетки находятся или находились), так что экспрессия гена *TMPRSS6* ингибируется по сравнению со второй клеткой или второй группой клеток, по сути, идентичных первой

клетке или группе клеток, но которую или которые не обрабатывали (контрольная(ые) клетка(и)). Согласно предпочтительным вариантам осуществления ингибирование оценивают посредством выражения уровня mRNA в обработанных клетках как процент от уровня mRNA в контрольных клетках с помощью следующей формулы:

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

В альтернативном случае, ингибирование экспрессии гена TMPRSS6 можно оценивать по снижению показателя, который функционально связан с экспрессией гена TMPRSS6, *например*, экспрессией белка TMPRSS6, экспрессией гена или белка гепсидина или уровнями железа в тканях или сыворотке. Сайленсинг гена TMPRSS6 можно выявить в любой клетке, экспрессирующей TMPRSS6 либо конститутивно, либо при помощи генной инженерии, и с помощью любого анализа, известного в данной области. Печень является основным местом экспрессии TMPRSS6. Другие важные места экспрессии включают почки и матку.

Доказательством ингибирования экспрессии белка TMPRSS6 может служить снижение уровня белка TMPRSS6, который экспрессируется клеткой или группой клеток (*например*, уровня белка, экспрессируемого в образце, полученном от субъекта). Как объяснялось выше в отношении оценки супрессии mRNA, ингибирование уровней экспрессии белка в обработанной клетке или группе обработанных клеток можно аналогично выразить как процент от уровня белка в контрольной клетке или группе контрольных клеток.

Контрольная клетка или группа контрольных клеток, которые можно использовать для оценки ингибирования экспрессии гена TMPRSS6, включают клетку или группу клеток, которые еще не были в контакте со средством для RNAi согласно настоящему изобретению. Например, контрольная клетка или группа контрольных клеток могут быть получены от отдельного субъекта (*например*, субъекта-человека или субъекта-животного) перед лечением субъекта средством для RNAi.

Уровень mRNA TMPRSS6, которая экспрессируется клеткой или группой клеток, можно определять при помощи любого способа, известного в данной области, для оценки экспрессии mRNA. Согласно одному варианту осуществления уровень экспрессии TMPRSS6 в образце определяют путем выявления транскрибируемого полинуклеотида или его части, *например*, mRNA гена TMPRSS6. РНК можно извлекать из клеток при помощи методик извлечения РНК, включая, например, извлечение с помощью кислого фенола/гуанидинизотиоцианата (RNAzol B; Biogenesis), наборы для получения РНК RNeasy (Qiagen) или PAXgene (PreAnalytix, Швейцария). Типичные форматы анализов, в которых используется гибридизация рибонуклеиновых кислот, включают ядерные "run-on" анализы, RT-PCR, анализы защиты от РНКаз (Melton *et al.*, *Nuc. Acids Res.* 12:7035), нозерн-блоттинг, гибридизацию *in situ* и микроматричные анализы.

Согласно одному варианту осуществления уровень экспрессии TMPRSS6

определяют при помощи зонда для нуклеиновой кислоты. Выражение "зонд", используемое в данном документе, означает любую молекулу, которая способна селективно связываться со специфическим TMPRSS6. Зонды могут быть синтезированы специалистом в данной области техники или получены из соответствующих биологических препаратов. Могут быть особым образом сконструированы зонды, содержащие метку. Примеры молекул, которые можно использовать в качестве зондов, включают, без ограничения, РНК, ДНК, белки, антитела и органические молекулы.

Выделенные mRNA можно использовать при анализах на основе гибридизации или амплификации, которые включают, без ограничения, анализы, представляющие собой саузерн- или нозерн-блоттинг, анализы, представляющие собой полимеразную цепную реакцию (PCR), и матрицы с зондами. Один способ определения уровней mRNA включает приведение выделенной mRNA в контакт с молекулой нуклеиновой кислоты (зондом), которая может гибридизоваться с mRNA TMPRSS6. Согласно одному варианту осуществления mRNA иммобилизуют на твердой поверхности и приводят в контакт с зондом, например, путем пропускания выделенной mRNA через агарозный гель и переноса mRNA из геля на мембрану, такую как нитроцеллюлоза. Согласно альтернативному варианту осуществления зонд(ы) иммобилизуют на твердой поверхности и mRNA приводят в контакт с зондом(ами), например, на генном микрочипе Affymetrix. Специалист в данной области может легко адаптировать известные способы обнаружения mRNA для применения в определении уровней mRNA TMPRSS6.

Альтернативный способ определения уровня экспрессии TMPRSS6 в образце включает способ амплификации нуклеиновой кислоты и/или обратной транскрипции (с получением кДНК), например, mRNA в образце, *например*, при помощи RT-PCR (экспериментальный вариант осуществления изложен в Mullis, 1987, патенте США № 4683202), лигазной цепной реакции (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193), самоподдерживающейся репликации последовательностей (Guatelli et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878), транскрипционно-опосредованной амплификационной системы (Kwoh et al. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177), Q-бета репликазы (Lizardi et al. (1988) *Bio/Technology* 6:1197), репликации по типу "катящегося кольца" (Lizardi et al., патент США № 5854033), или любой другой способ амплификации нуклеиновой кислоты, за которым следует обнаружение амплифицированных молекул при помощи методик, хорошо известных специалисту в данной области. Такие схемы обнаружения особенно пригодны для обнаружения молекул нуклеиновой кислоты, если такие молекулы присутствуют в очень малых количествах. В конкретных аспектах согласно настоящему изобретению уровни экспрессии TMPRSS6 определяют при помощи флуорогенной RT-PCR (*т. е.* системы TaqMan™ System).

Уровни экспрессии mRNA TMPRSS6 можно контролировать при помощи мембранного блота (как, например, используемого при анализе гибридизации, такого как нозерн, саузерн, дот и т. п.) или микролунок, опытных пробирок, гелей, гранул или волокон (или любой твердой подложки, содержащей связанную нуклеиновую кислоту).

См. патенты США №№ 5770722, 5874219, 5744305, 5677195 и 5445934, которые включены в данный документ при помощи ссылки. Определение уровня экспрессии TMPRSS6 также может включать использование зондов для нуклеиновой кислоты в растворе.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления уровень экспрессии mRNA оценивают с использованием анализов с разветвленной ДНК (bDNA) или PCR в режиме реального времени (qPCR). Применение таких способов описано и проиллюстрировано в разделе "Примеры", представленном в данном документе.

Уровень экспрессии белка TMPRSS6 можно определить, используя любой способ, известный в данной области для измерения уровней белка. Такие способы включают, например, электрофорез, капиллярный электрофорез, высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC), тонкослойную хроматографию (TLC), гипердиффузионную хроматографию, реакции преципитации в жидкости или геле, абсорбционную спектроскопию, колориметрические анализы, спектрофотометрические анализы, проточную цитометрию, иммунодиффузию (одиночную или двойную), иммуноэлектрофорез, вестерн-блоттинг, радиоиммунологический анализ (RIA), твердофазные иммуноферментные анализы (ELISA), иммунофлюоресцентные анализы, электрохемилюминисцентные анализы и т. п.

Выражение "образец", используемое в данном документе, означает отбор похожих жидкостей, клеток или тканей, выделенных из организма субъекта, а также жидкостей, клеток или тканей, присутствующих в организме субъекта. Примеры биологических жидкостей включают кровь, сыворотку и серозные жидкости, плазму, лимфу, мочу, спинномозговую жидкость, слюну, внутриглазные жидкости и т. п. Образцы тканей могут включать образцы из тканей, органов или локальных участков. Например, образцы можно получить из конкретных органов, частей органов или жидкостей или клеток в этих органах. Согласно определенным вариантам осуществления образцы можно получить из печени (*например*, всей печени, или определенных сегментов печени, или определенных типов клеток в печени, таких как, *например*, гепатоциты). Согласно предпочтительным вариантам осуществления "образец, полученный от субъекта" означает кровь или плазму, полученные от субъекта. Согласно дополнительным вариантам осуществления "образец, полученный от субъекта" означает ткань печени, полученную от субъекта.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов согласно настоящему изобретению средство для RNAi вводят субъекту так, что средство для RNAi доставляется к конкретному месту в организме субъекта. Ингибирование экспрессии TMPRSS6 можно оценивать при помощи измерений уровня или изменения уровня mRNA TMPRSS6 или белка TMPRSS6 в образце, полученном из жидкости или ткани из конкретного места в организме субъекта. В предпочтительных вариантах осуществления местом является печень. Местом также может быть подсекция или подгруппа клеток из любого из указанных выше мест. Место также может включать клетки, которые экспрессируют конкретный тип рецептора.

VI. Способы лечения или предупреждения ассоциированного с TMPRSS6 заболевания

Настоящее изобретение также предусматривает способы лечения или предупреждения заболеваний и состояний, на которые можно воздействовать путем понижающей регуляции экспрессии гена TMPRSS6. Например, композиции, описанные в данном документе, можно применять для лечения любого расстройства, ассоциированного с перегрузкой железом, *например*, талассемии (*например*, β -талассемии или α -талассемии), первичного гемохроматоза, вторичного гемохроматоза, тяжелого ювенильного гемохроматоза, эритропоэтической порфирии, сидеробластной анемии, гемолитической анемии, дизэритропоэтической анемии или серповидноклеточной анемии. Согласно одному варианту осуществления iRNA к TMPRSS6 применяют для лечения гемоглобинопатии. iRNA к TMPRSS6 согласно настоящему изобретению также можно применять для лечения повышенных уровней железа, обусловленных другими состояниями, такими как хронический алкоголизм.

При видах талассемии костный мозг синтезирует недостаточные количества гемоглобиновых цепей, это, в свою очередь, уменьшает образование эритроцитов и приводит к анемии. Может быть поражена либо α -, либо β -цепь, но виды β -талассемии являются более распространенными. Новорожденные дети являются здоровыми, потому что их организмы еще продуцируют HbF, который не имеет β -цепей, на протяжении первых нескольких месяцев жизни костный мозг переключается на продуцирование HbA и симптомы начинают появляться.

Виды β -талассемии являются результатом мутации либо в неэкспрессирующих (β^0), либо в экспрессирующих на низком уровне (β^+) аллелях гена HBB, виды β -талассемии варьируют по тяжести в зависимости от генотипа и включают малую/с наименьшей тяжестью β -талассемию (β/β^0 или β/β^+), промежуточную β -талассемию (β^0/β^+) и большую β -талассемию (β^0/β^0 или β^{77}/β^+).

Промежуточная талассемия (TI), как правило, характеризуется малой степенью гемолиза, в то время как большая β -талассемия (TM), как правило, сопровождается обильным гемолизом, который приводит, например, к анемии и спленомегалии; и весьма неэффективным эритроцитопозом, который приводит к нарушениям функций костного мозга (костные изменения, остеопения), повышенному синтезу эритропоэтина, гепато-спленомегалии, потреблению гематических препаратов (мегалобластная анемия) и высокому уровню мочевой кислоты в крови. iRNA согласно настоящему изобретению, *например*, iRNA к TMPRSS6, лучше подходят для лечения перегрузки железом, которая, как правило, сопровождает талассемию, которая больше подобна TI (*например*, для лечения индивидуумов с геноипом β^0/β^+ , β/β^0 или β/β^+).

Симптомы видов β -талассемии также включают, *например*, осложнения вследствие терапии, *например*, перегрузку железом, которая приводит к эндокринопатии, фиброзу печени и фиброзу сердца. Введение средства на основе iRNA, которая целенаправленно

воздействует на TMPRSS6, может быть эффективным в лечении одного или нескольких таких симптомов.

Виды α -талассемии являются результатом мутации либо в неэкспрессирующих (α^0), либо в экспрессирующих на низком уровне (α^+) аллелях генов HBA1 или HBA2, виды талассемии варьируют по тяжести в зависимости от генотипа и включают талассемию с наименьшей тяжестью ($-\alpha/\alpha\alpha$), Hb Bart и отечный синдром новорожденных (α^0/α^0), малую α -талассемию ($-\alpha/\alpha\alpha$), ($-\alpha/-\alpha$) и заболевание, ассоциированное с HbH ($-/-\alpha$). Продуцируется меньшее количество α -глобиновых цепей, что приводит к избытку β -цепей у взрослых и избыточным γ -цепям у новорожденных. Избыточные β -цепи образуют нестабильные тетрамеры (называемые гемоглобин H или HbH из 4 бета-цепей), которые характеризуются аномальной кривой диссоциации кислорода. Введение средства на основе iRNA, которая целенаправленно воздействует на TMPRSS6, может быть эффективным в лечении перегрузки железом у субъекта, который имеет виды α -талассемии.

Симптомы гемохроматоза включают, *например*, боли в области живота, боль в суставах, усталость, упадок сил, слабость, потемнение кожи (часто называемое "бронзирование") и потерю волос на теле. Введение средства на основе iRNA, которая целенаправленно воздействует на TMPRSS6, может быть эффективным в лечении одного или нескольких таких симптомов.

Другие симптомы, ассоциированные с перегрузкой железом, включают повышенный риск развития заболевания печени (цирроз, рак), сердечный приступ или сердечную недостаточность, сахарный диабет, остеоартрит, остеопороз, метаболический синдром, гипотиреоз, гипогонадизм и, в некоторых случаях, преждевременную смерть. Неправильное распределение железа, приводящее к перегрузке, также может способствовать развитию таких нейродегенеративных заболеваний как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона с ранним началом, болезнь Хантингтона, эпилепсия и рассеянный склероз. С помощью введения средства на основе iRNA, которая целенаправленно воздействует на TMPRSS6, *например*, iRNA, описанной в таблице 1 или 2, можно лечить один или несколько таких симптомов или предупреждать развитие или прогрессирование заболевания или расстройства, которое отягощено повышенными уровнями железа.

Способы согласно настоящему изобретению дополнительно относятся к применению средства на основе iRNA или фармацевтической композиции на его основе, *например*, для лечения расстройства, ассоциированного с перегрузкой железом, в комбинации с другими фармацевтическими препаратами и/или другими терапевтическими способами, *например*, с известными фармацевтическими препаратами и/или известными терапевтическими способами, такими как, например, те, которые применяют в данный момент для лечения таких расстройств. Например, согласно определенным вариантам осуществления средство на основе iRNA, целенаправленно воздействующее на TMPRSS6, вводят в комбинации, *например*, с хелаторами железа

(например, десфероксамином), фолиевой кислотой, переливанием крови, кровопусканием, средствами для сдерживания развития язв, средствами для повышения уровней фетального гемоглобина (например, гидроксимочевинной), средствами для контроля инфекции (например, антибиотиками и противовирусными препаратами), средствами для лечения тромбического состояния или трансплантацией стволовых клеток или костного мозга. При трансплантации стволовых клеток можно использовать стволовые клетки из пуповины, как, например, от родственника, например, единокровных брата или сестры. Иллюстративные хелаторами железа включают десфероксамин, деферазирокс (Эксиджад), деферипрон, витамин Е, масло зародышей пшеницы, токоферсолан и индиаксантин.

Средство на основе iRNA и дополнительное терапевтическое средство можно вводить в одной и той же композиции, например парентерально, или дополнительное терапевтическое средство можно вводить как часть отдельной композиции или другим способом, описанным в данном документе. Введение средства на основе iRNA и дополнительного терапевтического средства можно выполнять в одно и то же время или в разные моменты времени в любом порядке.

Введение средства на основе iRNA согласно настоящему изобретению может снижать уровни железа, снижать уровни ферритина и/или снижать уровни насыщения трансферрина. Например, введение dsRNA может снижать уровни железа в сыворотке и/или снижать уровни ферритина в сыворотке. Уровни насыщения трансферрина могут быть снижены на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или более. Согласно варианту осуществления уровни насыщения трансферрина остаются сниженными в течение 7 дней, 10 дней, 20 дней, 30 дней или дольше после введения.

Уровни насыщения трансферрина могут быть снижены до менее 50%, менее 45%, менее 40%, менее 35%, менее 30%, менее 25%, менее 20%, менее 15% или меньше. Согласно варианту осуществления сниженные уровни насыщения трансферрина сохраняются в течение 7 дней, 10 дней, 20 дней, 30 дней или дольше после введения. Насыщение трансферрина представляет собой измерение количества железа, связанного с трансферрином в сыворотке, и соответствует соотношению железа в сыворотке и общей железосвязывающей способности.

Уровни железа в сыворотке могут быть снижены на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более. Согласно другому варианту осуществления уровни железа в сыворотке остаются сниженными в течение 7 дней, 10 дней, 20 дней, 30 дней или дольше после введения.

Введение средства на основе iRNA согласно настоящему изобретению предпочтительно приводит к сниженным уровням железа в крови и более предпочтительно в сыворотке или в одной или нескольких тканях млекопитающего. Согласно некоторым вариантам осуществления уровни железа снижаются по меньшей мере на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более по

сравнению с уровнями перед обработкой.

Под "снижением" в данном случае понимают статистически значимое снижение такого уровня. Снижение, например, может быть по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40% или более и предпочтительно до уровня, принятого как таковой в пределах диапазона нормы для индивида без такого расстройства.

Введение средства на основе iRNA согласно настоящему изобретению может повысить уровни гепсидина в сыворотке и/или повысить экспрессию гена гепсидина. Например, введение dsRNA может повысить уровень гепсидина в сыворотке по меньшей мере на приблизительно 10%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300% или более. В дополнительном примере введение dsRNA может повысить уровни mRNA гепсидина по меньшей мере в приблизительно 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раза или более.

Эффективность лечения или предупреждения заболевания можно оценивать, например, путем измерения прогрессирования заболевания, ремиссии заболевания, тяжести симптома, уменьшения боли, качества жизни, дозы лекарственного препарата, необходимой для поддержания эффекта лечения, уровня маркера заболевания или любого другого измеряемого параметра, соответствующего данному заболеванию, лечение которого осуществляется или предупреждение которого предусматривается. Наблюдение в отношении эффективности лечения или предупреждения путем измерения любого из таких параметров или любой комбинации параметров относится к компетенции специалиста в данной области техники. Например, уровни насыщения трансферрина или ферритина в сыворотке можно отслеживать в отношении эффективности данного режима лечения.

Анализ на уровни железа, как правило, выполняют на образцах крови пациента. При помощи анализа на уровень железа измеряют количество железа в сыворотке крови, которое переносится белками-трансферринами. При помощи анализа на ТIBC (общую железосвязывающую способность) измеряют количество железа, которое будет переносить кровь, при условии, что трансферрин будет полностью насыщенным. Поскольку трансферрин продуцируется печенью, то ТIBC можно использовать для отслеживания функции печени и питания. Анализ на трансферрин представляет собой прямое измерение уровней трансферрина (также называемого сидерофилином) в крови. Уровни насыщения трансферрина можно рассчитать путем деления уровня железа в сыворотке на ТIBC. При помощи анализа на ферритин измеряют уровень белка в крови, который запасает железо для последующего использования организмом.

Обработки при помощи iRNA, описанные в данном документе, можно применять для лечения индивидуумов, пораженных ассоциированным с TMPRSS6 расстройством, *например*, с повышенными уровнями железа, как может быть видно по уровням железа в сыворотке, *например*, измеряемые уровни железа составляют более 350 мкг/дл, более 500 мкг/дл, более 1000 мкг/дл или более. Согласно варианту осуществления повышенные уровни железа в сыворотке составляют, например, более 15, 20, 25 или 30 мг/г сухого

веса.

Обработки при помощи iRNA, описанные в данном документе, также можно применять для лечения индивидуумов с повышенными уровнями железа, как может быть видно по повышенным уровням ферритина в сыворотке, *например*, измеряемые уровни ферритина составляют более 300 мкг/л, более 500 мкг/л, более 1000 мкг/л, более 1500 мкг/л, более 2000 мкг/л, более 2500 мкг/л, или 3000 мкг/л, или более.

Обработки при помощи iRNA, описанные в данном документе, дополнительно можно применять для лечения индивидуумов с повышенными уровнями железа, как может быть видно по повышенным уровням трансферрина в сыворотке, *например*, измеряемые уровни трансферрин составляют более 400 мг/дл, более 500 мг/л, более 1000 мг/дл или более.

Обработки при помощи iRNA, описанные в данном документе, также можно применять для лечения индивидуумов с умеренно повышенными уровнями железа, как может быть видно по умеренно повышенным уровням насыщения трансферрина, *например*, уровни насыщения 40%, 45%, или 50%, или более. Кроме того, обработку, описанная в данном документе, также можно применять для предупреждения повышенных уровней железа у индивидуумов только с малыми повышениями уровней насыщения трансферрина. Специалист в данной области может легко отслеживать уровни насыщения трансферрина у субъектов, получающих лечение при помощи iRNA, которое описано в данном документе, проверять на снижение уровней насыщения трансферрина по меньшей мере в 5% или 10%.

Обработки при помощи iRNA, описанные в данном документе, можно применять для лечения индивидуумов с повышенными уровнями железа, как может быть видно по значению ТИВС, составляющему более 400 мкг/дл, более 500 мкг/дл, или более 1000 мкг/дл, или более.

Согласно некоторым вариантам осуществления индивидуумы, нуждающиеся в лечении при помощи средства на основе iRNA согласно настоящему изобретению, характеризуются пониженными уровнями гематокрита, повышенным распределением эритроцитов по объему, повышенным количеством ретикулоцитов, пониженным количеством зрелых эритроцитов, повышенной ненасыщенной железосвязывающей способностью, пониженным неэффективным эритроцитопозом, пониженным внеклеточным гематопозом и/или пониженными уровнями экспрессии HAMP1.

Пациента дополнительно можно отслеживать при помощи анализа на уровни сахара крови (глюкозы) или уровень фетопротейна, при помощи эхокардиограммы (*например*, для исследования функции сердца), электрокардиограммы (ECG) (*например*, для просмотра электрической активности сердца), процедуры получения изображений (как, *например*, СТ-сканирования, MRI и ультразвукового исследования) и анализов на функцию печени. Избыточные включения железа или концентрации железа можно измерить при помощи образцов биопсии печени или с их помощью подтверждают степень поражения печени, *например*, стадию заболевания печени.

Эффект лечения или предупредительный эффект очевидны, когда наблюдается статистически значимое улучшение одного или нескольких показателей болезненного состояния, или по отсутствию усугубления или развития симптомов в тех случаях, когда их, при иных обстоятельствах, прогнозировали. В качестве примера, благоприятное изменение измеряемого показателя заболевания по меньшей мере на 10% и предпочтительно по меньшей мере на 20%, 30%, 40%, 50% или более может служить признаком эффективного лечения. Об эффективности для данного лекарственного средства на основе iRNA согласно настоящему изобретению или состава такого лекарственного средства на основе iRNA можно также судить при помощи экспериментальной животной модели для данного заболевания, которая известна из уровня техники. При использовании экспериментальной животной модели эффективность лечения доказана, когда наблюдают статистически значимое снижение маркера или ослабление симптома.

В качестве альтернативы, эффективность можно измерять по уменьшению тяжести заболевания, как определено специалистом в области техники, связанной с диагностикой, исходя из принятой в клинической практике шкалы оценивания тяжести заболевания.

Используемое в данном документе выражение "субъект" включает человека или отличного от человека животного, предпочтительно позвоночного и более предпочтительно млекопитающего. Субъект может включать трансгенный организм. Наиболее предпочтительно, субъектом является человек, как, например, человек, страдающий ассоциированным с TMPRSS6 заболеванием или предрасположенный к его развитию.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов согласно настоящему изобретению, экспрессия TMPRSS6 снижается в течение длительного отрезка времени, *например*, по меньшей мере одной недели, двух недель, трех недель, или четырех недель, или дольше. Например, в некоторых случаях экспрессия гена TMPRSS6 подавляется по меньшей мере на приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% путем введения средства на основе iRNA, описанного в данном документе. Согласно некоторым вариантам осуществления ген TMPRSS6 подавляется по меньшей мере на приблизительно 60%, 70% или 80% путем введения средства на основе iRNA. Согласно некоторым вариантам осуществления ген TMPRSS6 подавляется по меньшей мере примерно на 85%, 90% или 95% путем введения двухнитевого олигонуклеотида. Согласно другому варианту осуществления ген TMPRSS6 остается подавленным в течение 7 дней, 10 дней, 20 дней, 30 дней или дольше после введения.

Средства для RNAi согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту при помощи любого способа введения, известного в данной области, в том числе, без ограничения, подкожного, внутривенного, внутримышечного, внутриглазного, внутрибронхиального, внутриплеврального, внутрибрюшинного, внутриартериального, лимфатического, спинномозгового и любых их комбинаций. В предпочтительных

вариантах осуществления средства вводят подкожно.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение осуществляют посредством инъекции депо-препарата. Инъекция вещества замедленного всасывания может высвободить средство для RNAi устойчивым образом в течение длительного периода времени. Таким образом, при помощи инъекции депо-препарата можно снизить частоту введения доз, необходимых для получения необходимого эффекта, *например*, необходимого ингибирования TMPRSS6, или терапевтического или профилактического эффекта. Инъекция депо-препарата может также предусматривать более устойчивые концентрации в сыворотке. Инъекции депо-препарата могут предусматривать подкожные инъекции или внутримышечные инъекции. Согласно предпочтительным вариантам осуществления инъекция депо-препарата является подкожной инъекцией.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение осуществляют посредством насоса. Насос может быть внешним насосом или имплантированным хирургическим путем насосом. Согласно определенным вариантам осуществления насос является подкожно имплантированным осмотическим насосом. Согласно другим вариантам осуществления насос является инфузионным насосом. Инфузионный насос можно применять для внутривенных, подкожных, артериальных или эпидуральных инфузий. Согласно предпочтительным вариантам осуществления инфузионный насос является подкожным инфузионным насосом. Согласно другим вариантам осуществления насос является имплантированным хирургическим путем насосом, который доставляет средство для RNAi в печень.

Другие способы введения включают эпидуральное, внутричерепное, интрацеребровентрикулярное, назальное введение, внутриартериальное, внутрисердечное, внутрикостную инфузию, подоболочечное, и интравитреальное, и легочное. Способ введения можно выбрать, исходя из того, необходимо местное или системное лечение, и исходя из области, которая подлежит лечению. Путь и место введения можно выбрать для увеличения нацеленного воздействия.

Способ включает введение средства на основе iRNA, *например*, дозы, достаточной для понижения уровней mRNA TMPRSS6 в течение по меньшей мере 5, более предпочтительно 7, 10, 14, 21, 25, 30 или 40 дней; и необязательно введение второй разовой дозы dsRNA, где вторую разовую дозу вводят по меньшей мере через 5, более предпочтительно 7, 10, 14, 21, 25, 30 или 40 дней после введения первой разовой дозы, ингибируя, таким образом, экспрессию гена TMPRSS6 у субъекта.

Согласно одному варианту осуществления дозы средства на основе iRNA согласно настоящему изобретению вводят не более одного раза каждые четыре недели, не более одного раза каждые три недели, не более одного раза каждые две недели или не более одного раза каждую неделю. Согласно другому варианту осуществления введения могут продолжаться в течение одного, двух, трех или шести месяцев, или одного года, или дольше. Согласно другому варианту осуществления дозы средства на основе iRNA согласно настоящему изобретению вводят один раз в неделю в течение трех недель.

Как правило, средство на основе iRNA не активизирует иммунную систему, например, оно не повышает уровни цитокинов, как, например, уровни TNF-альфа или IFN-альфа. Например, при измерении при помощи анализов, таких как анализ PBMC in vitro, как, например, описано в данном документе, повышение уровней TNF-альфа или IFN-альфа составляет менее 30%, 20% или 10% от уровня в контрольных клетках, обработанных контрольной dsRNA, такой как dsRNA, которая не нацелена на TMPRSS6.

Например, субъекту можно вводить терапевтическое количество средства на основе iRNA, как, например, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 2,5 мг/кг или 3 мг/кг dsRNA. Средство на основе iRNA можно вводить путем внутривенной инфузии в течение некоторого периода времени, как, например, в течение периода 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут или 25 минут. Введение повторяют, например, регулярно, как, например, один раз в две недели (*m. e.* каждые две недели) в течение одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев или дольше. После первичного режима лечения средства для лечения можно вводить менее часто. Например, после введения один раз в две недели в течение трех месяцев введение можно повторять один раз в месяц в течение шести месяцев, или года, или дольше. Введение средства на основе iRNA может снижать уровни TMPRSS6, *например*, в клетке, ткани, крови, моче или другой части организма пациента по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90% или более.

Перед введением полной дозы средства на основе iRNA пациентам можно вводить меньшую дозу, как, например, дозу, приводящую к менее чем 5% инфузионной реакции, и наблюдать их в отношении нежелательных явлений, как, например, аллергических реакций, или в отношении повышенных уровней липидов или кровяного давления. В другом примере пациента можно наблюдать в отношении нежелательного иммуностимулирующего действия, как, например, повышения уровней цитокина (например, TNF-альфа или INF-альфа).

Многие расстройства, ассоциированные с повышенными уровнями железа, являются наследственными. Следовательно, пациенты, нуждающиеся в iRNA к TMPRSS6, могут быть выявлены при помощи сбора семейного анамнеза. Медицинский работник, такой как врач, медицинская сестра, или член семьи могут принять во внимание семейный анамнез перед назначением или введением dsRNA к TMPRSS6. Также можно выполнять ДНК-тест в отношении пациента для выявления мутации в гене TMPRSS6 перед введением пациенту dsRNA к TMPRSS6. Например, диагноз наследственный гемохроматоз может быть подтвержден путем выявления двух мутаций C282Y и H63D в гене HFE (гемохроматоз), в соответствии с номером доступа в GenBank CAB07442.1 (GI: 1890180, дата регистрации 23 октября 2008 г.).

Эффект лечения или предупредительный эффект очевидны, когда наблюдается статистически значимое улучшение одного или нескольких показателей болезненного

состояния, или по отсутствию усугубления или развития симптомов в тех случаях, когда их, при иных обстоятельствах, прогнозировали. В качестве примера, благоприятное изменение измеряемого показателя заболевания по меньшей мере на 10% и предпочтительно по меньшей мере на 20%, 30%, 40%, 50% или более может служить признаком эффективного лечения. Об эффективности для данного средства на основе iRNA согласно настоящему изобретению или состава такого средства на основе iRNA можно также судить при помощи экспериментальной животной модели для данного заболевания, которая известна из уровня техники. При использовании экспериментальной животной модели эффективность лечения доказана, когда наблюдают статистически значимое снижение маркера или ослабление симптома.

Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi вводят в дозе от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, например, от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 25 мг/кг до приблизительно 35 мг/кг или от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство для RNAi вводят в дозе приблизительно 0,25 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 11 мг/кг, приблизительно 12 мг/кг, приблизительно 13 мг/кг, приблизительно 14 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 16 мг/кг, приблизительно 17 мг/кг, приблизительно 18 мг/кг, приблизительно 19 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 21 мг/кг, приблизительно 22 мг/кг, приблизительно 23 мг/кг, приблизительно 24 мг/кг, приблизительно 25 мг/кг, приблизительно 26 мг/кг, приблизительно 27 мг/кг, приблизительно 28 мг/кг, приблизительно 29 мг/кг, 30 мг/кг, приблизительно 31 мг/кг, приблизительно 32 мг/кг, приблизительно 33 мг/кг, приблизительно 34 мг/кг, приблизительно 35 мг/кг, приблизительно 36 мг/кг, приблизительно 37 мг/кг, приблизительно 38 мг/кг, приблизительно 39 мг/кг, приблизительно 40 мг/кг, приблизительно 41 мг/кг, приблизительно 42 мг/кг, приблизительно 43 мг/кг, приблизительно 44 мг/кг, приблизительно 45 мг/кг, приблизительно 46 мг/кг, приблизительно 47 мг/кг, приблизительно 48 мг/кг, приблизительно 49 мг/кг или приблизительно 50 мг/кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления, например, если композиция согласно настоящему изобретению содержит dsRNA, описанную в настоящем документе, и липид, то субъектам можно вводить терапевтическое количество iRNA, такое как от

приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,2 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,2 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,4 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,4 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 1,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 1,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 2 мг/кг до приблизительно 2,5 мг/кг, от приблизительно 2 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 3,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 4 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 4,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 4 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 4,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 5,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 6 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 6,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 7 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 7,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 8 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 8,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 9 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг или от приблизительно 9,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Например, dsRNA можно вводить в дозе приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 или приблизительно 10 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к перечисленным значениям, также подразумеваются как часть настоящего изобретения.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, например, если двухнитевое средство для RNAi предусматривает одну или несколько модификаций (*например*, мотивы из трех идентичных модификаций трех последовательных нуклеотидов, в том числе один такой мотив в сайте расщепления средства или рядом с ним), шесть фосфоротиоатных связей и лиганд, то такое средство вводят в дозе от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно

0,01 до приблизительно 0,4 мг/кг, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,2 мг/кг, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,1 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,08 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,06 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,4 мг/кг, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,2 мг/кг, от приблизительно 0,02 до приблизительно 0,1 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 0,08 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 0,06 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,03 до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,03 до приблизительно 0,4 мг/кг, от приблизительно 0,03 до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,03 до приблизительно 0,2 мг/кг, от приблизительно 0,03 до приблизительно 0,1 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до приблизительно 0,08 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до приблизительно 0,06 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,4 мг/кг, от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,2 мг/кг, от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,1 мг/кг, от приблизительно 0,04 мг/кг до приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,04 мг/кг до приблизительно 0,08 мг/кг, от приблизительно 0,04 мг/кг до приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,04 мг/кг до приблизительно 0,06 мг/кг, от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,4 мг/кг, от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,2 мг/кг, от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,1 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,08 мг/кг или от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,07 мг/кг. Значения и диапазоны, промежуточные по отношению к вышеупомянутым значениям, также являются частью настоящего изобретения, *например*, средство для RNAi можно вводить субъекту в дозе от приблизительно 0,015 мг/кг до приблизительно 0,45 мг/кг.

Например, средство для RNAi, например средство для RNAi в фармацевтической композиции, можно вводить в дозе приблизительно 0,01 мг/кг, 0,0125 мг/кг, 0,015 мг/кг, 0,0175 мг/кг, 0,02 мг/кг, 0,0225 мг/кг, 0,025 мг/кг, 0,0275 мг/кг, 0,03 мг/кг, 0,0325 мг/кг, 0,035 мг/кг, 0,0375 мг/кг, 0,04 мг/кг, 0,0425 мг/кг, 0,045 мг/кг, 0,0475 мг/кг, 0,05 мг/кг, 0,0525 мг/кг, 0,055 мг/кг, 0,0575 мг/кг, 0,06 мг/кг, 0,0625 мг/кг, 0,065 мг/кг, 0,0675 мг/кг, 0,07 мг/кг, 0,0725 мг/кг, 0,075 мг/кг, 0,0775 мг/кг, 0,08 мг/кг, 0,0825 мг/кг, 0,085 мг/кг,

0,0875 мг/кг, 0,09 мг/кг, 0,0925 мг/кг, 0,095 мг/кг, 0,0975 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,125 мг/кг, 0,15 мг/кг, 0,175 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,225 мг/кг, 0,25 мг/кг, 0,275 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,325 мг/кг, 0,35 мг/кг, 0,375 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,425 мг/кг, 0,45 мг/кг, 0,475 мг/кг или приблизительно 0,5 мг/кг. Значения, промежуточные по отношению к вышеупомянутым значениям, также являются частью настоящего изобретения.

Доза средства для RNAi, которую вводят субъекту, может быть подобрана с уравниванием риска и пользы определенной дозы, например, для достижения необходимого уровня супрессии гена TMPRSS6 (который определяют, *например*, исходя из супрессии mRNA TMPRSS6, экспрессии белка TMPRSS6 или снижения уровней липидов) или необходимого терапевтического или профилактического эффекта, вместе с тем одновременно избегая нежелательного побочного действия.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство для RNAi вводят двумя или более дозами. При необходимости облегчить проведение повторяющихся или частых инфузий может быть целесообразной имплантация устройства для доставки, например, насоса, полупостоянного стента (например, внутривенного, внутривентриального, интракостального или внутрисуставного) или емкости. В некоторых вариантах осуществления число или количество последовательных доз зависит от достижения необходимого эффекта, *например*, супрессии гена TMPRSS6, или достижения терапевтического или профилактического эффекта, *например*, уменьшения перегрузки железом. Согласно некоторым вариантам осуществления средство для RNAi вводят в соответствии со схемой. Например, средство для RNAi можно вводить один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю или пять раз в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления схема предусматривает введения с равными интервалами, например, каждый час, каждые четыре часа, каждые шесть часов, каждые восемь часов, каждые двенадцать часов, каждый день, каждые 2 дня, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в месяц. Согласно другим вариантам осуществления схема предусматривает введения с небольшими интервалами с последующим более длительным периодом времени, в течение которого средство не вводят. Например, схема может включать первоначальный набор доз, которые вводят в течение относительно короткого периода времени (например, приблизительно каждые 6 часов, приблизительно каждые 12 часов, приблизительно каждые 24 часа, приблизительно каждые 48 часов или приблизительно каждые 72 часа) с последующим более длительным периодом времени (например, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 7 недель или приблизительно 8 недель), в течение которого средство для RNAi не вводят. Согласно одному варианту осуществления средство для RNAi первоначально вводят каждый час, а впоследствии вводят с более длительными интервалами (например, один раз в день, один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в месяц). Согласно другому варианту осуществления средство для RNAi первоначально вводят ежедневно, а впоследствии

вводят с более длительными интервалами (например, один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в месяц). Согласно некоторым вариантам осуществления более длительный интервал увеличивается со временем, или его определяют, исходя из достижения необходимого действия. Согласно конкретному варианту осуществления средство для RNAi вводят один раз в день в течение первой недели с последующим введением доз один раз в неделю, начиная с восьмого дня введения. Согласно другому конкретному варианту осуществления средство для RNAi вводят через день в течение первой недели с последующим введением доз один раз в неделю, начиная с восьмого дня введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство для RNAi вводят при режиме дозирования, который включает “фазу насыщения” из введений с небольшими интервалами, за которой может следовать “фаза поддержания”, в которой средство для RNAi вводят с более длительными интервалами. Согласно одному варианту осуществления фаза насыщения предусматривает пять ежедневных введений средства для RNAi в течение первой недели. Согласно другому варианту осуществления фаза поддержания предусматривает введения средства для RNAi один или два раза в неделю. В дополнительном варианте осуществления фаза поддержания длится 5 недель.

Любую из этих схем необязательно можно повторять с обеспечением одного или нескольких повторов. Число повторов может зависеть от достижения необходимого эффекта, *например*, супрессии гена TMPRSS6 и/или достижения терапевтического или профилактического эффекта, *например*, снижения уровней железа или уменьшения симптома талассемии, *например*, β -талассемии, или гематохроматоза.

В другом аспекте в настоящем изобретении описан способ инструктирования конечного пользователя, *например* лица, осуществляющего уход или лечение, или субъекта, в отношении того, как вводить средство на основе iRNA, описанное в данном документе. Способ необязательно предусматривает предоставление конечному пользователю одной или нескольких доз средства на основе iRNA и инструктирование конечного пользователя относительно введения средства на основе iRNA в режиме, описанном в данном документе, таким образом, осуществляется инструктирование конечного пользователя.

VII. Наборы

Настоящее изобретение также предусматривает наборы для применения любого из средств на основе iRNA и/или осуществления любого из способов согласно настоящему изобретению. Такие наборы включают одно или несколько средств для RNAi и инструкции по применению, *например*, инструкции для ингибирования экспрессии TMPRSS6 в клетке, путем приведения клетки в контакт со средством(средствами) для RNAi в количестве, эффективном для ингибирования экспрессии TMPRSS6. Наборы могут необязательно дополнительно содержать средства для приведения клетки в контакт со средством для RNAi (*например*, устройство для инъекции) или средства для

определения степени ингибирования TMPRSS6 (*например*, средства для определения степени ингибирования mRNA TMPRSS6 или белка TTR). Такие средства для определения степени ингибирования TMPRSS6 могут предусматривать средства для получения образца от субъекта, *например*, образец плазмы. Наборы согласно настоящему изобретению необязательно могут дополнительно содержать средства для введения средства(средств) для RNAi субъекту или средства для определения терапевтически эффективного или профилактически эффективного количества.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные таковым, описанным в данном документе, можно применять в практическом осуществлении или исследовании iRNA и способов, описанных в настоящем изобретении, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патент, патенты и другие литературные источники, которые упоминаются в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случае противоречия, настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не подразумеваются как ограничивающие.

ПРИМЕРЫ

Материалы и способы

Следующие материалы и способы использовали в примерах.

Синтез кДНК с использованием набора "ABI High capacity cDNA reverse transcription kit" (Applied Biosystems, Форстер-Сити, Калифорния, № по кат. 4368813)

Мастер-микс из 2 мкл 10X буфера, 0,8 мкл 25X dNTP, 2 мкл случайных праймеров, 1 мкл обратной транскриптазы, 1 мкл ингибитора РНКазы и 3,2 мкл H₂O на реакцию добавляли в 10 мкл общей РНК. кДНК получали с использованием термоциклера Bio-Rad C-1000 или S-1000 (Hercules, Калифорния) посредством следующих стадий: 25°C 10 мин., 37°C 120 мин., 85°C 5 с, хранение при 4°C.

Клеточная культура и трансфекции

Клетки Hep3B (ATCC, Манассас, Вирджиния) выращивали практически до слияния при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в EMEM (ATCC), дополненной 10% FBS, стрептомицином и глутамином (ATCC), до отделения от чашки Петри путем обработки трипсином. Трансфекцию выполняли путем добавления 14,8 мкл Opti-MEM с 0,2 мкл Lipofectamine RNAiMax на лунку (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, № по кат. 13778-150) к 5 мкл дуплексов siRNA на лунку в 96-луночном планшете и инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. Впоследствии 80 мкл полных питательных сред без антибиотика, содержащих ~2 x 10⁴ клеток Hep3B, затем добавляли к смеси siRNA. Клетки

инкубировали в течение 24 часов перед очисткой РНК. Эксперименты в отношении разовой дозы выполняли при конечной концентрации дуплекса 10 нМ и 0,1 нМ.

Выделение общей РНК с использованием набора "DYNABEADS mRNA Isolation Kit" (Invitrogen, номер по каталогу 610-12)

Клетки собирали и лизировали в 150 мкл лизирующего/связывающего буфера, затем смешивали в течение 5 минут при 850 об./мин. с помощью шейкера с платформой (скорость смешивания была одинаковой на протяжении процесса). Десять микролитров магнитных гранул и 80 мкл смеси лизирующего/связывающего буфера добавляли в круглодонный планшет и смешивали в течение 1 минуты. Магнитные гранулы фиксировали при помощи магнитного стенда и супернатант удаляли без смещения гранул. После того, как супернатант удаляли, лизированные клетки добавляли к оставшимся гранулам и смешивали в течение 5 минут. После того, как супернатант удаляли, магнитные гранулы промывали 2 раза 150 мкл промывочного буфера А и смешивали в течение 1 минуты. Гранулы опять фиксировали и супернатант удаляли. Гранулы затем промывали 150 мкл промывочного буфера В, фиксировали и супернатант удаляли. Гранулы затем промывали 150 мкл элюирующего буфера, фиксировали и супернатант удаляли. Гранулам давали возможность высохнуть в течение 2 минут. После высыхания добавляли 50 мкл элюирующего буфера и смешивали в течение 5 минут при 75°C. Гранулы фиксировали на магните в течение 5 минут и 50 мкл супернатанта, содержащего очищенную РНК, удаляли и добавляли в новый 96-луночный планшет.

PCR в режиме реального времени

Два мкл кДНК добавляли к мастер-миксу, содержащему 0,5 мкл зонда TaqMan для GAPDH человека (Applied Biosystems, № по кат. 4326317E), 0,5 мкл зонда TaqMan для TMPRSS6 человека (Applied Biosystems, № по кат. Hs00542184_m1) и 5 мкл мастер-микса с зондом Lightcycler 480 (Roche, № по кат. 04887301001) на лунку в 384-луночный планшет (Roche, № по кат. 04887301001). PCR в режиме реального времени выполняли в системе "Roche LC480 Real Time PCR system" (Roche) с применением $\Delta\Delta C_t$ (RQ)-анализа. Каждый дуплекс исследовали при двух независимых трансфекциях и каждую трансфекцию оценивали в двух параллельных испытаниях, если не указано иное.

Для вычисления относительного кратного изменения данные в реальном времени анализировали с применением $\Delta\Delta C_t$ способа и нормализовали в соответствии с таковыми анализом, выполненным с клетками, трансфицированными 10 нМ AD-1955, или имитационными трансфицированными клетками.

Смысловая и антисмысловая последовательности AD-1955 представляют собой: смысловая: 5'-cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT-3' (SEQ ID NO: 15) и антисмысловая: 5'-UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT-3' (SEQ ID NO: 16).

Таблица В. Сокращения нуклеотидных мономеров, используемые в представлении

последовательности нуклеиновой кислоты.

Сокращение	Нуклеотид(ы)
A	аденозин-3'-фосфат
Ab	бета-L-аденозин-3'-фосфат
Af	2'-фтораденозин-3'-фосфат
Afs	2'-фтораденозин-3'-фосфоротиоат
As	аденозин-3'-фосфоротиоат
C	цитидин-3'-фосфат
Cb	бета-L-цитидин-3'-фосфат
Cf	2'-фторцитидин-3'-фосфат
Cfs	2'-фторцитидин-3'-фосфоротиоат
Cs	цитидин-3'-фосфоротиоат
G	гуанозин-3'-фосфат
Gb	бета-L-гуанозин-3'-фосфат
Gbs	бета-L-гуанозин-3'-фосфоротиоат
Gf	2'-фторгуанозин-3'-фосфат
Gfs	2'-фторгуанозин-3'-фосфоротиоат
Gs	гуанозин-3'-фосфоротиоат
T	5'-метилуридин-3'-фосфат
Tf	2'-фтор-5-метилуридин-3'-фосфат
Tfs	2'-фтор-5-метилуридин-3'-фосфоротиоат
Ts	5-метилуридин-3'-фосфоротиоат
U	уридин-3'-фосфат
Uf	2'-фторуридин-3'-фосфат
Ufs	2'-фторуридин-3'-фосфоротиоат
Us	уридин-3'-фосфоротиоат
N	любой нуклеотид (G, A, C, T или U)
a	2'-O-метиладенозин-3'-фосфат
as	2'-O-метиладенозин-3'-фосфоротиоат
c	2'-O-метилцитидин-3'-фосфат
cs	2'-O-метилцитидин-3'-фосфоротиоат
g	2'-O-метилгуанозин-3'-фосфат
gs	2'-O-метилгуанозин-3'-фосфоротиоат
t	2'-O-метил-5-метилуридин-3'-фосфат
ts	2'-O-метил-5-метилуридин-3'-фосфоротиоат
u	2'-O-метилуридин-3'-фосфат
us	2'-O-метилуридин-3'-фосфоротиоат
dT	2'-дезокситимидин
dTs	2'-дезокситимидин-3'-фосфоротиоат

Сокращение	Нуклеотид(ы)
dU	2`-дезоксиуридин
s	фосфоротиоатная связь
L96	N-[трис(GalNAc-алкил)-амидодеканойл]-4-гидроксипролинол-Нур-(GalNAc-алкил)3
(Aeo)	2`-O-метоксиэтиладенозин-3`-фосфат
(Aeos)	2`-O-метоксиэтиладенозин-3`-фосфоротиоат
(Geo)	2`-O-метоксиэтилгуанозин-3`-фосфат
(Geos)	2`-O-метоксиэтилгуанозин-3`-фосфоротиоат
(Teo)	2`-O-метоксиэтил-5-метилуридин-3`-фосфат
(Teos)	2`-O-метоксиэтил-5-метилуридин-3`-фосфоротиоат
(m5Ceo)	2`-O-метоксиэтил-5-метилцитидин-3`-фосфат
(m5Ceos)	2`-O-метоксиэтил-5-метилцитидин-3`-фосфоротиоат
(A3m)	3`-O-метиладенозин-2`-фосфат
(A3mx)	3`-O-метил-ксилофуранозиладенозин-2'-фосфат
(G3m)	3`-O-метилгуанозин-2`-фосфат
(G3mx)	3`-O-метил-ксилофуранозилгуанозин-2'-фосфат
(C3m)	3`-O-метилцитидин-2`-фосфат
(C3mx)	3`-O-метил-ксилофуранозилцитидин-2'-фосфат
(U3m)	3`-O-метилуридин-2`-фосфат
(U3mx)	3`-O-метилксилоуридин-2'-фосфат
(Chd)	2'-O-гексадецил-цитидин-3'-фосфат
(pshe)	гидроксиэтилфосфоротиоат
(Uhd)	2'-O-гексадецил-уридин-3'-фосфат
(Tgn)	тимидин-гликоль-нуклеиновая кислота (GNA), S-изомер
(Cgn)	цитидин-гликоль-нуклеиновая кислота (GNA)
(Chd)	2'-O-гексадецил-цитидин-3'-фосфат
(Ggn)	2'-O-гексадецил-цитидин-3'-фосфат
(Agn)	аденозин-гликоль-нуклеиновая кислота (GNA)
P	5'-фосфат
(m5Cam)	2`-O-(N-метилацетамид)-5-метилцитидин-3`-фосфат
(m5Cams)	2`-O-(N-метилацетамид)-5-метилцитидин-3`-фосфоротиоат
(Tam)	2`-O-(N-метилацетамид)тимидин-3`-фосфат
(Tams)	2`-O-(N-метилацетамид)тимидин-3`-фосфоротиоат
(Aam)	2`-O-(N-метилацетамид)аденозин-3`-фосфат
(Aams)	2`-O-(N-метилацетамид)аденозин-3`-фосфоротиоат
(Gam)	2`-O-(N-метилацетамид)гуанозин-3`-фосфат
(Gams)	2`-O-(N-метилацетамид)гуанозин-3`-фосфоротиоат
Y44	2-гидроксиметил-тетрагидрофуран-5-фосфат

Пример 1. Конструирование, специфичность и прогнозирование эффективности олигонуклеотидов

Транскрипты

Конструирование siRNA выполняли для выявления siRNA, нацеливающихся на транскрипты TMPRSS6 человека, макака-резуса (*Macaca mulatta*), мыши и крысы, аннотированные в базе данных генов NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>). При конструировании использовали следующие транскрипты из коллекции эталонных последовательностей в NCBI: человек -NM_153609.2; макак-резус - XM_001085203.2 и XM_001085319.1; мышь - NM_027902.2; крыса - NM_001130556.1. Вследствие высокого расхождения последовательностей примата/грызуна дуплексы siRNA конструировали в нескольких отдельных партиях, включая без ограничения партии, содержащие дуплексы, соответствующие только транскриптам человека и макака-резуса; только транскриптам человека, макака-резуса и мыши; только транскриптам человека, макака-резуса, мыши и крысы и только транскриптам мыши и крысы. Все дуплексы siRNA конструировали так, чтобы они были на 100% идентичны с приведенными транскриптом человека и транскриптами других видов, рассмотренными в каждой партии конструирования (выше).

Специфичность всех возможных олигомеров из 19 нуклеотидов прогнозировали исходя из каждой последовательности. Затем отбирали кандидатные олигомеры из 19 нуклеотидов, у которых отсутствовали повторения длиннее 7 нуклеотидов. Эти siRNA, 1259 кандидатных человека/макака-резуса, 91 человека/макака-резуса/мыши, 37 человека/макака-резуса/мыши/крысы и 810 мыши/крысы, использовали при обширных поисках в отношении соответствующих транскриптом (определенные как набор из записей NM_ и XM_ в пределах наборов эталонных последовательностей человека, макака-резуса, мыши или крысы в NCBI) с применением исчерпывающего алгоритма "грубой силы", включенного в скрипт питон 'BruteForce.py'. Скрипт затем разбирал выравнивания транскрипт-олигомер с получением балла, основанного на положении и количестве ошибочных спариваний между siRNA и любым потенциальным 'нецелевым' транскриптом. "Нецелевой" балл взвешивали для усиления различий в 'затравочном' участке siRNA в положениях 2-9 с 5'-конца молекулы. Каждой паре олигомер-транскрипт из поиска "грубой силы" присваивали балл для ошибочного спаривания путем суммирования отдельных баллов для ошибочного спаривания; ошибочные спаривания в положениях 2-9 определяли как 2,8, ошибочные спаривания в положениях сайта расщепления 10-11 определяли как 1,2 и ошибочные спаривания в участке 12-19 определяли как 1,0. Дополнительное нецелевое прогнозирование выполняли путем сравнения встречаемости гептамеров и октамеров, полученных из 3 отличных полученных из затравки гексамеров каждого олигомера. Гексамеры из положений 2-7 по отношению к 5'-началу использовали для создания 2 гептамеров и одного октамера. Гептамер1 создавали путем добавления А на 3'-конец гексамера; гептамер2 создавали путем добавления А на 5'-конец гексамера; октамер создавали путем добавления А как на 5'-конец, так и на 3'-конец гексамера. Заранее вычисляли встречаемость октамеров и

гептамеров в 3'UTRome человека, макака-резуса, мыши или крысы (определенные как подпоследовательности транскриптом из базы данных эталонных последовательностей в NCBI, где конец кодирующего участка, 'CDS', является четко определенным).

Встречаемость октамеров нормализовали по отношению к встречаемости гептамеров с использованием медианного значения из диапазона встречаемостей октамеров. Затем вычисляли 'mirSeedScore' путем вычисления суммы ($(3 \times \text{нормализованное подсчитанное число для октамеров}) + (2 \times \text{подсчитанное число для гептамера2}) + (1 \times \text{подсчитанное число для гептамера1})$).

Обоим нитям siRNA присваивали категорию специфичности согласно рассчитанным баллам: балл выше 3 оценивали как высоко специфичная, равный 3 как специфичная и от 2,2 до 2,8 оценивали как умеренно специфичная. siRNA упорядочивали по специфичности антисмысловой нити. Затем отбирали дуплексы из наборов вариантов человека/макака-резуса и мыши/крысы, у антисмысловых олигонуклеотидов которых отсутствовала GC в первом положении, отсутствовал G в обоих положениях 13 и 14 и присутствовали 3 или более Us или As в затравочном участке (характеристики дуплексов с высокой прогнозированной эффективностью). Подобным образом отбирали дуплексы из наборов вариантов человека/макака-резуса/мыши и человека/макака-резуса/мыши/крысы, в которых присутствовали 3 или более Us или As в затравочном участке.

Кандидатные конъюгированные с GalNAc дуплексы, 21 и 23 нуклеотида в длину для смысловой и антисмысловой нитей соответственно, конструировали путем удлинения антисмысловых олигомеров из 19 нуклеотидов 4 дополнительными нуклеотидами в 3'-направлении (сохраняя полную комплементарность с целевым транскриптом).

Смысловую нить описывали как обратную комплементарную последовательность первых 21 нуклеотида антисмыслового олигомера из 23 нуклеотидов. Выбирали такие дуплексы, которые сохраняли полные соответствия ко всем выбранным транскриптам видов на протяжении всех 23 нуклеотидов.

Отбор последовательностей siRNA

Синтезировали олигонуклеотиды siRNA из 21/23 нуклеотидов, являющиеся дуплексами человека/макака-резуса, полученными в общей сложности из 39 смысловых и 39 антисмысловых, человека/макака-резуса/мыши, полученными в общей сложности из 6 смысловых и 6 антисмысловых, человека/макака-резуса/мыши/крысы, полученными в общей сложности из 3 смысловых и 3 антисмысловых, и мыши/крысы, полученными в общей сложности из 16 смысловых и 16 антисмысловых, и составляли в конъюгированные с GalNAc дуплексы.

Последовательности смысловой и антисмысловой нитей модифицированных дуплексов показаны в таблице 1, а последовательности смысловой и антисмысловой нитей немодифицированных дуплексов показаны в таблице 2.

Таблица 1. Модифицированные последовательности TМРRSS6

ID дуплекса	ID смысловой последовательности	Смысловая последовательность	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO:
AD-58686.1	A-119159.1	UfsgsGfcCfuGfgAfGfAfgGfuGfuCfcUfuCfL96	17	A-119160.1	usUfsgAfaGfgAfcAfccuCfuCfcAfgGfcsCfса	65
AD-58687.1	A-119175.1	GfsgsGfgUfgCfuAfCfUfcUfgGfuAfuUfuCfL96	18	A-119176.1	asGfsgAfaAfuAfcCfаgаGfuAfgCfaCfcsCfsc	66
AD-58688.1	A-119191.1	CfsasAfcGfgCfcUfGfGfaUfgAfgAfaAfL96	19	A-119192.1	asGfsuUfuCfuCfucCfaGfgCfcGfusUfsg	67
AD-58689.1	A-119207.1	AfsusCfgCfcAfCfUfUfcCfcCfaGfgAfuCfL96	20	A-119208.1	asAfsGafuCfcUfgGfgagAfaGfuGfgCfgsAfsu	68
AD-58690.1	A-119223.1	GfsgsUfgGfcAfgGfAfGfUfgGfcAfuCfuUfL96	21	A-119224.1	asCfsaAfgAfuGfcCfaccUfcCfuGfcCfasCfsc	69
AD-58692.1	A-119161.1	GfsasCfcGfaCfuGfGfCfcAfuGfuAfuGfaCfL96	22	A-119162.1	asCfsgUfcAfuAfcAfuggCfcAfgUfcGfgsUfsc	70
AD-58693.1	A-119177.1	GfsgsUfgUfgCfgGfGfUfgCfaCfuAfuGfgCfL96	23	A-119178.1	asAfsGcfcAfuAfgUfgcaCfcCfGcfaCfasCfsc	71
AD-58694.1	A-119193.1	GfsgsCfcUfgGfaUfGfAfgAfgAfaAfcUfgCfL96	24	A-119194.1	asCfsgCfaGfuUfuCfucuCfaUfcCfaGfgsCfsc	72
AD-58695.1	A-119209.1	CfsusCfuGfgUfaUfUfUfcCfuAfgGfgUfaCfL96	25	A-119210.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsAfsG	73
AD-58696.1	A-119225.1	GfscsCfcCfuGfgUfcUfaAfcUfuGfgGfaUfL96	26	A-119226.1	asGfsaUfcCfcAfaGfuuaGfaCfcAfgGfgsGfsc	74
AD-	A-119163.1	GfsasGfgCfaGfaAfGfUfaUfgAfuUfuGfcCfL96	27	A-119164.1	asCfsgGfcAfaAfuCfaucfuUfcUfgCfcsUfsc	75

ID дуплекса	ID смысловой последовательности	Смысловая последовательность	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO:
58698.1						
AD-58699.1	A-119179.1	AfsasGfcCfaGfuGfUfGfaAfaGfaCfaUfaGfL96	28	A-119180.1	asGfscUfaUfgUfcUfuucAfcAfcUfgGfcsUfsu	76
AD-58700.1	A-119195.1	GfscsCfGfGfAfcCfGfAfcUfgGfcCfaUfgUfL96	29	A-119196.1	asUfsaCfaUfgGfcCfaguCfGfuCfcCfGfGfsc	77
AD-58701.1	A-119211.1	CfsusCfcAfgGfuUfCfGfGfGfUfcGfaCfaCfL96	30	A-119212.1	asUfsgUfgUfcGfaCfcccGfaAfcCfuGfGfAfsG	78
AD-58702.1	A-119227.1	AfsgsCfcCfcUfgGfUfCfuAfaCfuUfgGfGfAfl96	31	A-119228.1	gsAfsuCfcCfaAfgUfuagAfcCfaGfGfGfscfsu	79
AD-58704.1	A-119165.1	UfscsGfcCfaCfuUfCfUfcCfcAfgGfaUfcUfL96	32	A-119166.1	usAfsaGfaUfcCfuGfGgaGfaAfgUfgGfcsGfSa	80
AD-58705.1	A-119181.1	AfscsUfcUfgGfuAfUfUfuCfcUfaGfGfGfuAfl96	33	A-119182.1	usGfsuAfcCfcUfaGfGaaAfuAfcCfaGfasGfsu	81
AD-58706.1	A-119197.1	UfscsGfcUfgAfcCfGfCfuGfGfGfaUfaAfl96	34	A-119198.1	usGfsuUfaUfcAfcCfcagCfGfuCfaGfcsGfSa	82
AD-58707.1	A-119213.1	GfscsCfcCfaAfcGfGfCfcUfgGfaUfgAfgAfl96	35	A-119214.1	usCfsuCfuCfaUfcCfaggCfcGfuUfgGfGfsc	83
AD-58708.1	A-119229.1	GfscsCfaAfgCfaGfGfGfGfGfaCfaAfgUfaUfL96	36	A-119230.1	gsAfsaUfaCfuUfgUfcccCfcUfgCfuUfgGfsc	84
AD-58710.1	A-119167.1	UfscsCfcCfuAfcAfgGfGfCfcGfaGfuAfcGfL96	37	A-119168.1	usUfscGfuAfcUfcGfGccCfuGfuAfgGfGfGfSa	85
AD-	A-119183.1	CfsusGfGfGfuUfgUfUfAfcCfGfCfuAfcAfgCfL96	38	A-119184.1	usAfsGfGfuAfgCfGguAfaCfaAfcCfcsAfsG	86

ID дуплекса	ID смысловой последовательности	Смысловая последовательность	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO:
58711.1						
AD-58712.1	A-119199.1	CfsusGfgCfcUfgGfAfGfaGfgUfgUfcCfuUfL96	39	A-119200.1	usGfsaAfgGfaCfaCfcucUfcCfaGfgCfcsAfsg	87
AD-58713.1	A-119215.1	GfsusGfcGfgGfuGfCfAfcUfaUfgGfcUfuGfL96	40	A-119216.1	usAfscAfaGfcCfaUfaguGfcAfcCfcGfcsAfsc	88
AD-58714.1	A-119231.1	UfsgsGfcAfgGfaGfGfUfgGfcAfuCfuUfgUfL96	41	A-119232.1	asGfsaCfaAfgAfuGfccaCfcUfcCfuGfcsCfsa	89
AD-58716.1	A-119169.1	CfscsCfuAfcAfgGfGfCfcGfaGfuAfcGfaAfL96	42	A-119170.1	asCfsuUfcGfuAfcUfcggCfcCfuGfuAfgsGfsg	90
AD-58717.1	A-119185.1	AfscsCfuGfcUfuCfuUfcUfgGfuUfcAfuUfL96	43	A-119186.1	asGfsaAfuGfaAfcCfagaAfgAfaGfcAfgsGfsu	91
AD-58718.1	A-119201.1	UfsgsCfcUfgUfgAfUfGfgGfgUfcAfaGfgAfL96	44	A-119202.1	asGfsuCfcUfuGfaCfcccAfuCfaCfaGfsgCfsa	92
AD-58719.1	A-119217.1	CfsasGfcUfuCfgGfAfAfgCfcCfcUfgGfuCfL96	45	A-119218.1	usAfgsAfcCfaGfgGfgcuUfcCfgAfaGfcsUfsg	93
AD-58720.1	A-119233.1	CfscsCfcUfgGfuCfuAfaCfuUfgGfgAfuCfL96	46	A-119234.1	csAfgsAfuCfcCfaAfguuAfgAfcCfaGfsgGfsg	94
AD-58721.1	A-119171.1	UfsgsCfuUfcUfuCfuUfgGfgUfuCfaUfuCfuCfL96	47	A-119172.1	usGfsgAfgAfaUfgAfacCfAfaGfaAfgsCfsa	95
AD-58722.1	A-119187.1	CfscsCfaAfcGfgCfcUfgGfaUfgAfgAfgAfL96	48	A-119188.1	usUfsuCfuCfuCfaUfccGfgCfcGfuUfgsGfsg	96
AD-	A-119203.1	AfsasGfgGfcCfuGfCfAfcAfgCfuAfcUfaCfL96	49	A-119204.1	usCfsgUfaGfuAfgCfuguGfcAfgGfcCfcsUfsu	97

ID дуплекса	ID смысловой последовательности	Смысловая последовательность	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO:
58723.1						
AD-58724.1	A-119219.1	GfsusCfuAfaCfuUfGfGfgAfuCfuGfgGfaAfL96	50	A-119220.1	csAfsuUfcCfcAfgAfuCfcAfgUfuAfgsAfs	98
AD-58725.1	A-119235.1	AfsgsCfuUfcGfgAfAfGfcCfcCfuGfgUfcUfL96	51	A-119236.1	usUfsaGfaCfcAfgGfggCufuCfcGfaAfgsCfsu	99
AD-58726.1	A-119173.1	CfscsAfgUfgUfgAfAfGfgAfcAfuAfgCfuGfL96	52	A-119174.1	usGfscAfgCfuAfuGfucuUfuCfaCfaCfusGfsg	100
AD-58727.1	A-119189.1	CfscsAfgGfuUfcGfGfgUfcGfaCfaCfaUfL96	53	A-119190.1	asGfsaUfgUfgUfcGfaccCfcGfaAfcCfusGfsg	101
AD-58728.1	A-119205.1	UfscsCfaCfgCfuGfGfgUfgUfuAfcCfgCfL96	54	A-119206.1	usAfgCfgGfuAfaCfaacCfcAfgCfgUfgsGfsa	102
AD-58729.1	A-119221.1	UfsgsCfcAfaGfcAfGfGfgGfgAfcAfaGfuAfL96	55	A-119222.1	asAfsuAfcUfuGfuCfcccCfuGfcUfuGfgsCfsa	103
AD-58697.1	A-119241.1	AfsusCfcAfgAfaCfAfGfgAfgGfcUfgUfgUfL96	56	A-119242.1	csCfsaCfaCfaGfcCfuCfuCfuGfgsAfsu	104
AD-58703.1	A-119243.1	UfsusCfaCfcUfcCfCfAfgAfuCfuCfcCfuCfL96	57	A-119244.1	gsUfsgAfgGfgAfgAfuCfuGfgGfaGfgUfgsAfsa	105
AD-58709.1	A-119245.1	CfscsUfcCfgAfgGfgUfgAfgUfgGfcCfaUfL96	58	A-119246.1	csCfsaUfgGfcCfaCfucaCfcCfuCfuGfgsGfsg	106
AD-58715.1	A-119247.1	UfscsCfaGfaAfcAfGfgGfaGfgCfuGfuGfuGfL96	59	A-119248.1	gsCfscAfcAfcAfgCfcucCfuGfuUfcUfgsGfsa	107
AD-	A-119237.1	GfsusGfuCfcUfcCfGfAfgGfgUfgAfgUfgGfL96	60	A-119238.1	gsGfscCfaCfuCfaCfcuUfgGfaGfgAfcAfs	108

ID дуплекса	ID смысловой последовательности	Смысловая последовательность	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO:
58730.1						
AD-58731.1	A-119249.1	UfsusCfGfGfGfuCfGfAfcAfcAfuCfuGfuGfL96	61	A-119250.1	csCfscAfcAfgAfuGfuguCfGfCfcCfGfsAfsa	109
AD-58734.1	A-119251.1	UfscsGfGfGfUfcGfAfcCfaUfcUfgUfgGfL96	62	A-119252.1	csCfscCfaCfaGfaUfgugUfcGfaCfcCfcsGfsa	110
AD-58737.1	A-119253.1	UfsgsCfuUfcCfaGfGfAfgGfaCfaGfcAfuGfL96	63	A-119254.1	gsCfscAfuGfcUfgUfccuCfcUfgGfaAfgsCfsa	111
AD-59743.1	A-120243.1	UfscsUfgGfuAfuUfUfCfcUfaGfgGfuAfcAfl96	64	A-120244.1	usGfsuAfcCfcUfaGfgaaAfuAfcCfaGfasgsu	112

Таблица 2. Немодифицированные последовательности TMPRSS6

ID дуплекса	ID смысловой последовательности	Смысловая последовательность	SEQ ID NO:	Положение в NM_153609.2	Антисмысловая последовательность	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO:	Положение в NM_153609.2
AD-58686.1	A-119159.1	UGGCCUGGAGAGGUGUCCU UC	11 3	2041-2063	A-119160.1	UUGAAGGACACCUCUCCAGGC CA	16 1	2041-2063
AD-58687.1	A-119175.1	GGGGUGCUACUCUGGUUUU UC	11 4	319-341	A-119176.1	AGGAAAUACCAGAGUAGCACC CC	16 2	319-341
AD-	A-119191.1	CAACGGCCUGGAUGAGAGA	11	1557-1579	A-119192.1	AGUUUCUCUCAUCCAGGCCGU	16	1557-1579

ID дуплекса	ID смысловой последовательности	Смысловая последовательность	SEQ ID NO	Положение в NM_153609.2	Антисмысловая последовательность	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO	Положение в NM_153609.2
58688.1		AA	5			UG	3	
AD-58689.1	A-119207.1	AUCGCCACUUCUCCCAGGA UC	11 6	401-423	A-119208.1	AAGAUCUGGGAGAAGUGGCG AU	16 4	401-423
AD-58690.1	A-119223.1	GGUGGCAGGAGGUGGCAUC UU	11 7	2665-2688	A-119224.1	ACAAGAUGCCACCUCCUGCCA CC	16 5	2665-2688
AD-58692.1	A-119161.1	GACCGACUGCCAUGUAUG AC	11 8	922-944	A-119162.1	ACGUCAUACAUGGCCAGUCGG UC	16 6	922-944
AD-58693.1	A-119177.1	GGUGUGCGGGUGCACUAUG GC	11 9	1444-1466	A-119178.1	AAGCCAUAGUGCACCCGCACA CC	16 7	1444-1466
AD-58694.1	A-119193.1	GGCCUGGAUGAGAGAAACU GC	12 0	1561-1583	A-119194.1	ACGCAGUUUCUCUCAUCCAGG CC	16 8	1561-1583
AD-58695.1	A-119209.1	CUCUGGUUUUCCUAGGGU AC	12 1	328-350	A-119210.1	UUGUACCCUAGGAAAUACCAG AG	16 9	328-350
AD-58696.1	A-119225.1	GCCCCUGGUCUAAAUUGGG AU	12 2	2966-2989	A-119226.1	AGAUCCCAAGUUAGACCAGGG GC	17 0	2966-2989
AD-58698.1	A-119163.1	GAGGCAGAAGUAUGAUUUG CC	12 3	1281-1303	A-119164.1	ACGGCAAUAUACUUCUGCC UC	17 1	1281-1303
AD-58699.1	A-119179.1	AAGCCAGUGUGAAAGACAU AG	12 4	731-753	A-119180.1	AGCUAUGUCUUUCACACUGGC UU	17 2	731-753
AD-58700.1	A-119195.1	GCCGGGACCGACUGGCCAU	12	917-939	A-119196.1	AUACAUGGCCAGUCGGUCCCG	17	917-939

ID дуплекса	ID смысловой последовательности	Смысловая последовательность	SEQ ID NO	Положение в NM_153609.2	Антисмысловая последовательность	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO	Положение в NM_153609.2
58700.1		GU	5			GC	3	
AD-58701.1	A-119211.1	CUCCAGGUUCGGGUCGAC AC	12 6	1894-1916	A-119212.1	AUGUGUCGACCCGAACCUGG AG	17 4	1894-1916
AD-58702.1	A-119227.1	AGCCCUUGGUCUAAUUGG GA	12 7	2965-2988	A-119228.1	GAUCCCAAGUUAGACCAGGGG CU	17 5	2965-2988
AD-58704.1	A-119165.1	UCGCCACUUCUCCAGGAU CU	12 8	402-424	A-119166.1	UAAGAUCCUGGGAGAAGUGGC GA	17 6	402-424
AD-58705.1	A-119181.1	ACUCUGGUUUUCCUAGGG UA	12 9	327-349	A-119182.1	UGUACCCUAGGAAUACCAGA GU	17 7	327-349
AD-58706.1	A-119197.1	UCGUGACCGUGGGUGAU AA	13 0	1934-1956	A-119198.1	UGUUAUCACCCAGCGGUCAGC GA	17 8	1934-1956
AD-58707.1	A-119213.1	GCCCAACGGCCUGGAUGA GA	13 1	1553-1575	A-119214.1	UCUCUCAUCCAGGCCGUUGG GC	17 9	1553-1575
AD-58708.1	A-119229.1	GCCAAGCAGGGGACAAGU AU	13 2	2610-2633	A-119230.1	GAAUACUUGUCCCCUGCUUG GC	18 0	2610-2633
AD-58710.1	A-119167.1	UCCCUACAGGGCCGAGUA CG	13 3	680-702	A-119168.1	UUCGUACUCGGCCUGUAGGG GA	18 1	680-702
AD-58711.1	A-119183.1	CUGGGUUGUUACCGCUACA GC	13 4	769-791	A-119184.1	UAGCUGUAGCGGUAACAACCC AG	18 2	769-791
AD-58719.1	A-119199.1	CUGGCCUGGAGGGUGUCC	13	2040-2062	A-119200.1	UGAAGGACACCUUCCAGGCC	18	2040-2062

ID дуплекса	ID смысловой последовательности	Смысловая последовательность	SEQ ID NO	Положение в NM_153609.2	Антисмысловая последовательность	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO	Положение в NM_153609.2
58712.1		UU	5			AG	3	
AD-58713.1	A-119215.1	GUGCGGGUGCACUAUGGCU UG	13 6	1447-1469	A-119216.1	UACAAGCCAUAGUGCACCCGC AC	18 4	1447-1469
AD-58714.1	A-119231.1	UGGCAGGAGGUGGCAUCUU GU	13 7	2667-2690	A-119232.1	AGACAAGAUGCCACCUCCUGC CA	18 5	2667-2690
AD-58716.1	A-119169.1	CCCUACAGGGCCGAGUACG AA	13 8	682-704	A-119170.1	ACUUCGUACUCGGCCUGUAG GG	18 6	682-704
AD-58717.1	A-119185.1	ACCUGCUUCUUCUGGUUCA UU	13 9	559-581	A-119186.1	AGAAUGAACCAGAAGAAGCAG GU	18 7	559-581
AD-58718.1	A-119201.1	UGCCUGUGAUGGGGUCAAG GA	14 0	1530-1552	A-119202.1	AGUCCUUGACCCCAUCACAGG CA	18 8	1530-1552
AD-58719.1	A-119217.1	CAGCUUCGGAAGCCCUUG UC	14 1	2955-2978	A-119218.1	UAGACCAGGGCUUCCGAAGC UG	18 9	2955-2978
AD-58720.1	A-119233.1	CCCCUGGUCUACUUGGGA UC	14 2	2967-2990	A-119234.1	CAGAUCCAAGUUAGACCAGG GG	19 0	2967-2990
AD-58721.1	A-119171.1	UGCUUCUUCUGGUUCAUUC UC	14 3	562-584	A-119172.1	UGGAGAAUGAACCAGAAGAAG CA	19 1	562-584
AD-58722.1	A-119187.1	CCCAACGGCCUGGAUGAGA GA	14 4	1555-1577	A-119188.1	UUUCUCUCAUCCAGGCCGUUG GG	19 2	1555-1577
AD-58723.1	A-119203.1	AAGGGCCUGCACAGCUACU	14	1054-1076	A-119204.1	UCGUAGUAGCUGUGCAGGCC	19	1054-1076

ID дуплекса	ID смысловой последовательности	Смысловая последовательность	SEQ ID NO	Положение в NM_153609.2	Антисмысловая последовательность	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO	Положение в NM_153609.2
58723.1		AC	5			UU	3	
AD-58724.1	A-119219.1	GUCUAACUUGGGAUCUGGG AA	14 6	2973-2996	A-119220.1	CAUUCCCAGAUCCAAGUUAG AC	19 4	2973-2996
AD-58725.1	A-119235.1	AGCUUCGGAAGCCCCUGGU CU	14 7	2956-2979	A-119236.1	UUAGACCAGGGGCUUCCGAAG CU	19 5	2956-2979
AD-58726.1	A-119173.1	CCAGUGUGAAAGACAUAGC UG	14 8	734-756	A-119174.1	UGCAGCUAUGUCUUUCACACU GG	19 6	734-756
AD-58727.1	A-119189.1	CCAGGUUCGGGUCGACAC AU	14 9	1896-1918	A-119190.1	AGAUGUGUCGACCCGAACCU GG	19 7	1896-1918
AD-58728.1	A-119205.1	UCCACGCUGGGUUGUUACC GC	15 0	763-785	A-119206.1	UAGCGGUAACAACCCAGCGUG GA	19 8	763-785
AD-58729.1	A-119221.1	UGCCAAGCAGGGGACAAG UA	15 1	2609-2632	A-119222.1	AAUACUUGUCCCCUGCUUGG CA	19 9	2609-2632
AD-58697.1	A-119241.1	AUCCAGAACAGGAGGCUGU GU	15 2	1324-1346	A-119242.1	CCACACAGCCUCCUGUUCUGG AU	20 0	1324-1346
AD-58703.1	A-119243.1	UUCACCUCCCAGAUCUCCC UC	15 3	1414-1436	A-119244.1	GUGAGGGAGAUCUGGGAGGUG AA	20 1	1414-1436
AD-58709.1	A-119245.1	CCUCCGAGGGUGAGUGGCC AU	15 4	1862-1884	A-119246.1	CCAUGGCCACUCACCCUCGGA GG	20 2	1862-1884
AD-58709.1	A-119247.1	UCCAGAACAGGAGGCUGUG	15	1325-1347	A-119248.1	GCCACACAGCCUCCUGUUCUG	20	1325-1347

ID дуплекса	ID смысловой последовательности	Смысловая последовательность	SEQ ID NO	Положение в NM_153609.2	Антисмысловая последовательность	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO	Положение в NM_153609.2
58715.1		UG	5			GA	3	
AD-58730.1	A-119237.1	GUGUCCUCCGAGGGUGAGU GG	15 6	1858-1880	A-119238.1	GGCCACUCACCCUCGGAGGAC AC	20 4	1858-1880
AD-58731.1	A-119249.1	UUCGGGGUCGACACAUCUG UG	15 7	1901-1923	A-119250.1	CCCACAGAUGUGUCGACCCCG AA	20 5	1901-1923
AD-58734.1	A-119251.1	UCGGGGUCGACACAUCUGU GG	15 8	1902-1924	A-119252.1	CCCCACAGAUGUGUCGACCCC GA	20 6	1902-1924
AD-58737.1	A-119253.1	UGCUUCCAGGAGGACAGCA UG	15 9	1966-1988	A-119254.1	GCCAUGCUGUCCUCCUGGAAG CA	20 7	1966-1988
AD-59743.1	A-120243.1	UCUGGUUUUCCUAGGGUA CA	16 0		A-120244.1	UGUACCCUAGGAAAUACCAGA GU	20 8	

Пример 2. *In vitro* тест разовой дозы.

Модифицированные и конъюгированные дуплексы siRNA к TMPRSS6 также оценивали на эффективность с помощью анализов с трансфекцией на клеточной линии Нер3В человека. siRNA к TMPRSS6 трансфицировали в двух дозах, 10 нМ и 0,1 нМ. Результаты этих анализов показаны в таблице 3, и данные выражены как доля оставшегося количества транскрипта в клетках, трансфицированных siRNA, нацеливающимися на TMPRSS6, по отношению к клеткам, трансфицированным отрицательным по siRNA контролем, AD-1955, \pm среднее квадратичное отклонение (SD).

Таблица 3. Тест разовой дозы TMPRSS6.

ID дуплекса	Средн. 10 нМ	SD 10 нМ	Средн. 0,1 нМ	SD 0,1 нМ
AD-58686.1	71,58	18,94	103,29	32,00
AD-58687.1	89,33	13,14	104,94	20,06
AD-58688.1	34,16	11,36	87,18	8,43
AD-58689.1	79,82	7,28	110,37	6,08
AD-58690.1	69,10	9,83	99,92	24,84
AD-58692.1	79,21	5,67	136,49	0,84
AD-58693.1	77,29	12,12	106,01	17,97
AD-58694.1	50,51	10,36	89,47	3,84
AD-58695.1	54,37	5,75	87,66	13,59
AD-58696.1	93,26	0,06	84,79	3,84
AD-58697.1	72,95	23,41	98,98	10,29
AD-58698.1	42,61	7,81	109,98	16,78
AD-58699.1	24,93	8,58	79,71	12,55
AD-58700.1	74,10	15,37	89,75	7,80
AD-58701.1	79,18	8,18	89,70	9,98
AD-58702.1	96,43	18,38	113,05	10,65
AD-58703.1	79,15	28,50	97,30	6,79
AD-58704.1	67,92	0,87	92,26	1,24
AD-58705.1	59,50	20,47	99,25	3,28
AD-58706.1	71,67	0,75	102,38	14,88
AD-58707.1	77,89	22,26	97,52	1,31
AD-58708.1	73,87	9,61	98,38	1,81
AD-58709.1	94,62	4,69	100,73	16,10
AD-58710.1	59,19	10,57	95,23	11,99
AD-58711.1	63,62	16,83	103,11	3,66
AD-58712.1	65,79	6,96	81,58	1,50
AD-58713.1	84,14	26,41	101,56	5,60
AD-58714.1	64,73	6,06	102,37	1,63

ID дуплекса	Средн. 10 нМ	SD 10 нМ	Средн. 0,1 нМ	SD 0,1 нМ
AD-58715.1	91,05	18,67	101,08	11,00
AD-58716.1	70,07	13,02	97,20	2,98
AD-58717.1	11,27	6,91	66,56	4,32
AD-58718.1	62,10	18,62	89,01	15,30
AD-58719.1	72,94	18,26	91,58	9,97
AD-58720.1	60,51	14,43	90,92	5,68
AD-58721.1	17,72	7,70	56,72	2,57
AD-58722.1	51,65	11,33	81,44	0,50
AD-58723.1	53,27	21,60	94,25	16,20
AD-58724.1	58,03	49,89	77,11	4,63
AD-58725.1	54,58	40,10	76,12	1,59
AD-58726.1	10,33	9,88	42,75	7,97
AD-58727.1	62,80	26,45	83,23	13,10
AD-58728.1	49,36	36,27	83,30	1,74
AD-58729.1	43,83	61,99	73,54	19,33
AD-58730.1	59,60	41,85	76,12	1,03
AD-58731.1	85,29	24,78	128,06	32,14
AD-58734.1	85,71	10,74	101,75	6,11
AD-58737.1	79,87	10,59	114,89	7,46

Пример 3. *In vivo* тест разовой дозы с применением AD-59743

Способность AD-59743 подавлять экспрессию белка TMPRSS6 оценивали путем измерения уровней TMPRSS6 и mRNA гепсидина в печени мышей C57BL/6 дикого типа после введения AD-59743. Разовую дозу в 1, 3 или 10 мг/кг AD-59743 вводили подкожно и мышей умерщвляли на 3 день или 7 день. Уровни TMPRSS6 и mRNA гепсидина в печени измеряли при помощи qPCR с применением способов, описанных выше. Контрольная группа получала инъекции с PBS.

Уровни TmRNA TMPRSS6 после введения AD-59743 показаны на фигуре 1, а уровни mRNA гепсидина после введения AD-59743 показаны на фигуре 2. Из результатов видно дозозависимое снижение уровней транскриптов TMPRSS6, которое длится до 7 дней.

Пример 4. *In vivo* эффект средства на основе iRNA к TMPRSS6 в комбинации с хелатором железа

Целью данного исследования было исследовать воздействие совместного введения специфичной к TMPRSS6 siRNA и хелаторов железа на уровни железа. В течение исследования мышей C57BL/6 дикого типа и мышей Th3/+ с талассимией возрастом 6 недель (Douet *et al.*, *Am. J. Pathol.* (2011), 178(2):774-83) кормили пищей с низким

содержанием железа, содержащей 3-5 ppm железа. Мышам вводили внутривенно состав AF-011-46273, содержащий деферипрон, хелатор железа в дозе 250 мг/кг/день и средство на основе iRNA со следующей структурой: олигопосл-смысловая – uGGuAuuuuccuAGGGuAcAdTsdT (SEQ ID NO: 209); олигопосл-антисмысловая – UGuACCCuAGGAAuACcAdTsdT (SEQ ID NO: 210). Состав также содержал MC-3/DSPC/холестерол/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5. Собирали ткани печени и селезенки и в ткани определяли концентрации негемового железа как описано ранее (см., например, Schmidt *et al.* (2013) *Blood* 121(7):1200-8; Cook, JD, *et al.* *Tissue iron stores*. В: Cook JD, издатель. *Methods in Hematology*. Vol 1. New York, NY: Churchill Livingstone Press; 1980. p. 104-109).

Результаты данных экспериментов показывали аддитивный эффект AD-46273 и деферипрона у мышей Th3+, с пониженными уровнями железа по отношению к отрицательным контролям.

Пример 5. Конструирование, специфичность и прогнозирование эффективности олигонуклеотидов

Транскрипты

Конструирование siRNA выполняли для выявления siRNA, нацеливающихся на транскрипты TMPRSS6 человека, макака-крабоеда (*Macaca fascicularis*; в дальнейшем “суно”), мыши и крысы, аннотированные в базе данных генов NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>). При конструировании использовали следующие транскрипты из коллекции эталонных последовательностей в NCBI: человека - NM_153609.2; мыши - NM_027902.2; крысы - NM_001130556.1. Для суно последовательность транскрипта получали путем выравнивания с TMPRSS6 человека с последовательностью, собранной из двух образцов: “ENSP00000384964 [mRNA] locus=chr10:82446450:82485403:-“ и FR874253.1, доступные от проекта “Геном *M. fascicularis*” и базы данных нуклеотидов NCBI, соответственно (<http://macaque.genomics.org.cn/page/species/download.jsp> и <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>). Вследствие высокого расхождения последовательностей примата/грызуна дуплексы siRNA конструировали в нескольких отдельных партиях, включая без ограничения партии, содержащие дуплексы, соответствующие только транскриптам человека и суно; только транскриптам человека, суно и мыши и только транскриптам человека, суно, мыши и крысы. Большое количество дуплексов siRNA конструировали так, чтобы они были на 100% идентичны предусмотренному участку с приведенными транскриптом человека и транскриптами других видов, рассмотренными в каждой партии конструирования (выше). В некоторых случаях ошибочные спаривания между дуплексом и целевой mRNA допускались в первом антисмысловом (последнем смысловом) положении, в тех случаях если комплементарной парой оснований антисмысловой нити: целевой mRNA была пара GC или CG. В этих

случаях дуплексы конструировали с парами UA или AU в качестве первой антисмысловой:последней смысловой пары. Таким образом, дуплексы сохраняли комплементарность, но являлись несовпадающими по отношению к мишени (U:C, U:G, A:C или A:G).

Специфичность всех возможных олигомеров из 19 нуклеотидов прогнозировали исходя из каждой последовательности. Затем отбирали кандидатные олигомеры из 19 нуклеотидов, у которых отсутствовали повторения длиннее 7 нуклеотидов. Эти siRNA, 1128 кандидатных человека/суно, 69 человека/суно/мыши и 23 человека/суно/мыши/крысы использовали при обширных поисках в отношении соответствующих транскриптом (определенные как набор из записей NM_ и XM_ в пределах наборов эталонных последовательностей человека, мыши или крысы в NCBI, и набор транскриптом суно в базе нуклеотидов NCBI) с применением исчерпывающего алгоритма “грубой силы”, включенного в скрипт питон ‘BruteForce.py’. Скрипт затем разбирал выравнивания транскрипт-олигомер с получением балла, основанного на положении и количестве ошибочных спариваний между siRNA и любым потенциальным 'нецелевым' транскриптом. "Нецелевой" балл взвешивали для усиления различий в 'затравочном' участке siRNA в положениях 2-9 с 5'-конца молекулы. Каждой паре олигомер-транскрипт из поиска "грубой силы" присваивали балл для ошибочного спаривания путем суммирования отдельных баллов для ошибочного спаривания; ошибочные спаривания в положениях 2-9 определяли как 2,8, ошибочные спаривания в положениях сайта расщепления 10-11 определяли как 1,2 и ошибочные спаривания в участке 12-19 определяли как 1,0. Дополнительное нецелевое прогнозирование выполняли путем сравнения встречаемости гептамеров и октамеров, полученных из 3 отличных полученных из затравки гексамеров каждого олигомера. Гексамеры из положений 2-7 по отношению к 5'-началу использовали для создания 2 гептамеров и одного октамера. Гептамер1 создавали путем добавления A на 3'-конец гексамера; гептамер2 создавали путем добавления A на 5'-конец гексамера; октамер создавали путем добавления A как на 5'-конец, так и на 3'-конец гексамера. Заранее вычисляли встречаемость октамеров и гептамеров в 3'UTRome человека, суно, мыши или крысы (определенные как подпоследовательности транскриптом из базы данных эталонных последовательностей в NCBI, где конец кодирующего участка, ‘CDS’, является четко определенным). Встречаемость октамеров нормализовали по отношению к встречаемости гептамеров с использованием медианного значения из диапазона встречаемостей октамеров. Затем вычисляли ‘mirSeedScore’ путем вычисления суммы ((3 X нормализованное подсчитанное число для октамеров) + (2 X подсчитанное число для гептамера2) + (1 X подсчитанное число для гептамера1)).

Обоим нитям siRNA присваивали категорию специфичности согласно рассчитанным баллам: балл выше 3 оценивали как высоко специфичная, равный 3 как специфичная и от 2,2 до 2,8 оценивали как умеренно специфичная. Авторы данной заявки упорядочивали по специфичности антисмысловой нити. Авторы данной заявки затем

отбирали умеренно (или более высоко) специфичные дуплексы, антисмысловые олигонуклеотиды которых обладали характеристиками дуплексов с высокой прогнозированной эффективностью, включая максимальное содержание UA в затравочном участке и общее низкое содержание GC.

Для конъюгированных с GalNAc дуплексов смысловые олигонуклеотиды из 21 нуклеотида и антисмысловые олигонуклеотиды из 23 нуклеотидов конструировали путем удлинения антисмысловых олигонуклеотидов из 19 нуклеотидов (описанные выше) до 23 нуклеотидов комплементарной целевой последовательности. Все транскрипты видов, включенных в партии конструирования проверяли на комплементарность. Для каждого дуплекса смысловой олигонуклеотид из 21 нуклеотида описывали как обратную комплементарную последовательность первых 21 нуклеотида антисмысловой нити.

Отбор последовательностей siRNA

Синтезировали олигонуклеотиды siRNA из 21/23 нуклеотидов, являющиеся дуплексами человека, полученными из 5 смысловых и 5 антисмысловых, человека/супо, полученными в общей сложности из 32 смысловых и 32 антисмысловых, человека/супо/мыши, полученными в общей сложности из 4 смысловых и 4 антисмысловых, человека/супо/мыши/крысы, полученными в общей сложности из 8 смысловых и 8 антисмысловых, человека/супо/крысы, полученными в общей сложности из 19 смысловых и 19 антисмысловых, человека/мыши, полученными в общей сложности из 2 смысловых и 2 антисмысловых, и человека/мыши/крысы, полученными в общей сложности из 1 смысловой и 1 антисмысловой, и составляли в конъюгированные с GalNAc дуплексы.

Последовательности смысловой и антисмысловой нитей немодифицированных дуплексов показаны в таблице 4, а последовательности смысловой и антисмысловой нитей модифицированных дуплексов показаны в таблице 5.

Таблица 4. Немодифицированные последовательности *TMPRSS6*

ID дуплекса	ID смысловой последовательности	Смысловая последовательность	SEQ ID NO:	ID антисмысловой последовательности	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO:	Положение в NM_153609.2
AD-60944.1	A-122732.1	GGUGCUACUCUGGUUUUCCU	211	A-122733.1	AGGAAAUACCAGAGUAGCACCCC	280	318
AD-59743.1	A-120243.1	UCUGGUUUUCCUAGGGUACA	212	A-120244.1	UGUACCCUAGGAAAUACCAGAGU	281	326
AD-60940.1	A-122745.1	CUGGUUUUCCUAGGGUACAA	213	A-122746.1	UUGUACCCUAGGAAAUACCAGAG	282	327
AD-61002.2	A-122838.1	UGGUUUUCCUAGGGUACAAA	214	A-122839.1	UUUGUACCCUAGGAAAUACCAGA	283	328
AD-61000.1	A-122852.1	GGUUUUCCUAGGGUACAAGA	215	A-122853.1	UCUUGUACCCUAGGAAAUACCAG	284	329
AD-46273.1	A-96908.1	UGGUUUUCCUAGGGUACA	216	A-96909.1	UGUACCCUAGGAAAUACCA	285	330
AD-61003.1	A-122854.1	GUUUUCCUAGGGUACAAGGA	217	A-122855.1	UCCUUGUACCCUAGGAAAUACCA	286	330
AD-60994.1	A-122848.1	AUUUCCUAGGGUACAAGGCGA	218	A-122849.1	UCGCCUUGUACCCUAGGAAUAC	287	332
AD-60990.1	A-122830.1	UUUCCUAGGGUACAAGGCGGA	219	A-122831.1	UCCGCCUUGUACCCUAGGAAUA	288	333
AD-60956.1	A-122736.1	CGCCACUUCUCCAGGAUCUU	220	A-122737.1	AAGAUCUGGGAGAAGUGGCGAU	289	400
AD-60981.1	A-122757.1	GCCACUUCUCCAGGAUCUUA	221	A-122758.1	UAAGAUCUGGGAGAAGUGGCGA	290	401
AD-60953.1	A-122775.1	CUGCUUCUUCUGGUUCAUUCU	222	A-122776.1	AGAAUGAACCAAGAAGCAGGU	291	558
AD-60977.1	A-122783.1	CUUCUUCUGGUUCAUUCUCA	223	A-122784.1	UGGAGAAUGAACCAAGAAGCA	292	561
AD-60964.1	A-119169.2	CCCACAGGGCCGAGUACGAA	224	A-122764.1	UUCGUACUCGGCCUGUAGGGGA	293	679
AD-60947.1	A-122773.1	CUACAGGGCCGAGUACGAAGU	225	A-122774.1	ACUUCGUACUCGGCCUGUAGGG	294	681
AD-60957.1	A-122751.1	GCCAGUGUGAAAGACAUAGCU	226	A-122752.1	AGCUAUGUCUUUCACACUGGCUU	295	730
AD-60960.1	A-122792.1	AGUGUGAAAGACAUAGCUGCA	227	A-122793.1	UGCAGCUAUGUCUUUCACACUGG	296	733
AD-60972.1	A-122796.1	CACGCUGGGUUGUUACCGCUA	228	A-122797.1	UAGCGUAACAACCCAGCGUGGA	297	762
AD-60970.1	A-122765.1	GGGUUGUUACCGCUACAGCUA	229	A-122766.1	UAGCUGUAGCGGUAACAACCCAG	298	768
AD-60963.1	A-122753.1	CGGGACCGACUGGCCAUUGAU	230	A-122754.1	AUACAUGGCCAGUCGGUCCCGGC	299	916
AD-60968.1	A-122739.1	CCGACUGGCCAUGUAUGACGU	231	A-122740.1	ACGUCAUCAUGGCCAGUCGGUC	300	921
AD-60942.1	A-122786.1	GGGCCUGCACAGCUACUACGA	232	A-122787.1	UCGUAGUAGCUGUGCAGGCCUU	301	1053
AD-60951.1	A-122749.1	GGCAGAAGUAUGAUUUGCCGU	233	A-122750.1	ACGGCAAUAUCAUUCUGCCUC	302	1280
AD-60984.1	A-122800.1	CCAGAACAGGAGGCUGUGGG	234	A-122801.1	CCACACAGCCUCCUGUUCUGGAU	303	1323
AD-60955.1	A-122806.1	CAGAACAGGAGGCUGUGGGC	235	A-122807.1	GCCACACAGCCUCCUGUUCUGGA	304	1324

AD-60943.1	A-122802.1	CACCUCCCAGAUCCUCAC	236	A-122803.1	GUGAGGGAGAUCCGGGAGGUGAA	305	1413
AD-61001.1	A-122823.1	CACCUCCCAGAUCCUCAAA	237	A-122824.1	UUGAGGGAGAUCCGGGAGGUGAA	306	1413
AD-60974.1	A-122741.1	UGUGCGGGUGCACUAUGGCUU	238	A-122742.1	AAGCCAUAGUGCACCCGCACACC	307	1443
AD-60982.1	A-122769.1	GCGGGUGCACUAUGGCUUGUA	239	A-122770.1	UACAAGCCAUAGUGCACCCGCAC	308	1446
AD-60996.1	A-122834.1	CCCCUGCCUGGAGAGUUCU	240	A-122835.1	AGGAACUCUCCAGGGCAGGGGUC	309	1479
AD-60997.1	A-122850.1	CCUGCCUGGAGAGUUCUA	241	A-122851.1	UAGGAACUCUCCAGGGCAGGGGU	310	1480
AD-61006.1	A-122856.1	CCUGCCUGGAGAGUUCUCU	242	A-122857.1	AGAGGAACUCUCCAGGGCAGGGG	311	1481
AD-60988.1	A-122844.1	CUGCCUGGAGAGUUCUCUA	243	A-122845.1	UAGAGGAACUCUCCAGGGCAGGG	312	1482
AD-60959.1	A-122777.1	CCUGUGAUGGGGUCAAGGACU	244	A-122778.1	AGUCCUUGACCCCAUCACAGGCA	313	1529
AD-60999.1	A-122836.1	GGACUGCCCAACGGCCUGGA	245	A-122837.1	UCCAGGCCGUUGGGGCAGUCCU	314	1545
AD-60991.1	A-122846.1	ACUGCCCAACGGCCUGGAUA	246	A-122847.1	UAUCCAGGCCGUUGGGGCAGUCC	315	1547
AD-60993.1	A-122832.1	CUGCCCAACGGCCUGGAUGA	247	A-122833.1	UCAUCCAGGCCGUUGGGGCAGUC	316	1548
AD-61005.1	A-122840.1	UGCCCAACGGCCUGGAUGAA	248	A-122841.1	UUCAUCCAGGCCGUUGGGGCAGU	317	1549
AD-60987.1	A-119213.2	GCCCAACGGCCUGGAUGAGA	249	A-122829.1	UCUCAUCCAGGCCGUUGGGGCAG	318	1550
AD-60986.1	A-122842.1	CCCAACGGCCUGGAUGAGAA	250	A-122843.1	UUCUCAUCCAGGCCGUUGGGGCA	319	1551
AD-60952.1	A-119187.2	CCCAACGGCCUGGAUGAGAGA	251	A-122761.1	UCUCAUCCAGGCCGUUGGGGC	320	1552
AD-60983.1	A-119191.2	CAACGGCCUGGAUGAGAGAAA	252	A-122785.1	UUUCUCUCAUCCAGGCCGUUGGG	321	1554
AD-60950.1	A-122734.1	ACGGCCUGGAUGAGAGAAACU	253	A-122735.1	AGUUUCUCAUCCAGGCCGUUG	322	1556
AD-60980.1	A-122743.1	CCUGGAUGAGAGAAACUGCGU	254	A-122744.1	ACGCAGUUUCUCAUCCAGGCC	323	1560
AD-60998.1	A-122821.1	CACUGUGACUGUGGCCUCAA	255	A-122822.1	UUGGAGGCCACAGUCACAGUGCU	324	1804
AD-60961.1	A-122808.1	GUCCUCCGAGGGUGAGUGGCC	256	A-122809.1	GGCCACUCACCCUCGGAGGACAC	325	1857
AD-61004.1	A-122825.1	CUCCGAGGGUGAGUGGCCAUA	257	A-122826.1	UAUGGCCACUCACCCUCGGAGGA	326	1860
AD-60949.1	A-122804.1	UCCGAGGGUGAGUGGCCAUGG	258	A-122805.1	CCAUGGCCACUCACCCUCGGAGG	327	1861
AD-60969.1	A-119189.2	CCAGGUUCGGGGUCGACACAU	259	A-122755.1	AUGUGUCGACCCGAACCUUGGAG	328	1893
AD-60966.1	A-122794.1	AGGUUCGGGGUCGACACAUCU	260	A-122795.1	AGAUGUGUCGACCCGAACCUUGG	329	1895
AD-60967.1	A-122810.1	CGGGGUCGACACAUCUGUGGG	261	A-122811.1	CCCACAGAUGUGUCGACCCGAA	330	1900
AD-60989.1	A-122816.1	CGGGGUCGACACAUCUGUGGA	262	A-122817.1	UCCACAGAUGUGUCGACCCGAA	331	1900
AD-60973.1	A-122812.1	GGGGUCGACACAUCUGUGGGG	263	A-122813.1	CCCACAGAUGUGUCGACCCGAA	332	1901
AD-60992.1	A-122818.1	GGGGUCGACACAUCUGUGGGA	264	A-122819.1	UCCACAGAUGUGUCGACCCGAA	333	1901
AD-60985.1	A-122827.1	GGGUCGACACAUCUGUGGGGA	265	A-122828.1	UCCCAACAUGUGUCGACCCG	334	1902

AD-60946.1	A-122759.1	GCUGACCGCUGGGUGAUACA	266	A-122760.1	UGUUAUCACCCAGCGGUCAGCGA	335	1933
AD-60979.1	A-122814.1	CUUCCAGGAGGACAGCAUGGC	267	A-122815.1	GCCAUGCUGUCCUCCUGGAAGCA	336	1965
AD-60976.1	A-122767.1	GGCCUGGAGAGGUGUCCUUCA	268	A-122768.1	UGAAGGACACCUCUCCAGGCCAG	337	2039
AD-60939.1	A-122730.1	GCCUGGAGAGGUGUCCUCAA	269	A-122731.1	UUGAAGGACACCUCUCCAGGCCA	338	2040
AD-60978.1	A-122798.1	CCAAGCAGGGGACAAGUAUU	270	A-122799.1	AAUACUUGUCCCCUGCUUGGCA	339	2608
AD-60958.1	A-122762.1	CAAGCAGGGGACAAGUAUUC	271	A-122763.1	GAAUACUUGUCCCCUGCUUGGC	340	2609
AD-60962.1	A-119231.2	UGGCAGGAGGUGGCAUCUUGU	272	A-122738.1	ACAAGAUGCCACCUCUGCCACC	341	2664
AD-60941.1	A-122771.1	GCAGGAGGUGGCAUCUUGUCU	273	A-122772.1	AGACAAGAUGCCACCUCUGCCA	342	2666
AD-60965.1	A-122779.1	GCUUCGGAAGCCCCUGGUCUA	274	A-122780.1	UAGACCAGGGGUUCCGAAGCUG	343	2954
AD-60954.1	A-122790.1	CUUCGGAAGCCCCUGGUCUAA	275	A-122791.1	UUAGACCAGGGGUUCCGAAGCU	344	2955
AD-60975.1	A-119233.2	CCCCUGGUCUAACUUGGGAUC	276	A-122756.1	GAUCCCAAGUUAGACCAGGGGCU	345	2964
AD-60945.1	A-122747.1	CCCUGGUCUAACUUGGGAUCU	277	A-122748.1	AGAUCCCAAGUUAGACCAGGGGC	346	2965
AD-60971.1	A-122781.1	CCUGGUCUAACUUGGGAUCUG	278	A-122782.1	CAGAUCCCAAGUUAGACCAGGGG	347	2966
AD-60948.1	A-122788.1	CUAACUUGGGAUCUGGGAUUG	279	A-122789.1	CAUUCCCAAGUUAGACCAGGGG	348	2972

Таблица 5. Модифицированные последовательности *TMPRSS6*

ID дуплекса	ID смысловой последовательности	Смысловая последовательность	SEQ ID NO:	ID антисмысловой последовательности	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO:
AD-46273.1	A-96908.1	uGGuAuuuccuAGGGuAcAdTsdT	349	A-96909.1	UGuACCCuAGGAAuAcAdTsdT	418
AD-59743.1	A-120243.1	UfscsUfgGfuAfuUfUfCfcUfaGfgGfuAfcAfl96	350	A-120244.1	usGfsuAfcCfcUfaGfgaaAfuAfcCfaGfagsu	419
AD-60939.1	A-122730.1	GfscsCfuGfgAfgAfGfGfuGfuCfcUfuCfaAfl96	351	A-122731.1	usUfsgAfaGfgAfcAfccuCfuCfcAfgGfcsca	420
AD-60940.1	A-122745.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfcUfaGfgGfuAfcAfl96	352	A-122746.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	421
AD-60941.1	A-122771.1	GfscsAfgGfaGfgUfGfGfcAfuCfuUfgUfcUfl96	353	A-122772.1	asGfsaCfaAfgAfuGfccaCfcUfcCfuGfcsca	422
AD-60942.1	A-122786.1	GfsgsGfcCfuGfcAfcAfgCfuAfcUfaCfaAfl96	354	A-122787.1	usCfsgUfaGfuAfgCfuguGfcAfgGfcCfcsusu	423
AD-60943.1	A-122802.1	CfsasCfcUfcCfcAfcAfgAfuCfuCfcCfuCfaCfl96	355	A-122803.1	gsUfsgAfgGfgAfgAfucuGfgGfaGfgUfgsasa	424
AD-60944.1	A-122732.1	GfsgsUfgCfuAfcUfCfcUfgGfuAfuUfuCfcUfl96	356	A-122733.1	asGfsgAfaAfuAfcCfagaGfuAfgCfaCfcscsc	425
AD-60945.1	A-122747.1	CfscsCfuGfgUfcUfAfcAfuUfgGfaUfcUfl96	357	A-122748.1	asGfsaUfcCfcAfaGfuuaGfaCfcAfgGfsgsc	426
AD-60946.1	A-122759.1	GfscsUfgAfcCfcUfGfgGfuGfaUfaAfcAfl96	358	A-122760.1	usGfsuUfaUfcAfcCfcagCfcGfuCfaGfcsgsa	427

AD-60947.1	A-122773.1	CfsusAfcAfgGfgCfCfGfaGfuAfcGfaAfgUfL96	359	A-122774.1	asCfsuUfcGfuAfcUfcggCfcCfuGfuAfgsgsg	428
AD-60948.1	A-122788.1	CfsusAfaCfuUfgGfGfAfuCfuGfgGfaAfuGfL96	360	A-122789.1	csAfsuUfcCfcAfgAfuccCfaAfgUfuAfgsasc	429
AD-60949.1	A-122804.1	UfscsCfgAfgGfgUfGfAfgUfgGfcCfaUfgGfL96	361	A-122805.1	csCfsaUfgGfcCfaCfucaCfcCfuCfGfGfsgsg	430
AD-60950.1	A-122734.1	AfscsGfgCfcUfgGfAfuUfgAfgAfaAfcUfL96	362	A-122735.1	asGfsuUfuCfuCfuCfaucCfaGfgCfcGfusug	431
AD-60951.1	A-122749.1	GfsgsCfaGfaAfgUfAfuUfgAfuUfuGfcCfGfL96	363	A-122750.1	asCfsgGfcAfaAfuCfaucCfuUfcUfgCfcsusc	432
AD-60952.1	A-119187.2	CfscsCfaAfcGfgCfCfUfgGfaUfgAfgAfaL96	364	A-122761.1	usCfsuUfcCfaUfcCfaggCfcGfuUfgGfgsgsc	433
AD-60953.1	A-122775.1	CfsusGfcUfuCfuUfcUfgGfuUfcAfuUfcUfL96	365	A-122776.1	asGfsaAfuGfaAfcCfagaAfgAfaGfcAfgsgsu	434
AD-60954.1	A-122790.1	CfsusUfcGfgAfaGfCfCfcCfuGfgUfcUfaAfl96	366	A-122791.1	usUfsaGfaCfcAfgGfggcUfuCfcGfaAfgscsu	435
AD-60955.1	A-122806.1	CfsasGfaAfcAfgGfAfgGfcUfuGfuGfgCfL96	367	A-122807.1	gsCfscAfcAfcAfgCfcucCfuGfuUfcUfgsgsa	436
AD-60956.1	A-122736.1	CfsgsCfcAfcUfuCfUfcCfcCfaGfgAfuCfuUfL96	368	A-122737.1	asAfsaAfuCfcUfgGfgagAfaGfuGfgCfsgasu	437
AD-60957.1	A-122751.1	GfscsCfaGfuGfuGfAfaGfaCfaUfaGfcUfL96	369	A-122752.1	asGfscUfaUfgUfcUfuucAfcAfcUfgGfcsusu	438
AD-60958.1	A-122762.1	CfsasAfgCfaGfgGfGfGfaCfaAfgUfaUfuCfL96	370	A-122763.1	gsAfsaUfaCfuUfgUfcccCfcUfgCfuUfgsgsc	439
AD-60959.1	A-122777.1	CfscsUfgUfgAfuGfGfGfgUfcAfaGfgAfcUfL96	371	A-122778.1	asGfsuCfcUfuGfaCfcccAfuCfaCfaGfgscsa	440
AD-60960.1	A-122792.1	AfsgsUfgUfgAfaAfgAfcAfuAfgCfuGfcAfl96	372	A-122793.1	usGfscAfgCfuAfuGfucuUfuCfaCfaCfusgsg	441
AD-60961.1	A-122808.1	GfsusCfcUfcCfGfAfgGfgUfgAfgUfgGfcCfL96	373	A-122809.1	gsGfscCfaCfuCfaCfccuCfGfaGfgAfcscasc	442
AD-60962.1	A-119231.2	UfsgsGfcAfgGfaGfGfUfgGfcAfuCfuUfgUfL96	374	A-122738.1	asCfsaAfgAfuGfcCfaccUfcCfuGfcCfascsc	443
AD-60963.1	A-122753.1	CfsgsGfgAfcCfGfCfUfgGfcCfaUfgUfaUfL96	375	A-122754.1	asUfsaCfaUfgGfcCfaguCfGfuCfcCfsgsgsc	444
AD-60964.1	A-119169.2	CfscsCfuAfcAfgGfGfCfcGfaGfuAfcGfaAfl96	376	A-122764.1	usUfscGfuAfcUfcGfgccCfuGfuAfgGfgsgsa	445
AD-60965.1	A-122779.1	GfscsUfuCfGfAfaGfCfcCfcUfgGfuCfuAfl96	377	A-122780.1	usAfsaAfcCfaGfgGfgcuUfcCfGfaGfcsusg	446
AD-60966.1	A-122794.1	AfsgsGfuUfcGfgGfGfUfcGfaCfaCfaUfcUfL96	378	A-122795.1	asGfsaUfgUfgUfcGfaccCfcGfaAfcCfusgsg	447
AD-60967.1	A-122810.1	CfsgsGfgGfuCfGfAfcAfcAfuCfuGfuGfgGfL96	379	A-122811.1	csCfscAfcAfgAfuGfuguCfGfCfcCfsgsasa	448
AD-60968.1	A-122739.1	CfscsGfaCfuGfgCfCfAfuGfuAfuGfaCfGfUfL96	380	A-122740.1	asCfsgUfcAfuAfcAfuggCfcAfgUfcGfgsusc	449
AD-60969.1	A-119189.2	CfscsAfgGfuUfcGfGfGfgUfcGfaCfaCfaUfL96	381	A-122755.1	asUfsgUfgUfcGfaCfcccGfaAfcCfuGfgsasc	450
AD-60970.1	A-122765.1	GfsgsGfuUfgUfuAfcCfCfGfcUfuAfcAfuAfl96	382	A-122766.1	usAfsaCfuGfuAfgCfgggAfaCfaAfcCfcsasc	451
AD-60971.1	A-122781.1	CfscsUfgGfuCfuAfaCfuUfgGfgAfuCfuGfL96	383	A-122782.1	csAfsaAfuCfcCfaAfguuAfgAfcCfaGfgsgsg	452
AD-60972.1	A-122796.1	CfsasCfGfuGfgGfUfUfgUfuAfcCfGfcUfL96	384	A-122797.1	usAfsaCfGfuAfaCfaacCfcAfgCfGfgsgsa	453
AD-60973.1	A-122812.1	GfsgsGfgUfcGfaCfaAfcAfuUfcUfgUfgGfgL96	385	A-122813.1	csCfscCfaCfaGfaUfgugUfcGfaCfcCfcsasa	454
AD-60974.1	A-122741.1	UfsgsUfgCfGfgUfGfCfaCfuAfuGfgCfuUfL96	386	A-122742.1	asAfsaCfcAfuAfgUfgcaCfcCfGfaCfascsc	455
AD-60975.1	A-119233.2	CfscsCfcUfgGfuCfuAfaCfuUfgGfgAfuCfL96	387	A-122756.1	gsAfsuCfcCfaAfgUfuagAfcCfaGfgGfgscsu	456
AD-60976.1	A-122767.1	GfsgsCfcUfgGfaGfAfgUfgUfcCfuUfcAfl96	388	A-122768.1	usGfsaAfgGfaCfaCfcucUfcCfaGfgCfcsasc	457

AD-60977.1	A-122783.1	CfsusUfcUfuCfuGfGfUfuCfaUfuCfuCfcAfl96	389	A-122784.1	usGfsgAfgAfaUfgAfaccAfgAfaGfaAfgscsa	458
AD-60978.1	A-122798.1	CfscsAfaGfcAfgGfGfGfAfcAfaGfuAfuUfl96	390	A-122799.1	asAfsuAfcUfuGfuCfcccCfuGfcUfuGfgscsa	459
AD-60979.1	A-122814.1	CfsusUfcCfaGfgAfgGfAfaCfaGfcAfuGfgCfl96	391	A-122815.1	gsCfscAfuGfcUfgUfccuCfcUfgGfaAfgscsa	460
AD-60980.1	A-122743.1	CfscsUfgGfaUfgAfGfAfgAfaAfcUfgCfgUfl96	392	A-122744.1	asCfsgCfaGfuUfuCfucuCfaUfcCfaGfgscsc	461
AD-60981.1	A-122757.1	GfscsCfaCfuUfcUfcCfcAfgGfaUfcUfuAfl96	393	A-122758.1	usAfsaGfaUfcCfuGfggaGfaAfgUfgGfcsagsa	462
AD-60982.1	A-122769.1	GfscsGfgGfuGfcAfCfUfaUfgGfcUfuGfuAfl96	394	A-122770.1	usApscAfaGfcCfaUfaguGfcAfcCfcGfcsasc	463
AD-60983.1	A-119191.2	CfsasAfcGfgCfcUfGfGfaUfgAfgAfaAfl96	395	A-122785.1	usUfsuCfuCfuCfaUfccagfGfcGfuUfgsgsg	464
AD-60984.1	A-122800.1	CfscsAfgAfaCfaGfGfAfgGfcUfgUfgUfgGfl96	396	A-122801.1	csCfsaCfaCfaGfcCfuccUfgUfuCfuGfgsasus	465
AD-60985.1	A-122827.1	GfsgsGfuCfgAfcAfCfAfuCfuGfuGfgGfAfl96	397	A-122828.1	usCfscCfcAfcAfgAfuguGfuCfgAfcCfcsags	466
AD-60986.1	A-122842.1	CfscsCfcAfaCfgGfcCfuGfgAfuGfaGfaAfl96	398	A-122843.1	usUfscUfcAfuCfcAfggcCfgUfuGfgGfgscsa	467
AD-60987.1	A-119213.2	GfscsCfcCfaAfcGfGfcUfgGfaUfgAfgAfl96	399	A-122829.1	usCfsuCfaUfcCfaGfgccGfuUfgGfgGfcsasg	468
AD-60988.1	A-122844.1	CfsusGfcCfuUfgGfAfgGfaGfuUfcCfuCfuAfl96	400	A-122845.1	usAfgsAfgGfaAfcUfcucCfaGfgGfcAfgsgsg	469
AD-60989.1	A-122816.1	CfsgsGfgGfuCfgAfcAfcAfuCfuGfuGfgAfl96	401	A-122817.1	usCfscAfcAfgAfuGfuguCfgAfcCfcGfcsasa	470
AD-60990.1	A-122830.1	UfsusUfcCfuAfgGfGfUfaCfaAfgGfcGfgAfl96	402	A-122831.1	usCfscGfcCfuUfgUfaccCfuAfgGfaAfasusa	471
AD-60991.1	A-122846.1	AfscsUfgCfcCfaAfAfcGfgGfcCfuGfgAfuAfl96	403	A-122847.1	usAfsuCfcAfgGfcCfuuGfgGfgCfaGfuscs	472
AD-60992.1	A-122818.1	GfsgsGfgUfcGfaCfaAfcAfuCfuUfgUfgGfgAfl96	404	A-122819.1	usCfscCfaCfaGfaUfgugUfcGfaCfcCfcsagsa	473
AD-60993.1	A-122832.1	CfsusGfcCfcCfaAfCfGfgCfcUfgGfaUfgAfl96	405	A-122833.1	usCfsaUfcCfaGfgCfcguUfgGfgGfcAfgsusc	474
AD-60994.1	A-122848.1	AfsusUfuCfuUfaGfGfGfuAfcAfaGfgCfgAfl96	406	A-122849.1	usCfsgCfcUfuGfuAfcccUfaGfgAfaAfusasc	475
AD-60996.1	A-122834.1	CfscsCfcUfgCfcCfuGfgAfgAfgUfuCfcUfl96	407	A-122835.1	asGfsgAfaCfuCfuCfcagGfgCfaGfgGfgsusc	476
AD-60997.1	A-122850.1	CfscsCfuGfcCfcUfGfGfaGfaGfuUfcCfuAfl96	408	A-122851.1	usAfgsGfaAfcUfcUfccagfGfcAfgGfgsgsu	477
AD-60998.1	A-122821.1	CfsasCfuGfuGfaCfUfgGfgGfcUfcCfaAfl96	409	A-122822.1	usUfsgGfaGfgCfcAfcagUfcAfcAfgUfgscsu	478
AD-60999.1	A-122836.1	GfsgsAfcUfgCfcCfcAfaCfgGfcCfuGfgAfl96	410	A-122837.1	usCfscAfgGfcCfufuggGfgCfaGfuCfcsusu	479
AD-61000.1	A-122852.1	GfsgsUfaUfuUfcCfuAfgGfgUfaCfaAfgAfl96	411	A-122853.1	usCfsuUfgUfaCfcCfuagGfaAfaUfaCfcsasg	480
AD-61001.1	A-122823.1	CfsasCfcUfcCfcAfgAfuCfuCfcCfuCfaAfl96	412	A-122824.1	usUfsgAfgGfgAfgAfucuGfgGfaGfgUfgsasa	481
AD-61002.1	A-122838.1	UfsgsGfuAfuUfuCfcUfaGfgGfuAfcAfaAfl96	413	A-122839.1	usUfsuGfuAfcCfcUfaggAfaAfuAfcCfasgsa	482
AD-61003.1	A-122854.1	GfsusAfuUfuCfcUfAfgGfgGfuAfcAfaGfgAfl96	414	A-122855.1	usCfscUfuGfuAfcCfcuaGfgAfaAfuAfcscsa	483
AD-61004.1	A-122825.1	CfsusCfcGfaGfgGfUfgGfaGfuGfgCfcAfuAfl96	415	A-122826.1	usAfsuGfgCfcAfcUfcacCfcUfcGfgAfgsgsa	484
AD-61005.1	A-122840.1	UfsgsCfcCfcAfaCfGfGfcCfuGfgAfuGfaAfl96	416	A-122841.1	usUfscAfuCfcAfgGfccgUfuGfgGfgCfasgsu	485
AD-61006.1	A-122856.1	CfscsUfgCfcCfuGfGfAfgAfgUfuCfcUfcUfl96	417	A-122857.1	asGfsaGfgAfaCfuCfuccAfgGfgCfaGfgsgsg	486

Пример 6. *In vitro* тест разовой дозы

Клеточная культура и трансфекции для исследований разовой дозы и дозозависимого эффекта

Клетки Нер3В (АТСС, Манассас, Вирджиния) выращивали практически до слияния при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в DMEM (АТСС), дополненной 10% FBS, стрептомицином и глутамином (АТСС), до отделения от чашки Петри путем обработки трипсином. Трансфекцию выполняли путем добавления 14,8 мкл Opti-MEM с 0,2 мкл Lipofectamine RNAiMax на лунку (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, № по кат. 13778-150) к 5 мкл дуплексов siRNA на лунку в 96-луночном планшете и инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. 80 мкл полных питательных сред без антибиотика, содержащих ~2 x 10⁴ клеток Нер3В, затем добавляли к смеси siRNA. Клетки инкубировали в течение 24 часов перед очисткой РНК. Эксперименты выполняли при конечной концентрации дуплекса 10 нМ и 0,1 нМ.

Выделение общей РНК с использованием набора "DYNABEADS mRNA Isolation Kit" (Invitrogen, номер по каталогу 610-12)

Клетки собирали и лизировали в 150 мкл лизирующего/связывающего буфера, затем смешивали в течение 5 минут при 850 об./мин. с помощью Eppendorf Thermomixer (скорость смешивания была одинаковой на протяжении процесса). Десять микролитров магнитных гранул и 80 мкл смеси лизирующего/связывающего буфера добавляли в круглодонный планшет и смешивали в течение 1 минуты. Магнитные гранулы фиксировали при помощи магнитного стенда и супернатант удаляли без смещения гранул. После удаления супернатанта лизированные клетки добавляли к оставшимся гранулам и смешивали в течение 5 минут. После удаления супернатанта магнитные гранулы промывали 2 раза 150 мкл промывочного буфера А и смешивали в течение 1 минуты. Гранулы опять фиксировали и супернатант удаляли. Гранулы затем промывали 150 мкл промывочного буфера В, фиксировали и супернатант удаляли. Гранулы затем промывали 150 мкл элюирующего буфера, фиксировали и супернатант удаляли. Гранулам давали возможность высохнуть в течение 2 минут. После высыхания добавляли 50 мкл элюирующего буфера и смешивали в течение 5 минут при 70°C. Гранулы фиксировали на магните в течение 5 минут. Удаляли 40 мкл супернатанта и добавляли в другой 96-луночный планшет.

Синтез кДНК с использованием набора "ABI High capacity cDNA reverse transcription kit" (Applied Biosystems, Форстер-Сити, Калифорния, № по кат. 4368813)

Мастер-микс из 2 мкл 10X буфера, 0,8 мкл 25X dNTP, 2 мкл случайных праймеров, 1 мкл обратной транскриптазы, 1 мкл ингибитора РНКазы и 3,2 мкл H₂O на реакцию добавляли в 10 мкл общей РНК. кДНК получали с использованием термоциклера Bio-Rad C-1000 или S-1000 (Hercules, Калифорния) посредством следующих стадий: 25°C 10 мин.,

37°C 120 мин., 85°C 5 с, хранение при 4°C.

PCR в режиме реального времени

2 мкл кДНК добавляли к мастер-миксу, содержащему 0,5 мкл зонда TaqMan для GAPDH (Applied Biosystems, № по кат. 4326317E), 0,5 мкл зонда TaqMan для TMPRSS6 (Applied Biosystems, № по кат. Hs00542184_m1) и 5 мкл мастер-микса с зондом Lightcycler 480 (Roche, № по кат. 04887301001) на лунку в 50 384-луночных планшетах (Roche, № по кат. 04887301001). PCR в режиме реального времени осуществляли в системе "Roche Lightcycler Real Time PCR" (Roche) с применением $\Delta\Delta C_t$ (RQ)-анализа. Каждый дуплекс исследовали при двух независимых трансфекциях и каждую трансфекцию оценивали в двух параллельных испытаниях, если не указано иное в итоговых таблицах.

Для вычисления относительного кратного изменения данные в реальном времени анализировали с применением $\Delta\Delta C_t$ -способа и нормализовали в соответствии с таковыми анализом, выполненным с клетками, трансфицированными 10 нМ AD-1955, или имитационными трансфицированными клетками.

Данные выражены как доля оставшегося количества транскрипта TMPRSS6 в клетках, трансфицированных siRNA, нацеливающимися на TMPRSS6, по отношению к необработанным клеткам. Все siRNA трансфицировали по меньшей мере два раза и реакции qPCR выполняли в двух экземплярах. Данные показаны в таблице 6.

Таблица 6. Тест разовой дозы TMPRSS6.

ID дуплекса	Средн. 10 нМ	Средн. 0,1нМ	SD 10 нМ	SD 0,1нМ
AD-46273	76,5	112,1	14,3	18,6
AD-59743	61,4	108,2	8,7	4,4
AD-60939	38,0	85,7	19,3	25,2
AD-60940	24,2	22,6	10,1	9,7
AD-60941	48,5	84,7	11,7	29,7
AD-60942	102,9	111,2	4,3	44,8
AD-60943	86,2	96,5	2,3	28,8
AD-60944	24,6	78,5	1,1	36,5
AD-60945	65,8	140,9	0,5	59,2
AD-60946	50,3	105,9	4,1	31,2
AD-60947	79,1	147,2	12,3	51,2
AD-60948	81,0	113,9	0,6	32,7
AD-60949	111,3	96,2	8,2	28,1
AD-60950	53,8	93,2	7,6	42,3
AD-60951	74,1	121,6	6,4	56,2
AD-60952	47,6	118,3	8,1	52,4
AD-60953	22,0	56,7	8,3	18,0
AD-60954	23,3	55,8	5,3	31,7
AD-60955	110,8	117,5	1,6	38,7
AD-60956	15,8	29,6	1,7	10,2

AD-60957	22,3	58,3	1,5	6,1
AD-60958	106,4	136,0	24,1	61,7
AD-60959	79,6	123,3	0,6	49,9
AD-60960	17,4	49,4	8,6	10,2
AD-60961	107,7	129,0	6,6	50,5
AD-60962	90,2	113,3	8,0	67,2
AD-60963	117,4	138,1	2,6	16,8
AD-60964	80,7	123,2	24,2	18,9
AD-60965	30,1	80,2	9,0	20,8
AD-60966	54,1	133,6	4,6	44,0
AD-60967	122,2	147,4	11,7	42,0
AD-60968	86,9	142,0	39,9	49,7
AD-60969	106,2	116,3	16,6	39,1
AD-60970	54,6	112,6	7,3	11,8
AD-60971	50,5	118,8	6,9	47,0
AD-60972	55,6	94,2	6,5	3,4
AD-60973	126,1	133,6	8,0	36,8
AD-60974	82,6	115,0	8,7	43,7
AD-60975	88,2	114,3	13,6	43,9
AD-60976	46,3	71,0	11,6	30,2
AD-60977	13,5	26,4	3,4	9,2
AD-60978	72,7	92,9	6,4	31,7
AD-60979	103,8	97,0	13,7	29,2
AD-60980	28,4	58,0	12,3	21,1
AD-60981	56,0	80,6	18,3	4,5
AD-60982	102,4	137,4	15,2	16,4
AD-60983	60,8	87,1	10,1	20,3
AD-60984	53,6	116,7	1,2	47,8
AD-60985	72,6	99,2	0,7	21,7
AD-60986	90,1	96,4	6,6	29,5
AD-60987	83,1	90,7	1,6	13,7
AD-60988	69,4	102,3	2,4	55,4
AD-60989	112,4	105,7	0,6	14,7
AD-60990	90,4	93,4	6,2	4,1
AD-60991	97,6	95,6	15,5	23,4
AD-60992	104,0	131,4	6,9	33,7
AD-60993	118,6	129,2	10,5	30,1
AD-60994	25,9	57,2	6,8	0,3
AD-60996	77,3	94,2	7,8	12,6
AD-60997	60,1	80,9	18,8	7,5
AD-60998	32,6	61,4	5,7	24,6
AD-60999	133,6	110,9	39,7	15,4
AD-61000	55,8	117,6	14,2	24,9
AD-61001	57,9	85,2	8,1	42,0
AD-61002	15,4	31,4	1,5	10,1
AD-61003	82,3	98,1	4,0	11,8
AD-61004	106,4	97,7	38,5	18,8

AD-61005	138,0	141,2	65,7	20,0
AD-61006	31,7	70,9	7,8	6,6

Пример 7. *In vivo* эффект введения разовой дозы средства на основе iRNA к TMPRSS6

Самкам мышей C57BL/6 вводили разовую подкожную инъекцию AD-60940 в дозе 0,3 мг/кг, 1,0 мг/кг или 3,0 мг/кг или только PBS в качестве контроля. На дозу оценивали по три мыши в отношении mRNA TMPRSS6 в печени, mRNA гепсидина в печени, гепсидина в сыворотке, общего железа в сыворотке и коэффициента насыщения трансферрина при различных моментах времени. Мышей, получающих 1,0 мг/кг или 3,0 мг/кг AD-60940 или PBS, оценивали на 0 день (перед обработкой) и на 7, 11, 14 и 21 дни после обработки. Мышей, получающих 0,3 мг/кг AD-60940, оценивали на 0 день (перед обработкой) и на 7 и 11 дни после обработки. Уровни mRNA TMPRSS6 в печени и mRNA гепсидина в печени определяли при помощи qPCR, нормализовали к уровням mRNA GAPDH и выражали по отношению к уровням mRNA у мышей, только с введённым PBS. Гепсидин в сыворотке измеряли при помощи ELISA (Intrinsic Life Sciences). Общее железо в сыворотке и коэффициент насыщения трансферрина (% TfSat) измеряли с использованием анализатора для биохимического анализа крови Olympus AU400. Каждый замер представляет собой среднее значение от трех мышей. Среднее квадратичное отклонение среднего представлено "усами".

Введение разовой дозы AD-60940 приводит к сильному и продолжительному подавлению mRNA TMPRSS6 в печени по отношению к контролю. Концентрацию mRNA TMPRSS6 подавляли больше чем на 90% в течение периода длительностью до трех недель после введения дозы в 3,0 мг/кг (фигура 3A). Вследствие подавления концентрации mRNA TMPRSS6 в печени, уровни mRNA гепсидина повышались в два раза по сравнению с контролем (фигура 3B), и концентрация гепсидина в сыворотке повышалась более чем в 2 раза по сравнению с контролем (фигура 3C). Кроме того, общее железо в сыворотке (фигура 3D) снижалось, и коэффициент насыщения трансферрина снижался более чем на 50% по сравнению с контролем (фигура 3E). Снижения общего железа в сыворотке и коэффициента насыщения трансферрина были продолжительными в течение периода длительностью до трех недель после введения AD-60940. На фигуре 3F показана относительная концентрация mRNA TMPRSS6 в печени в зависимости от дозы AD-60940 на 11 день после введения. Каждый замер представляет собой максимальное подавление концентрации mRNA TMPRSS6, наблюдаемое при каждом уровне дозы. Данные согласовывали с уравнением Хилла.

Степень, до которой AD-60940 модулирует активацию гепсидина и железа в сыворотке, является практически одинаковой с таковой, наблюдаемой при предыдущих исследованиях на мышах *Hbb*^{th3/+} (Schmidt et al., *Blood* (2013), 121(7), 1200-1208) и указывает на то, что AD-60940 является потенциальным терапевтическим средством для RNAi для получения модифицирующих заболевание эффектов при β -талассемии.

Пример 8. *In vivo* эффект многодозового введения средства на основе iRNA к TMPRSS6

Самкам мышей C57BL/6 вводили подкожную инъекцию AD-60940 в дозе 0,3 мг/кг, 1,0 мг/кг или только PBS (в качестве контроля) один раз в неделю в течение трех недель, затем умерщвляли через 7 дней после последней дозы (фигура 4A). Оценивали по три мыши на дозу в отношении mRNA TMPRSS6 в печени, mRNA гепсидина в печени и коэффициента насыщения трансферрина. Уровни mRNA TMPRSS6 в печени и mRNA гепсидина в печени определяли при помощи qPCR, нормализовали к уровням mRNA GAPDH и выражали по отношению к уровням mRNA у мышей, только с введенным PBS. Коэффициент насыщения трансферрина (% TfSat) измеряли с использованием анализатора для биохимического анализа крови Olympus AU400. Каждый замер представляет собой среднее значение от трех мышей. Среднее квадратичное отклонение среднего представлено "усами".

Многодозовое введение 1,0 мг/кг AD-60940 приводило к более чем 90% подавлению концентрации mRNA TMPRSS6 (фигура 4B). Концентрация mRNA гепсидина повышалась в два раза и коэффициент насыщения трансферрина снижался более чем на 50% по сравнению с контролем (фигура 4B). На фигуре 4C показана относительная концентрация mRNA TMPRSS6 в печени в зависимости от дозы AD-60940. Данные согласовывали с уравнением Хилла. По этим данным видно, что многократная доза ED80 составляет менее 1,0 мг/кг.

По исследованию видно, что AD-60940 проявляет сильное и продолжительное подавление TMPRSS6, приводя к индукции гепсидина и системной задержке железа, и оно указывает на то, что AD-60940 является потенциальным терапевтическим средством для RNAi для получения модифицирующих заболевание эффектов при β -талассемии.

Пример 9. Связь между уровнями mRNA TMPRSS6 в печени, и концентрацией гепсидина в сыворотке, и коэффициентом насыщения трансферрина

Данные, полученные при помощи AD-59743, AD-61002, AD-60940 и других средств на основе iRNA к TMPRSS6, далее анализировали для оценки связи между уровнями mRNA TMPRSS6 в печени, и уровнями гепсидина в сыворотке, и коэффициентом насыщения трансферрина. По концентрации гепсидина в сыворотке судят о нелинейной связи с уровнями mRNA TMPRSS6 при помощи уравнения Хилла (фигура 5A). По коэффициенту насыщения трансферрина судят о линейной связи с уровнями mRNA TMPRSS6, если согласовано с уравнением простой линейной регрессии (фигура 5B). Линейная связь между уровнями mRNA TMPRSS6 и коэффициентом насыщения трансферрина указывает, что задержка железа может быть определено и предсказуемо модулированной AD-60940. Концентрация гепсидина в сыворотке и относительные уровни mRNA гепсидина также указывают на линейную связь, если согласовано с уравнением простой линейной регрессии (фигура 5C). В отличие от этого связь между коэффициентом

насыщения трансферрина и концентрацией гепсидина в сыворотке была нелинейной и согласованной с уравнением Хилла (фигура 5D).

Пример 10. *In vivo* тест разовой дозы

Дуплексы siRNA кTMPRSS6 как показано на фигуре 6 оценивали на эффективность по их способности подавлять уровни mRNA TMPRSS6 в печени самок мышей C57BL/6 после введения дуплекса siRNA. Вводили разовую подкожную дозу в 3 мг/кг дуплекса siRNA к TMPRSS6, и мышей умерщвляли через 7 дней. Уровень mRNA TMPRSS6 в печени измеряли при помощи qPCR с использованием способов, описанных выше. Мыши в контрольной группе получали инъекцию PBS.

Уровни mRNA TMPRSS6 после введения дуплекса siRNA к TMPRSS6 показаны на фигуре 6. По результатам видно, что введение AD-60940, AD-59743 и AD-61002 приводило к значительному подавлению mRNA TMPRSS6 в печени, при этом AD60940 приводил к наибольшему сайленсингу. В частности, дуплекс siRNA к TMPRSS6, AD-60940, снижал mRNA TMPRSS6 более чем на 80% по сравнению с контролем. По данным также видно, что обработка AD-59743, AD-60940, AD-61002, AD-60994, AD-60998 и AD-61001 приводит к уменьшению уровня транскрипта TMPRSS6, которое сохраняется до 7 дня.

Пример 11. *In vivo* тест многократной дозы

Дуплексы siRNA к TMPRSS6 как показано на фигуре 7 оценивали на эффективность по их способности подавлять уровни mRNA TMPRSS6 в печени мышей C57BL/6 дикого типа после введения дуплекса siRNA. Подкожная доза либо 0,3 мг/кг, либо 1,0 мг/кг дуплекса siRNA к TMPRSS6 вводили один раз в неделю в течение трех недель. Мышей умерщвляли на 7 день после последней дозы. Уровень mRNA TMPRSS6 в печени измеряли при помощи qPCR с использованием способов, описанных выше. Мыши в контрольной группе получали инъекцию PBS.

Уровни mRNA TMPRSS6 после введения дуплекса siRNA к TMPRSS6 показаны на фигуре 7. По результатам видно, что режим дозирования 1,0 мг/кг дуплекса siRNA к TMPRSS6, AD-60940, снижает mRNA TMPRSS6 более чем на 80% по сравнению с контролем.

Пример 12. Оптимизация AD-60940

Основываясь на наблюдениях, что введение AD-60940 на долгий срок снижает mRNA TMPRSS6 более чем на 80% по сравнению с контролем, дополнительные siRNA, основанные на родительской последовательности AD-60940 с множеством химических модификаций, оценивали на эффективность в тестах разовой дозы при 10 нМ и 0,1 нМ

путем трансфекции клеток Нер3В. Последовательности смысловой и антисмысловой нитей этих средств показаны в таблице 8, а результаты этого теста показаны в таблице 9. Данные в таблице 9 выражены как средняя доля оставшегося количества транскрипта по отношению к контролю.

Кроме того, подмножество siRNA, описанное в таблицах 4 и 5, выше, модифицировали с замещением 2'F на 2'ОМе-модификацию на 5'-конце смысловой нити и с добавлением 5'-фосфата на антисмысловую нить. Эти средства на основе siRNA также оценивали на эффективность *in vitro* при тестах разовой дозы при 10 нМ и 0,1 нМ путем трансфекции клеток Нер3В. Последовательности смысловой и антисмысловой нитей этих средств показаны в таблице 10, а результаты этого теста показаны в таблице 11. Данные в таблице 11 выражены как средняя доля оставшегося количества транскрипта по отношению к контролю.

Таблица 8. Модифицированные последовательности TМPRSS6

ID дуплекса	ID смысловой	Смысловая последовательность	SEQ ID NO:	ID антисмысловой	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO:
AD-63214	A-126586.2	Y44CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	487	A-126587.2	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	544
AD-63240	A-122745.11	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	488	A-126607.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	545
AD-63209	A-126594.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfdTacaal96	489	A-122746.13	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	546
AD-63208	A-122745.6	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	490	A-126587.1	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	547
AD-63202	A-126586.1	Y44CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	491	A-122746.6	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	548
AD-63216	A-122745.7	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	492	A-126603.1	usUfsgUfaCfccuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	549
AD-63219	A-126617.1	gsgsUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	493	A-126618.1	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcsasg	550
AD-63228	A-122745.9	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	494	A-126605.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	551
AD-63205	A-122745.13	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	495	A-126609.1	usUfsgUfaccCfuaggaAfaUfaccAfgsasg	552
AD-63241	A-126589.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuacaal96	496	A-126611.3	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	553
AD-63243	A-126621.3	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfgUfcaal96	497	A-126624.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfafuaCfcAfgsasg	554
AD-63203	A-126593.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuadCaal96	498	A-122746.12	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	555
AD-63223	A-122745.16	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	499	A-126612.1	usUfsguaCfccuaggaAfaUfaccagsasg	556
AD-63231	A-126621.1	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfgUfcaal96	500	A-126622.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	557
AD-63199	A-122745.12	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	501	A-126608.1	usUfsgUfaccCfuAfggaAfaUfaccAfgsasg	558
AD-63217	A-122745.15	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	502	A-126611.1	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	559
AD-63229	A-122745.17	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	503	A-126613.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	560
AD-63255	A-126621.5	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfgUfcaal96	504	A-126626.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfafuaCfcAfgsasg	561
AD-63226	A-126589.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuacaal96	505	A-122746.8	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	562
AD-63211	A-122745.14	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	506	A-126610.1	usUfsgUfaccuAfggaAfaUfaccAfgsasg	563
AD-63273	A-126621.8	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfgUfcaal96	507	A-126629.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfafuAfcagsasg	564
AD-60940	A-122745.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	508	A-122746.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	565
AD-63249	A-126621.4	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfgUfcaal96	509	A-126625.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfafuAfcAfgsasg	566
AD-63256	A-122745.19	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	510	A-126634.1	usUfsgUfaccCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	567
AD-63280	A-126639.1	csusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	511	A-126587.3	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	568

AD-63237	A-126621.2	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaal96	512	A-126623.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	569
AD-63285	A-126621.10	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaal96	513	A-126631.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfufccAfgsasg	570
AD-63215	A-126595.1	csusgguaUfuUfCfdCuaggGfuacaal96	514	A-122746.14	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	571
AD-63222	A-122745.8	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	515	A-126604.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccAfgsasg	572
AD-63232	A-126590.1	csusgguaFuuUfCfUfagGfGfuacaal96	516	A-122746.9	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	573
AD-63218	A-126594.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfdTacaal96	517	A-126611.7	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	574
AD-63261	A-126621.6	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaal96	518	A-126627.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfufcAfgsasg	575
AD-63267	A-126621.7	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaal96	519	A-126628.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfufcAfgsasg	576
AD-63234	A-122745.10	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	520	A-126606.1	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccAfgsasg	577
AD-63250	A-122745.18	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	521	A-126633.1	usUsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	578
AD-63212	A-126593.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuadCaal96	522	A-126611.6	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	579
AD-63210	A-126602.1	csusgguaUUUCdCuaggG(Tgn)acaal96	523	A-122746.21	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	580
AD-63244	A-126621.11	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaal96	524	A-126632.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfufccAfgsasg	581
AD-63235	A-126588.2	csusgguaFuuUfCfCfuAfgGfuacaal96	525	A-126611.2	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	582
AD-63279	A-126621.9	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaal96	526	A-126630.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfufccagsasg	583
AD-63227	A-126597.1	csusgguaFuuUfCfuaggdTacaal96	527	A-122746.16	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	584
AD-63220	A-126588.1	csusgguaFuuUfCfCfuAfgGfuacaal96	528	A-122746.7	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	585
AD-63238	A-126591.1	csusgguaFuuUfCfuaggguacaal96	529	A-122746.10	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	586
AD-63242	A-126598.2	csusgguaFuuUfCfdTaggguacaal96	530	A-126611.11	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	587
AD-63239	A-126599.1	csusgguaUUUCfdTaggguacaal96	531	A-122746.18	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	588
AD-63233	A-126598.1	csusgguaFuuUfCfdTaggguacaal96	532	A-122746.17	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	589
AD-63268	A-126636.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	533	A-122746.22	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	590
AD-63221	A-126596.1	csusgguaFuuUfCfuaggguadCaal96	534	A-122746.15	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	591
AD-63236	A-126597.2	csusgguaFuuUfCfuaggdTacaal96	535	A-126611.10	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	592
AD-63197	A-126592.1	csusgguaUUUCfUfagguacaal96	536	A-122746.11	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	593
AD-63224	A-126595.2	csusgguaUfuUfCfdCuaggGfuacaal96	537	A-126611.8	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	594
AD-63200	A-126590.2	csusgguaFuuUfCfUfagGfGfuacaal96	538	A-126611.4	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	595
AD-63262	A-122745.20	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfL96	539	A-126635.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaaaUfaCfcAfgsasg	596

AD-63204	A-126601.1	csusgguauuucdCuagguuacaaL96	540	A-122746.20	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	597
AD-63230	A-126596.2	csusgguAfuuucCfuagguadCaal96	541	A-126611.9	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	598
AD-63198	A-126600.1	csusgguauuucdCdTagguuacaaL96	542	A-122746.19	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	599
AD-63206	A-126591.2	csusgguAfuuucCfuagguuacaaL96	543	A-126611.5	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	600

Таблица 9. Тест разовой дозы TMPRSS6

	10 нМ	0,1 нМ
ID дуплекса	Средн.	Средн.
AD-63214	12,40	19,46
AD-63240	12,29	27,03
AD-63209	17,11	23,38
AD-63208	14,77	23,31
AD-63202	14,87	27,08
AD-63216	15,97	34,05
AD-63219	18,47	27,82
AD-63228	19,44	34,52
AD-63205	15,44	38,23
AD-63241	18,81	41,42
AD-63243	19,15	30,87
AD-63203	17,06	42,12
AD-63223	21,98	27,52
AD-63231	22,42	30,68
AD-63199	17,74	39,50
AD-63217	18,81	38,99
AD-63229	22,33	33,42
AD-63255	21,06	34,31
AD-63226	18,36	41,65
AD-63211	26,00	32,07
AD-63273	23,11	34,96
AD-60940	22,99	34,34
AD-63249	30,83	28,35
AD-63256	23,18	35,19
AD-63280	25,10	32,42
AD-63237	23,95	35,43
AD-63285	21,53	39,60
AD-63215	29,27	42,54
AD-63222	23,88	38,24
AD-63232	30,29	35,04
AD-63218	27,02	37,31
AD-63261	24,22	46,61
AD-63267	28,32	38,90
AD-63234	24,42	55,83
AD-63250	26,77	47,92
AD-63212	28,43	46,01
AD-63210	27,91	44,35

AD-63244	30,66	45,65
AD-63235	32,75	51,82
AD-63279	38,00	48,80
AD-63227	33,15	58,12
AD-63220	38,31	54,08
AD-63238	45,56	51,50
AD-63242	47,96	54,26
AD-63239	51,98	49,22
AD-63233	51,37	65,83
AD-63268	41,22	82,16
AD-63221	57,02	65,11
AD-63236	49,86	71,66
AD-63197	47,67	78,29
AD-63224	67,73	60,88
AD-63200	62,89	67,68
AD-63262	64,25	79,72
AD-63204	68,01	80,99
AD-63230	66,88	81,04
AD-63198	65,67	78,28
AD-63206	65,10	82,71

Таблица 10. Модифицированные последовательности Tmprss6

ID дуплекса	ID смысловой	Смысловая последовательность	SEQ ID NO:	ID антисмысловой	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO:
AD-63214	A-126586.2	Y44CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	601	A-126587.2	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	658
AD-63240	A-122745.11	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	602	A-126607.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	659
AD-63209	A-126594.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfdTacaal96	603	A-122746.13	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	660
AD-63208	A-122745.6	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	604	A-126587.1	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	661
AD-63202	A-126586.1	Y44CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	605	A-122746.6	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	662
AD-63216	A-122745.7	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	606	A-126603.1	usUfsgUfaCfccuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	663
AD-63219	A-126617.1	gsgsUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	607	A-126618.1	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcsasg	664
AD-63228	A-122745.9	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	608	A-126605.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	665
AD-63205	A-122745.13	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	609	A-126609.1	usUfsgUfaccCfuaggaAfaUfaccAfgsasg	666
AD-63241	A-126589.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuacaaL96	610	A-126611.3	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	667
AD-63243	A-126621.3	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	611	A-126624.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	668
AD-63203	A-126593.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuadCaaL96	612	A-122746.12	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	669
AD-63223	A-122745.16	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	613	A-126612.1	usUfsguaCfccuaggaAfaUfaccagsasg	670
AD-63231	A-126621.1	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	614	A-126622.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	671
AD-63199	A-122745.12	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	615	A-126608.1	usUfsgUfaccCfuAfggaAfaUfaccAfgsasg	672
AD-63217	A-122745.15	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	616	A-126611.1	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	673
AD-63229	A-122745.17	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	617	A-126613.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccagsasg	674
AD-63255	A-126621.5	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	618	A-126626.1	usUfsGfuaAfCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	675
AD-63226	A-126589.1	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuacaaL96	619	A-122746.8	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	676
AD-63211	A-122745.14	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	620	A-126610.1	usUfsgUfaccuAfggaAfaUfaccAfgsasg	677
AD-63273	A-126621.8	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	621	A-126629.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	678
AD-60940	A-122745.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	622	A-122746.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	679
AD-63249	A-126621.4	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	623	A-126625.1	usUfsGfuaAfCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	680
AD-63256	A-122745.19	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	624	A-126634.1	usUfsgUfaccCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	681
AD-63280	A-126639.1	csusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	625	A-126587.3	PusUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	682
AD-63237	A-126621.2	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	626	A-126623.1	usUfsGfuaAfCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	683

AD-63285	A-126621.10	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaal96	627	A-126631.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfccAfgsasg	684
AD-63215	A-126595.1	csusgguaUfuUfCfdCuaggGfuacaaL96	628	A-122746.14	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	685
AD-63222	A-122745.8	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	629	A-126604.1	usUfsguaCfcCfuAfggaAfaUfaccAfgsasg	686
AD-63232	A-126590.1	csusgguaAfuUfCfCfuFagGfGfuacaaL96	630	A-122746.9	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	687
AD-63218	A-126594.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfdTacaal96	631	A-126611.7	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	688
AD-63261	A-126621.6	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaal96	632	A-126627.1	usUfsGfuaCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcagsasg	689
AD-63267	A-126621.7	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaal96	633	A-126628.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfCfcagsasg	690
AD-63234	A-122745.10	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	634	A-126606.1	usUfsguaCfccuAfggaAfaUfaccAfgsasg	691
AD-63250	A-122745.18	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	635	A-126633.1	usUsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	692
AD-63212	A-126593.2	csusgguaUfuUfCfCfuaggGfuadCaaL96	636	A-126611.6	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	693
AD-63210	A-126602.1	csusgguaauucdCuaggg(Tgn)acaal96	637	A-122746.21	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	694
AD-63244	A-126621.11	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaal96	638	A-126632.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfccAfgsasg	695
AD-63235	A-126588.2	csusgguaAfuuuCfCfuAfggGfuacaaL96	639	A-126611.2	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	696
AD-63279	A-126621.9	csusGfguaUfuUfCfCfuAfgGfguAfcaal96	640	A-126630.1	usUfsGfuAfCfcCfuAfggaAfAfuAfccagsasg	697
AD-63227	A-126597.1	csusgguaAfuuucCfuagggdTacaal96	641	A-122746.16	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	698
AD-63220	A-126588.1	csusgguaAfuuuCfCfuAfggGfuacaaL96	642	A-122746.7	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	699
AD-63238	A-126591.1	csusgguaAfuuucCfuaggguaacaaL96	643	A-122746.10	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	700
AD-63242	A-126598.2	csusgguaAfuuucCfdTaggguaacaaL96	644	A-126611.11	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	701
AD-63239	A-126599.1	csusgguaauucCfdTaggguaacaaL96	645	A-122746.18	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	702
AD-63233	A-126598.1	csusgguaAfuuucCfdTaggguaacaaL96	646	A-122746.17	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	703
AD-63268	A-126636.1	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	647	A-122746.22	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	704
AD-63221	A-126596.1	csusgguaAfuuucCfuaggguaadCaaL96	648	A-122746.15	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	705
AD-63236	A-126597.2	csusgguaAfuuucCfuagggdTacaal96	649	A-126611.10	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	706
AD-63197	A-126592.1	csusgguaauucCfuaggguaacaaL96	650	A-122746.11	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	707
AD-63224	A-126595.2	csusgguaUfuUfCfdCuaggGfuacaaL96	651	A-126611.8	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	708
AD-63200	A-126590.2	csusgguaAfuUfCfCfuFagGfGfuacaaL96	652	A-126611.4	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	709
AD-63262	A-122745.20	CfsusGfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAfl96	653	A-126635.1	usUfsgUfaCfcCfuAfggaaaUfaCfcAfgsasg	710
AD-63204	A-126601.1	csusgguaauucdCuaggguaacaaL96	654	A-122746.20	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	711
AD-63230	A-126596.2	csusgguaAfuuucCfuaggguaadCaaL96	655	A-126611.9	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	712
AD-63198	A-126600.1	csusgguaauucdCdTaggguaacaaL96	656	A-122746.19	usUfsgUfaCfcCfuAfggaAfaUfaCfcAfgsasg	713

AD-63206	A-126591.2	csusgguaFuucCfuagguacaaL96	657	A-126611.5	usUfsguaCfccUfaggaAfaUfaccagsasg	714
----------	------------	----------------------------	-----	------------	----------------------------------	-----

Таблица 11. Тест разовой дозы TMPRSS6

ID дуплекса	10 нМ		0,1 нМ	
	Средн.	SD	Средн.	SD
AD-60998	26,1	3,1	42,9	13,3
AD-60970	24,3	9,3	39,0	24,2
AD-61002	27,5	8,5	32,1	9,8
AD-60994	19,9	5,8	28,2	9,3
AD-60992	57,9	15,4	67,5	13,6
AD-61006	25,8	2,5	33,4	8,7
AD-59743	21,1	3,2	31,7	8,1
AD-60966	64,6	15,6	76,0	18,2
AD-60952	44,1	10,7	76,9	16,5
AD-61000	37,2	5,8	43,3	12,7
AD-60949	94,9	22,3	91,3	13,2
AD-60969	100,7	18,5	124,5	43,0
AD-60967	93,7	6,4	112,1	31,5
AD-60984	44,7	21,4	58,2	9,6
AD-60943	65,6	11,0	61,7	9,8
AD-61001	69,2	8,3	100,8	8,4
AD-60986	38,9	13,9	58,9	4,8
AD-60988	61,7	12,0	68,6	15,2
AD-60993	92,1	13,1	86,5	10,0
AD-60987	113,9	15,3	97,9	21,0
AD-60997	54,8	7,2	75,8	16,4
AD-60973	61,5	15,7	80,8	9,3
AD-61005	116,8	23,4	128,1	10,8
AD-60985	71,2	15,1	78,7	14,6
AD-61003	101,0	15,2	97,5	15,8
AD-60989	75,8	9,8	97,2	20,8
AD-60955	108,6	23,4	102,0	16,6
AD-60991	96,6	19,4	95,6	12,4
AD-61004	111,1	6,4	110,9	18,3
AD-60961	96,9	36,0	84,1	28,2
AD-60999	106,7	12,7	92,3	24,6
AD-60990	92,9	38,4	97,6	16,8
AD-60996	71,2	7,5	101,5	8,9

Пример 13. Оптимизация AD-60940

Получали дополнительные дуплексы, нацеливающиеся на TMPRSS6, и проводили их отбор *in vitro* в отношении эффективности с использованием материалов и способов,

указанных ниже.

Конструирование, синтез и проведение отбора in vitro дополнительных siRNA

Конструирование siRNA

Дуплексы TMPRSS6, 19 нуклеотидов в длину как для смысловой, так и для
 5 антисмысловой нити, конструировали с использованием последовательности mRNA
 TMPRSS6 человека, изложенной в GenBank под номером доступа NM_153609.3.
 Первоначально выявляли три тысячи сто восемьдесят дуплексов, которые не содержали
 повторений длиннее 7 нуклеотидов, охватывающих практически в целом 3209-
 нуклеотидный транскрипт. Всем 3180 дуплексам затем присваивали балл в отношении
 10 прогнозированной эффективности в соответствии с линейной моделью, которая оценивала
 нуклеотидную пару в каждом положении дуплекса, и дозу, и клеточную линию,
 используемые для проведения отбора. Дуплексы также противопоставляли всем
 транскриптам в коллекции эталонных последовательностей человека с использованием
 индивидуального алгоритма "грубой силы", и присваивали балл для наименьшего
 15 количества ошибочных совпадений (на нить) с транскриптами, отличными от TMPRSS6.
 Дуплексы, которые синтезировали и отбирали, затем выбирали из 3180 в соответствии со
 следующей схемой: начиная с 5'-конца транскрипта дуплекс выбирали в пределах "окна"
 каждых 10 ± 2 нуклеотидов, которые обладали наивысшей прогнозированной
 эффективностью, обладали по меньшей мере одним ошибочным несовпадением в обеих
 20 нитях по отношению ко всем транскриптам, отличным от TMPRSS6, и еще не были
 синтезированы или отобраны как часть других наборов дуплексов.
 В тех случаях, если не выявляли ни одного дуплекса в пределах данного окна, который
 удовлетворял бы всем признакам, это окно пропускали. Триста три дуплекса были
 выбраны в соответствии с вышеуказанными признаками.
 25 Также были выбраны дополнительные 31 дуплекс.

Детальный перечень 334 последовательностей смысловой и антисмысловой нити
 TMPRSS6 показан в таблице 12.

Клеточная культура и трансфекции

30 Клетки Hep3B2.1-7 получали из Американской коллекции типовых культур
 (Rockville, Md., номер по кат. HB-8064) и культивировали в EMEM (ATCC № 30-2003),

дополненной так, что она содержала 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FCS) (Biochrom AG, Берлин, Германия, номер по кат. S0115) и пенициллином 100 ед./мл, стрептомицином 100 мг/мл (Biochrom AG, Берлин, Германия, номер по кат. A2213), при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ во влажной камере (Heraeus HERAcCell, Kendro Laboratory Products, Лангензельбольд, Германия).

Трансфекцию dsRNA осуществляли непосредственно после посева 15000 клеток / лунка в 96-луночный планшет и выполняли с Lipofectamine 2000 (Invitrogen GmbH, Карлсруэ, Германия, номер по кат. 11668-019), как описано производителем. Трансфекции осуществляли в четырех экземплярах и dsRNA трансфецировали при концентрации 10 нМ.

Анализы с разветвленной ДНК - QuantiGene 2.0 (Panomics, № по кат. QS0011)

Для количественного определения mRNA TMPRSS6 клетки собирали через 24 часа после трансфекции и лизировали при 53°C, следуя процедурам, рекомендованным производителем набора "Quantigene II Kit" для TMPRSS6 и "Quantigene I Explore Kit" для bDNA (Panomics, Фримонт, Калифорния, США, номер по кат. 15735 или QG0004, соответственно). Затем 50 мкл лизатов инкубировали с наборами зондов, специфичных к TMPRSS6 человека, и 10 мкл лизатов для GAPDH человека и обрабатывали в соответствии с протоколом производителя для QuantiGene. Хемолюминесценцию измеряли в Victor2-Light (Perkin Elmer, Висбаден, Германия) как RLU (относительные световые единицы) и значения, полученные с набором зондов для TMPRSS6 человека, нормализовали к соответствующим значениям для GAPDH человека для каждой лунки и затем устанавливали связь со средним трех несвязанных контрольных dsRNA.

In vitro эффективность соединений показана в таблице 13.

Таблица 12. Дополнительные модифицированные siRNA к TMPRSS6

ID дуплекса	Смысловая последовательность	SEQ ID NO:	ID смысловой	Положение в NM_153609.3	Антисмысловая последовательность	SEQ ID NO:	ID антисмысловой
AD-63290.1	UGAGCCAGACCCAGUCCAGdTdT	715	A-126858.1	3-21	CUGGACUGGGUCUGGCUCAdTdT	1049	A-126859.1
AD-63296.1	GACCCAGUCCAGCUCUGGUdTdT	716	A-126860.1	10-28	ACCAGAGCUGGACUGGGUCdTdT	1050	A-126861.1
AD-63302.1	CUCUGGUGCCUGCCUCUGdTdT	717	A-126862.1	22-40	CAGAGGGCAGGCACCAGAGdTdT	1051	A-126863.1
AD-63308.1	GCCCUCUGGUGCGAGCUGAdTdT	718	A-126864.1	33-51	UCAGCUCGCACCAGAGGGCdTdT	1052	A-126865.1
AD-63314.1	GGUGCGAGCUGACCUGAGAdTdT	719	A-126866.1	40-58	UCUCAGGUCAGCUCGCACcdTdT	1053	A-126867.1
AD-63320.1	UGACCUAGAGAUGCACUUCcdTdT	720	A-126868.1	49-67	GGAAGUGCAUCUCAGGUAdTdT	1054	A-126869.1
AD-63326.1	UGCACUUCUCCUCUGUGdTdT	721	A-126870.1	59-77	CACAGAGGAGGGAAGUGCAdTdT	1055	A-126871.1
AD-63332.1	CUGUGAGCUGUCUCGGCACdTdT	722	A-126872.1	73-91	GUGCCGAGACAGCUCACAGdTdT	1056	A-126873.1
AD-63291.1	GUCUCGGCACCCACUUGCAdTdT	723	A-126874.1	82-100	UGCAAGUGGGUGCCGAGACdTdT	1057	A-126875.1
AD-63297.1	CCACUUGCAGUCACUGCCGdTdT	724	A-126876.1	92-110	CGGCAGUGACUGCAAGUGdTdT	1058	A-126877.1
AD-63303.1	GUCACUGCCGCCUGAUUUdTdT	725	A-126878.1	101-119	AACAUCAGCGGCAGUGACdTdT	1059	A-126879.1
AD-63309.1	GCCUGAUGUUGUUACUUCUdTdT	726	A-126880.1	110-128	AAGAGUAACAACAUCAGGCdTdT	1060	A-126881.1
AD-63315.1	UUACUCUUCACUCCAAAAdTdT	727	A-126882.1	121-139	UUUUGGAGUGGAAGAGUAAdTdT	1061	A-126883.1
AD-63321.1	ACUCCAAAAGGAUGCCCGUdTdT	728	A-126884.1	131-149	ACGGGCAUCCUUUGGAGUdTdT	1062	A-126885.1
AD-63327.1	UGCCCGUGGCCGAGGCCcdTdT	729	A-126886.1	143-161	GGGGCCUCGGCCACGGGCAdTdT	1063	A-126887.1
AD-63333.1	UGGCCGAGGCCCCAGGUdTdT	730	A-126888.1	149-167	ACCUGGGGGCCUCGGCCAdTdT	1064	A-126889.1
AD-63292.1	CCAGGUGGUCUGGGGAGdTdT	731	A-126890.1	162-180	CUGCCCGCCAGCCACCUGGdTdT	1065	A-126891.1
AD-63298.1	GCGGGCAGGGGACGGAGdTdT	732	A-126892.1	173-191	CCUCCGUCCCCUGCCGCdTdT	1066	A-126893.1
AD-63304.1	GGACGGAGGUGAUGGCGAGdTdT	733	A-126894.1	183-201	CUCGCAUCACCUCCGUCCdTdT	1067	A-126895.1
AD-63310.1	GUGAUGGCGAGGAAGCGGAdTdT	734	A-126896.1	191-209	UCCGCUUCCUCGCAUCAdTdT	1068	A-126897.1
AD-63316.1	GAAGCGGAGCCGGAGGGAdTdT	735	A-126898.1	202-220	UCCCCUCCGGCUCGCUUCdTdT	1069	A-126899.1
AD-63322.1	GCCGGAGGGGAUGUUCAAGdTdT	736	A-126900.1	210-228	CUUGAACAUCCCCUCCGGCdTdT	1070	A-126901.1
AD-63328.1	UGUUCAAGGCCUGUGAGGAdTdT	737	A-126902.1	221-239	UCCUCACAGCCUUGAACAdTdT	1071	A-126903.1

AD-63334.1	CUGUGAGGACUCCAAGAGAdTdT	738	A-126904.1	231-249	UCUCUUGGAGUCCUCACAGdTdT	1072	A-126905.1
AD-63293.1	ACUCCAAGAGAAAAGCCCGdTdT	739	A-126906.1	239-257	CGGGCUUUUCUCUUGGAGUdTdT	1073	A-126907.1
AD-63299.1	GCCCGGGGUACCUCCGCCdTdT	740	A-126908.1	253-271	GGCGGAGGUAGCCCCGGGcdTdT	1074	A-126909.1
AD-63305.1	ACCUCCGCCUGGUGCCCUdTdT	741	A-126910.1	263-281	AGGGGCACCAGGCGGAGGUdTdT	1075	A-126911.1
AD-63311.1	GCCUGGUGCCCUUUUGUdTdT	742	A-126912.1	269-287	ACAAACAGGGGCACCAGGcdTdT	1076	A-126913.1
AD-63317.1	UGUUUGUGCUGCUGGCCCUdTdT	743	A-126914.1	281-299	AGGGCCAGCAGCACAACAdTdT	1077	A-126915.1
AD-63323.1	UGCUGGCCUGCUCGUGCUdTdT	744	A-126916.1	290-308	AGCACGAGCAGGGCCAGCAdTdT	1078	A-126917.1
AD-63329.1	GCUCGUGCUGGCUUCGGCGdTdT	745	A-126918.1	300-318	CGCCGAAGCCAGCAGGAGcdTdT	1079	A-126919.1
AD-63335.1	UCGGCGGGGUGCUACUCUdTdT	746	A-126920.1	313-331	AGAGUAGCACCCCGCGAdTdT	1080	A-126921.1
AD-63294.1	CGGCGGGGUGCUACUCUGdTdT	747	A-126922.1	314-332	CAGAGUAGCACCCCGCCdTdT	1081	A-126923.1
AD-63300.1	GGCGGGGUGCUACUCUGGdTdT	748	A-126924.1	315-333	CCAGAGUAGCACCCCGCCdTdT	1082	A-126925.1
AD-63306.1	GCGGGGUGCUACUCUGGUdTdT	749	A-126926.1	316-334	ACCAGAGUAGCACCCCGcdTdT	1083	A-126927.1
AD-63312.1	CGGGGUGCUACUCUGGUAdTdT	750	A-126928.1	317-335	UACCAGAGUAGCACCCCGdTdT	1084	A-126929.1
AD-63318.1	GGGGGUGCUACUCUGGUAdTdT	751	A-126930.1	318-336	AUACCAGAGUAGCACCCcdTdT	1085	A-126931.1
AD-63324.1	GGGUGCUACUCUGGUUUUdTdT	752	A-126932.1	320-338	AAAUACCAGAGUAGCACCCdTdT	1086	A-126933.1
AD-63330.1	GGUGCUACUCUGGUUUUcdTdT	753	A-126934.1	321-339	GAAAUACCAGAGUAGCACcdTdT	1087	A-126935.1
AD-63336.1	GUGCUACUCUGGUUUUCCdTdT	754	A-126936.1	322-340	GGAAAUACCAGAGUAGCACdTdT	1088	A-126937.1
AD-63295.1	GCUACUCUGGUUUUCCUAdTdT	755	A-126938.1	324-342	UAGGAAAUACCAGAGUAGcdTdT	1089	A-126939.1
AD-63301.1	CUACUCUGGUUUUCCUAGdTdT	756	A-126940.1	325-343	CUAGGAAAUACCAGAGUAGdTdT	1090	A-126941.1
AD-63307.1	UACUCUGGUUUUCCUAGGdTdT	757	A-126942.1	326-344	CCUAGGAAAUACCAGAGUAdTdT	1091	A-126943.1
AD-63313.1	ACUCUGGUUUUCCUAGGGdTdT	758	A-126944.1	327-345	CCCUAGGAAAUACCAGAGUdTdT	1092	A-126945.1
AD-63319.1	CUCUGGUUUUCCUAGGGUdTdT	759	A-126946.1	328-346	ACCCUAGGAAAUACCAGAGdTdT	1093	A-126947.1
AD-63325.1	CUGGUUUUCCUAGGGUACdTdT	760	A-126948.1	330-348	GUACCCUAGGAAAUACCAGdTdT	1094	A-126949.1
AD-63331.1	GUAUUUCCUAGGGUACAAGdTdT	761	A-126950.1	333-351	CUUGUACCCUAGGAAUACdTdT	1095	A-126951.1
AD-63337.1	UAUUUCCUAGGGUACAAGdTdT	762	A-126952.1	334-352	CCUUGUACCCUAGGAAUAdTdT	1096	A-126953.1
AD-63343.1	AUUUCCUAGGGUACAAGGcdTdT	763	A-126954.1	335-353	GCCUUGUACCCUAGGAAUdTdT	1097	A-126955.1
AD-63349.1	UUUCCUAGGGUACAAGGCGdTdT	764	A-126956.1	336-354	CGCCUUGUACCCUAGGAAAdTdT	1098	A-126957.1
AD-63355.1	UUCCUAGGGUACAAGGCGGdTdT	765	A-126958.1	337-355	CCGCCUUGUACCCUAGGAAdTdT	1099	A-126959.1
AD-63361.1	CCUAGGGUACAAGGCGGAdTdT	766	A-126960.1	339-357	CUCCGCCUUGUACCCUAGGdTdT	1100	A-126961.1
AD-63367.1	CUAGGGUACAAGGCGGAGdTdT	767	A-126962.1	340-358	CCUCCGCCUUGUACCCUAGdTdT	1101	A-126963.1

AD-63373.1	UAGGGUACAAGGCGGAGGUdTdT	768	A-126964.1	341-359	ACCUCGCCUUGUACCCUAdTdT	1102	A-126965.1
AD-63379.1	AGGGUACAAGGCGGAGGUGdTdT	769	A-126966.1	342-360	CACCUCGCCUUGUACCCUdTdT	1103	A-126967.1
AD-63338.1	GGGUACAAGGCGGAGGUGAdTdT	770	A-126968.1	343-361	UCACCUCGCCUUGUACCCdTdT	1104	A-126969.1
AD-63344.1	GGUACAAGGCGGAGGUGAUdTdT	771	A-126970.1	344-362	AUCACCUCGCCUUGUACCCdTdT	1105	A-126971.1
AD-63350.1	GUACAAGGCGGAGGUGAUdTdT	772	A-126972.1	345-363	CAUACCUCGCCUUGUACdTdT	1106	A-126973.1
AD-63356.1	UACAAGGCGGAGGUGAUGdTdT	773	A-126974.1	346-364	CCAUACCUCGCCUUGUAdTdT	1107	A-126975.1
AD-63362.1	ACAAGGCGGAGGUGAUGGUdTdT	774	A-126976.1	347-365	ACCAUACCUCGCCUUGUdTdT	1108	A-126977.1
AD-63368.1	CAAGGCGGAGGUGAUGGUdTdT	775	A-126978.1	348-366	GACCAUACCUCGCCUUGdTdT	1109	A-126979.1
AD-63374.1	AAGGCGGAGGUGAUGGUAdTdT	776	A-126980.1	349-367	UGACCAUACCUCGCCUdTdT	1110	A-126981.1
AD-63380.1	AGGCGGAGGUGAUGGUCAGdTdT	777	A-126982.1	350-368	CUGACCAUACCUCGCCUdTdT	1111	A-126983.1
AD-63339.1	UGAUGGUCAGCCAGGUGUAdTdT	778	A-126984.1	359-377	UACACCUUGGUCAGCAUAdTdT	1112	A-126985.1
AD-63345.1	CCAGGUGUACUCAGGCAGUdTdT	779	A-126986.1	369-387	ACUGCCUGAGUACACCUUGdTdT	1113	A-126987.1
AD-63351.1	GCAGUCUGCGUGUACUCAAdTdT	780	A-126988.1	383-401	UUGAGUACACGCAGACUGdTdT	1114	A-126989.1
AD-63357.1	GCGUGUACUCAUCCGACAdTdT	781	A-126990.1	390-408	GUGGCGAUUGAGUACACGdTdT	1115	A-126991.1
AD-63363.1	UCGCCACUUCUCCAGGAUdTdT	782	A-126992.1	402-420	AUCCUGGGAGAAGUGGCGAdTdT	1116	A-126993.1
AD-63369.1	CUCCAGGAUCUUAACCGCdTdT	783	A-126994.1	411-429	GCGGGUAAGAUCUUGGGAGdTdT	1117	A-126995.1
AD-63375.1	UACCCGCCGGAAUCUAGUdTdT	784	A-126996.1	423-441	ACUAGAUUCCCGCGGGUAdTdT	1118	A-126997.1
AD-63381.1	CCGGGAUCUAGUGCCUUCdTdT	785	A-126998.1	429-447	GAAGGCACUAGAUUCCCGGdTdT	1119	A-126999.1
AD-63340.1	AGUGCCUCCGAGUGAAAdTdT	786	A-127000.1	439-457	UUUCACUGCGGAAGGCACUdTdT	1120	A-127001.1
AD-63346.1	GUGAAACGCCAAAGCCAdTdT	787	A-127002.1	452-470	UGGGCUUUGCGGUUUCAdTdT	1121	A-127003.1
AD-63352.1	CGCAAAGCCAGAAGAUdTdT	788	A-127004.1	459-477	CAUCUUCUGGGCUUUGGCGdTdT	1122	A-127005.1
AD-63358.1	CAGAAGAUUCUAAGGAGCdTdT	789	A-127006.1	469-487	GCUCUUGAGCAUCUUCUGdTdT	1123	A-127007.1
AD-63364.1	UCAAGGAGCUAUCACAGdTdT	790	A-127008.1	479-497	CUGGUGAUGAGCUCCUUGAdTdT	1124	A-127009.1
AD-63370.1	ACCAGCACCCGCCUGGAAAdTdT	791	A-127010.1	493-511	UUCCAGGCGGGUGCUGGUdTdT	1125	A-127011.1
AD-63376.1	GCCUGGGAACUUAUCAAdTdT	792	A-127012.1	503-521	UUGUAGUAAGUCCAGGCDdTdT	1126	A-127013.1
AD-63382.1	GAACUUACUACAACUCCAGdTdT	793	A-127014.1	509-527	CUGGAGUUGUAGUAAGUUCdTdT	1127	A-127015.1
AD-63341.1	AACUCCAGCUCCGUCUAUdTdT	794	A-127016.1	520-538	AAUAGACGGAGCUGGAGUdTdT	1128	A-127017.1
AD-63347.1	CCGUCUAUCCUUGGGGAdTdT	795	A-127018.1	530-548	UCCCAAAGGAUAGACGGdTdT	1129	A-127019.1
AD-63353.1	UUGGGGAGGGACCCUCACdTdT	796	A-127020.1	542-560	GUGAGGGGUCCUCCCAAAdTdT	1130	A-127021.1
AD-63359.1	CCCCUACCUUGCUUCUdTdT	797	A-127022.1	553-571	AGAAGAAGCAGGUGAGGGdTdT	1131	A-127023.1

AD-63365.1	CUGCUUUCUUGGUUCAUdTdT	798	A-127024.1	561-579	AAUGAACCGAAGAAGCAGdTdT	1132	A-127025.1
AD-63371.1	CUGGUUCAUUCUCCAAAUcTdT	799	A-127026.1	570-588	GAUUUGGAGAAUGAACCGdTdT	1133	A-127027.1
AD-63377.1	UCUCCAAAUCCCCGAGCAdTdT	800	A-127028.1	579-597	GUGCUCGGGAAUUUGGAGAdTdT	1134	A-127029.1
AD-63383.1	CCGAGCACCGCCGGCUGAUdTdT	801	A-127030.1	590-608	AUCAGCCGGCGGUGCUCGdTdT	1135	A-127031.1
AD-63342.1	GGCUGAUGCUGAGCCCCGAdTdT	802	A-127032.1	602-620	UCGGGGCUCAGCAUCAGCCdTdT	1136	A-127033.1
AD-63348.1	UGAGCCCCGAGGUGGUGCAdTdT	803	A-127034.1	611-629	UGCACCACCUCGGGGCUCAdTdT	1137	A-127035.1
AD-63354.1	UGGUGCAGGCACUGCUGGUdTdT	804	A-127036.1	623-641	ACCAGCAGUGCCUGCACCAdTdT	1138	A-127037.1
AD-63360.1	AGGCACUGCUGGUGGAGGAdTdT	805	A-127038.1	629-647	UCCUCCACCAGCAGUGCCUdTdT	1139	A-127039.1
AD-63366.1	GUGGAGGAGCUGCUGUCCAdTdT	806	A-127040.1	640-658	UGGACAGCAGCUCCUCCAdTdT	1140	A-127041.1
AD-63372.1	UGUCCACAGUCAACAGCUCdTdT	807	A-127042.1	653-671	GAGCUGUUGACUGUGGACAdTdT	1141	A-127043.1
AD-63378.1	UCAACAGCUCGGCUGCCGUdTdT	808	A-127044.1	662-680	ACGGCAGCCGAGCUGUUGAdTdT	1142	A-127045.1
AD-63384.1	UCGGCUGCCGUCCCUACAdTdT	809	A-127046.1	670-688	UGUAGGGGACGGCAGCCGAdTdT	1143	A-127047.1
AD-63390.1	AGUGGACCCGAGGGCCUAdTdT	810	A-127048.1	702-720	UAGGCCUCGGGGUCCACUdTdT	1144	A-127049.1
AD-63396.1	AGGGCCUAGUGAUCCUGGAdTdT	811	A-127050.1	713-731	UCCAGGAUCACUAGGCCCUdTdT	1145	A-127051.1
AD-63402.1	UAGUGAUCCUGGAAGCCAGdTdT	812	A-127052.1	719-737	CUGGCUUCCAGGAUCACUAdTdT	1146	A-127053.1
AD-63408.1	AAGCCAGUGUGAAAGACAUdTdT	813	A-127054.1	731-749	AUGUCUUUCACACUGGCUdTdT	1147	A-127055.1
AD-63414.1	UGAAAGACAUAGCUGCAUdTdT	814	A-127056.1	740-758	AAUGCAGCUAUGUCUUUCAdTdT	1148	A-127057.1
AD-63420.1	UGCAUUGAAUCCACGCUGdTdT	815	A-127058.1	753-771	CAGCGUGGAAUUCAAUGCAdTdT	1149	A-127059.1
AD-63426.1	CUACAGCUACGUGGGCCAGdTdT	816	A-127060.1	783-801	CUGGCCACGUAGCUGUAGdTdT	1150	A-127061.1
AD-63385.1	CUACGUGGGCCAGGGCCAGdTdT	817	A-127062.1	789-807	CUGGCCUCGGCCACGUAGdTdT	1151	A-127063.1
AD-63391.1	AGGGCCAGGUCCUCCGGCUdTdT	818	A-127064.1	800-818	AGCCGGAGGACCUGGCCCUdTdT	1152	A-127065.1
AD-63397.1	CCGGCUGAAGGGGCCUGACdTdT	819	A-127066.1	813-831	GUCAGGCCCUUCAGCCGGdTdT	1153	A-127067.1
AD-63403.1	GGGCCUGACCACCUUGGCCUdTdT	820	A-127068.1	823-841	AGGCCAGGUGGUCAGGCCdTdT	1154	A-127069.1
AD-63409.1	CCACCUUGCCUCCAGCUGCdTdT	821	A-127070.1	831-849	GCAGCUGGAGGCCAGGUGdTdT	1155	A-127071.1
AD-63415.1	CCAGCUGCCUGUGGCACCUdTdT	822	A-127072.1	842-860	AGGUGCCACAGGCAGCUGdTdT	1156	A-127073.1
AD-63421.1	CUGUGGCACCUGCAGGCCdTdT	823	A-127074.1	850-868	GGCCUCGAGGUGCCACAGdTdT	1157	A-127075.1
AD-63427.1	CUGCAGGGCCCAAGGACCdTdT	824	A-127076.1	859-877	GGUCCUUGGGGCCUCAGdTdT	1158	A-127077.1
AD-63386.1	CCAAGGACCUAUGCUCAdTdT	825	A-127078.1	869-887	UUGAGCAUGAGGUCCUUGdTdT	1159	A-127079.1
AD-63392.1	UGCUCAAACUCCGGCUGGAdTdT	826	A-127080.1	881-899	UCCAGCCGGAGUUUGAGCAdTdT	1160	A-127081.1
AD-63398.1	CCGGCUGGAGUGGACGCUGdTdT	827	A-127082.1	891-909	CAGGCUCCACUCCAGCCGGdTdT	1161	A-127083.1

AD-63404.1	GACGUCGGCAGAGUGCCGdTdT	828	A-127084.1	903-921	CCGGCACUCUGCCAGCGUdTdT	1162	A-127085.1
AD-63410.1	GGCAGAGUGCCGGGACCGAdTdT	829	A-127086.1	909-927	UCGGUCCCGGCACUCUGCCdTdT	1163	A-127087.1
AD-63416.1	ACCGACUGGCAUGUAUGAdTdT	830	A-127088.1	923-941	UCAUACAUGCCAGUCGGUdTdT	1164	A-127089.1
AD-63422.1	CCAUGUAUGACGUGGCCGGdTdT	831	A-127090.1	932-950	CCGGCCACGUACAUGGdTdT	1165	A-127091.1
AD-63428.1	GUGGCCGGGCCUGGAGAdTdT	832	A-127092.1	943-961	UCUCCAGGGGCCCGGCCAdTdT	1166	A-127093.1
AD-63387.1	CCCUGGAGAAGAGGCUAUdTdT	833	A-127094.1	953-971	AUGAGCCUCUUCUCCAGGdTdT	1167	A-127095.1
AD-63393.1	AGAAGAGGCUCAUCACCUdTdT	834	A-127096.1	959-977	GAGGUGAUGAGCCUCUUCdTdT	1168	A-127097.1
AD-63399.1	ACCUCGGUGUACGGCUGCAdTdT	835	A-127098.1	973-991	UGCAGCCGUACACCGAGGUdTdT	1169	A-127099.1
AD-63405.1	ACGGCUGCAGCCGCCAGAdTdT	836	A-127100.1	983-1001	UCCUGGCGGUCGACCGGUdTdT	1170	A-127101.1
AD-63411.1	GCCGCCAGGAGCCCGUGGUdTdT	837	A-127102.1	992-1010	ACCACGGGCUCCUGGGGdTdT	1171	A-127103.1
AD-63417.1	AGCCCGUGGUGGAGGUUCdTdT	838	A-127104.1	1001-1019	AGAACCUCACACCGGCUdTdT	1172	A-127105.1
AD-63423.1	GUGGAGGUUCUGGCGUCGGdTdT	839	A-127106.1	1009-1027	CCGACGCCAGAACCUCACdTdT	1173	A-127107.1
AD-63429.1	UGGCGUCGGGGCCAUCAUdTdT	840	A-127108.1	1019-1037	AUGAUGCCCCGACGCCAdTdT	1174	A-127109.1
AD-63388.1	CCAUCAUGGCGGUCGUCUdTdT	841	A-127110.1	1031-1049	CAGACGACCCCAUGAUGGdTdT	1175	A-127111.1
AD-63394.1	GCGGUCGUCUGGAAGAAGGdTdT	842	A-127112.1	1039-1057	CCUUCUCCAGACGACCGdTdT	1176	A-127113.1
AD-63400.1	GGAAGAAGGGCCUGCAGAdTdT	843	A-127114.1	1049-1067	CUGUGCAGGCCUUCUUCdTdT	1177	A-127115.1
AD-63406.1	CCUGCACAGCUACUACGAdTdT	844	A-127116.1	1059-1077	GUCGUAGUAGCUGUGCAGGdTdT	1178	A-127117.1
AD-63412.1	ACUACGACCCUUCGUGCUdTdT	845	A-127118.1	1070-1088	AGCACGAAGGGGUCGUAGUdTdT	1179	A-127119.1
AD-63418.1	CCUUCGUGCUCUCCGUGCAdTdT	846	A-127120.1	1079-1097	UGCACGGAGAGCACGAAGGdTdT	1180	A-127121.1
AD-63424.1	CCGUGCAGCCGGUGGUCUdTdT	847	A-127122.1	1091-1109	AAGACCACCGGUCGACGGdTdT	1181	A-127123.1
AD-63430.1	CGGUGGUCUUCAGGCCUGdTdT	848	A-127124.1	1100-1118	CAGGCCUGGAAGACCACCGdTdT	1182	A-127125.1
AD-63389.1	AGGCCUGUGAAGUGAACCUdTdT	849	A-127126.1	1112-1130	AGGUACACUUCACAGGCCUdTdT	1183	A-127127.1
AD-63395.1	AAGUGAACCGACGUGGAdTdT	850	A-127128.1	1121-1139	UCCAGCGUCAGGUUCACUdTdT	1184	A-127129.1
AD-63401.1	GACGUCGGACAACAGGCUdTdT	851	A-127130.1	1131-1149	GAGCCUGUUGUCCAGCGUdTdT	1185	A-127131.1
AD-63407.1	ACAACAGGCUAGACUCCAdTdT	852	A-127132.1	1139-1157	UGGGAGUCGAGCCUGUUGUdTdT	1186	A-127133.1
AD-63413.1	ACUCCCAGGGGCUCCAGdTdT	853	A-127134.1	1151-1169	CUGAGGACGCCUUGGGAGUdTdT	1187	A-127135.1
AD-63419.1	CCCCGUACUCCCCAGCUAdTdT	854	A-127136.1	1172-1190	UAGCUGGGGAAGUACGGGdTdT	1188	A-127137.1
AD-63425.1	UUCCCAGCUACUACGCUdTdT	855	A-127138.1	1180-1198	GCGAGUAGUAGCUGGGGAAdTdT	1189	A-127139.1
AD-63431.1	ACUACUCGCCCCAAACCCAdTdT	856	A-127140.1	1190-1208	UGGGUUUGGGGCGAGUAGUdTdT	1190	A-127141.1
AD-63437.1	CCCAAACCCACUGCUCCUGdTdT	857	A-127142.1	1199-1217	CAGGAGCAGUGGGUUUGGdTdT	1191	A-127143.1

AD-63443.1	GCUCCUGGCACCCACGGUdTdT	858	A-127144.1	1211-1229	ACCGUGAGGUGCCAGGAGCdTdT	1192	A-127145.1
AD-63449.1	ACCUCACGGUGCCUCUCUdTdT	859	A-127146.1	1220-1238	AGAGAGGGCACCGUGAGGUdTdT	1193	A-127147.1
AD-63455.1	CUCUCUGGACUACGGCUUGdTdT	860	A-127148.1	1233-1251	CAAGCCGUAGUCCAGAGAGdTdT	1194	A-127149.1
AD-63461.1	GACUACGGCUUGGCCUCUdTdT	861	A-127150.1	1240-1258	AGAGGGCCAAGCCGUAGUCdTdT	1195	A-127151.1
AD-63467.1	CCCUCUGGUUUGAUGCCUAdTdT	862	A-127152.1	1253-1271	UAGGCAUCAAAACCAGAGGGdTdT	1196	A-127153.1
AD-63473.1	GUUUGAUGCCU AUGCACUGdTdT	863	A-127154.1	1260-1278	CAGUGCAUAGGCAUCAAAcTdT	1197	A-127155.1
AD-63432.1	GCACUGAGGAGGCAGAAGUdTdT	864	A-127156.1	1273-1291	ACUUCUGCCUCCUCAGUGCdTdT	1198	A-127157.1
AD-63438.1	GGAGGCAGAAGUAUGAUUdTdT	865	A-127158.1	1280-1298	AAAUCAUACUUCGCCUCCdTdT	1199	A-127159.1
AD-63444.1	AUGAUUUGCCGUGCACCCAdTdT	866	A-127160.1	1292-1310	UGGUGCACGGCAAUCAUdTdT	1200	A-127161.1
AD-63450.1	UGCACCCAGGGCCAGUGGAdTdT	867	A-127162.1	1303-1321	UCCACUGGCCUUGGGUGCAdTdT	1201	A-127163.1
AD-63456.1	GCCAGUGGACGAUCCAGAAdTdT	868	A-127164.1	1313-1331	UUCUGGAUCGUCCACUGGCdTdT	1202	A-127165.1
AD-63462.1	GGACGAUCCAGAACAGGAGdTdT	869	A-127166.1	1319-1337	CUCCUGUUCUGGAUCGUCCdTdT	1203	A-127167.1
AD-63468.1	ACAGGAGGCUGUGUGGCUUdTdT	870	A-127168.1	1331-1349	AAGCCACACAGCCUCCUGUdTdT	1204	A-127169.1
AD-63474.1	CUGUGUGGCUUGCGAUCCdTdT	871	A-127170.1	1339-1357	GGAU GCGAAGCCACACAGdTdT	1205	A-127171.1
AD-63433.1	UGCGAUCCUGCAGCCUAdTdT	872	A-127172.1	1349-1367	UAGGGCUGCAGGAUGCGCAdTdT	1206	A-127173.1
AD-63439.1	AGCCCUACGCCGAGAGAUdTdT	873	A-127174.1	1361-1379	AUCCUCUGGGCUAGGGCUdTdT	1207	A-127175.1
AD-63445.1	CCGAGAGGAUCCCGUGGUdTdT	874	A-127176.1	1370-1388	ACCACGGGAUCCUCUGGdTdT	1208	A-127177.1
AD-63451.1	CCGUGGUGGCCACGGCCGGdTdT	875	A-127178.1	1382-1400	CCGGCCUGGCCACCACGGdTdT	1209	A-127179.1
AD-63457.1	CCACGGCCGGAUACCAUdTdT	876	A-127180.1	1391-1409	AUGGUGAUCCCGCCGUGGdTdT	1210	A-127181.1
AD-63463.1	GGAUACCAUCAACUUCACdTdT	877	A-127182.1	1400-1418	GUGAAGUUGAUGGUGAUCCdTdT	1211	A-127183.1
AD-63469.1	UCAACUUCACCUCCAGAUdTdT	878	A-127184.1	1409-1427	AUCUGGGAGGUGAAGUUGAdTdT	1212	A-127185.1
AD-63475.1	CCCAGAUCCCCUACCGGdTdT	879	A-127186.1	1421-1439	CCGGUGAGGGAGAUCUGGGdTdT	1213	A-127187.1
AD-63434.1	CCCUCACGGGCCCGGUGUdTdT	880	A-127188.1	1430-1448	ACACGGGCCCGGUGAGGGdTdT	1214	A-127189.1
AD-63440.1	CCCGGUGUGCGGGUGCACUdTdT	881	A-127190.1	1441-1459	AGUGCACCCGCACACCGGdTdT	1215	A-127191.1
AD-63446.1	GCUUGUACAACCAGUCGGAdTdT	882	A-127192.1	1463-1481	UCCGACUGGUUGUACAAGCdTdT	1216	A-127193.1
AD-63452.1	ACAACCAGUCGGACCCUGdTdT	883	A-127194.1	1469-1487	CAGGGGUCCGACUGGUUGUdTdT	1217	A-127195.1
AD-63458.1	ACCCUGCCUGGAGAGUUdTdT	884	A-127196.1	1481-1499	AACUCUCCAGGGCAGGGGUdTdT	1218	A-127197.1
AD-63464.1	CCUGGAGAGUCCUCUGUdTdT	885	A-127198.1	1489-1507	AACAGAGGAACUCUCCAGGdTdT	1219	A-127199.1
AD-63470.1	UCUGUUCUGUGAAUGGACUdTdT	886	A-127200.1	1502-1520	AGUCCAUCACAGAACAGAdTdT	1220	A-127201.1
AD-63476.1	GAAUGGACUCUGUGUCCUdTdT	887	A-127202.1	1512-1530	AGGGACACAGAUCCAUCdTdT	1221	A-127203.1

AD-63435.1	CUGUGUCCUGCCUGUAUdTdT	888	A-127204.1	1521-1539	AUCACAGGCAGGGACACAdTdT	1222	A-127205.1
AD-63441.1	CUGCCUGUGAUGGGGUCAAdTdT	889	A-127206.1	1529-1547	UUGACCCCAUCACAGGCAGdTdT	1223	A-127207.1
AD-63447.1	GGUCAAGGACUGCCCCAACdTdT	890	A-127208.1	1542-1560	GUUUGGGCAGUCCUUGACCdTdT	1224	A-127209.1
AD-63453.1	UGCCCCAACGGCCUGGAUGdTdT	891	A-127210.1	1552-1570	CAUCCAGGCCGUUGGGCAdTdT	1225	A-127211.1
AD-63459.1	CGGCCUGGAUGAGAGAAAdTdT	892	A-127212.1	1560-1578	GUUUUCUCAUCCAGGCCdTdT	1226	A-127213.1
AD-63465.1	GAGAGAAACUGCGUUUGCAdTdT	893	A-127214.1	1570-1588	UGCAAACGCAGUUUCUCdTdT	1227	A-127215.1
AD-63471.1	UUUGCAGAGCCACAUUCCAdTdT	894	A-127216.1	1583-1601	UGGAAUGUGGCUCUGCAAAdTdT	1228	A-127217.1
AD-63477.1	GCCACAUUCCAGUGCAAAGdTdT	895	A-127218.1	1591-1609	CUUUGCACUGGAAUGUGGCdTdT	1229	A-127219.1
AD-63436.1	GUGCAAAGAGGACAGCACAdTdT	896	A-127220.1	1602-1620	UGUGCUGUCCUUCUUGCACdTdT	1230	A-127221.1
AD-63442.1	GAGGACAGCACAUUCAUdTdT	897	A-127222.1	1609-1627	AGAUGCAUGUGCUGUCCdTdT	1231	A-127223.1
AD-63448.1	GCAUCUCACUGCCAAGGUdTdT	898	A-127224.1	1622-1640	ACCUUGGGCAGUGAGAUGdTdT	1232	A-127225.1
AD-63454.1	GCCCAAGGUCUGUGAUGGGdTdT	899	A-127226.1	1632-1650	CCCAUCACAGACCUUGGGdTdT	1233	A-127227.1
AD-63460.1	UGUGAUGGGCAGCCUGAUdTdT	900	A-127228.1	1642-1660	AAUCAGGCUGCCCAUCACAdTdT	1234	A-127229.1
AD-63466.1	GCAGCCUGAUUGUCUCAAdTdT	901	A-127230.1	1650-1668	GUUGAGACAAUCAGGCUGdTdT	1235	A-127231.1
AD-63472.1	GUCUCAACGGCAGCGACGAdTdT	902	A-127232.1	1661-1679	UCGUCGUGCCGUUGAGACdTdT	1236	A-127233.1
AD-63478.1	GCGACGAAGAGCAGUGCCAdTdT	903	A-127234.1	1673-1691	UGGCACUGCUCUUGCUGCdTdT	1237	A-127235.1
AD-63484.1	AGCAGUGCCAGGAAGGGUdTdT	904	A-127236.1	1682-1700	ACCCCUUCCUGGCACUGCAdTdT	1238	A-127237.1
AD-63490.1	GAAGGGGUGCCAUGUGGGAdTdT	905	A-127238.1	1693-1711	UCCCAUGGCACCCUUCdTdT	1239	A-127239.1
AD-63496.1	CCAUGUGGGACAUUACCUdTdT	906	A-127240.1	1702-1720	AGGUGAAUGUCCCAUUGdTdT	1240	A-127241.1
AD-63502.1	CAUUCACCUUCCAGUGUGAdTdT	907	A-127242.1	1712-1730	UCACACUGGAAGGUGAAUGdTdT	1241	A-127243.1
AD-63508.1	CAGUGUGAGGACCGGAGCAdTdT	908	A-127244.1	1723-1741	AGCUCCGUUCCUCACACUGdTdT	1242	A-127245.1
AD-63514.1	GACCGGAGCUGCGUGAAGAdTdT	909	A-127246.1	1732-1750	UCUUCACGCAGCUCGGUCdTdT	1243	A-127247.1
AD-63520.1	CUGCGUGAAGAAGCCAAdTdT	910	A-127248.1	1740-1758	GUUUGGCUUCUUCACGCAGdTdT	1244	A-127249.1
AD-63479.1	AGCCCAACCCGAGUGUGAdTdT	911	A-127250.1	1751-1769	UCACACUGCGGUUGGGCAdTdT	1245	A-127251.1
AD-63485.1	CAGUGUGAUGGGCGGCCGdTdT	912	A-127252.1	1762-1780	CGGGCCGCCAUCACACUGdTdT	1246	A-127253.1
AD-63491.1	GCGGCCGACUGCAGGGACdTdT	913	A-127254.1	1773-1791	GUCCUGCAGUCGGGCCGdTdT	1247	A-127255.1
AD-63497.1	CUGCAGGGACGGCUCGGAUdTdT	914	A-127256.1	1782-1800	AUCCGAGCCGUCCUGCAGdTdT	1248	A-127257.1
AD-63503.1	ACGGCUCGGAUGAGGAGCAdTdT	915	A-127258.1	1790-1808	UGCUCUCAUCCGAGCCGUdTdT	1249	A-127259.1
AD-63509.1	UGAGGAGCACUGUGACUGAdTdT	916	A-127260.1	1800-1818	ACAGUCACAGUCUCCUAdTdT	1250	A-127261.1
AD-63515.1	CUGUGACUGGGCCUCCAGdTdT	917	A-127262.1	1809-1827	CUGGAGGCCACAGUCACAGdTdT	1251	A-127263.1

AD-63521.1	GCCUCCAGGGCCCCUCCAGdTdT	918	A-127264.1	1820-1838	CUGGAGGGGCCUUGAGGcTdT	1252	A-127265.1
AD-63480.1	CCCCUCCAGCCGCAUUGUUdTdT	919	A-127266.1	1830-1848	AACAAUGCGGCUUGAGGGdTdT	1253	A-127267.1
AD-63486.1	CCGCAUUGUUGGUGGAGCUdTdT	920	A-127268.1	1839-1857	AGCUCCACCAACAAUGCGGdTdT	1254	A-127269.1
AD-63492.1	GUGGAGCUGUGUCCUCCGAdTdT	921	A-127270.1	1850-1868	UCGGAGGACACAGCUCCAcTdT	1255	A-127271.1
AD-63498.1	CUCCGAGGGUGAGUGGCCAdTdT	922	A-127272.1	1863-1881	UGGCCACUCACCCUCGGAdTdT	1256	A-127273.1
AD-63504.1	GGGUGAGUGGCCAUGGCAGdTdT	923	A-127274.1	1869-1887	CUGCCAUGGCCACUCACCCdTdT	1257	A-127275.1
AD-63510.1	AUGGCAGGCCAGCCUCCAGdTdT	924	A-127276.1	1881-1899	CUGGAGGCUUGCCUGCCAuTdT	1258	A-127277.1
AD-63516.1	CCUCCAGGUUCGGGGUCGAdTdT	925	A-127278.1	1893-1911	UCGACCCGAACCUUGGAGdTdT	1259	A-127279.1
AD-63522.1	GGUUCGGGGUCGACACAUCdTdT	926	A-127280.1	1899-1917	GAUGUGUCGACCCGAACcTdT	1260	A-127281.1
AD-63481.1	ACAUCUGUGGGGGGCCUdTdT	927	A-127282.1	1913-1931	AGGGCCCCCACAGAUuTdT	1261	A-127283.1
AD-63487.1	GUGGGGGGGCCUCAUCGcTdT	928	A-127284.1	1919-1937	GCGAUGAGGGCCCCCACdTdT	1262	A-127285.1
AD-63493.1	AUCGUGACCGCUGGGUGAdTdT	929	A-127286.1	1933-1951	UCACCCAGCGGUCAGCGAUdTdT	1263	A-127287.1
AD-63499.1	ACCGCUGGGUGUAACAGcTdT	930	A-127288.1	1940-1958	GCUUUUAUACCCAGCGGUdTdT	1264	A-127289.1
AD-63505.1	UGAUAAACAGCUGCCACUGdTdT	931	A-127290.1	1949-1967	CAGUGGGCAGCUGUUAUCAdTdT	1265	A-127291.1
AD-63511.1	CCCACUGCUUCCAGGAGGAdTdT	932	A-127292.1	1961-1979	UCCUCCUGGAAGCAGUGGGdTdT	1266	A-127293.1
AD-63517.1	CCAGGAGGACAGCAUGGCCdTdT	933	A-127294.1	1971-1989	GGCAUGCUGUCCUCCUGgTdT	1267	A-127295.1
AD-63523.1	ACAGCAUGGCCUCCACGGUdTdT	934	A-127296.1	1979-1997	ACCGUGGAGGCCAUGCUGuTdT	1268	A-127297.1
AD-63482.1	CCACGGUGCUGUGGACCGUdTdT	935	A-127298.1	1991-2009	ACGGUCCACAGCACCGUGgTdT	1269	A-127299.1
AD-63488.1	GGACCGUGUCCUGGGCAAdTdT	936	A-127300.1	2003-2021	UUGCCCAGGAACACGGUCCdTdT	1270	A-127301.1
AD-63494.1	UCCUGGGCAAGGUGUGCAdTdT	937	A-127302.1	2012-2030	UGCCACACCUUGCCCAGGAdTdT	1271	A-127303.1
AD-63500.1	GUGUGGCAGAACUCGCGCUdTdT	938	A-127304.1	2023-2041	AGCGCGAGUUCUGCCACAcTdT	1272	A-127305.1
AD-63506.1	GAACUCGCGCUGGCCUGGAdTdT	939	A-127306.1	2031-2049	UCCAGGCCAGCGGAGUUCdTdT	1273	A-127307.1
AD-63512.1	GGCCUGGAGAGGUGUCCUdTdT	940	A-127308.1	2042-2060	AAGGACACCUCUCCAGGCCdTdT	1274	A-127309.1
AD-63518.1	AGGUGUCCUUAAGGUGAGdTdT	941	A-127310.1	2051-2069	CUCACCUUGAAGGACACCUdTdT	1275	A-127311.1
AD-63524.1	CAAGGUGAGCCGCCUGCUCdTdT	942	A-127312.1	2061-2079	GAGCAGGCGGCUCACCUUGdTdT	1276	A-127313.1
AD-63483.1	GCCUGCUCCUGCACCCGUAdTdT	943	A-127314.1	2072-2090	UACGGGUGCAGGAGCAGGcTdT	1277	A-127315.1
AD-63489.1	GCACCCGUACCAGGAAGAdTdT	944	A-127316.1	2082-2100	CUCUUCGUGGUACGGGUGcTdT	1278	A-127317.1
AD-63495.1	CCACGAAGAGGACAGCCAuTdT	945	A-127318.1	2091-2109	AUGGCUGUCCUUCUGUGgTdT	1279	A-127319.1
AD-63501.1	AGGACAGCAUGACUACGAdTdT	946	A-127320.1	2099-2117	UCGUAGUCAUGGCUUGCCuTdT	1280	A-127321.1
AD-63507.1	ACUACGACGUGGCGUCUdTdT	947	A-127322.1	2111-2129	AGCAGGCCACGUCGUAGuTdT	1281	A-127323.1

AD-63513.1	UGGCGCUGCUCAGCUCGAdTdT	948	A-127324.1	2120-2138	UCGAGCUGCAGCAGCGCCAdTdT	1282	A-127325.1
AD-63519.1	AGCUCGACCACCCGGUGGUdTdT	949	A-127326.1	2132-2150	ACCACCCGGUGGUCGAGCUdTdT	1283	A-127327.1
AD-63525.1	CCGGUGGUGCGCUCGGCCGdTdT	950	A-127328.1	2143-2161	CGGCCGAGCGCACCACCGGdTdT	1284	A-127329.1
AD-63531.1	UGCGCUCGGCCGCCGUGCGdTdT	951	A-127330.1	2150-2168	CGCAGCGCGGCCGAGCGCAdTdT	1285	A-127331.1
AD-63537.1	CCGUGCGCCCCGUCUGCCUdTdT	952	A-127332.1	2162-2180	AGGCAGACGGGGCGCACGGdTdT	1286	A-127333.1
AD-63543.1	CCGUCUGCCUGCCCCGCGGdTdT	953	A-127334.1	2171-2189	CGCGCGGGCAGGCAGACGGdTdT	1287	A-127335.1
AD-63549.1	CCGCGCGCUCCCACUUCUdTdT	954	A-127336.1	2183-2201	AAGAAGUGGGAGCGCGCGGdTdT	1288	A-127337.1
AD-63555.1	CCCACUUCUUCGAGCCCGGdTdT	955	A-127338.1	2192-2210	CCGGGUCGAAGAAGUGGGdTdT	1289	A-127339.1
AD-63561.1	GAGCCCGCCUGCACUGCUdTdT	956	A-127340.1	2203-2221	AGCAGUCAGCGCCGGUCdTdT	1290	A-127341.1
AD-63567.1	GGCCUGCACUGCUGGAUAdTdT	957	A-127342.1	2209-2227	UAAUCCAGCAGUCAGGCCdTdT	1291	A-127343.1
AD-63526.1	UGGAUUACGGGUGGGGCGdTdT	958	A-127344.1	2221-2239	CGCCCAGCCGUAAUCCAdTdT	1292	A-127345.1
AD-63532.1	GCUGGGGCGCCUUGCGGAdTdT	959	A-127346.1	2231-2249	UCGCGCAAGGCCCCAGCAdTdT	1293	A-127347.1
AD-63538.1	UGCGCGAGGGCGCCCAUdTdT	960	A-127348.1	2243-2261	AUGGGGCCCCUCGCGCAdTdT	1294	A-127349.1
AD-63544.1	AGGGCGGCCCAUCAGCAAdTdT	961	A-127350.1	2249-2267	UUGCUGAUGGGGCGCCUdTdT	1295	A-127351.1
AD-63550.1	UCAGCAACGCUCUGCAGAAdTdT	962	A-127352.1	2261-2279	UUCUGCAGAGCGUUGCUGAdTdT	1296	A-127353.1
AD-63556.1	UGCAGAAAGUGGAUGGCAdTdT	963	A-127354.1	2273-2291	UGCACAUCCACUUUCGCAAdTdT	1297	A-127355.1
AD-63562.1	AAGUGGAUGUGCAGUUGAUdTdT	964	A-127356.1	2279-2297	AUCAACUGCACAUCCACUdTdT	1298	A-127357.1
AD-63568.1	GCAGUUGAUCCACAGGACdTdT	965	A-127358.1	2289-2307	GUCCUGUGGAUCAACUGCAdTdT	1299	A-127359.1
AD-63527.1	CACAGGACCUGUGCAGCGAdTdT	966	A-127360.1	2300-2318	UCGUGCACAGGUCCUGUGdTdT	1300	A-127361.1
AD-63533.1	GCAGCGAGGUCUAUCGCUAdTdT	967	A-127362.1	2312-2330	UAGCGAUAGACCUCGUGCAdTdT	1301	A-127363.1
AD-63539.1	GUCUAUCGCUACCAGGUGAdTdT	968	A-127364.1	2320-2338	UCACCUUGUAGCGAUAGACdTdT	1302	A-127365.1
AD-63545.1	CCAGGUGACGCCACGAUGdTdT	969	A-127366.1	2331-2349	CAUGCGUGGGUCACCUGGdTdT	1303	A-127367.1
AD-63551.1	CCACGCAUGCUGUGUGCCGdTdT	970	A-127368.1	2341-2359	CGGCACACAGCAUGCGUGGdTdT	1304	A-127369.1
AD-63557.1	CUGUGUGCCGCUACCGCAdTdT	971	A-127370.1	2350-2368	UGCGGUAGCCGGCACACAGdTdT	1305	A-127371.1
AD-63563.1	ACCGCAAGGGCAAGAAGGAdTdT	972	A-127372.1	2363-2381	UCCUUCUUGCCUUGCGGUdTdT	1306	A-127373.1
AD-63569.1	GCAAGAAGGAUGCCUGUCAdTdT	973	A-127374.1	2372-2390	UGACAGGCAUCCUUCUUGCAdTdT	1307	A-127375.1
AD-63528.1	GCCUGUCAGGGUGACUCAGdTdT	974	A-127376.1	2383-2401	CUGAGUCACCCUGACAGGdTdT	1308	A-127377.1
AD-63534.1	GUGACUCAGGUGGUCCGUdTdT	975	A-127378.1	2393-2411	AGCGGACCACCUGAGUCAdTdT	1309	A-127379.1
AD-63540.1	GUGGUCCGUGGUGUGCAAdTdT	976	A-127380.1	2402-2420	UUGCACACCAGCGACCAdTdT	1310	A-127381.1
AD-63546.1	UGGUGUGCAAGGCACUCAGdTdT	977	A-127382.1	2411-2429	CUGAGUGCCUUGCACACCAdTdT	1311	A-127383.1

AD-63552.1	GCACUCAGUGGCCGUCUGUdTdT	978	A-127384.1	2422-2440	ACCAGCGGCCACUGAGUGCdTdT	1312	A-127385.1
AD-63558.1	GCCGCUUGUUCUGGCGGdTdT	979	A-127386.1	2432-2450	CCC GCCAGGAACCAGCGGdTdT	1313	A-127387.1
AD-63564.1	UCCUGGCGGGGCUUGUCAGdTdT	980	A-127388.1	2441-2459	CUGACCAGCCCCGCCAGGdTdT	1314	A-127389.1
AD-63570.1	GCUGGUCAGCUGGGGCCUGdTdT	981	A-127390.1	2451-2469	CAGGCCCCAGCUGACCAGCdTdT	1315	A-127391.1
AD-63529.1	GGGCCUGGGCUGUGGCCGGdTdT	982	A-127392.1	2463-2481	CCGCCACAGCCCAGGCCdTdT	1316	A-127393.1
AD-63535.1	GGCUGUGGCCGGCCUAACTdTdT	983	A-127394.1	2470-2488	AGUUAGGCCGGCCACAGCCdTdT	1317	A-127395.1
AD-63541.1	CUAACUACUUCGGCUCUAdTdT	984	A-127396.1	2483-2501	UAGACGCCGAAGUAGUUAGdTdT	1318	A-127397.1
AD-63547.1	CGGCGUCUACACCCGCAUCdTdT	985	A-127398.1	2493-2511	GAUGCGGGUGUAGACGCCdTdT	1319	A-127399.1
AD-63553.1	ACACCCGCAUCACAGGUGdTdT	986	A-127400.1	2501-2519	ACACCUUGAUGCGGGUGdTdT	1320	A-127401.1
AD-63559.1	ACAGGUGUGAUCAGCUGGdTdT	987	A-127402.1	2512-2530	UCCAGCUGAUCACACCUdTdT	1321	A-127403.1
AD-63565.1	UCAGCUGGAUCCAGCAAGdTdT	988	A-127404.1	2522-2540	ACUUGCUGGAUCCAGCUGdTdT	1322	A-127405.1
AD-63571.1	CAGCAAGUGGUGACCUAGdTdT	989	A-127406.1	2533-2551	CUCAGGUCACCACUUGCUGdTdT	1323	A-127407.1
AD-63530.1	UGACCUAGGAACUGCCCTdTdT	990	A-127408.1	2543-2561	GGGGCAGUUCUCAGGUCdTdT	1324	A-127409.1
AD-63536.1	GGAACUGCCCCCUGCAAAdTdT	991	A-127410.1	2551-2569	UUUGCAGGGGGCAGUUCdTdT	1325	A-127411.1
AD-63542.1	CUGCAAAGCAGGGCCACdTdT	992	A-127412.1	2563-2581	GGUGGGCCUGCUUUGCAGdTdT	1326	A-127413.1
AD-63548.1	GCAGGGCCACCUCCUGGdTdT	993	A-127414.1	2570-2588	UCCAGGAGGUGGGCCUGCdTdT	1327	A-127415.1
AD-63554.1	CCUCCUGGACUCAGAGAGCdTdT	994	A-127416.1	2580-2598	GCUCUCUGAGUCCAGGAGdTdT	1328	A-127417.1
AD-63560.1	CUCAGAGAGCCAGGGCAAdTdT	995	A-127418.1	2589-2607	UUGCCCUGGGUCUCUGAGdTdT	1329	A-127419.1
AD-63566.1	CCAGGGCAACUGCCAAGCAAdTdT	996	A-127420.1	2599-2617	UGCUUGGCAGUUGCCUGGdTdT	1330	A-127421.1
AD-63572.1	GGACAAGUAUUCUGGCGGdTdT	997	A-127422.1	2621-2639	CCGCCAGAAUACUUGUCCdTdT	1331	A-127423.1
AD-63578.1	CUGGCGGGGGUGGGGAGdTdT	998	A-127424.1	2632-2650	CUCCCCACCCCCGCCAGdTdT	1332	A-127425.1
AD-63584.1	GGGUGGGGGAGAGAGCAGGdTdT	999	A-127426.1	2640-2658	CCUGCUCUCUCCCCACCCdTdT	1333	A-127427.1
AD-63590.1	AGAGAGCAGGCCUUGGUdTdT	1000	A-127428.1	2649-2667	ACCACAGGGCCUGCUCUdTdT	1334	A-127429.1
AD-63596.1	CCCUGUGGUGGCAGGAGGdTdT	1001	A-127430.1	2659-2677	ACCUCCUGCCACCACAGGdTdT	1335	A-127431.1
AD-63602.1	GGAGGUGGCAUCUUGUCUCdTdT	1002	A-127432.1	2672-2690	GAGACAAGAUGCCACCUCCdTdT	1336	A-127433.1
AD-63608.1	CAUCUUGUCUCGUCCUGAdTdT	1003	A-127434.1	2680-2698	UCAGGGACGAGACAAGAUdTdT	1337	A-127435.1
AD-63614.1	CCCUGAUGUCUGCUCCAGUdTdT	1004	A-127436.1	2693-2711	ACUGGAGCAGACAUCAGGdTdT	1338	A-127437.1
AD-63573.1	CUGCUCAGUGAUGGCAGGdTdT	1005	A-127438.1	2702-2720	CCUGCAUCACUGGAGCAGdTdT	1339	A-127439.1
AD-63579.1	AUGGCAGGAGGAUGGAGAAAdTdT	1006	A-127440.1	2713-2731	UUCUCCAUCUCCUGCCAAdTdT	1340	A-127441.1
AD-63585.1	GGAUGGAGAAGUGCCAGCAAdTdT	1007	A-127442.1	2722-2740	UGCUGGCACUUCUCCAUCdTdT	1341	A-127443.1

AD-63591.1	UGCCAGCAGCUGGGGGUCAdTdT	1008	A-127444.1	2733-2751	UGACCCCCAGCUGGCAAdTdT	1342	A-127445.1
AD-63597.1	AGCUGGGGGUCAAGACGUCdTdT	1009	A-127446.1	2740-2758	GACGUCUUGACCCCCAGCUCdTdT	1343	A-127447.1
AD-63603.1	UCAAGACGUCCCCUGAGGAdTdT	1010	A-127448.1	2749-2767	UCCUCAGGGGACGUCUUGAdTdT	1344	A-127449.1
AD-63609.1	CCCUGAGGACCCAGGCCAdTdT	1011	A-127450.1	2759-2777	UGGGCCUGGGUCCUCAGGGdTdT	1345	A-127451.1
AD-63615.1	GCCCACACCCAGCCUUCUdTdT	1012	A-127452.1	2773-2791	AGAAGGGCUGGGUGUGGGCdTdT	1346	A-127453.1
AD-63574.1	AGCCCUUCUGCCUCCAAUdTdT	1013	A-127454.1	2783-2801	AUUGGGAGGCAGAAGGGCUdTdT	1347	A-127455.1
AD-63580.1	CCUCCAAUUCUCUCUCUdTdT	1014	A-127456.1	2793-2811	AGGAGAGAGAAUUGGGAGGdTdT	1348	A-127457.1
AD-63586.1	CUCUCUCCUCCGUCCCUdTdT	1015	A-127458.1	2803-2821	AAGGGGACGGAGGAGAGAdTdT	1349	A-127459.1
AD-63592.1	UCCGUCCCCUCCUCCACUdTdT	1016	A-127460.1	2811-2829	AGUGGAGGAAGGGGACGGAdTdT	1350	A-127461.1
AD-63598.1	CUUCCUCCACUGCUGCCUAdTdT	1017	A-127462.1	2819-2837	UAGGCAGCAGUGGAGGAAGdTdT	1351	A-127463.1
AD-63604.1	CUGCCUAAUGCAAGGCAGUdTdT	1018	A-127464.1	2831-2849	ACUGCCUUGCAUUGGCAGdTdT	1352	A-127465.1
AD-63610.1	GCAAGGCAGUGGCUCAGCAdTdT	1019	A-127466.1	2840-2858	UGCUGAGCCACUGCCUUGCdTdT	1353	A-127467.1
AD-63616.1	UGGCUCAGCAGCAAGAAUGdTdT	1020	A-127468.1	2849-2867	CAUUCUUGCUGCUGAGCCAdTdT	1354	A-127469.1
AD-63575.1	CAAGAAUGCUGGUUCUACAdTdT	1021	A-127470.1	2860-2878	UGUAGAACCAGCAUUCUUGdTdT	1355	A-127471.1
AD-63581.1	UGGUUCUACAUCCCGAGGAdTdT	1022	A-127472.1	2869-2887	UCCUCGGGAUGUAGAACCAdTdT	1356	A-127473.1
AD-63587.1	CCCGAGGAGUGUCUGAGGUdTdT	1023	A-127474.1	2880-2898	ACCUCAGACAUCCUCGGGdTdT	1357	A-127475.1
AD-63593.1	GUCUGAGGUGCGCCACUdTdT	1024	A-127476.1	2890-2908	AGUGGGGCGCACCCUCAGCdTdT	1358	A-127477.1
AD-63599.1	GCCCCACUCUGUACAGAGGdTdT	1025	A-127478.1	2901-2919	CCUCUGUACAGAGUGGGGdTdT	1359	A-127479.1
AD-63605.1	CUGUACAGAGGCUGUUUGGdTdT	1026	A-127480.1	2909-2927	CCAAACAGCCUCUGUACAGdTdT	1360	A-127481.1
AD-63611.1	CUGUUUGGGCAGCCUUGCCdTdT	1027	A-127482.1	2920-2938	GGCAAGGCUGCCCAAACAGdTdT	1361	A-127483.1
AD-63617.1	CUUGCCUCCAGAGAGCAGAdTdT	1028	A-127484.1	2933-2951	UCUGCUCUCUGGAGGCAAGdTdT	1362	A-127485.1
AD-63576.1	UCCAGAGAGCAGAUUCCAGdTdT	1029	A-127486.1	2939-2957	CUGGAAUCUGCUCUCUGGAdTdT	1363	A-127487.1
AD-63582.1	GAUUCAGCUUCGGAAGCCdTdT	1030	A-127488.1	2950-2968	GGCUUCCGAAGCUGGAAUCdTdT	1364	A-127489.1
AD-63588.1	GAAUGGAAGGUGCUCCAUdTdT	1031	A-127490.1	2991-3009	AUGGGAGCACCUUCAUUCdTdT	1365	A-127491.1
AD-63594.1	GUGCUCUCCUCCGAGGGGAdTdT	1032	A-127492.1	3000-3018	UCCCCUCCGAUGGGAGCACdTdT	1366	A-127493.1
AD-63600.1	UCGGAGGGGACCCUCAGAGdTdT	1033	A-127494.1	3009-3027	CUCUGAGGGUCCCUCCGAdTdT	1367	A-127495.1
AD-63606.1	CCCUCAGAGCCUGGAGACdTdT	1034	A-127496.1	3019-3037	GUCUCCAGGGCUCUGAGGGdTdT	1368	A-127497.1
AD-63612.1	GAGACUGCCAGGUGGGCCUdTdT	1035	A-127498.1	3033-3051	AGGCCACCUGGCAGUCUCdTdT	1369	A-127499.1
AD-63618.1	AGGUGGGCCUCUGCCACUdTdT	1036	A-127500.1	3042-3060	AGUGGCAGCAGGCCACCUdTdT	1370	A-127501.1
AD-63577.1	CUGCCACUGUAAGCCAAAAdTdT	1037	A-127502.1	3053-3071	UUUUGGCUUACAGUGGCAGdTdT	1371	A-127503.1

AD-63583.1	CUGUAAGCCAAAAGGUGGGdTdT	1038	A-127504.1	3059-3077	CCCACCUUUUGGCUUACAGdTdT	1372	A-127505.1
AD-63589.1	GUGGGGAAGUCCUGACUCCdTdT	1039	A-127506.1	3073-3091	GGAGUCAGGACUCCCCACdTdT	1373	A-127507.1
AD-63595.1	CCUGACUCCAGGGUCCUUGdTdT	1040	A-127508.1	3083-3101	CAAGGACCCUGGAGUCAGGdTdT	1374	A-127509.1
AD-63601.1	GGGUCCUUGCCCCACCCUdTdT	1041	A-127510.1	3093-3111	AGGGGUGGGGCAAGGACCCdTdT	1375	A-127511.1
AD-63607.1	GCCCCACCCUGCCUGCCAdTdT	1042	A-127512.1	3101-3119	UGGCAGGCAGGGUGGGGcTdT	1376	A-127513.1
AD-63613.1	CCUGCCACCUGGGCCUCAdTdT	1043	A-127514.1	3113-3131	UGAGGGCCCAGGUGGCAGGdTdT	1377	A-127515.1
AD-63619.1	CUGGGCCUCACAGCCAGdTdT	1044	A-127516.1	3121-3139	CUGGGCUGUGAGGGCCCAGdTdT	1378	A-127517.1
AD-63620.1	UCACAGCCAGACCCUCAdTdT	1045	A-127518.1	3129-3147	GUGAGGGUCUGGGCUGUGAdTdT	1379	A-127519.1
AD-63621.1	CUCACUGGGAGGUGAGCUCdTdT	1046	A-127520.1	3143-3161	GAGCUCACCUCAGUGAGdTdT	1380	A-127521.1
AD-63622.1	GGUGAGCUCAGCUGCCCUdTdT	1047	A-127522.1	3153-3171	AAGGGCAGCUGAGCUCACcTdT	1381	A-127523.1
AD-63623.1	UGGAUAAAGCUGCCUGAUdTdT	1048	A-127524.1	3172-3190	AUCAGGCAGCUUUAUCCAdTdT	1382	A-127525.1

Таблица 13

Тест разовой дозы TMPRSS6 (10 нМ) в клетках Hep3B с siRNA с модифицированным dT

ID дуплекса	Средн. % оставшегося количества транскрипта	SD
AD-63290.1	122,8	18,0
AD-63296.1	87,4	6,0
AD-63302.1	71,4	16,9
AD-63308.1	82,1	10,3
AD-63314.1	59,1	5,3
AD-63320.1	90,7	4,5
AD-63326.1	121,0	18,2
AD-63332.1	114,4	11,6
AD-63291.1	84,7	15,0
AD-63297.1	82,8	3,9
AD-63303.1	67,6	5,5
AD-63309.1	55,8	6,5
AD-63315.1	64,2	7,4
AD-63321.1	85,8	6,4
AD-63327.1	91,9	14,9
AD-63333.1	76,4	5,2
AD-63292.1	54,4	22,9
AD-63298.1	54,6	5,0
AD-63304.1	24,6	7,3
AD-63310.1	23,3	0,6
AD-63316.1	50,9	7,2
AD-63322.1	53,7	10,5
AD-63328.1	29,2	2,3
AD-63334.1	28,5	1,2
AD-63293.1	50,9	6,8
AD-63299.1	85,5	2,3
AD-63305.1	43,0	7,2
AD-63311.1	28,9	2,6
AD-63317.1	40,9	2,7
AD-63323.1	40,2	7,3
AD-63329.1	27,9	12,0
AD-63335.1	82,0	4,2
AD-63294.1	21,8	1,0
AD-63300.1	32,3	8,0
AD-63306.1	32,9	8,3
AD-63312.1	26,5	4,6
AD-63318.1	31,3	2,4
AD-63324.1	25,7	1,9
AD-63330.1	24,5	2,0

AD-63336.1	36,1	8,6
AD-63295.1	29,2	1,8
AD-63301.1	28,9	5,2
AD-63307.1	68,8	10,6
AD-63313.1	90,2	8,2
AD-63319.1	21,9	3,3
AD-63325.1	26,1	4,8
AD-63331.1	36,7	4,5
AD-63337.1	67,7	9,3
AD-63343.1	83,9	15,0
AD-63349.1	71,6	3,5
AD-63355.1	62,8	10,4
AD-63361.1	56,0	3,3
AD-63367.1	49,3	8,7
AD-63373.1	54,1	8,2
AD-63379.1	47,5	6,3
AD-63338.1	28,0	2,8
AD-63344.1	29,7	5,7
AD-63350.1	23,0	2,3
AD-63356.1	81,5	13,7
AD-63362.1	19,7	2,9
AD-63368.1	42,2	4,7
AD-63374.1	24,5	2,0
AD-63380.1	24,9	4,9
AD-63339.1	28,9	10,1
AD-63345.1	29,9	5,6
AD-63351.1	20,4	3,7
AD-63357.1	35,8	6,8
AD-63363.1	30,4	2,5
AD-63369.1	29,0	3,1
AD-63375.1	36,6	2,4
AD-63381.1	29,1	4,3
AD-63340.1	40,4	18,8
AD-63346.1	36,4	3,5
AD-63352.1	25,8	3,9
AD-63358.1	42,6	8,1
AD-63364.1	48,1	6,6
AD-63370.1	24,6	2,8
AD-63376.1	22,1	4,2
AD-63382.1	31,0	7,5
AD-63341.1	37,6	13,7
AD-63347.1	27,6	2,0
AD-63353.1	76,4	14,5
AD-63359.1	25,3	1,1
AD-63365.1	27,3	3,4
AD-63371.1	16,3	1,3

AD-63377.1	65,4	7,1
AD-63383.1	72,2	7,0
AD-63342.1	30,8	7,3
AD-63348.1	72,7	9,2
AD-63354.1	38,7	5,0
AD-63360.1	28,7	3,0
AD-63366.1	30,9	6,8
AD-63372.1	84,0	9,0
AD-63378.1	64,1	8,6
AD-63384.1	38,0	2,6
AD-63390.1	48,3	10,6
AD-63396.1	45,6	7,0
AD-63402.1	42,0	9,9
AD-63408.1	40,4	9,1
AD-63414.1	23,8	6,2
AD-63420.1	55,3	5,2
AD-63426.1	61,6	8,5
AD-63385.1	61,6	10,2
AD-63391.1	38,0	3,1
AD-63397.1	66,7	16,8
AD-63403.1	77,2	15,4
AD-63409.1	60,3	10,7
AD-63415.1	35,0	5,4
AD-63421.1	60,6	2,9
AD-63427.1	40,5	7,2
AD-63386.1	42,0	7,4
AD-63392.1	34,2	3,1
AD-63398.1	62,6	18,5
AD-63404.1	65,9	8,1
AD-63410.1	19,7	4,0
AD-63416.1	51,3	9,0
AD-63422.1	59,3	2,7
AD-63428.1	58,2	9,7
AD-63387.1	42,2	4,8
AD-63393.1	27,9	4,4
AD-63399.1	49,6	8,4
AD-63405.1	72,5	9,3
AD-63411.1	45,4	14,9
AD-63417.1	36,7	9,4
AD-63423.1	76,8	4,9
AD-63429.1	77,8	14,4
AD-63388.1	37,4	4,4
AD-63394.1	31,5	4,6
AD-63400.1	60,9	28,6
AD-63406.1	40,7	14,3
AD-63412.1	22,0	7,0

AD-63418.1	22,8	4,3
AD-63424.1	25,5	2,8
AD-63430.1	21,5	3,2
AD-63389.1	34,4	5,3
AD-63395.1	31,1	0,7
AD-63401.1	44,3	9,5
AD-63407.1	41,5	4,9
AD-63413.1	52,4	6,4
AD-63419.1	26,3	5,6
AD-63425.1	78,8	4,6
AD-63431.1	32,8	6,6
AD-63437.1	42,3	1,4
AD-63443.1	56,4	8,9
AD-63449.1	26,0	5,9
AD-63455.1	28,0	9,7
AD-63461.1	32,1	11,1
AD-63467.1	33,8	19,8
AD-63473.1	28,9	3,4
AD-63432.1	36,5	7,4
AD-63438.1	27,3	4,3
AD-63444.1	54,6	36,0
AD-63450.1	42,0	6,1
AD-63456.1	36,6	10,2
AD-63462.1	23,3	3,0
AD-63468.1	48,8	27,3
AD-63474.1	23,8	3,2
AD-63433.1	51,8	13,8
AD-63439.1	41,7	5,5
AD-63445.1	74,6	6,1
AD-63451.1	49,6	9,0
AD-63457.1	26,7	4,9
AD-63463.1	27,8	3,8
AD-63469.1	48,4	14,0
AD-63475.1	40,3	1,4
AD-63434.1	93,3	9,9
AD-63440.1	37,6	4,7
AD-63446.1	38,1	15,4
AD-63452.1	42,3	4,0
AD-63458.1	29,7	7,9
AD-63464.1	25,7	3,4
AD-63470.1	44,8	7,8
AD-63476.1	33,9	4,7
AD-63435.1	23,4	5,2
AD-63441.1	37,1	4,5
AD-63447.1	46,5	9,0
AD-63453.1	73,1	16,8

AD-63459.1	31,8	4,6
AD-63465.1	27,3	6,6
AD-63471.1	19,5	3,1
AD-63477.1	35,2	4,7
AD-63436.1	21,8	4,7
AD-63442.1	44,1	11,2
AD-63448.1	33,6	6,0
AD-63454.1	58,2	16,8
AD-63460.1	27,7	2,4
AD-63466.1	27,1	4,4
AD-63472.1	20,5	4,1
AD-63478.1	36,3	7,3
AD-63484.1	48,4	31,3
AD-63490.1	44,0	6,1
AD-63496.1	45,5	19,9
AD-63502.1	49,0	18,3
AD-63508.1	41,4	2,7
AD-63514.1	36,0	5,1
AD-63520.1	40,9	4,2
AD-63479.1	35,1	6,5
AD-63485.1	45,5	24,0
AD-63491.1	69,0	14,5
AD-63497.1	57,1	25,1
AD-63503.1	36,0	15,3
AD-63509.1	29,7	6,4
AD-63515.1	33,9	5,7
AD-63521.1	117,2	10,2
AD-63480.1	38,6	0,7
AD-63486.1	48,5	12,1
AD-63492.1	38,7	3,7
AD-63498.1	64,6	20,3
AD-63504.1	41,7	1,9
AD-63510.1	39,6	4,0
AD-63516.1	30,9	4,8
AD-63522.1	56,4	15,6
AD-63481.1	72,0	7,3
AD-63487.1	128,8	48,9
AD-63493.1	31,7	6,7
AD-63499.1	44,2	17,7
AD-63505.1	69,4	7,6
AD-63511.1	43,8	5,3
AD-63517.1	75,3	2,2
AD-63523.1	82,1	10,6
AD-63482.1	40,1	12,2
AD-63488.1	42,3	12,7
AD-63494.1	19,0	1,1

AD-63500.1	30,2	11,2
AD-63506.1	30,5	7,6
AD-63512.1	38,1	15,2
AD-63518.1	35,0	7,3
AD-63524.1	60,5	3,7
AD-63483.1	22,7	3,6
AD-63489.1	47,6	13,7
AD-63495.1	31,0	12,7
AD-63501.1	24,3	2,1
AD-63507.1	37,4	7,0
AD-63513.1	32,3	5,1
AD-63519.1	46,0	6,6
AD-63525.1	66,5	14,5
AD-63531.1	104,0	24,1
AD-63537.1	32,1	3,4
AD-63543.1	31,2	3,8
AD-63549.1	35,2	5,2
AD-63555.1	41,7	9,3
AD-63561.1	44,2	7,0
AD-63567.1	39,2	4,9
AD-63526.1	66,9	15,7
AD-63532.1	90,3	17,8
AD-63538.1	50,8	11,5
AD-63544.1	31,9	2,4
AD-63550.1	35,0	8,8
AD-63556.1	31,0	6,0
AD-63562.1	20,2	2,4
AD-63568.1	30,6	2,7
AD-63527.1	28,8	2,4
AD-63533.1	63,3	6,9
AD-63539.1	28,4	3,5
AD-63545.1	26,9	8,5
AD-63551.1	52,5	4,7
AD-63557.1	26,7	2,2
AD-63563.1	28,1	2,7
AD-63569.1	29,2	2,8
AD-63528.1	52,9	9,0
AD-63534.1	42,5	6,8
AD-63540.1	50,5	10,9
AD-63546.1	53,6	10,5
AD-63552.1	38,8	5,0
AD-63558.1	49,3	3,0
AD-63564.1	69,2	3,1
AD-63570.1	50,6	6,0
AD-63529.1	59,5	6,5
AD-63535.1	21,0	1,7

AD-63541.1	40,1	23,4
AD-63547.1	26,0	9,6
AD-63553.1	31,5	6,0
AD-63559.1	34,9	2,7
AD-63565.1	43,3	5,3
AD-63571.1	41,6	4,4
AD-63530.1	127,6	15,0
AD-63536.1	38,0	16,0
AD-63542.1	48,3	8,4
AD-63548.1	41,9	7,9
AD-63554.1	88,2	15,2
AD-63560.1	48,8	17,7
AD-63566.1	33,6	6,8
AD-63572.1	82,4	67,9
AD-63578.1	78,5	11,5
AD-63584.1	55,7	7,2
AD-63590.1	53,4	2,9
AD-63596.1	63,5	8,6
AD-63602.1	49,3	3,6
AD-63608.1	29,2	4,4
AD-63614.1	30,0	7,4
AD-63573.1	96,1	14,7
AD-63579.1	38,1	4,5
AD-63585.1	40,0	2,1
AD-63591.1	30,5	2,5
AD-63597.1	55,1	5,8
AD-63603.1	43,6	4,0
AD-63609.1	37,7	2,7
AD-63615.1	44,4	9,7
AD-63574.1	44,3	10,3
AD-63580.1	33,1	3,5
AD-63586.1	39,3	2,9
AD-63592.1	73,7	1,6
AD-63598.1	32,4	6,6
AD-63604.1	98,7	7,1
AD-63610.1	42,1	7,1
AD-63616.1	55,2	10,4
AD-63575.1	27,8	3,0
AD-63581.1	36,3	3,2
AD-63587.1	36,1	3,3
AD-63593.1	39,2	4,7
AD-63599.1	37,0	5,6
AD-63605.1	49,3	3,7
AD-63611.1	88,8	7,7
AD-63617.1	45,6	6,6
AD-63576.1	59,9	2,9

AD-63582.1	82,9	8,3
AD-63588.1	33,5	6,7
AD-63594.1	64,7	18,0
AD-63600.1	99,5	11,9
AD-63606.1	40,8	2,7
AD-63612.1	44,5	5,3
AD-63618.1	41,7	4,6
AD-63577.1	31,1	0,3
AD-63583.1	57,3	8,6
AD-63589.1	61,9	5,9
AD-63595.1	51,2	8,5
AD-63601.1	70,7	15,4
AD-63607.1	39,4	1,9
AD-63613.1	36,8	2,7
AD-63619.1	83,8	13,8
AD-63620.1	69,4	7,3
AD-63621.1	30,6	3,1
AD-63622.1	51,8	8,4
AD-63623.1	37,3	8,6

Перечень последовательностей

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ iRNA TMPRSS6 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

<130> 121301-00720

<140> Новая заявка

<141> Согласовано настоящим

<150> 61/912,988

<151> 2013-12-06

<150> 61/826,178

<151> 2013-05-22

<160> 1382

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

<211> 3212

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 1

cttgagccag acccagtgca gctctggtgc ctgccctctg gtgcgagctg acctgagatg	60
cacttcctc ctctgtgagc tgtctcggca cccacttgca gtcactgccc cctgatgttg	120
ttactcttcc actccaaaag gatgcccgtg gccgaggccc cccaggtggc tggcgggacg	180
ggggacggag gtgatggcga ggaagcggag ccggagggga tgttcaaggc ctgtgaggac	240
tccaagagaa aagcccgggg ctacctccgc ctggtgcccc tgtttgctgct gctggccctg	300
ctcgtgctgg cttcggcggg ggtgctactc tggatatttc taggggtacaa ggcggagggtg	360
atggtcagcc aggtgtactc aggcagtctg cgtgtactca atcgccactt ctcccaggat	420
cttaccgccc gggaatctag tgccttccgc agtgaaaccg ccaaagccca gaagatgctc	480
aaggagctca tcaccagcac ccgcctggga acttactaca actccagctc cgtctattcc	540
tttggggagg gaccctcac ctgcttcttc tggttcattc tccaaatccc cgagcaccgc	600
cggctgatgc tgagccccga ggtggtgcag gcaactgctg tggaggagct gctgtccaca	660
gtcaacagct cggctgccgt ccctacagc gccgagtacg aagtggacct cgagggccta	720
gtgatcctgg aagccagtgt gaaagacata gctgcattga attccacgct gggttgttac	780
cgctacagct acgtgggcca gggccaggtc ctccggctga aggggcctga ccacctggcc	840
tccagctgcc tgtggcacct gcagggcccc aaggacctca tgctcaaact ccggctggag	900
tggacgctgg cagagtgccg ggaccgactg gccatgtatg acgtggcccg gccctggag	960
aagaggctca tcacctcggg gtacggctgc agccgccagg agcccgtggg ggaggttctg	1020
gcgtcggggg ccatcatggc ggtcgtctgg aagaagggcc tgcacagcta ctacgacccc	1080
ttcgtgctct ccgtgcagcc ggtggtcttc caggcctgtg aagtgaacct gacgctggac	1140

aacaggctcg	actcccaggg	cgtcctcagc	accccgtact	tccccagcta	ctactcgccc	1200
caaaccact	gctcctggca	cctcacggtg	ccctctctgg	actacggctt	ggccctctgg	1260
tttgatgcct	atgcaactgag	gaggcagaag	tatgatttgc	cgtgcacca	gggccagtgg	1320
acgatccaga	acaggaggct	gtgtggcttg	cgcatcctgc	agccctacgc	cgagaggatc	1380
cccgtggtgg	ccacggccgg	gatcaccatc	aacttcacct	cccagatctc	cctcaccggg	1440
cccgggtgtgc	gggtgcacta	tggcttgtac	aaccagtcgg	acccctgccc	tggagagttc	1500
ctctgttctg	tgaatggact	ctgtgtccct	gcctgtgatg	gggtcaagga	ctgccccaac	1560
ggcctggatg	agagaaactg	cgtttgaga	gccacattcc	agtgcaaaga	ggacagcaca	1620
tgcatctcac	tgcccaaggt	ctgtgatggg	cagcctgatt	gtctcaacgg	cagcgacgaa	1680
gagcagtgcc	aggaaggggt	gccatgtggg	acattcacct	tccagtgtga	ggaccggagc	1740
tgcgtgaaga	agcccaacc	gcagtgtgat	gggcgcccg	actgcagggg	cggctcggat	1800
gaggagcact	gtgactgtgg	cctccagggc	ccctccagcc	gcattgttgg	tggagctgtg	1860
tcctccgagg	gtgagtggcc	atggcaggcc	agcctccagg	ttcggggtcg	acacatctgt	1920
gggggggccc	tcatcgctga	ccgctgggtg	ataacagctg	cccactgctt	ccaggaggac	1980
agcatggcct	ccacgggtgt	gtggaccgtg	ttcctgggca	aggtgtggca	gaactcgcgc	2040
tggcctggag	aggtgtcctt	caaggtgagc	cgctgtctcc	tgcacccgta	ccacgaagag	2100
gacagccatg	actacgacgt	ggcgctgctg	cagctcgacc	acccggtggt	gcgctcggcc	2160
gccgtgcgcc	ccgtctgcct	gcccgcgcgc	tcccacttct	tcgagcccgg	cctgcactgc	2220
tggattacgg	gctggggcgc	cttgcgcgag	ggcggcccca	tcagcaacgc	tctgcagaaa	2280
gtggatgtgc	agttgatccc	acaggacctg	tgcagcgagg	tctatcgcta	ccaggtgacg	2340
ccacgcatgc	tgtgtgccgg	ctaccgcaag	ggcaagaagg	atgcctgtca	gggtgactca	2400
ggtggtccgc	tgggtgtgcaa	ggcactcagt	ggccgctggt	tcctggcggg	gctggtcagc	2460
tggggcctgg	gctgtggccg	gcctaactac	ttcggcgtct	acaccgcgat	cacaggtgtg	2520
atcagctgga	tccagcaagt	ggtgacctga	ggaactgccc	ccctgcaaag	cagggcccac	2580
ctcctggact	cagagagccc	agggcaactg	ccaagcaggg	ggacaagtat	tctggcgggg	2640
ggtgggggag	agagcaggcc	ctgtggtggc	aggaggtggc	atcttgtctc	gtccctgatg	2700
tctgctccag	tgatggcagg	aggatggaga	agtgccagca	gctggggggtc	aagacgtccc	2760
ctgaggacc	aggcccacac	ccagcccttc	tgcttcccaa	ttctctctcc	tcggtcccct	2820
tcctccactg	ctgcctaattg	caaggcagtg	gctcagcagc	aagaatgctg	gttctacatc	2880
ccgaggagtg	tctgaggtgc	gccccactct	gtacagaggc	tgtttgggca	gccttgcttc	2940
cagagagcag	attccagctt	cggaagcccc	tgggtctaact	tgggatctgg	gaatggaagg	3000
tgctcccatc	ggaggggacc	ctcagagccc	tggagactgc	caggtggggc	tgctgccact	3060

gtaagccaaa aggtggggaa gtcctgactc cagggtcctt gccccacccc tgccctgccac 3120
ctgggccctc acagcccaga ccctcactgg gaggtgagct cagctgcctt ttggaataaa 3180
gctgcctgat caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 3212

<210> 2
<211> 3206
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 2
agtttcattg tcgccctgga cctgacagga gaggcccatg gaacttgggg ccacaggcca 60
caagggacaa gggccagaca ccccagccat ggctccaggc cattgatcca acctaagctg 120
gccagttggg ggtggaaaga ccttggcctg gataaacaga ggcctccagg cctgtgtgca 180
ggccccggcac ctaccttcca ctcttgaaga tgccgagatg tttccagctc cctgtttcta 240
ccaggatgcc caccaccgag gtcccccaag cggctgatgg tcagggcgat gcgggtgatg 300
gagaggaagc tgctgagcca gaggggaagt tcaagcccc aaaaaacacc aagagaaaaa 360
accgggacta cgtccgcttc acgccactgt tgctggctct ggctgcgctg gtctcagcag 420
gggtcatgct ttggtatctc ctagggtaca aagcgggaagt gaccgtaagc caggtgtact 480
ctggcagcct ccgggtgctc aaccgtcatt tctcccagga cctggggcga cgggagtcta 540
ttgctttccg cagtgaatct gccaaagccc agaagatgct ccaagaactg gttgccagca 600
cccgcctggg tacttactac aactctagtt ctgtctactc ctttggggag ggaccocctca 660
cctgcttctt ctggtttatc cttgacatcc ctgagtacca ggcactgacc ctgagccctg 720
aagtagtgcg cgagctcctg gtggatgagc tactgtccaa cagctcaacc ctggcttct 780
ataagaccga atatgaggtg gacccggaag gcctgggtgat cctggaagcc agtgtgaacg 840
acatagtcgt actgaattcc acgctgggct gttatcgcta cagctatgtg aaccaggcc 900
aggtcctccc attgaagggg cctgaccagc agaccacaag ctgcctgtgg catctgcaag 960
ggcccgaaga cctcatgatc aaagtgcggc tggagtggac cggggtcgat tgcagagaca 1020
gggtggcgat gtacgacgca gctgggcccc tggagaagag acttatcacc tcggctctatg 1080
ggtgcagccg ccaggaacct gtgatggagg tgctggcatc gggctccgtc atggccgtgg 1140
tgtggaaaaa gggcatgcat agctactatg accctttcct gctctcagtg aagtctgtgg 1200
ccttccagga ctgccagggtg aacctgacac tggagggccg gctggacaca cagggcttcc 1260
tccgtacacc ctactacccc agttactact ctcccagtac ccaactgctcc tggcatctca 1320
cggtagcctc tctggactac ggcttggcgc tctggttcga tgccctacgca ctgaggaggc 1380
agaagtacaa ccgactgtgt actcagggcc agtggatgat ccagaacagg aggctgtgtg 1440
gcttccgtac cctgcagcca tatgctgaga ggatccccat ggtggcctca gatgggtgtca 1500

ccatcaactt cacctcccag atctccctca caggcccggg tgtgcaagtg tactacagct	1560
tgtacaacca atcagacccc tgccctggtg agttcctctg ctctgtgaat ggactgtgtg	1620
tccttgcgtg tgacgggatc aaggactgcc ccaatggcct ggatgagaga aactgtgtct	1680
gcagagccat gttccagtgc caagaggaca gcacgtgcat ttcactgcct agagtctgtg	1740
accggcagcc cgactgtctc aatggcagtg acgaagaaca gtgccaagaa ggagtgcctt	1800
gtgggacatt cactttccag tgtgaggacc ggagctgtgt gaagaagccc aaccagagt	1860
gtgacggcca gtcagattgc agagacggct cagatgagca aactgtgac tgtggcctcc	1920
agggcctctc cagccgtatt gtgggaggga ccgtgtcctc cgaggggtgag tggccatggc	1980
aggccagcct ccagattcgg ggtcgacaca tctgtggggg ggctctcatc gctgaccgct	2040
gggtcataac ggccgcccac tgcttccagg aggacagcat ggcctccccg aagctgtgga	2100
ccgtgttctt gggaaagatg cggcagaact cgcgctggcc aggcgaggtg tccttcaagg	2160
tgagccgtct gttcctgcac ccgtaccag aggaggacag ccatgactac gacgtggccc	2220
tgctgcagct cgaccacccc gtggtgtact cggccactgt gcgccccgtc tgctgcctg	2280
cccgtccca cttctttgag ccaggccagc actgctggat cacaggctgg ggagcccagc	2340
gagaggggtg tccggtgagc aacaccctgc agaaggtgga cgtacagctg gtccctcagg	2400
acctctgcag tgaggcctac cgctaccagg tgtccccacg catgctctgt gctggctacc	2460
gcaagggcaa gaaagatgcc tgccaggggtg actctggagg cccactgggt tgcagggagc	2520
ccagtggccg ctggttctct gcagggttgg ttagctgggg cctgggctgt ggccgaccca	2580
atttctttgg cgtctacacc cgtgtcacac gtgtgatcaa ctggatccag caggtgctga	2640
cctgagggct gttctacaga gctggacctg cctccaggcc aagttcaggg tgtccaccca	2700
gccaggacac aagtattctg gggcaagtga ccctgctaag gcctgtttcc ctcaggccta	2760
cccagtgac agtacagaga aggatgtcag ctggtgggta ggatgcctcc tgaggtcag	2820
gggccagcct cggctaggtt tcaacttctaa ccctttctta ttctagtctt tccccctccc	2880
tgctcctacc actgttttgg agtggggctt gggggccatg accttggcct ccgggtctct	2940
gtaggaaaga aagaatcctt ccccttgcaa aagcctcttg ggggaactgc acagagaaag	3000
aaggtgcctc tatcaaggct ctatcagagc ccttgagtct gccaaagtgg ctgtactcta	3060
agccaaatca ccgggcagcc tcagctgcag atgcctgctg aagctctgcc tgctacaggg	3120
gcctccctgc cattcactgg aggccactg tctgttctgg gaataaagca cttgaccaag	3180
ccctgacact gaaaaaaaaa aaaaaa	3206

<210> 3

<211> 2999

<212> ДНК

<213> Rattus norvegicus

<400> 3

attgtccgtc	ctggacctga	caggaggccc	atggaacttg	gggccacagg	ccacgagggga	60
caagggccag	acaccccagt	catggttcca	ggctattgat	ccaacctaa	ctggccagtt	120
gtgggtggag	agaccttggc	ctggataaac	agaggcctcc	aggcctgtgt	tcaggcccag	180
cacctacctt	ccactcttga	agatgccaa	atgtttccag	ctcccctggt	ctaccaggat	240
gccaccgct	gaggttcccc	aagcagctgg	tggtcagggt	gatggaggtg	atggagagga	300
agctgcagag	ccagaggggg	tgttcaaggc	ccccagaaac	gccaagagaa	aagacagggga	360
ctacgtccgc	ttcacaccac	tgttgctggg	cttggctgcg	ttggcttcgg	caggagtcac	420
gctctgggat	ttcctagggg	acaaggcgga	agtgaccata	agccaggtgt	actctggcag	480
cctccgggtg	ctcaaccgcc	atthttcaca	ggacttggcc	cgacgggagt	ctattgcttt	540
ccgactgaa	actgccaaag	cccagaagat	gttccaagag	ctggttgcca	gcacccgctt	600
gggtacttac	tacaactcca	gttccatcta	cgcctttggg	gagggacccc	ttatctgctt	660
cttctgggtc	atccttgaca	tccccgagta	ccagcgactg	accctgagcc	ctgaggtggg	720
gcgcgagctc	ctgggtgggtg	agctactgtc	caacagctca	gccttggctt	cctataggac	780
cgaatatgag	gtggaccggy	aaggcctggg	gatactagaa	gccagcgtga	acgacatagt	840
cgtactgaat	tccacgctgg	gctgttaccg	ctacagctac	gtgaaccggy	gccaggtcct	900
ccggttgagg	gggcccgacc	agcagaccac	tagctgcctg	tggcacctgc	aggggcccga	960
ggacctcatg	ctcaaagtgc	agctagagtg	gactcggggt	gattgcagag	acaggggtggc	1020
gatgtacgac	gcagctgggc	ccctggagaa	gagacttata	acctcgggtc	atgggtgcag	1080
ccgccaggaa	cccgtgatgg	aggtgctggc	gtcgggctct	gtcatggccg	tgggtgtggaa	1140
gaagggcttg	catagcttct	atgacccttt	tctgctctca	gtgaagtctg	tggccttcca	1200
ggactgccag	gtgaacctga	ccctggaagg	ccggctggat	ccacagggct	tcctccgtac	1260
accctactac	cccagttact	actcgcccag	taccactgac	tcctggcata	tcacggttcc	1320
ctctctggac	tatggcttgg	cactctgggt	tgacgcctat	gcactgagga	ggcagaagta	1380
caacctacta	tgtactcagg	gccagtggat	gatccagaac	aggaggctat	gtggcttccg	1440
taccctgcag	ccatatgctg	agaggatccc	cgtgggtggc	tcggatggta	tcaccatcaa	1500
cttcacctcc	cagatctccc	tcacaggccc	gggtgtgcaa	gtgtactaca	gcttgtacaa	1560
ccaatcagac	ccctgccttg	gagagttcct	ctgctctgtg	aatggattgt	gtgtccctgc	1620
ttgtgacgga	atcaaggact	gccccaacgg	cctggatgag	aggaactgtg	tctgcagagc	1680
catgttccag	tgccaagagg	acagcacgtg	catctcactg	ccgagagtct	gtgaccggca	1740
gcccgactgt	ctcaatggta	gcgacgaaga	gcagtgccaa	gaaggagtgc	cctgtggggac	1800
attcactttc	cagtgtgagg	accggagctg	tgtgaagaag	cccaaccccg	agtgtgacgg	1860
gcaggcagac	tgcagggatg	gctcggatga	ggagcactgt	gactgtggcc	tcacgggccc	1920

ctccagccgc	attgtgggcg	gggccatgtc	ctcggagggg	gagtgggcct	ggcaggccag	1980
tctccagatt	cggggtcgac	acatctgtgg	gggggctctc	atcgctgacc	gctgggtcat	2040
aacagccgct	cactgcttcc	aggaggacag	catggcctcc	ccgaggctgt	ggaccgtggt	2100
tctgggaaag	atgcggcaga	attcacgctg	gccgggagag	gtgtccttca	aggtgagccg	2160
cctgttctctg	cacccgtatc	atgaggagga	cagccatgac	tacgacgtgg	ccctgctgca	2220
gctggaccac	cctgtggtgt	actcggccac	cgtgcgcccc	gtctgcctgc	ccgcacgctc	2280
tcacttcttt	gagccaggcc	agcactgctg	gatcacaggg	tggggagccc	agcgagaggg	2340
tggctctggt	agcagcacc	ttcagaaggt	ggatgtgcaa	ctgatccctc	aggacctgtg	2400
caatgaggcc	taccgttacc	aggtgacccc	acgcatgctc	tgtgctgggt	atcgcaaggg	2460
caagaaagat	gcctgccagg	gcgactctgg	aggccactg	gtttgcaagg	agcccagggtg	2520
accaccagc	cagggcacia	gtattctggg	gcgagcgacc	ctgctaaggc	ctgtcccctc	2580
atgcctacc	cagggacagt	acagagaagg	atgtcagctg	gtggttagga	tgcctccagg	2640
ggctagcctc	agctcggctt	cacttccaac	cctttcttat	tctagtcctt	tcccctctcc	2700
cctcctactg	ctgttttggg	gtggggctctg	gtggcaatga	tgctggttcc	aaggctctgtg	2760
ggaaagtaag	attccttccc	cttgcaaaag	cctctagggg	gaactggatc	cgagaaagaa	2820
ggtgccteta	tcaaggctct	gtcagagccc	ttgagactgc	caagtagggc	cataccgtaa	2880
gccaaatcat	ggggcagcct	cagctgcggg	tgctgctgtg	gctctgcctg	ctacagggcc	2940
ctccctgcca	ttcactggag	gccactgtc	tgttccggaa	ataaagcagt	tggccaagc	2999

<210> 4

<211> 2440

<212> ДНК

<213> Macaca mulatta

<400> 4

caggatgcct	gtggccaagg	ccccccaggt	ggctggtggg	caggggggacg	gaggtgatgg	60
cgaggaagcg	gagccagagg	ggatgttcga	ggcccgtgag	gactccaaga	gaaaagcccg	120
gggctacctc	cgctggcgc	ccctgtggct	gaccctgggt	gtgctgactt	cagtgggggt	180
gctactctgg	tatttcctag	ggtacaaggc	ggaggtgacg	gtcagccagg	tgtactcagg	240
cagcctgctc	gtgctcaatc	gccacttctc	ccaggatctt	accgcgcccg	aatccagtgc	300
cttccgcagt	gaaaccgcca	aagcccagaa	gatgctcaag	gagctcatcg	ccagcaccgg	360
cctgggaact	tattacaact	ccagctccgt	ctattccttt	ggggagggac	cgctcacctg	420
cttcttctgg	ttcattctcc	aaatccccga	gcaccgcccg	ctgatgctga	gccccgaggt	480
ggtgcaggca	ctgctggtgg	aggagctgct	gtccacagtc	aacagctcgg	cggtgttccc	540
ctacagggcc	gagtacgaag	tggaccccga	gggcctagtg	atcctagaag	ccagtgtgaa	600

agacatagct	gcactgaatt	ccacgctggg	ttggtaccgc	tacagctacg	tggggccaggg	660
tcaggctctc	cggctgaagg	gacccgacca	cctggcctcc	agctgcctgt	ggcacctgca	720
gggccccgaa	gacctcatgc	tgaaactccg	gctggagtgg	acgctggccg	agtgccggga	780
ccgactggcc	atgtatgacg	tggctggggc	cctggagaag	aggctcatca	cctcgggtgta	840
tggctgcagc	cgccaggagc	ctgtggtgga	agtcctggca	tcgggggcca	tcattggcggt	900
ggtctggaag	aagggcctgc	acagctacta	cgaccctttt	atgctctccg	tgcagtcgggt	960
ggtcttccag	gcctgagagg	taaacctgac	gctggatgac	aggctggact	cccagggcgt	1020
cctcagcacc	ccgtacttcc	ccagctacta	ctcgccccga	accactgct	cctggcacct	1080
cacggtgccc	tctctggact	acggcttggc	cctctggttt	gacgcctacg	cactgcggag	1140
gcagaagtat	gatttgccgt	gcaccaggg	ccagtgagcg	atccagaaca	ggaggctgtg	1200
tggcctgcgc	atcctgcagc	cttacgccga	gaggatcccc	gtggtggcca	cggccggcat	1260
caccatcaat	ttcacctccc	agatctcct	cacagggcct	ggtgtgcggg	tgcactatgg	1320
cttgtacaac	cagtcggacc	cctgccctgg	agagttcctc	tgctctgtga	acggactctg	1380
cgtccctgcc	tgtgatgggg	tcaaggactg	ccccaacggc	ctggatgaga	gaaactgcgt	1440
ttgcagagcc	acattccagt	gccaagagga	cagcacgtgc	atctcactgc	ttaaggtctg	1500
tgacgggcag	cctgactgtc	tcaacggcag	cgatgaagag	cggtgccagg	aaggggtgcc	1560
ctgcgggaca	ttcaccttcc	agtgtgagga	ccagagctgc	gtgaagaagc	ccaaccacaca	1620
gtgtgatggg	cggcccagct	gcagggacgg	ctcagacgag	cagcactgtg	actgtggcct	1680
ccagggcccc	tccagtcgca	ttgttgggtg	ggccgtgtcc	tccgaggggtg	agtggccatg	1740
gcaggccagc	ctccaggttc	ggggtcgaca	catctgtggg	ggcgccctca	tcgctgaccg	1800
ctgggtgata	acagctgccc	attgcttcca	ggaggacagc	atggcctccc	cggcgctgtg	1860
gacgggtgtc	ctgggcaagg	tgtggcagaa	ctcgcgctgg	cctggagagg	tgctcttcaa	1920
ggtgagccgc	ctactcctgc	atccgtatca	cgaagaggac	agccacgact	acgacgtggc	1980
gctgttgagc	ctcgaccacc	cgggtggtgcg	ctcgcccgcc	gtgctgctccag	tctgcctgcc	2040
cgcgctctcc	catttcttcg	aaccggcct	gcactgctgg	atcactggct	ggggcgccct	2100
gcgcgaaggc	ggccccacca	gcaatgctct	gcagaaagtg	gacgtgcagt	tgatcccaca	2160
ggacctgtgc	agcgaggcct	atcgctacca	ggtgacgcca	cgcatgctgt	gtgccgggcta	2220
ccgcaagggc	aagaaggatg	cctgccaggg	tgactcgggt	ggtccgctgg	tatgcaaggc	2280
actcagtggc	cgctggttcc	tggcagggct	ggtcagctgg	ggcctgggct	gtggccggcc	2340
taactacttc	ggcgtctaca	cccgcatac	aggtgtgatc	ggctggatcc	agcaagtgggt	2400
gacctgagga	actgcccccc	tgcaagagcag	gtcccacctc			2440

<211> 3188
<212> ДНК
<213> Macaca mulatta

<400> 5

cttgagccac acccagtcca gctctggtgc ctgccctctg gggtgagctg ccttgagatg	60
cacttcgctc ctctgtgaac tgtctcggca cccacttccg gtcactgccg cctgatgttg	120
ttactcttcc actctgaaag gatgcctgtg gccaaaggccc cccaggtggc tgggtggcag	180
ggggacggag gtgatggcga ggaagcggag ccagagggga tgttcgaggc ccgtgaggac	240
tccaagagaa aagcccgggg ctacctccgc ctggcgcccc tgtggctgac cctggttgtg	300
ctgacttcag tgggggtgct actctggtat ttcttagggt acaaggcggg ggtgacggtc	360
agccaggtgt actcaggcag cctgcgcgtg ctcaatcgcc acttctccca ggatcttacc	420
cgccgggaat ccagtgcctt ccgcagtga accgccaaag cccagaagat gctcaaggag	480
ctcatcgcca gcaccgcct gggaacttat tacaactcca gctccgtcta ttctttggg	540
gagggaccgc tcacctgctt cttctggttc attctccaaa tccccgagca ccgcccgtg	600
atgctgagcc ccgaggtggt gcaggcactg ctggtggagg agctgctgtc cacagtcaac	660
agctcggcgg ctgtccccta cagggccgag tacgaagtgg accccgaggg cctagtgatc	720
ctagaagcca gtgtgaaaga catagctgca ctgaattcca cgctggggtg ttaccgctac	780
agctacgtgg gccaggtca ggtcctccgg ctgaagggac ccgaccacct ggcctccagc	840
tgctgtggc acctgcaggg ccccgaagac ctcatgctga aactccggct ggagtggacg	900
ctggccgagt gccgggaccg actggccatg tatgacgtgg ctgggcccct ggagaagagg	960
ctcatcacct cgggtgatgg ctgcagccgc caggagcctg tgggtggaagt cctggcatcg	1020
ggggccatca tggcgggtgt ctggaagaag ggctgcaca gctactacga cccctttatg	1080
ctctccgtgc agtcgggtgt cttccaggcc tgcgaggtaa acctgacgct ggatgacagg	1140
ctggactccc agggcgtcct cagcaccocg tacttcccca gctactactc gccccgaacc	1200
cactgctcct ggcacctcac ggtgccctct ctggactacg gcttggccct ctggtttgac	1260
gcctacgcac tgcggaggca gaagtatgat ttgccgtgca cccagggcca gtggacgatc	1320
cagaacagga ggctgtgtgg cctgcgcac cctgcagcctt acgccgagag gatccccgtg	1380
gtggccacgg ccggcatcac catcaatttc acctcccaga tctccctcac agggcctggt	1440
gtgcgggtgc actatggctt gtacaaccag tcggaccctt gccctggaga gttcctctgc	1500
tctgtgaacg gactctgcgt ccctgcctgt gatgggggtca aggactgcc caacggcctg	1560
gatgagagaa actgcgtttg cagagccaca ttccagtgcc aagaggacag cacgtgcac	1620
tcactgctta aggtctgtga cgggcagcct gactgtctca acggcagcga tgaagagcgg	1680
tgccaggaag gggtgccctg cgggacattc accttccagt gtgaggacca gagctgcgtg	1740
aagaagccca acccacagtg tgatggggcg cccgactgca gggacggctc agacgagcag	1800

caactgtgact	gtggcctcca	gggcccctcc	agtcgcattg	ttggtggggc	cgtgtcctcc	1860
gaggggtgagt	ggccatggca	ggccagcctc	caggttcggg	gtcgcacacat	ctgtgggggc	1920
gcctcatcg	ctgaccgctg	ggtgataaca	gctgcccatt	gcttccagga	ggacagcatg	1980
gcctccccgg	cgctgtggac	ggtgttcctg	ggcaagggtg	ggcagaactc	gcgctggcct	2040
ggagaggtgt	ccttcaaggt	gagccgccta	ctcctgcatc	cgtatcacga	agaggacagc	2100
cacgactacg	acgtggcgct	gttgcagctc	gaccaccggg	tgggtgcgctc	ggccgcccgtg	2160
cgtccagtct	gcctgcccgc	gcgctcccac	ttcttcgaac	ccggcctgca	ctgctggatc	2220
actggctggg	gcgccctgcg	cgaaggcggc	cccaccagca	atgctctgca	gaaagtggac	2280
gtgcagttga	tcccacagga	cctgtgcagc	gaggcctatc	gctaccaggt	gacgccacgc	2340
atgctgtgtg	ccggctaccg	caagggcaag	aaggatgcct	gccaggggtga	ctcgggtggg	2400
ccgctggtat	gcaaggcact	cagtggccgc	tggttcctgg	cagggctggg	cagctggggc	2460
ctgggctgtg	gccggcctaa	ctacttcggc	gtctacacc	gcatcacagg	tgtgatcggc	2520
tggatccagc	aagtgggtgac	ctgaggaact	gccccctgc	agagcaggtc	ccacctcttg	2580
gactcagaga	gcccagggca	attgccaaagc	agggggacaa	gtattctggg	gggagggggg	2640
cgcgagcagg	ccctgtgggtg	gcaggaggtg	gcatcttgtc	ttgtccctga	tgtctgctcc	2700
agtgatggca	ggaggatgga	ggagtgccag	cagctggggg	tcaagacgtc	ccctagggac	2760
ccaggcccac	accagccct	tctgcctccc	gattctctct	cctctgtccc	cttccctccac	2820
tgctgcctat	tgcaaggaag	tggctcagca	gcaagaatgc	tggctctacg	tccccaggag	2880
tgtctgagct	gtgccccact	ctgtacagag	gctgcttggg	cagccttgcc	tctagagagc	2940
agatgccagc	ttcggaagcc	cctgggtctaa	cttgggatct	gggaatggaa	ggtgccccca	3000
taggagggga	ccctcacagc	cccggggact	gccaggtggg	ccggctgcca	ccgtaagcca	3060
aaaaaggtgg	ggaagccctg	actccaaggt	ccttgccccca	cccctgcctg	ccacctggcc	3120
cctcacagcc	cagaccctca	ccggcaggtg	agctcagctg	ccctttggaa	taaagctgcc	3180
tgatccaa						3188

<210> 6
 <211> 3212
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 6	tttttttttt	tttttttttt	tgatcaggca	gctttattcc	aaagggcagc	tgagctcacc	60
	tcccagtgag	ggtctgggct	gtgagggccc	aggtggcagg	caggggtggg	gcaaggaccc	120
	tggagtcagg	acttccccac	cttttggtt	acagtggcag	caggcccacc	tggcagtcctc	180
	cagggctctg	aggggtcccct	ccgatgggag	caccttccat	tcccagatcc	caagttagac	240

caggggcttc	cgaagctgga	atctgctctc	tggaggcaag	gctgccc aaa	cagcctctgt	300
acagagtggg	gcgcacctca	gacactcctc	gggatgtaga	accagcattc	ttgctgctga	360
gccactgcct	tgcattaggc	agcagtggag	gaaggggacg	gaggagagag	aattgggagg	420
cagaagggct	gggtgtgggc	ctgggtcctc	aggggacgtc	ttgaccccc a	gctgctggca	480
cttctccatc	ctcctgccat	caactggagca	gacatcaggg	acgagacaag	atgccacctc	540
ctgccaccac	agggcctgct	ctctccccca	cccccgcca	gaataacttgt	ccccctgctt	600
ggcagttgcc	ctgggctctc	tgagtccagg	aggtgggccc	tgctttgcag	gggggcagtt	660
cctcaggtca	ccacttgctg	gatccagctg	atcacacctg	tgatgcgggt	gtagacgccg	720
aagtagttag	gccggccaca	gcccaggccc	cagctgacca	gccccgccag	gaaccagcgg	780
ccactgagtg	ccttgcacac	cagcggacca	cctgagtcac	cctgacaggc	atccttcttg	840
cccttgcggt	agccggcaca	cagcatgcgt	ggcgtcacct	ggtagcgata	gacctcgctg	900
cacaggtcct	gtgggatcaa	ctgcacatcc	actttctgca	gagcgttgct	gatggggccg	960
ccctcgcgca	aggcgcccc a	gcccgtaatc	cagcagtgca	ggccgggctc	gaagaagtgg	1020
gagcgcgcgg	gcaggcagac	ggggcgcacg	gcggccgagc	gcaccaccgg	gtggctcgagc	1080
tgcagcagcg	ccacgtcgta	gtcatggctg	tcctcttcgt	ggtagcgggtg	caggagcagg	1140
cggctcacct	tgaaggacac	ctctccaggc	cagcgcgagt	tctgccacac	cttgcccagg	1200
aacacggctc	acagcaccgt	ggaggccatg	ctgtcctcct	ggaagcagtg	ggcagctggt	1260
atcaccagc	ggtcagcgat	gagggcccc c	ccacagatgt	gtcgaccccc	aacctggagg	1320
ctggcctgcc	atggccactc	accctcggag	gacacagctc	caccaacaat	gcggctggag	1380
gggccctgga	ggccacagtc	acagtgctcc	tcatccgagc	cgtccctgca	gtcgggcccgc	1440
ccatcacact	gcgggttggg	cttcttcacg	cagctccggt	cctcacactg	gaaggtgaat	1500
gtcccacatg	gcacccttc	ctggcactgc	tcttcgctgc	tgccgttgag	acaatcaggc	1560
tgcccatcac	agaccttggg	cagtgagatg	catgtgctgt	cctctttgca	ctggaatgtg	1620
gctctgcaaa	cgcagtttct	ctcatccagg	ccgttggggc	agtccttgac	cccatcacag	1680
gcagggacac	agagtccatt	cacagaacag	aggaactctc	cagggcaggg	gtccgactgg	1740
ttgtacaagc	catagtgcac	ccgcacaccg	ggcccgggtg	gggagatctg	ggaggtgaag	1800
ttgatgggtg	tcccggccgt	ggccaccacg	gggatcctct	cggcgtaggg	ctgcaggatg	1860
cgcaagccac	acagcctcct	gttctggatc	gtccactggc	cctgggtgca	cggcaaatca	1920
tacttctgcc	tcctcagtgc	ataggcacac	aaccagaggg	ccaagccgta	gtccagagag	1980
ggcaccgtga	ggtgccagga	gcagtggggt	tggggcgagt	agtagctggg	gaagtacggg	2040
gtgctgagga	cgccctggga	gtcgagcctg	ttgtccagcg	tcaggttcac	ttcacaggcc	2100
tggaagacca	ccggctgcac	ggagagcacg	aaggggtcgt	agtagctgtg	caggcccttc	2160

ttccagacga	ccgccatgat	ggcccccgac	gccagaacct	ccaccacggg	ctcctggcgg	2220
ctgcagccgt	acaccgaggt	gatgagcctc	ttctccaggg	gcccggccac	gtcatacatg	2280
gccagtcggt	cccggcactc	tgccagcgtc	cactccagcc	ggagtttgag	catgaggtcc	2340
ttggggccct	gcaggtgcc	caggcagctg	gaggccaggt	ggtcaggccc	cttcagccgg	2400
aggacctggc	cctggccac	gtagctgtag	cggtacaac	ccagcgtgga	attcaatgca	2460
gctatgtctt	tcacactggc	ttccaggatc	actaggccct	cgggggccac	ttcgtactcg	2520
gccctgtagg	ggacggcagc	cgagctggtg	actgtggaca	gcagctcctc	caccagcagt	2580
gcctgcacca	cctcggggct	cagcatcagc	cggcgggtgct	cggggatttg	gagaatgaac	2640
cagaagaagc	aggtgagggg	tccctcccca	aaggaataga	cggagctgga	gttgtagtaa	2700
gttcccaggc	gggtgctggt	gatgagctcc	ttgagcatct	tctgggcttt	ggcggtttca	2760
ctgcggaagg	cactagattc	ccggcgggta	agatcctggg	agaagtggcg	attgagtaca	2820
cgcagactgc	ctgagtacac	ctggctgacc	atcacctccg	ccttgtacc	taggaaatac	2880
cagagtagca	ccccgcgga	agccagcacg	agcagggcca	gcagcacaaa	caggggcacc	2940
aggcggaggt	agccccgggc	ttttctcttg	gagtcctcac	aggccttgaa	catccccctc	3000
ggctccgctt	cctcgccatc	acctccgtcc	cctgcccgc	cagccacctg	gggggcctcg	3060
gccacgggca	tccttttgga	gtggaagagt	aacaacatca	ggcggcagtg	actgcaagtg	3120
ggtgccgaga	cagctcacag	aggaggggaag	tgcatctcag	gtcagctcgc	accagagggc	3180
aggcaccaga	gctggactgg	gtctggctca	ag			3212

<210> 7
 <211> 3206
 <212> ДНК
 <213> Mus musculus

<400> 7	tttttttttt	tttttcagtg	tcagggcttg	gtcaagtgct	ttattcccag	aacagacagt	60
	gggcctccag	tgaatggcag	ggaggcccct	gtagcaggca	gagcttcagc	aggcatctgc	120
	agctgaggct	gcccgggtgat	ttggcttaga	gtacagccca	cttggcagac	tcaagggctc	180
	tgatagagcc	ttgatagagg	caccttcttt	ctctgtgcag	ttcccccaag	aggcttttgc	240
	aaggggaagg	attctttctt	tcctacagag	acctggaggc	caaggctcatg	gccgccagac	300
	cccactcaa	aacagtggta	ggagcaggga	ggggaaagga	ctagaataag	aaagggttag	360
	aagtgaaacc	tagccgaggc	tggcccctgg	acctcaggag	gcatcctaac	caccagctga	420
	catccttctc	tgtactgtca	ctggggtagg	cctgagggaa	acaggcctta	gcagggtcac	480
	ttgcccaga	atacttgtgt	cctggctggg	tggacaccct	gaacttggcc	tggaggcagg	540
	tccagctctg	tagaacagcc	ctcaggtcag	cacctgctgg	atccagttga	tcacacgtgt	600
	gacacgggtg	tagacgcaa	agaaattggg	tggccacag	cccaggcccc	agctaaccaa	660

ccctgccagg	aaccagcggc	cactgggctc	cctgcaaacc	agtgggcctc	cagagtcacc	720
ctggcaggca	tctttcttgc	ccttgccgta	gccagcacag	agcatgcgtg	gggacacctg	780
gtagcggtag	gcctcactgc	agaggtcctg	agggaccagc	tgtacgtcca	ccttctgcag	840
ggtgttgctc	accggaccac	cctctcgtg	ggctccccag	cctgtgatcc	agcagtgctg	900
gcctggctca	aagaagtggg	agcgggcagg	caggcagacg	gggcgcacag	tggccgagta	960
caccacgggg	tggtcgagct	gcagcagggc	cacgtcgtag	tcatggctgt	cctcctcgtg	1020
gtacgggtgc	aggaacagac	ggctcacctt	gaaggacacc	tcgcctggcc	agcgcgagtt	1080
ctgccgcatc	tttcccagga	acacggtcca	cagcttcggg	gaggccatgc	tgtcctcctg	1140
gaagcagtgg	gcggccgtta	tgaccacagc	gtcagcgatg	agagcccccc	cacagatgtg	1200
tcgaccccga	atctggaggc	tggcctgcca	tggccactca	ccctcggagg	acacggctcc	1260
gcccacaata	cggctggaga	ggccctggag	gccacagtca	cagtgttgct	catctgagcc	1320
gtctctgcaa	tctgactggc	cgtcacactc	tgggttgggc	ttcttcacac	agctccggtc	1380
ctcacactgg	aaagtgaatg	tcccacaggg	cactccttct	tggcactggt	cttcgtcact	1440
gccattgaga	cagtcgggct	gccggtcaca	gactctaggc	agtgaaatgc	acgtgctgtc	1500
ctcttggcac	tggaacatgg	ctctgcagac	acagtttctc	tcatccaggc	cattggggca	1560
gtccttgatc	ccgtcacacg	cagggacaca	cagtccattc	acagagcaga	ggaactcacc	1620
agggcagggg	tctgattggt	tgtacaagct	gtagtacact	tgcacacccg	ggcctgtgag	1680
ggagatctgg	gaggtgaagt	tgatggtgac	accatctgag	gccaccatgg	ggatcctctc	1740
agcatatggc	tgcagggtac	ggaagccaca	cagcctcctg	ttctggatca	tccactggcc	1800
ctgagtacac	agtcggttgt	acttctgcct	cctcagtgcg	taggcatcga	accagagcgc	1860
caagccgtag	tccagagagg	gtaccgtgag	atgccaggag	cagtgggtac	tgggagagta	1920
gtaactgggg	tagtaggggtg	tacggaggaa	gccctgtgtg	tccagccggc	cctccagtgt	1980
caggttcacc	tggcagtcct	ggaaggccac	agacttcact	gagagcagga	aagggtcata	2040
gtagctatgc	atgccctttt	tccacaccac	ggccatgacg	gagcccgatg	ccagcacctc	2100
catcacaggt	tcctggcggc	tgcaccata	gaccgaggtg	ataagtctct	tctccagggg	2160
cccagctgcg	tcgtacatcg	ccaccctgtc	tctgcaatcg	accgggtcc	actccagccg	2220
cactttgatc	atgaggtctt	cgggcccttg	cagatgccac	aggcagcttg	tggctctgctg	2280
gtcaggcccc	ttcaatggga	ggacctggcc	tgggttcaca	tagctgtagc	gataacagcc	2340
cagcgtggaa	ttcagtacga	ctatgtcggt	cacactggct	tccaggatca	ccaggccttc	2400
cgggtccacc	tcatattcgg	tcttatagga	agccaggggt	gagctgttgg	acagtagctc	2460
atccaccagg	agctcgcgca	ctacttcagg	gctcagggtc	agtcgctggt	actcagggat	2520
gtcaaggata	aaccagaaga	agcaggtgag	gggtccctcc	ccaaaggagt	agacagaact	2580

agagttgtag taagtaccca ggcgggtgct ggcaaccagt tcttgagca tcttctgggc	2640
tttggcagat tcaactgcgga aagcaataga ctcccgtcgg cccaggtcct gggagaaatg	2700
acggttgagc acccgaggc tgccagagta cacctggctt acggtcactt cgcctttgta	2760
ccctagaaa taccaaagca tgaccctgc tgagaccagc gcagccaaga ccagcaacag	2820
tggcgtgaag cggacgtagt cccggttttt tctcttggtg ttttttgggg gcttgaactt	2880
cccctctggc tcagcagctt cctctccatc acccgcatcg ccttgacct cagccgcttg	2940
ggggacctcg gtggtgggca tcctggtaga acaggggagc tggaaacatc tcggcatctt	3000
caagagtgga aggtaggtgc cgggcctgca cacaggcctg gaggcctctg tttatccagg	3060
ccaaggtctt tccaccccca actggccagc ttaggttggga tcaatggcct ggagccatgg	3120
ctggggtgtc tggcccttgt cccttggtggc ctgtggcccc aagttccatg ggccctctct	3180
gtcaggtcca gggcgacaat gaaact	3206

<210> 8

<211> 2999

<212> ДНК

<213> Rattus norvegicus

<400> 8

gcttggccaa ctgctttatt tccggaacag acagtgggcc tccagtgaat ggcagggagg	60
gccctgtagc aggcagagca cagcaggcac ccgcagctga ggctgccccca tgatttggct	120
tacggtatgg ccctacttgg cagtctcaag ggctctgaca gagccttgat agaggcacct	180
tctttctcgg atccagttcc ccctagaggc ttttgcaagg ggaaggaatc ttaacttccc	240
acagaccttg gaaccagcat cattgccacc agaccccacc ccaaaacagc agtaggaggg	300
gagaggggaa aggactagaa taagaaaggg ttggaagtga agccgagctg aggctagccc	360
ctggaggcat cctaaccacc agctgacatc cttctctgta ctgtccctgg ggtaggcatg	420
aggggacagg ccttagcagg gtcgctcgcc ccagaatact tgtgccctgg ctgggtggtc	480
acctgggctc cttgcaaacc agtgggcctc cagagtgcgc ctggcaggca tctttcttgc	540
ccttgcgata accagcacag agcatgcgtg gggtcacctg gtaacggtag gcctcattgc	600
acaggtcctg agggatcagt tgcacatcca cttctgaag ggtgctgcta ccaggaccac	660
cctctcgtg ggctccccag cctgtgatcc agcagtgctg gcctggctca aagaagtgag	720
agcgtgcggg caggcagacg gggcgcacgg tggccgagta caccacaggg tggccagct	780
gcagcagggc cacgtcgtag tcatggctgt cctcctcatg atacgggtgc aggaacaggc	840
ggctcacctt gaaggacacc tcgcccggcc agcgtgaatt ctgccgcatc tttcccagaa	900
acacggtcca cagcctcggg gaggccatgc tgtcctcctg gaagcagtga gcggctgtta	960
tgaccagcg gtcagcgatg agagcccccc cacagatgtg tcgaccccga atctggagac	1020

tggcctgcca	gggccactca	ccctccgagg	acatggcccc	gccacacaatg	cggtctggagg	1080
ggccctggag	gccacagtca	cagtgtctct	catccgagcc	atccctgcag	tctgcctgcc	1140
cgtcacactc	ggggttgggc	ttcttcacac	agctccggtc	ctcacactgg	aaagtgaatg	1200
tcccacaggg	cactccttct	tggcactgct	cttcgtcgct	accattgaga	cagtcgggct	1260
gccggtcaca	gactctcggc	agtgagatgc	acgtgctgtc	ctcttggcac	tggaacatgg	1320
ctctgcagac	acagttcctc	tcattccaggc	cgttggggca	gtccttgatt	ccgtcacaag	1380
cagggacaca	caatccattc	acagagcaga	ggaactctcc	agggcagggg	tctgattggt	1440
tgtacaagct	gtagtacact	tgcacacccg	ggcctgtgag	ggagatctgg	gaggtgaagt	1500
tgatggtgat	accatccgag	gccaccacgg	ggatcctctc	agcatatggc	tgcagggtac	1560
ggaagccaca	tagcctcctg	ttctggatca	tccactggcc	ctgagtacat	agtaggttgt	1620
acttctgcct	cctcagtgca	taggcgtcaa	accagagtgc	caagccatag	tccagagagg	1680
gaaccgtgag	atgccaggag	cagtgggtac	tgggcgagta	gtaactgggg	tagtagggtg	1740
tacggaggaa	gccctgtgga	tccagccggc	cttccagggg	caggttcacc	tggcagtcct	1800
ggaaggccac	agacttcact	gagagcagaa	aagggtcata	gaagctatgc	aagcccttct	1860
tccacaccac	ggccatgaca	gagcccgacg	ccagcacctc	catcacgggt	tcttggcggc	1920
tgcacccata	gaccgaggtg	ataagtctct	tctccagggg	cccagctgcg	tctgtacatcg	1980
ccaccctgtc	tctgcaatca	acccgagtcc	actctagctg	cactttgagc	atgaggtcct	2040
cgggcccctg	caggtgccac	aggcagctag	tggctctgctg	gtcgggcccc	ctcaaccgga	2100
ggacctggcc	cgggttcacg	tagctgtagc	ggtaacagcc	cagcgtggaa	ttcagtaoga	2160
ctatgtcggt	cacgctggct	tctagtatca	ccaggccttc	cgggtccacc	tcatattcgg	2220
tcctatagga	agccaaggct	gagctgttgg	acagtagctc	accaccagg	agctcgcgca	2280
ccacctcagg	gctcagggtc	agtcgctggt	actcggggat	gtcaaggatg	aaccagaaga	2340
agcagataag	gggtccctcc	ccaaaggcgt	agatggaact	ggagttagtag	taagtaccca	2400
agcgggtgct	ggcaaccagc	tcttggaaaca	tcttctgggc	tttggcagtt	tcagtgcgga	2460
aagcaataga	ctcccgtcgg	gccaagtctc	gtgaaaaatg	gcggttgagc	acccggaggc	2520
tgccagagta	cacctggctt	atggtcactt	ccgccttgta	ccctaggaaa	taccagagca	2580
tgactcctgc	cgaagccaac	gcagccaaga	ccagcaacag	tgggtgtgaag	cggacgtagt	2640
ccctgtcttt	tctcttggcg	tttctggggg	ccttgaacac	cccctctggc	tctgcagctt	2700
cctctccatc	acctccatca	ccctgaccac	cagctgcttg	gggaacctca	gcggtgggca	2760
tcctggtaga	acaggggagc	tggaaacatc	ttggcatctt	caagagtgga	aggtaggtgc	2820
tgggcctgaa	cacaggcctg	gaggcctctg	tttatccagg	ccaaggtctc	tccaccocaca	2880
actggccagc	ttaggttgga	tcaatagcct	ggaacctgga	ctgggggtgtc	tggcccttgt	2940

ccctcgtggc ctgtggcccc aagttccatg ggcctcctgt caggtccagg acggacaat 2999

<210> 9

<211> 2440

<212> ДНК

<213> *Macaca mulatta*

<400> 9

gaggtgggac ctgctctgca ggggggcagt tcctcaggtc accacttgct ggatccagcc 60
gatcacacct gtgatgcggg tgtagacgcc gaagtagtta ggccggccac agcccaggcc 120
ccagctgacc agccctgcc a ggaaccagcg gccactgagt gccttgcata ccagcggacc 180
acccgagtca ccctggcagg catccttctt gcccttgcg tagccggcac acagcatgcg 240
tggcgtcacc tggtagcgat aggcctcgct gcacaggtec tgtgggatca actgcacgtc 300
cactttctgc agagcattgc tgggtggggc gccttcgcgc agggcgcccc agccagtgat 360
ccagcagtgc aggccgggtt cgaagaagtg ggagcgcgcg ggcaggcaga ctggacgcac 420
ggcggccgag cgcaccaccg ggtggtcgag ctgcaacagc gccacgtcgt agtcgtggct 480
gtcctcttcg tgatacggat gcaggagtag gcggctcacc ttgaaggaca cctctccagg 540
ccagcgcgag ttctgccaca ccttgcccag gaacaccgtc cacagcgcg gggaggccat 600
gctgtcctcc tggaagcaat gggcagctgt tatcaccag cggtcagcga tgagggcgcc 660
cccacagatg tgtcgacccc gaacctggag gctggcctgc catggccact caccctcgga 720
ggacacggcc ccaccaaaa tgcgactgga ggggccctgg aggccacagt cacagtgctg 780
ctcgtctgag ccgtccctgc agtcgggccc cccatcacac tgtgggttgg gcttcttcac 840
gcagctctgg tcctcacact ggaaggtgaa tgtcccgcag ggcacccctt cctggcaccg 900
ctcttcacg ctgccgttga gacagtcagg ctgcccgtca cagaccttaa gcagtgagat 960
gcacgtgctg tcctcttggc actggaatgt ggctctgcaa acgcagttc tctcatccag 1020
gccgttgggg cagtccttga ccccatcaca ggcagggacg cagagtccgt tcacagagca 1080
gaggaactct ccagggcagg ggtccgactg gttgtacaag ccatagtgca cccgcacacc 1140
aggccctgtg agggagatct gggaggtgaa attgatggtg atgccggccg tggccaccac 1200
ggggatcctc tcggcgtaag gctgcaggat gcgcaggcca cacagcctcc tgttctggat 1260
cgtccactgg ccctgggtgc acggcaaata atacttctgc ctccgcagtg cgtaggcgtc 1320
aaaccagagg gccaaagcgt agtccagaga gggcaccgty aggtgccagg agcagtgggt 1380
tcggggcgag tagtagctgg ggaagtacgg ggtgctgagg acgccctggg agtccagcct 1440
gtcatccagc gtcaggttta cctcgcaggc ctggaagacc accgactgca cggagagcat 1500
aaaggggtcg tagtagctgt gcaggccctt cttccagacc accgcatga tggccccga 1560
tgccaggact tccaccacag gctcctggcg gctgcagcca tacaccgagg tgatgagcct 1620
cttctccagg ggcccagcca cgtcatacat ggccagtcgg tcccggcact cggccagcgt 1680

ccactccagc	cggagtttca	gcatgaggtc	ttcggggccc	tgcaggtgcc	acaggcagct	1740
ggaggccagg	tggtcgggtc	ccttcagccg	gaggacctga	ccctggccca	cgtagctgta	1800
gcggtaacaa	cccagcgtgg	aattcagtgc	agctatgtct	ttcacactgg	cttctaggat	1860
cactaggccc	tcgggggtcca	cttcgtactc	ggccctgtag	gggacagccg	ccgagctggt	1920
gactgtggac	agcagctcct	ccaccagcag	tgcctgcacc	acctcggggc	tcagcatcag	1980
ccggcgggtg	tcgggggattt	ggagaatgaa	ccagaagaag	caggtgagcg	gtccctcccc	2040
aaaggaatag	acggagctgg	agttgtaata	agttcccagg	cgggtgctgg	cgatgagctc	2100
cttgagcatc	ttctgggctt	tggcgggttc	actgcggaag	gcactggatt	cccggcgggt	2160
aagatcctgg	gagaagtggc	gattgagcac	gcgcaggctg	cctgagtaca	cctggctgac	2220
cgtcacctcc	gccttgtagc	ctaggaaata	ccagagtagc	acccccactg	aagtcagcac	2280
aaccagggtc	agccacaggg	gcccagggcg	gaggtagccc	cgggcttttc	tcttgagtc	2340
ctcacgggcc	tcgaacatcc	cctctggctc	cgcttcctcg	ccatcacctc	cgccccctg	2400
cccaccagcc	acctgggggg	ccttgccac	aggcatcctg			2440

<210> 10

<211> 3188

<212> ДНК

<213> Macaca mulatta

<400> 10

ttggatcagg	cagctttatt	ccaaagggca	gctgagctca	cctgccgggtg	agggctctggg	60
ctgtgagggg	ccaggtggca	ggcaggggtg	gggcaaggac	cttgaggtca	gggcttcccc	120
accttttttg	gcttacgggtg	gcagccggcc	cacctggcag	tccccggggc	tgtgagggtc	180
ccctcctatg	ggggcacctt	ccattcccag	atcccaagtt	agaccagggg	cttccgaagc	240
tggcatctgc	tctctagagg	caaggctgcc	caagcagcct	ctgtacagag	tggggcacag	300
ctcagacact	cctggggacg	tagagccagc	attcttctctg	ctgagccact	tccttgcaat	360
aggcagcagt	ggaggaaggg	gacagaggag	agagaatcgg	gaggcagaag	ggctgggtgt	420
gggcctgggt	ccctagggga	cgtcttgacc	cccagctgct	ggcactcctc	catcctctctg	480
ccatcactgg	agcagacatc	agggacaaga	caagatgcc	cctcctgcc	ccacagggcc	540
tgctcgcgcc	cccctcccc	cagaataactt	gtccccctgc	ttggcaattg	ccctgggctc	600
tctgagtcca	agaggtggga	cctgctctgc	aggggggcag	ttcctcaggt	caccacttgc	660
tggatccagc	cgatcacacc	tgtgatgcgg	gtgtagacgc	cgaagtagtt	aggccggcca	720
cagcccaggc	cccagctgac	cagccctgcc	aggaaccagc	ggccactgag	tgccttgcat	780
accagcggac	cacccagatc	accctggcag	gcaccttct	tgcccttgcg	gtagccggca	840
cacagcatgc	gtggcgtcac	ctggtagcga	taggcctcgc	tgcacaggtc	ctgtgggatc	900

aactgcacgt	ccacttttctg	cagagcattg	ctggtggggc	cgcttcgcg	cagggcgccc	960
cagccagtga	tccagcagtg	caggccgggt	tcaagaagt	gggagcgcgc	gggcaggcag	1020
actggacgca	cggcggccga	gcgaccacc	gggtggtcga	gctgcaacag	cgccacgtcg	1080
tagtcgtggc	tgtcctcttc	gtgatacggg	tgcaggagta	ggcggctcac	cttgaaggac	1140
acctctccag	gccagcgcga	gttctgccac	accttgccca	ggaacaccgt	ccacagcgc	1200
ggggaggcca	tgctgtcctc	ctggaagcaa	tgggcagctg	ttatcaccca	gcggtcagcg	1260
atgagggcgc	ccccacagat	gtgtcgaccc	cgaacctgga	ggctggcctg	ccatggccac	1320
tcaccctcgg	aggacacggc	cccaccaaca	atgacgactg	aggggcccctg	gaggccacag	1380
tcacagtgct	gctcgtctga	gccgtccctg	cagtcggggc	gcccatacaca	ctgtggggtg	1440
ggctttctca	cgcagctctg	gtcctcacac	tggaaggtga	atgtcccgca	gggcacccct	1500
tcctggcacc	gctcttcctc	gctgccgttg	agacagtcag	gctgcccgtc	acagacctta	1560
agcagtgaga	tgcacgtgct	gtcctcttgg	cactggaatg	tggtcttgca	aacgcagttt	1620
ctctcatcca	ggccgttggg	gcagtccttg	acccatcac	aggcagggac	gcagagtccg	1680
ttcacagagc	agaggaactc	tccagggcag	gggtccgact	ggttgtaaaa	gccatagtgc	1740
acccgcacac	caggccctgt	gagggagatc	tgggaggtga	aattgatggt	gatgccggcc	1800
gtggccacca	cggggatcct	ctcggcgtaa	ggctgcagga	tgcgcaggcc	acacagcctc	1860
ctgttctgga	tcgtccactg	gccctgggtg	cacggcaaat	catacttctg	cctccgcagt	1920
gcgtaggcgt	caaaccagag	ggccaagccg	tagtccagag	agggcacccgt	gaggtgccag	1980
gagcagtggg	ttcggggcga	gtagtagctg	gggaagtacg	gggtgctgag	gacgccctgg	2040
gagtccagcc	tgtcatccag	cgtcaggttt	acctcgcagg	cctggaagac	caccgactgc	2100
acggagagca	taaaggggtc	gtagtagctg	tgcaggccct	tcttccagac	caccgccatg	2160
atggcccccg	atgccaggac	ttcaccaca	ggctcctggc	ggctgcagcc	atacaccgag	2220
gtgatgagcc	tcttctccag	gggccagcc	acgtcataca	tggccagtcg	gtcccggcac	2280
tcggccagcg	tccactccag	ccggagtttc	agcatgaggt	cttcggggcc	ctgcaggtgc	2340
cacaggcagc	tggaggccag	gtggtcgggt	cccttcagcc	ggaggacctg	accctggccc	2400
acgtagctgt	agcggtaaca	accagcgtg	gaattcagtg	cagctatgtc	ttcacactg	2460
gcttctagga	tactaggcc	ctcgggggtc	acttcgtact	cggccctgta	ggggacagcc	2520
gccgagctgt	tgactgtgga	cagcagctcc	tccaccagca	gtgcctgcac	cacctcgggg	2580
ctcagcatca	gccggcgggt	ctcggggatt	tggagaatga	accagaagaa	gcaggtgagc	2640
ggtccctccc	caaaggaata	gacggagctg	gagttgtaat	aagttcccag	gcgggtgctg	2700
gcgatgagct	ccttgagcat	cttctgggct	ttggcggttt	cactgcggaa	ggcactggat	2760
tccccggggg	taagatcctg	ggagaagtgg	cgattgagca	cgcgcaggct	gcctgagtac	2820

acctggctga ccgtcacctc cgccttgtac cctaggaat accagagtag caccctcact 2880
gaagtcagca caaccaggtt cagccacagg ggcgccaggg ggaggtagcc ccgggctttt 2940
ctcttgaggt cctcacgggc ctgcaacatc ccctctggct ccgcttcctc gccatcacct 3000
ccgtccccct gcccaccagc cacctggggg gccttggcca caggcatcct ttcagagtgg 3060
aagagtaaca acatcaggcg gcagtgaccg gaagtgggtg ccgagacagt tcacagagga 3120
gcgaagtgca tctcaaggca gctcaccca gagggcaggg accagagctg gactgggtgt 3180
ggctcaag 3188

<210> 11
<211> 16
<212> Белок
<213> Неизвестный

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание неизвестного: иллюстративный гидрофобный пептид, контролирующий перенос через мембрану "

<400> 11
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 12
<211> 11
<212> Белок
<213> Неизвестный

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание неизвестного: пептид-аналог RFGF"

<400> 12
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 13
<211> 13
<212> Белок
<213> Вирус иммунодефицита человека

<400> 13
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 14
<211> 16
<212> Белок
<213> Drosophila sp.

<400> 14
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 15
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 15
 сууасгсуга гуасуусгат t 21

<210> 16
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 16
 усгаагуасу сагсгуаагт t 21

<210> 17
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 17
 уггссуггаг аггидиссуи с 21

<210> 18
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 18

ggggugcuac ucugguauuu c 21

<210> 19
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 19
саасггссиг гаугагагаа а 21

<210> 20
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 20
аусгссасиу сиссгагау с 21

<210> 21
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 21
ггуггсагаа ггуггсаусу u 21

<210> 22
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 22
гасгасигг ссаугауга с 21

<210> 23
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 23
ggugugcggg ugcасиаugg с 21

<210> 24
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 24
ggссиггаug агагааасиг с 21

<210> 25
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 25
сисиггаuu иссиаggга с 21

<210> 26
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 26
gсссиггс иаасиuggа u 21

<210> 27
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 27
gaggсагааg иаугаиуигс с 21

<210> 28
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 28
 aagssadugu gaagасааа g 21

<210> 29
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 29
 gssgggaccg asuggссаug u 21

<210> 30
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 30
 сssagguuc gggгисаса с 21

<210> 31
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 31
 agssssuggu сaaсуggg а 21

<210> 32
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 32
 ucgssasiuc ussaggauc u 21

<210> 33
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 33
 acusigguau uussagggg a 21

<210> 34
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 34
 ucgsgassg siggguga a 21

<210> 35
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 35
 gsssaasgg ssiggaug a 21

<210> 36
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 36
 gssaagsgg gggasauga u 21

<210> 37

<211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 37
 uссссuасag gгсссgаgиас g 21

<210> 38
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 38
 сигggииgии ассгсиасag с 21

<210> 39
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 39
 сггсссггга gаgгигисси u 21

<210> 40
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 40
 гигсггггггс асиаггссиu g 21

<210> 41
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 41
uggcaggagg uggcaucuuu u 21

<210> 42
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 42
сссиасaggg ссгагуасга а 21

<210> 43
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 43
ассигсиуси усигдиусаи u 21

<210> 44
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 44
угссигидаи ggggисааgg а 21

<210> 45
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 45
сагсиусгга агсссигди с 21

<210> 46
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 46
ссссuggусу аасиugggau с 21

<210> 47
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 47
угсиусиуси gдуисаиуси с 21

<210> 48
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 48
сссаасggсс уггаугагаg а 21

<210> 49
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 49
аaggгссигс асаgсиасиа с 21

<210> 50
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 50

gucuaacuug ggaucuggga a 21

<210> 51
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 51
agcuucgga gssscuguc u 21

<210> 52
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 52
ccaguguga agasauagcu g 21

<210> 53
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 53
ccagguucgg gguccgacac u 21

<210> 54
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 54
ucscgucgg guugucaccc c 21

<210> 55
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 55
ugссааgсаg gggгасааgи а 21

<210> 56
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 56
ауссагааса gгаggсигиg и 21

<210> 57
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 57
иисассиссс агаиссисси с 21

<210> 58
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 58
ссиссгаggg игагиггсса и 21

<210> 59
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 59
иссагаасаg гаggсигиgи g 21

<210> 60
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 60
gugussussg agggugagug g 21

<210> 61
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 61
uucgggugcg acasaucigu g 21

<210> 62
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 62
ucgggugca sasaucigug g 21

<210> 63
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 63
ugsuussagg aggacagcau g 21

<210> 64
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 64
 ucugguuuuu ssiuaggguuac a 21

<210> 65
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 65
 uucaaggaca ssucissagg ssa 23

<210> 66
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 66
 agdaaauiass aagaugacac sss 23

<210> 67
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 67
 auiuuicucuc auccaggccg uuq 23

<210> 68
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 68
 aagaucugg gagaaguggc gau 23

<210> 69

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 69
 асаагаугсс ассуссигсс асс 23

<210> 70
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 70
 асгисауаса уггссагисг гис 23

<210> 71
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 71
 аагссааагу гсасссгсас асс 23

<210> 72
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 72
 асгсагуиис усисауссаг гсс 23

<210> 73
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 73
uuquasssua ggaauuassa gag 23

<210> 74
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 74
agaussaag uaaгассagg ggc 23

<210> 75
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 75
асggсаааис аиасиисигс сис 23

<210> 76
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 76
агсуаигиси иисасасигг суи 23

<210> 77
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 77
аиасаиггсс агисggииссс ggc 23

<210> 78
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 78
 augugucgac cccgaaccug gag 23

<210> 79
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 79
 гаусссаагу иагассаггг гсу 23

<210> 80
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 80
 иаагауцсиг ггагаагигг сга 23

<210> 81
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 81
 игуасссуаг гаааиассаг агу 23

<210> 82
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 82

uguaucacc cagcggucag cga 23

<210> 83
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 83
ucucisaucc aggcsguugg ggc 23

<210> 84
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 84
gaauasiugu ccccsiguiu ggc 23

<210> 85
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 85
uucguacucg gccsiguagg gga 23

<210> 86
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 86
uagciguagc gguaaacaacc cag 23

<210> 87
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 87
 ugaaggasac siscissaggs cac 23

<210> 88
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 88
 uasaagssau agugsasscg sac 23

<210> 89
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 89
 agasaagaug ssassiscug sca 23

<210> 90
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 90
 asciusguasi sggsssigua ggg 23

<210> 91
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 91
 agaauaass agaadaagca ggu 23

<210> 92
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 92
аgиссуиgас сссаусасаg гса 23

<210> 93
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 93
иаgассаggg гсуиссгааg суg 23

<210> 94
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 94
сагаисссаа гуиаgассаg ggg 23

<210> 95
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 95
угgаgаауга ассаgаgаа гса 23

<210> 96
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 96
uuucucisau ccaggccguu ggg 23

<210> 97
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 97
ucguaguagc ugugcaggcc cuu 23

<210> 98
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 98
cauuccaga ucssaaguua gac 23

<210> 99
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 99
uuagaccagg ggcuuccgaa gcu 23

<210> 100
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 100
ugcagcuauug ucuuucacac ugg 23

<210> 101

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 101
 агаугигугсг ассссгаасс угг 23

<210> 102
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 102
 уагсггуаас аасссагсгу гга 23

<210> 103
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 103
 аауасиугис ссссигсиуг гса 23

<210> 104
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 104
 ссасасагсс иссигуисуг гау 23

<210> 105
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 105
gugagggaga ucugggaggu gaa 23

<210> 106
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 106
ссауггссас усасссисгг агг 23

<210> 107
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 107
гссасасагс сиссигуису гга 23

<210> 108
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 108
ггссасисас ссисгггга сас 23

<210> 109
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 109
ссасагауг угисгасссс гaa 23

<210> 110
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 110
 ссссагагау гугуцгассс сга 23

<210> 111
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 111
 гссаугсигу ссиссиггаа гса 23

<210> 112
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 112
 игуасссуаг гааауассаг агу 23

<210> 113
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 113
 уггссиггаг аггигуссу с 21

<210> 114
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 114
 гggгигсуас усиггуауу с 21

<210> 115
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 115
 саасггссиг гаугагагаа а 21

<210> 116
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 116
 aucgccacuu cuccaggau c 21

<210> 117
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 117
 gguggcagga gguggcaucu u 21

<210> 118
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 118
 gaccgacugg ccauguauga c 21

<210> 119
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 119
 ggugugcggg ugcacuaugg c 21

<210> 120
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 120
 ggccuggaug agagaaacug c 21

<210> 121
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 121
 cucugguauu uccuagggua c 21

<210> 122
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 122
 gccccugguc uaacuuggga u 21

<210> 123
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 123
gaggcagaag uaugauuugc c 21

<210> 124
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 124
aagccagugu gaaagacaua g 21

<210> 125
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 125
gccgggaccg acuggccaug u 21

<210> 126
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 126
cuccagguuc ggggucgaca c 21

<210> 127
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 127
agccccuggu cuaacuuggg a 21

<210> 128
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 128
ucgccacuuc ucccaggauc u 21

<210> 129
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 129
acucugguau uuccuagggg a 21

<210> 130
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 130
 ucgcugaccg cugggugaua a 21

<210> 131
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 131
 gcccacacgg ccuggaugag a 21

<210> 132
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 132
 gccaaacagg gggacaagua u 21

<210> 133
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 133
 ucccuaacag ggccgaguac g 21

<210> 134
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 134
 cuggguuguu accgcuacag c 21

<210> 135
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 135
 cuggccugga gagguguccu u 21

<210> 136
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 136
 gugcgggugc acuauggcuu g 21

<210> 137

<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 137
uggcaggagg uggcaucuug u 21

<210> 138
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 138
cccuacaggg ccgaguacga a 21

<210> 139
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 139
accugcuucu ucugguucau u 21

<210> 140
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 140
ugccugugau ggggucaagg a 21

<210> 141
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 141
cagcuucgga agccccuggu c 21

<210> 142
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 142
cccuggucu aacuugggau c 21

<210> 143
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 143
ugcuucuucu gguucauucu c 21

<210> 144
<211> 21

<212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 144
 cccaacggcc uggaugagag a 21

 <210> 145
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 145
 aagggccugc acagcuacua c 21

 <210> 146
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 146
 gucuaacuug ggaucuggga a 21

 <210> 147
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 147
 agcuucggaa gccccugguc u 21

 <210> 148
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 148
 ccagugugaa agacauagcu g 21

 <210> 149
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 149
 ccagguucgg ggucgacaca u 21

 <210> 150
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 150
 uccacgcugg guuguuaccg c 21

 <210> 151
 <211> 21
 <212> PHK

<213> Homo sapiens
 <400> 151
 ugccaagcag ggggacaagu a 21

<210> 152
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 152
 auccagaaca ggaggcugug u 21

<210> 153
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 153
 uucaccuccc agaucuccu c 21

<210> 154
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 154
 ccuccgaggg ugaguggcca u 21

<210> 155
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 155
 uccagaacag gaggcugugu g 21

<210> 156
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 156
 guguccuccg agggugagug g 21

<210> 157
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 157
 uucggggucg acacaucugu g 21

<210> 158
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 158
ucggggucga cacaucugug g 21

<210> 159
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 159
ugcuuccagg aggacagcau g 21

<210> 160
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 160
ucugguauuu ccuaggguaac a 21

<210> 161
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 161
uugaaggaca ccucuccagg cca 23

<210> 162
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 162
aggaaauacc agaguagcac ccc 23

<210> 163
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 163
aguuucucuc auccaggccg uug 23

<210> 164
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 164
aagauccugg gagaaguggc gau 23

<210> 165
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 165
acaagaugcc accuccugcc acc 23

<210> 166
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 166
acgucauaca uggccagucg guc 23

<210> 167
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 167
aagccauagu gcacccgcac acc 23

<210> 168
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 168
acgcaguuuc ucucauccag gcc 23

<210> 169
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 169
uuguaccua ggaaauacca gag 23

<210> 170
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 170
agaucccaag uuagaccagg ggc 23

<210> 171
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 171
acggcaaauc auacuucugc cuc 23

<210> 172
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 172

agcuaugucu uucacacugg cuu 23

<210> 173
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 173
auacauggcc agucgguccc ggc 23

<210> 174
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 174
augugucgac cccgaaccug gag 23

<210> 175
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 175
gaucccaagu uagaccaggg gcu 23

<210> 176
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 176
uaagauccug ggagaagugg cga 23

<210> 177
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 177
uguacccuag gaaauaccag agu 23

<210> 178
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 178
uguuauacc cagcggucag cga 23

<210> 179
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 179
ucucuaucc aggccguugg ggc 23

<210> 180
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 180
gaauacuugu cccccugcuu ggc 23

<210> 181
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 181
uucguacucg gcccuguagg gga 23

<210> 182
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 182
uagcuguagc gguaacaacc cag 23

<210> 183
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 183
ugaaggacac cucuccaggc cag 23

<210> 184
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 184
uacaagccau agugcacccg cac 23

<210> 185
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 185
agacaagaug ccaccuccug cca 23

<210> 186
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 186
acuucguacu cggcccugua ggg 23

<210> 187
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 187
agaaugaacc agaagaagca ggu 23

<210> 188
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 188
aguccuugac cccaucacag gca 23

<210> 189
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 189
uagaccaggg gcuuccgaag cug 23

<210> 190
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 190
cagaucxaa guuagaccag ggg 23

<210> 191
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 191
uggagaauga accagaagaa gca 23

<210> 192
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 192
uuucucucuu ccaggccguu ggg 23

<210> 193
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 193
ucguaguagc ugugcaggcc cuu 23

<210> 194
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 194
cauucccaga ucccaaguua gac 23

<210> 195
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 195
uuagaccagg ggcuuccgaa gcu 23

<210> 196
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 196
ugcagcuaug ucuuucacac ugg 23

<210> 197
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 197
agaugugucg accccgaacc ugg 23

<210> 198
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 198
uagcgguaac aaccagcgu gga 23

<210> 199
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 199
aauacuuguc cccugcuug gca 23

<210> 200
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 200
ccacacagcc uccuguucug gau 23

<210> 201

<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 201
gugagggaga ucugggaggu gaa 23

<210> 202
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 202
ccauggccac ucaccucgg agg 23

<210> 203
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 203
gccacacagc cuccuguucu gga 23

<210> 204
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 204
ggccacucac ccucggagga cac 23

<210> 205
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 205
cccacagaug ugucgacccc gaa 23

<210> 206
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 206
ccccacagau gugucgaccc cga 23

<210> 207
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 207
gccaugcugu ccuccuggaa gca 23

<210> 208
<211> 23

<212> РНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 208
 uguacssuag gaauuacsaag agu 23

<210> 209
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 209
 ugguuuuucc uagguacat t 21

<210> 210
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 210
 uguacssuag gaauuacsaat t 21

<210> 211
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens

<400> 211
 ggugsuacuc ugguuuuucc u 21

<210> 212
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Homo sapiens

<400> 212
 ucugguuuu csuagguac a 21

<210> 213

<211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 213
 cugguauuuc cuagguaca a 21

 <210> 214
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 214
 ugguaauucc uagguacaa a 21

 <210> 215
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 215
 gguauuuccu agguacaag a 21

 <210> 216
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 216
 ugguaauucc uagguaca 19

 <210> 217
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 217
 guauuuccua gguacaagg a 21

 <210> 218
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 218
 auuccuagg guacaaggcg a 21

 <210> 219
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 219
 uuuccuaggg uacaaggcgg a 21

 <210> 220
 <211> 21

<212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 220
 cgccacuucu cccaggaucu u 21

 <210> 221
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 221
 gccacuucuc ccaggaucuu a 21

 <210> 222
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 222
 cugcuucuuc ugguucauuc u 21

 <210> 223
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 223
 cuucuucugg uucauucc a 21

 <210> 224
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 224
 cccuacaggg ccgaguacga a 21

 <210> 225
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 225
 cuacagggcc gaguacgaag u 21

 <210> 226
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 226
 gccaguguga aagacauagc u 21

 <210> 227
 <211> 21
 <212> PHK

<213> Homo sapiens
<400> 227
agugugaaag acauagcugc a 21

<210> 228
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens
<400> 228
cacgcugggu uguuaccgcu a 21

<210> 229
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens
<400> 229
ggguuguuac cgcuacagcu a 21

<210> 230
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens
<400> 230
cgggaccgac uggccaugua u 21

<210> 231
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens
<400> 231
ccgacuggcc auguaugacg u 21

<210> 232
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens
<400> 232
gggccugcac agcuacuacg a 21

<210> 233
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens
<400> 233
ggcagaagua ugauuugccg u 21

<210> 234
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 234
ccagaacagg aggcugugug g 21

<210> 235
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 235
cagaacagga ggcugugugg c 21

<210> 236
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 236
caccuccag aucuccuca c 21

<210> 237
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 237
caccuccag aucuccuca a 21

<210> 238
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 238
ugugcgggug cacuauggcu u 21

<210> 239
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 239
gcgggugcac uauggcuugu a 21

<210> 240
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 240
cccugcccu ggagaguucc u 21

<210> 241
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 241 cccugcccug gagaguuccu a	21
<210> 242 <211> 21 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 242 ccugcccugg agaguuccuc u	21
<210> 243 <211> 21 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 243 cugcccugga gaguuccucu a	21
<210> 244 <211> 21 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 244 ccugugaugg ggucaaggac u	21
<210> 245 <211> 21 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 245 ggacugcccc aacggccugg a	21
<210> 246 <211> 21 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 246 acugcccca cggccuggau a	21
<210> 247 <211> 21 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 247 cugccccaac ggccuggaug a	21
<210> 248 <211> 21 <212> PHK <213> Homo sapiens	
<400> 248	

ugccccaacg gccuggauga a	21
<210> 249	
<211> 21	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 249	
gccccaacgg ccuggaugag a	21
<210> 250	
<211> 21	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 250	
ccccaacggc cuggaugaga a	21
<210> 251	
<211> 21	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 251	
cccaacggcc uggaugagag a	21
<210> 252	
<211> 21	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 252	
caacggccug gaugagagaa a	21
<210> 253	
<211> 21	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 253	
acggccugga ugagagaaac u	21
<210> 254	
<211> 21	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 254	
ccuggaugag agaaacugcg u	21
<210> 255	
<211> 21	
<212> PHK	
<213> Homo sapiens	
<400> 255	
cacugugacu guggccucca a	21

<210> 256
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 256
 guccuccgag ggugaguggc c 21

<210> 257
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 257
 cuccgagggg gaguggccau a 21

<210> 258
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 258
 uccgagggug aguggccaug g 21

<210> 259
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 259
 ccagguucgg ggucgacaca u 21

<210> 260
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 260
 agguucgggg ucgacacauc u 21

<210> 261
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 261
 cggggucgac acaucugugg g 21

<210> 262
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 262
 cggggucgac acaucugugg a 21

<210> 263
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 263
 ggggucgaca caucuguggg g 21

<210> 264
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 264
 ggggucgaca caucuguggg a 21

<210> 265
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 265
 gggucgacac aucugugggg a 21

<210> 266
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 266
 gcugaccgcu gggugauaac a 21

<210> 267
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 267
 cuuccaggag gacagcaugg c 21

<210> 268
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 268
 ggccuggaga gguguccuuc a 21

<210> 269
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 269
 gccuggagag guguccuuc a 21

<210> 270
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 270
ccaagcaggg ggacaaguau u 21

<210> 271
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 271
caagcagggg gacaaguau c 21

<210> 272
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 272
uggcaggagg uggcaucuug u 21

<210> 273
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 273
gcaggaggug gcaucuuguc u 21

<210> 274
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 274
gcuucggaag cccuggucu a 21

<210> 275
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 275
cuucggaagc cccuggucua a 21

<210> 276
<211> 21
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 276
ccccuggucu aacuuggau c 21

<210> 277

<211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 277
 cccuggucua acuugggauc u 21

 <210> 278
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 278
 ccuggucuaa cuugggaucu g 21

 <210> 279
 <211> 21
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 279
 cuaacuuggg aucugggaau g 21

 <210> 280
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 280
 aggaaauacc agaguagcac ccc 23

 <210> 281
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 281
 uguacccuag gaaauaccag agu 23

 <210> 282
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 282
 uuguacccua ggaaauacca gag 23

 <210> 283
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 283
 uuuguacccu aggaaauacc aga 23

 <210> 284
 <211> 23

<212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 284
 ucuuguaccc uaggaaauac cag 23

 <210> 285
 <211> 19
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 285
 uguacccuag gaaauacca 19

 <210> 286
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 286
 uccuuguacc cuaggaaaua cca 23

 <210> 287
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 287
 ugcceuugua ccuaggaaa uac 23

 <210> 288
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 288
 uccgceuugu acccuaggaa aua 23

 <210> 289
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 289
 aagaucugg gagaaguggc gau 23

 <210> 290
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 290
 uaagaucug ggagaagugg cga 23

 <210> 291
 <211> 23
 <212> PHK

<213> Homo sapiens
 <400> 291
 agaaugaacc agaagaagca ggu 23

<210> 292
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 292
 uggagaauga accagaagaa gca 23

<210> 293
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 293
 uucguacucg gccucguagg gga 23

<210> 294
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 294
 acuucguacu cggcccugua ggg 23

<210> 295
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 295
 agcuaugucu uucacacugg cuu 23

<210> 296
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 296
 ugcagcuaug ucuuucacac ugg 23

<210> 297
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens
 <400> 297
 uagcgguaac aaccagcgu gga 23

<210> 298
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

<400> 298
uagcuguagc gguaacaacc cag 23

<210> 299
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 299
auacauggcc agucgguccc ggc 23

<210> 300
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 300
acgucauaca uggccagucg guc 23

<210> 301
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 301
ucguaguagc ugugcaggcc cuu 23

<210> 302
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 302
acggcaaauc auacuucugc cuc 23

<210> 303
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 303
ccacacagcc uccuguucug gau 23

<210> 304
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 304
gccacacagc cuccuguucu gga 23

<210> 305
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 305
gugagggaga ucugggaggu gaa 23

<210> 306
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 306
uugagggaga ucugggaggu gaa 23

<210> 307
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 307
aagccauagu gcacccgcac acc 23

<210> 308
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 308
uacaagccau agugcacccg cac 23

<210> 309
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 309
aggaacucuc cagggcaggg guc 23

<210> 310
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 310
uaggaacucu ccagggcaggg ggu 23

<210> 311
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 311
agaggaacuc uccagggcag ggg 23

<210> 312
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 312

uagaggaacu cuccagggca ggg 23

<210> 313
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 313
aguccuugac cccaucacag gca 23

<210> 314
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 314
uccaggccgu uggggcaguc cuu 23

<210> 315
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 315
uauccaggcc guuggggcag ucc 23

<210> 316
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 316
ucauccaggc cguuggggca guc 23

<210> 317
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 317
uucauccagg ccguuggggc agu 23

<210> 318
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 318
ucucauccag gccguugggg cag 23

<210> 319
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 319
uucucaucca ggccguuggg gca 23

<210> 320
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 320
 ucucucaucc aggccguugg ggc 23

<210> 321
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 321
 uuucucuc au ccaggccguu ggg 23

<210> 322
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 322
 aguuucucuc auccaggccg uug 23

<210> 323
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 323
 acgcaguuuc ucucauccag gcc 23

<210> 324
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 324
 uuggaggcca cagucacagu gcu 23

<210> 325
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 325
 ggccacucac ccucggagga cac 23

<210> 326
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 326
 uauggccacu cacccucgga gga 23

<210> 327
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 327
ccauggccac ucacccucgg agg 23

<210> 328
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 328
augugucgac cccgaaccug gag 23

<210> 329
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 329
agaugugucg accccgaacc ugg 23

<210> 330
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 330
cccacagaug ugucgacccc gaa 23

<210> 331
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 331
uccacagaug ugucgacccc gaa 23

<210> 332
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 332
ccccacagau gugucgaccc cga 23

<210> 333
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 333
uccacagau gugucgaccc cga 23

<210> 334
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 334
uccccacaga ugugucgacc ccg 23

<210> 335
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 335
uguuauacc cagcggucag cga 23

<210> 336
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 336
gccaugcugu ccuccuggaa gca 23

<210> 337
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 337
ugaaggacac cucuccaggc cag 23

<210> 338
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 338
uugaaggaca ccucuccagg cca 23

<210> 339
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 339
aauacuuguc ccccugcuug gca 23

<210> 340
<211> 23
<212> PHK
<213> Homo sapiens

<400> 340
gaaucuugu cccccugcuu ggc 23

<210> 341

<211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 341
 acaagaugcc accuccugcc acc 23

 <210> 342
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 342
 agacaaug ccaccuccug cca 23

 <210> 343
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 343
 uagaccaggg gcuuccgaag cug 23

 <210> 344
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 344
 uuagaccagg ggcuuccgaa gcu 23

 <210> 345
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 345
 gaucccaagu uagaccaggg gcu 23

 <210> 346
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 346
 agaucccaag uuagaccagg ggc 23

 <210> 347
 <211> 23
 <212> PHK
 <213> Homo sapiens

 <400> 347
 cagaucccaa guuagaccag ggg 23

 <210> 348
 <211> 23

<212> РНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 348
 саииссага исссаагуаа гас 23

<210> 349
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 349
 уггуаиуисс иагггуасат т 21

<210> 350
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 350
 исиггуаиуи ссиагггуас а 21

<210> 351
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 351
 гссиггагаг гуигуссуса а 21

<210> 352
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 352
 cugguauuuc cuaggguaa a 21

<210> 353
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 353
 gcaaggaggug gcaucuuuguc u 21

<210> 354
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 354
 gggssugcac agcuacuacg a 21

<210> 355
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 355
 caccuuccag aucusccuca c 21

<210> 356
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 356
 ggugcuacuc ugguauuuc u 21

<210> 357
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 357
 сссиггсиса асиигггаис и 21

<210> 358
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 358
 гсигассгси гддигаааас а 21

<210> 359
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 359
 суасгггсс гагуасгааг и 21

<210> 360
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 360
 суаасиуггг аусигггааи г 21

<210> 361
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 361
 уссггггиг адиггссаиг г 21

<210> 362
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 362
 асггссигда угагагааас u 21

 <210> 363
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 363
 ггсагаагуа угаиуигссг u 21

 <210> 364
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 364
 сссаасггсс иггаугагаг а 21

 <210> 365
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 365
 сигсиуиуиу игдиусаиуи u 21

 <210> 366
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 366
 сууссгаагс сссиггисиа а 21

<210> 367
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 367
 сагаасагга ггсигигигг с 21

<210> 368
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 368
 сгссасиуси сссаггауси и 21

<210> 369
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 369
 гссагигига аагасаагс и 21

<210> 370
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 370
 саагсагггг гасаагуауу с 21

<210> 371
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 371
 ссugugaugg ggucaaggac u 21

<210> 372
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 372
 agugugaaaг асаагсugс а 21

<210> 373
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 373
 guссuссgag gguгaгuggс с 21

<210> 374
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 374
 uggсaggagg uggсаuсуug u 21

<210> 375
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 375
сггггасссгас уггсссаугаа u 21

<210> 376
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 376
сссуасггг ссгагуасга а 21

<210> 377
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 377
гсуиссггааг ссссиггсиса а 21

<210> 378
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 378
аггуисггггг усгасасаис u 21

<210> 379
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 379
сгггггиссгас асаусигггг г 21

<210> 380
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 380
 ссгасуггсс аугаугасг u 21

<210> 381
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 381
 ссаггуисгг ггисгасаса u 21

<210> 382
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 382
 ггггуигуиас сгсиасгсу а 21

<210> 383
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 383
 ссуггсуаа суугггаусу g 21

<210> 384
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 384
cacgcugggu uguuaccgcu a 21

<210> 385
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 385
ggggucgaca caucuguggg g 21

<210> 386
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 386
ugucsgggug cacuauggcu u 21

<210> 387
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 387
ccscuggucu aascuugggau c 21

<210> 388
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 388
ggscuggaga ggugucsuuc a 21

<210> 389
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 389
 суусиусигг уисаиусисс а 21

<210> 390
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 390
 ссаагсаггг ггаасаагауи и 21

<210> 391
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 391
 суиссаггаг гасагсаггг с 21

<210> 392
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 392
 ссигдаугаг агааасигсг и 21

<210> 393
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 393
 гссасиусис ссаггаусиу а 21

<210> 394
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 394
 gсgggugсac uаuggsuigu а 21

<210> 395
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 395
 саасggssug гаугагагаа а 21

<210> 396
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 396
 ссагаасagg аггсигигиг g 21

<210> 397
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 397
 gggugсacac аусигugggg а 21

<210> 398
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 398
 ссссаасггс суггаугага а 21

<210> 399
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 399
 гссссаасгг ссуггаугаг а 21

<210> 400
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 400
 сугсссугга гагуиссису а 21

<210> 401
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 401
 сггггусгас асаусигугг а 21

<210> 402
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 402
 иииссуаггг иасааггсгг а 21

<210> 403
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 403
асигсссаа сггссиггау а 21

<210> 404
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 404
ггггисгаса саусигггг а 21

<210> 405
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 405
сигсссаас ггссиггауг а 21

<210> 406
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 406
аииссиагг гуасааггсг а 21

<210> 407
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 407
ссссигсссу ггагагуисс и 21

<210> 408
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 408
сссигсссиг гагагуиссу а 21

<210> 409
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 409
сасигугасу гуггссисса а 21

<210> 410
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 410
ггасигсссс аасггссигг а 21

<210> 411
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 411
ггуаииссу агггуасааг а 21

<210> 412
<211> 21

<212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 412
 сассуссаg аусусссуса а 21

<210> 413
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 413
 уггуаиуисс иагггуасаа а 21

<210> 414
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 414
 гуаиуиссуа гггуасаагг а 21

<210> 415
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 415
 суссгагггу гагуггссау а 21

<210> 416
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 416
 ugssssaacg gssuggauga a 21

<210> 417
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 417
 ссugsssugg aгагуиссис u 21

<210> 418
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 418
 uguasssuag гаааuaccat t 21

<210> 419
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 419
 uguasssuag гаааuассаg агу 23

<210> 420
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 420
 uugaaggasa ссисиссаgg сса 23

<210> 421
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 421
 uuquasssua ggaauuassa gag 23

<210> 422
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 422
 agasaagaug ssassussug ssa 23

<210> 423
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 423
 usquaguagc ugugagggcc suu 23

<210> 424
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 424
 gugagggaga usugggaggu gaa 23

<210> 425
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 425
 agdaaauiass agaguagcас ссс 23

<210> 426
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 426
 агаусссааg uааgассаgg ggc 23

<210> 427
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 427
 uguuaucасс саgсggucаg сga 23

<210> 428
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 428
 асиусguаси сggссsigua ggg 23

<210> 429
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 429
 саиусссага uсссааguаа gас 23

<210> 430

<211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 430
 ссауггссас усасссисгг агг 23

<210> 431
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 431
 агуиисисис ауссаггссг иуг 23

<210> 432
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 432
 асггсаааис аиасиисигс сис 23

<210> 433
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 433
 исисисаисс аггссгуугг ггс 23

<210> 434
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 434
агааугаасс агаагагса ггу 23

<210> 435
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 435
уагагсagg ггсуиссгаа гсу 23

<210> 436
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 436
гссасасagc сиссигуису gga 23

<210> 437
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 437
аагауиссigg гагаагиггс гау 23

<210> 438
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 438
агсуагису иисасасigg суи 23

<210> 439
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 439
gaauacuugu cccscugcuu ggc 23

<210> 440
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 440
agucsuugac cccaucasag gca 23

<210> 441
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 441
ugcagcuauug ucuuucasac ugg 23

<210> 442
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 442
gucscasucac ccscgagga cac 23

<210> 443
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 443

асаагаугсс ассуцугсс асс 23

<210> 444
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 444
ауасауггсс агуцггуссс гgc 23

<210> 445
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 445
уусгуасусг гсссугуагг гга 23

<210> 446
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 446
уагассаггг гсуиссгааг гуг 23

<210> 447
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 447
агауигусг ассссгаасс угг 23

<210> 448
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 448
 сссасагауг угисгасссс гаа 23

<210> 449
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 449
 асгисагааса уггссагисг гис 23

<210> 450
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 450
 аугугисгас сссгаассуг гаг 23

<210> 451
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 451
 уасгугагс ггуаасаасс саг 23

<210> 452
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 452
 сагаусссаа гуагассгаг гgg 23

<210> 453
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 453
uagcsguaac aasscagcgu gga 23

<210> 454
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 454
ssscasagau gugcsgaccc sga 23

<210> 455
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 455
aagssaagu gcasscgcac acc 23

<210> 456
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 456
gaussaagu uagassaggg gcu 23

<210> 457
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 457
 ugaaggasac siscussaggs sag 23

<210> 458
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 458
 uggagaauga assagaaga gca 23

<210> 459
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 459
 aaucsuugc sssuiguug gca 23

<210> 460
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 460
 gssaugsigu sssuigdaa gca 23

<210> 461
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 461
 acsaguuuc ucisauccag gcc 23

<210> 462

<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 462
uaаgаuссuг ggaгааgugg сга 23

<210> 463
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 463
uаааgссau agugсaсссg сaс 23

<210> 464
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 464
uuucucucаu ссаggссguu ggg 23

<210> 465
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 465
ссасасаgсс uссiguucug гаu 23

<210> 466
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 466
uссссасага uгуиссгасс ссг 23

<210> 467
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 467
uиссасаусса ггсссуиггг гса 23

<210> 468
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 468
uиссауссаг гсссуигггг саг 23

<210> 469
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 469
uагаггааси сиссагггса гgg 23

<210> 470
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 470
uссасагаug uгуиссасссс гаа 23

<210> 471
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 471
uccgssuugu асссуаггаа аиа 23

<210> 472
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 472
иауссаггсс гуиггггсаг усс 23

<210> 473
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 473
уссасагау гуиггггсса сга 23

<210> 474
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 474
усауссаггсс сгуиггггса гис 23

<210> 475
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 475

ucgssuugua cccuaggaaa uac

23

<210> 476

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 476

aggaacucuc sagggcaggg guc

23

<210> 477

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 477

uaggaacucuc ccagggcaggg ggu

23

<210> 478

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 478

uuggaggcca cagucacagu gcu

23

<210> 479

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 479

ucscaggccgu ugdddcauc suu

23

<210> 480

<211> 23

<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 480
 uscuguaass uaggaauac gag 23

<210> 481
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 481
 ucgagggaga ucggggaggu gaa 23

<210> 482
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 482
 ucuguaassu aggaauaass aga 23

<210> 483
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 483
 ucucuguaass cuaggaaua cca 23

<210> 484
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 484
 uauggssacu caccsiscga gga 23

<210> 485
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 485
 uucauuccagg ccguuggggc agu 23

<210> 486
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 486
 agaggaacuc uccagggcag ggg 23

<210> 487
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 487
 cugguuuuc cuaggguaa a 21

<210> 488
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 488
 cugguuuuc cuaggguaa a 21

<210> 489
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 489
 cugguauuuu cuagggtaaa a 21

<210> 490
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 490
 cugguauuuu cuaggguaaa a 21

<210> 491
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 491
 cugguauuuu cuaggguaaa a 21

<210> 492
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 492
 cugguauuuu cuaggguaaa a 21

<210> 493
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 493
 gguauiiucci aggguaasa 19

<210> 494
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 494
 sigguauiiuc uaagguasa a 21

<210> 495
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 495
 sigguauiiuc uaagguasa a 21

<210> 496
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 496
 sigguauiiuc uaagguasa a 21

<210> 497
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 497
 sigguauiiuc uaagguasa a 21

<210> 498
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 498
 sigguauius suaggguaa a 21

 <210> 499
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 499
 sigguauius suaggguaa a 21

 <210> 500
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 500
 sigguauius suaggguaa a 21

 <210> 501
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 501
 sigguauius suaggguaa a 21

 <210> 502
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 502
sigguauuus cuagguuasa a 21

<210> 503
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 503
sigguauuus cuagguuasa a 21

<210> 504
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 504
sigguauuus cuagguuasa a 21

<210> 505
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 505
sigguauuus cuagguuasa a 21

<210> 506
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 506
sigguauuus cuagguuasa a 21

<210> 507

<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 507
sigguauuuu cuaggguaa a 21

<210> 508
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 508
sigguauuuu cuaggguaa a 21

<210> 509
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 509
sigguauuuu cuaggguaa a 21

<210> 510
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 510
sigguauuuu cuaggguaa a 21

<210> 511
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 511
siggnauuuc suaggguaa a 21

<210> 512
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 512
siggnauuuc suaggguaa a 21

<210> 513
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 513
siggnauuuc suaggguaa a 21

<210> 514
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 514
siggnauuuc suaggguaa a 21

<210> 515
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 515
siggnauuuc suaggguaa a 21

<210> 516
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 516
sigguauuuc suagguasa a 21

<210> 517
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 517
sigguauuuc suaggtasa a 21

<210> 518
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 518
sigguauuuc suagguasa a 21

<210> 519
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 519
sigguauuuc suagguasa a 21

<210> 520

<211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 520
 sigguauiuc cuaggguaa a 21

<210> 521
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 521
 sigguauiuc cuaggguaa a 21

<210> 522
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 522
 sigguauiuc cuaggguaa a 21

<210> 523
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> модифицированное_основание

<222> (17)..(17)
 <223> тимидин-глицоль-нуклеиновая кислота (GNA), S-изомер

<400> 523
 cuggaauuuc cuagggtaga a 21

<210> 524
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 524
 cuggaauuuc cuaggguaa a 21

<210> 525
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 525
 cuggaauuuc cuaggguaa a 21

<210> 526
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 526
 cuggaauuuc cuaggguaa a 21

<210> 527
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 527
cugguauuuu cuagggtaa a 21

<210> 528
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 528
cugguauuuu cuaggguaa a 21

<210> 529
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 529
cugguauuuu cuaggguaa a 21

<210> 530
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 530
cugguauuuu ctaggguaa a 21

<210> 531
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:"

синтетический олигонуклеотид"

<400> 531
cuggaauuuc stagguaca a 21

<210> 532
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 532
cuggaauuuc stagguaca a 21

<210> 533
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 533
cuggaauuuc uaagguaca a 21

<210> 534
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 534
cuggaauuuc uaagguaca a 21

<210> 535
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 535
 cugguauuuu cuagggtaga a 21

 <210> 536
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 536
 cugguauuuu cuaggguaa a 21

 <210> 537
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 537
 cugguauuuu cuaggguaa a 21

 <210> 538
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 538
 cugguauuuu cuaggguaa a 21

 <210> 539
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 539
сиггуаиуис суагггуаса а 21

<210> 540
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 540
сиггуаиуис суагггуаса а 21

<210> 541
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 541
сиггуаиуис суагггуаса а 21

<210> 542
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 542

cuggauuuuc ctaggguaa a 21

<210> 543
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 543
cuggauuuuc caaggguaa a 21

<210> 544
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 544
uuguaassua ggaauuaa gag 23

<210> 545
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 545
uuguaassua ggaauuaa gag 23

<210> 546
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 546
uuguaassua ggaauuaa gag 23

<210> 547
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 547
 uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 548
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 548
 uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 549
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 549
 uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 550
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 550
 uiguasssua ggaauасса g 21

<210> 551
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 551
 uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 552
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 552
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 553
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 553
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 554
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 554
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 555
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 555
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 556
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 556
uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 557
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 557
uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 558
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 558
uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 559
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 559
uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 560
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 560
uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 561

<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 561
uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 562
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 562
uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 563
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 563
uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 564
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 564
uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 565
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 565
uiguassсуа ggaaaиасса gag 23

<210> 566
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 566
uiguassсуа ggaaaиасса gag 23

<210> 567
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 567
uiguassсуа ggaaaиасса gag 23

<210> 568
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 568
uiguassсуа ggaaaиасса gag 23

<210> 569
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 569
uiguassсуа ggaaaиасса gag 23

<210> 570
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 570
uiguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 571
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 571
uiguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 572
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 572
uiguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 573
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 573
uiguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 574
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 574

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 579
 uuguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 580
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 580
 uuguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 581
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 581
 uuguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 582
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 582
 uuguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 583
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 583
 uuguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 584
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 584
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 585
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 585
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 586
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 586
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 587
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 587
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 588
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 588
uiguassсуа ggaaaиасса гаg 23

<210> 589
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 589
uiguassсуа ggaaaиасса гаg 23

<210> 590
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 590
uiguassсуа ggaaaиасса гаg 23

<210> 591
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 591
uiguassсуа ggaaaиасса гаg 23

<210> 592
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 592
uiguassсуа ggaaaиасса гаg 23

<210> 593

<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 593
uiguassсуа gгаааиасса гаg 23

<210> 594
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 594
uiguassсуа gгаааиасса гаg 23

<210> 595
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 595
uiguassсуа gгаааиасса гаg 23

<210> 596
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 596
uiguassсуа gгаааиасса гаg 23

<210> 597
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 597
uiguassсуа ggaааиасса gag 23

<210> 598
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 598
uiguassсуа ggaааиасса gag 23

<210> 599
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 599
uiguassсуа ggaааиасса gag 23

<210> 600
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 600
uiguassсуа ggaааиасса gag 23

<210> 601
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 601
сиггуаиисс суагггуаса а 21

<210> 602
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 602
 cuggaauuuс caaggguаса а 21

<210> 603
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 603
 cuggaauuuс caagggtаса а 21

<210> 604
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 604
 cuggaauuuс caaggguаса а 21

<210> 605
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 605
 cuggaauuuс caaggguаса а 21

<210> 606
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 606
 sigguauius cuaggguaa a 21

<210> 607
 <211> 19
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 607
 gguaiiussu aggguaaa 19

<210> 608
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 608
 sigguauius cuaggguaa a 21

<210> 609
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 609
 sigguauius cuaggguaa a 21

<210> 610
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 610
 sigguauius cuaggguaa a 21

<210> 611
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 611
sigguauiuc suaggguaa a 21

<210> 612
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 612
sigguauiuc suaggguaa a 21

<210> 613
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 613
sigguauiuc suaggguaa a 21

<210> 614
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 614
sigguauiuc suaggguaa a 21

<210> 615
<211> 21
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 615
сиггуауиис суагггуаса а 21

<210> 616
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 616
сиггуауиис суагггуаса а 21

<210> 617
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 617
сиггуауиис суагггуаса а 21

<210> 618
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 618
сиггуауиис суагггуаса а 21

<210> 619
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 619

siggnauuuc cuaggguaa a 21

<210> 620
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 620
siggnauuuc cuaggguaa a 21

<210> 621
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 621
siggnauuuc cuaggguaa a 21

<210> 622
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 622
siggnauuuc cuaggguaa a 21

<210> 623
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 623
siggnauuuc cuaggguaa a 21

<210> 624
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 624
sigguauuus cuagguasa a 21

<210> 625
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 625
sigguauuus cuagguasa a 21

<210> 626
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 626
sigguauuus cuagguasa a 21

<210> 627
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 627
sigguauuus cuagguasa a 21

<210> 628
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 628
cuggaauuuc cuaggguaa a 21

<210> 629
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 629
cuggaauuuc cuaggguaa a 21

<210> 630
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 630
cuggaauuuc cuaggguaa a 21

<210> 631
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 631
cuggaauuuc cuagggtaa a 21

<210> 632
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 632

сиггуаиис сагггааса а 21

<210> 633
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 633
сиггуаиис сагггааса а 21

<210> 634
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 634
сиггуаиис сагггааса а 21

<210> 635
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 635
сиггуаиис сагггааса а 21

<210> 636
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 636
сиггуаиис сагггааса а 21

<210> 637
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> модифицированное_основание
 <222> (17)..(17)
 <223> тимидин-гликоль-нуклеиновая кислота (GNA), S-изомер

 <400> 637
 cuggaauuuc cuaggtaca a 21

 <210> 638
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 638
 cuggaauuuc cuagguaca a 21

 <210> 639
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 639
 cuggaauuuc cuagguaca a 21

 <210> 640
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 640

сиггуаууус суагггуаса а 21

<210> 641
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 641
сиггуаууус суагггтаа а 21

<210> 642
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 642
сиггуаууус суагггуаса а 21

<210> 643
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 643
сиггуаууус суагггуаса а 21

<210> 644
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 644
cugguauuuс stagguаса а 21

<210> 645
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 645
cugguauuuс stagguаса а 21

<210> 646
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 646
cugguauuuс stagguаса а 21

<210> 647
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 647
cugguauuuс suagguаса а 21

<210> 648
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 648
cugguauuuu cuaggguaa a 21

<210> 649
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 649
cugguauuuu cuagggtaa a 21

<210> 650
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 650
cugguauuuu cuaggguaa a 21

<210> 651
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 651
cugguauuuu cuaggguaa a 21

<210> 652
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 652
 sigguauiiuc suaggguaa a 21

<210> 653
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 653
 sigguauiiuc suaggguaa a 21

<210> 654
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 654
 sigguauiiuc suaggguaa a 21

<210> 655
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 655
 sigguauiiuc suaggguaa a 21

<210> 656
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 656
 cuggaauuuc ctaggguaca a 21

 <210> 657
 <211> 21
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 657
 cuggaauuuc caaggguaca a 21

 <210> 658
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 658
 uuquasssua ggaauuassa gag 23

 <210> 659
 <211> 23
 <212> РНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 659
 uuquasssua ggaauuassa gag 23

 <210> 660

<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 660
uiguassсуа gгаааиасса гаg 23

<210> 661
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 661
uiguassсуа gгаааиасса гаg 23

<210> 662
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 662
uiguassсуа gгаааиасса гаg 23

<210> 663
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 663
uiguassсуа gгаааиасса гаg 23

<210> 664
<211> 21
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 664
uiguasssua ggaauuassa g 21

<210> 665
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 665
uiguasssua ggaauuassa gag 23

<210> 666
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 666
uiguasssua ggaauuassa gag 23

<210> 667
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 667
uiguasssua ggaauuassa gag 23

<210> 668
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 668
uiguasssua ggaauuassa gag 23

<210> 669
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 669
uiguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 670
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 670
uiguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 671
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 671
uiguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 672
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 672
uiguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 673
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 673

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 678
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 679
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 679
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 680
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 680
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 681
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 681
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 682
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 682
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 683
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 683
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 684
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 684
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 685
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 685
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 686
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 686
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 687
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 687
uiguassсуа ggaааиасса гаg 23

<210> 688
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 688
uiguassсуа ggaааиасса гаg 23

<210> 689
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 689
uiguassсуа ggaааиасса гаg 23

<210> 690
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 690
uiguassсуа ggaааиасса гаg 23

<210> 691
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 691
uiguassсуа ggaааиасса гаg 23

<210> 692

<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 692
uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 693
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 693
uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 694
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 694
uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 695
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 695
uiguasssua ggaauасса gag 23

<210> 696
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 696
uiguasssua ggaauuassa gag 23

<210> 697
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 697
uiguasssua ggaauuassa gag 23

<210> 698
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 698
uiguasssua ggaauuassa gag 23

<210> 699
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 699
uiguasssua ggaauuassa gag 23

<210> 700
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 700
uiguasssua ggaauuassa gag 23

<210> 701
<211> 23
<212> РНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 701
uiguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 702
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 702
uiguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 703
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 703
uiguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 704
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 704
uiguasssua ggaauuасса gag 23

<210> 705
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 705

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 710
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 711
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 711
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 712
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 712
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 713
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 713
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 714
<211> 23
<212> РНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 714
uuquassua ggaauassa gag 23

<210> 715
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 715
 ugagccaagac ccaaguccagt t 21

 <210> 716
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 716
 gaccagucc agcucuggut t 21

 <210> 717
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 717
 cucuggugcc ugcccucugt t 21

 <210> 718
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 718
 gssscisuggu gscgagcugat t 21

<210> 719
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 719
 ggugscgagcu gaccugagat t 21

<210> 720
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 720
 ugaccugaga ugcacucsst t 21

<210> 721
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 721
ugcascuuccc uccucugugt t 21

<210> 722
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 722
cugugagcug ucucggcact t 21

<210> 723
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 723
gucucggcac ccascuugcat t 21

<210> 724
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 724
ccascuugcag ucacugccgt t 21

<210> 725

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 725
gucacugccg ccugaugut t 21

<210> 726
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 726
gccugauguu guuacucuut t 21

<210> 727
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 727
uuacucuucc acuccaaaat t 21

<210> 728
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 728

асуссааааг гаугсссгут t

21

<210> 729

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 729

угсссгуггс сгаггсссст t

21

<210> 730

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 730

уггссгaggс ссссaggut t

21

<210> 731

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 731
ссagguggcu ggcgggcagt t 21

<210> 732
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 732
гсgggсaggg gгасggaggt t 21

<210> 733
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 733
ггасggaggu гаuggсgagt t 21

<210> 734
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 734
гугаuggсга gгаagсggat t 21

<210> 735
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 735
gaagcggagc cggaggggat t 21

<210> 736
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 736
gscggagggg auguusaagt t 21

<210> 737
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 737
uguusaaggc cugugaggat t 21

<210> 738
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 738
 cugugaggac ussaagagat t 21

<210> 739
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 739
 асуссаагаг аааагсссгт t 21

<210> 740
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 740
 гсссггггсц ассуссгсст t 21

<210> 741
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 741
 ассуссгссу ггугсссст t 21

<210> 742
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 742
 gccggggcc ccgguuugut t 21

<210> 743
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 743
 uguuuugugcu gcuggcccut t 21

<210> 744
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 744
 ugcuggcccu gcucgugcut t 21

<210> 745
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 745
gscucgucguc gcuucggcgt t 21

<210> 746
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 746
ucggcggggg ucuaucucut t 21

<210> 747
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 747
cgcgcggggu gcuacucugt t 21

<210> 748
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 748
 ggcgggggug cuacucuggt t 21

<210> 749
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 749
 gcgggggugc uacucuggut t 21

<210> 750
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 750
 cgggggugcu acucugguat t 21

<210> 751
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 751
 gggggugcua cucugguat t 21

<210> 752
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 752
 gggugcuacu cugguauuut t 21

<210> 753
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 753
 ggugcuacuc ugguauuuuct t 21

<210> 754
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 754
 gugcuacucu gguauuuuct t 21

<210> 755
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 755

gsuacucugg uauuuccuat t

21

<210> 756

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 756

suacucuggu auuuccuagt t

21

<210> 757

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 757

uacucuggua uuuccuaggt t

21

<210> 758

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 758
acucugguau uuccuaggggt t 21

<210> 759
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 759
cucugguauu uccuaggggt t 21

<210> 760
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 760
cugguauuuc cuaggguaact t 21

<210> 761
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 761
guauuucua ggguaaagt t 21

<210> 762
<211> 21

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 762
 uauiiussuag gguacaaggt t 21

<210> 763
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 763
 auiiussuagg guacaaggct t 21

<210> 764
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 764
 uiuissuaggg uacaaggcgt t 21

<210> 765
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 765
uucsuagggg uacaagggcggt t 21

<210> 766
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 766
cssuagggguac aagggcgaggt t 21

<210> 767
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 767
cuagggguaca agggcgaggt t 21

<210> 768
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 768

uaggguaaaa ggcggaggut t

21

<210> 769

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 769

aggguaaaa ggcggaggut t

21

<210> 770

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 770

ggguaaaagg cggaggugat t

21

<210> 771

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 771

gguaaaaggc ggaggugaut t

21

<210> 772

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 772
guasaaggscg gaggugaugt t 21

<210> 773
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 773
uasaaggscg aggugauggt t 21

<210> 774
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 774
asaaggscgga ggugauggut t 21

<210> 775
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 775
 сааgгсgгag гугаugguct t 21

<210> 776
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 776
 ааgгсgгagg угаuggucat t 21

<210> 777
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 777
 аггсgгaggu гаuggucagt t 21

<210> 778
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 778
 угаuggucag ссаgguguat t 21

<210> 779
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 779
 ссagguguac ucaggcagut t 21

 <210> 780
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 780
 гсаgucugcg uguacusaat t 21

 <210> 781
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 781
 гсguguacuc аaucgссact t 21

 <210> 782
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 782
 ucgssacuuc ucssaggaut t 21

 <210> 783
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 783
 cucssaggau cuuacscgct t 21

 <210> 784
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 784
 uacscgscgg gaaucuagut t 21

 <210> 785
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 785
ccgggaaucu agugccuuct t 21

<210> 786
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 786
agugccuucc gcagugaaat t 21

<210> 787
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 787
gugaaaccgc saaagcccat t 21

<210> 788
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 788
cgssaaagcc sagaagaugt t 21

<210> 789

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 789
сагаагаугс усааггагст т 21

<210> 790
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 790
усааггагсу саусассгст т 21

<210> 791
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 791
ассгсассс гссгггаат т 21

<210> 792
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 792

gscugggaac uacucacaat t

21

<210> 793

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 793

gaacucacua caacuccagt t

21

<210> 794

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 794

aacuccagcu ccgucuaaut t

21

<210> 795

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 795
ccgucuaauc cuuuggggat t 21

<210> 796
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 796
uuggggaggg accccacat t 21

<210> 797
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 797
ssscacacu gcuucucut t 21

<210> 798
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 798
cugcuucuc ucguucacut t 21

<210> 799
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 799
 cugguucuu cussaau t 21

<210> 800
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 800
 ucussaau cccgagc t 21

<210> 801
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 801
 ccgagaccg ccggcugaut t 21

<210> 802
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 802
 ggcugaugcu gagccccgat t 21

<210> 803
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 803
 ugagccccga gguggugcat t 21

<210> 804
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 804
 uggugcaggc acugcuggut t 21

<210> 805
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 805
 aggcacugcu gguggaggat t 21

<210> 806
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 806
 guggaggagc ugcugucsat t 21

<210> 807
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 807
 ugussasagu saacagcuct t 21

<210> 808
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 808
 usaacagcuc ggcugccgut t 21

<210> 809
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 809
 ucggcugccg ucscsuacat t 21

<210> 810
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 810
 aguggacccc gagggcuat t 21

<210> 811
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 811
 agggcsuagu gaucuggat t 21

<210> 812
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 812
 uagugaussu ggaagccagt t 21

<210> 813
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 813
 aagccagugu gaaagacaut t 21

<210> 814
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 814
 ugaagacau agcugcauut t 21

<210> 815
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 815
 ugsauugaau ussacgcugt t 21

<210> 816
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 816
суасагсуас гуgggсcаgt t 21

<210> 817
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 817
суасгуgggс саgggсcаgt t 21

<210> 818
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 818
аgggссаggu ссуccggcut t 21

<210> 819
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 819
 ccggcugaag gggccugact t 21

<210> 820
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 820
 gggccugacc accuggccut t 21

<210> 821
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 821
 ccaccuggcc uccagcugct t 21

<210> 822
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 822
ссagсugссu guggсacсut t 21

<210> 823
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 823
сuguggсacс ugсagggсct t 21

<210> 824
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 824
сugсagggсс ссаaggсacсt t 21

<210> 825
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 825
ссаaggассu саugсuсаat t 21

<210> 826
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 826
ugcusaaaacu ccggcuggat t 21

<210> 827
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 827
ccggcuggag uggacgcugt t 21

<210> 828
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 828
gacgcuggsa gagugccggt t 21

<210> 829
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 829
ggcagagugc cgggaccgat t 21

<210> 830
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 830
accgacuggc caugaugat t 21

<210> 831
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 831
ссаугауга сгуггсггт t 21

<210> 832
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 832

guggccgggc cccuggagat t

21

<210> 833

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 833

cccuggagaa gaggcacat t

21

<210> 834

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 834

agaagaggcu saucaccuct t

21

<210> 835

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 835

assucggugu acggcugcat t

21

<210> 836

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 836
acggcugcag ccgscaggat t 21

<210> 837
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 837
gscgscagga gscscuggut t 21

<210> 838
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 838
agscscuggu ggagguucut t 21

<210> 839
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 839
 guggagguuc uggcgucggt t 21

<210> 840
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 840
 uggcgucggg ggссаucaut t 21

<210> 841
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 841
 ссаucauggc ggucgucugt t 21

<210> 842
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 842
 gcggucgucu ggaagaaggt t 21

<210> 843
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 843
ggaagaaggg ccugcacagt t 21

<210> 844
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 844
ccugcacagc uacucagact t 21

<210> 845
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 845
acuacgaccs cuucgugcut t 21

<210> 846
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 846
 ссуисгугсу суссгугсат t 21

<210> 847
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 847
 ссгугсгсгс гггггсугуут t 21

<210> 848
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 848
 сгггггсугуу ссгггсгугт t 21

<210> 849
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 849
aggccuguga agugaaccut t 21

<210> 850
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 850
aagugaaccu gacgcuggat t 21

<210> 851
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 851
gacgcuggac aacaggsuct t 21

<210> 852
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 852
асаааaggcu cgaucsscat t 21

<210> 853

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 853
 асуссгаggg сгуссисаgt t 21

<210> 854
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 854
 ссссгуасuu ссссгаcuat t 21

<210> 855
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 855
 uuсссгаgsu асуасусgct t 21

<210> 856
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 856

асуасусгсс ссааасссат t

21

<210> 857

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 857

сссааассса суссуссугт t

21

<210> 858

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 858

гсуссусггса ссусасггугт t

21

<210> 859

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 859
accucacggu gcccucucut t 21

<210> 860
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 860
cucucuggac uacggcuugt t 21

<210> 861
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 861
gacuacggcu uggcccucut t 21

<210> 862
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 862
cccucugguu ugaugssuat t 21

<210> 863
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 863
guuuugaugcc uaugcacugt t 21

<210> 864
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 864
gcacugagga ggcagaagut t 21

<210> 865
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 865
ggaggcagaa guaugauuut t 21

<210> 866
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 866
augauuuugcc gugcaccscat t 21

<210> 867
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 867
ugcaccscagg gccaguggat t 21

<210> 868
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 868
gccaguggac gauccagaat t 21

<210> 869
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 869
ggacgaussa gaacaggagt t 21

<210> 870
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 870
 acaggaggcu guguggcuut t 21

<210> 871
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 871
 cuguguggcu ugcgcaucct t 21

<210> 872
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 872
 ugcgcaucsu gcagccsuat t 21

<210> 873
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 873
 agsssuacgc cgaaggaut t 21

<210> 874
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 874
 ccgagaggau ccccguggt t 21

<210> 875
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 875
 ccguggguc cacggccggt t 21

<210> 876
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 876
ссасггссгг гауссасгаут t 21

<210> 877
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 877
ггауссасгау саасуусаст t 21

<210> 878
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 878
усаасуусас суссасгаут t 21

<210> 879
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 879
сссасаусс ссусасгггт t 21

<210> 880
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 880
сссисасссгг гсссггугут t 21

<210> 881
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 881
сссгггугугс гггггсасут t 21

<210> 882
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 882
гсуугуасаа ссагусггат t 21

<210> 883
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 883
асаассаguc ggacccscugt t 21
<210> 884
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 884
асссцгссс ugгagаguut t 21
<210> 885
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 885
ссггagаgu ucссcгguut t 21
<210> 886
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 886
ucuguucugu gaauggacut t 21

<210> 887
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 887
gaauggacuc ugugucccut t 21

<210> 888
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 888
cugugucucu gccugugaut t 21

<210> 889
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 889
cugccuguga ugccccaat t 21

<210> 890
<211> 21

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 890
 ggusaaggac ugsssaact t 21

<210> 891
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 891
 ugsssaacg gscuggaagt t 21

<210> 892
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 892
 cggscuggau gagagaaact t 21

<210> 893
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 893
gagagaaacu gcsuuugcat t 21

<210> 894
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 894
uuugcagagc cacauucsat t 21

<210> 895
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 895
gcsacauuc agugcaaagt t 21

<210> 896
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 896

gugsaagag gacagcacat t

21

<210> 897

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 897

gaggacagca caugcaucut t

21

<210> 898

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 898

gcaucacacu gccsaaggut t

21

<210> 899

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 899

gccsaagguc ugugauggt t

21

<210> 900

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 900
ugugaugggc agccugauut t 21

<210> 901
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 901
gcagccugau ugucusaact t 21

<210> 902
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 902
gucusaacgg cagccagcat t 21

<210> 903
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 903
 gcgacgaaga gcaagucscat t 21

<210> 904
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 904
 agcaagucssa ggaaggggut t 21

<210> 905
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 905
 gaaggggugc caugugggat t 21

<210> 906
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 906
 ccauguggga caucaccut t 21

<210> 907
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 907
cauucassuu ccaagugugat t 21

<210> 908
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 908
caagugagagg accggagcut t 21

<210> 909
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 909
gaccggagacu gcgugaagat t 21

<210> 910
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 910
 cugcguagaag aagccsaact t 21

<210> 911
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 911
 agccsaaccs gcagugugat t 21

<210> 912
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 912
 cagugugaug ggcggccsct t 21

<210> 913
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 913
gсggсссgас ugсagggact t 21

<210> 914
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 914
сugсagggас ggsucsggaut t 21

<210> 915
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 915
асggсucsgga ugaggagcat t 21

<210> 916
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 916
ugaggagсас ugugасugut t 21

<210> 917

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 917
cugugacugu ggcscsaggt t 21

<210> 918
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 918
gscsagg gscsagg t 21

<210> 919
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 919
cscsagg cscsagg t 21

<210> 920
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 920

ccgcauuguu gguggagcut t

21

<210> 921

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 921

guggagsigu gussuccgat t

21

<210> 922

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 922

cuccgagggg gaguggccat t

21

<210> 923

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 923
gggugagugg csauggcagt t 21

<210> 924
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 924
auggsaggcc agsuccagt t 21

<210> 925
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 925
ссуссаггуу сggggucgat t 21

<210> 926
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 926
gguucggggu сgасасаuct t 21

<210> 927
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 927
 asaucugugg gggggcccut t 21

<210> 928
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 928
 gugggggggc ssucaucgst t 21

<210> 929
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 929
 aucsugacc gcugggugat t 21

<210> 930
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 930
 accgcuuggu gauaacagct t 21

<210> 931
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 931
 ugauaacagc ugsscacugt t 21

<210> 932
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 932
 cccacugcuu ccaggaggat t 21

<210> 933
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 933
 ccaggaggac agcauggcct t 21

<210> 934
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 934
 асагсаuggc сассасggut t 21

<210> 935
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 935
 ссасggugsc гуggaccgut t 21

<210> 936
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 936
 ggaccguguu ссugggсаat t 21

<210> 937
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 937
uccugggсаа gguguggcat t 21

<210> 938
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 938
guguggсага асugcgcut t 21

<210> 939
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 939
гаасugcgсгс ugгссuggat t 21

<210> 940
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 940
 ggccuggaga ggugucsuut t 21

<210> 941
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 941
 aggugussuu saaggugagt t 21

<210> 942
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 942
 saaggugagc cgccugcuct t 21

<210> 943
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 943
 gccugcussu gcacccguat t 21

<210> 944
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 944
gcacccguac cacgaagat t 21

<210> 945
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 945
ccacgaagag gacagccaut t 21

<210> 946
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 946
aggacagcca ugacuacgat t 21

<210> 947
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<400> 950
ccgguggugc gcucggccgt t 21

<210> 951
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 951
ugcgcucggc gcscgucgt t 21

<210> 952
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 952
ccgucgccc gcucgscut t 21

<210> 953
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 953
ccgucgccc gcccgscgt t 21

<210> 954
<211> 21

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 954
 ccgscgscuc ccascucuu t 21

<210> 955
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 955
 ccascucuu cgagcccggt t 21

<210> 956
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 956
 gagcccgcc ucacugcut t 21

<210> 957
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 957
ggccugcasu gcuuggauat t 21

<210> 958
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 958
uggauuacgg gcuggggcgt t 21

<210> 959
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 959
gcuggggcgc cuugcgcgat t 21

<210> 960
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 960

ugcgcgaggg cggccccaat t

21

<210> 961

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 961

agggcggccc caucagcaat t

21

<210> 962

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 962

ucagcaacgc ucugcagaat t

21

<210> 963

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 963

ugcagaaagu ggaugugcat t

21

<210> 964

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 964
aaguggaugu gсaгуugaut t 21

<210> 965
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 965
gсaгуugauc ссacaggact t 21

<210> 966
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 966
сacaggassu gугсagсgat t 21

<210> 967
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 967
 gсagсgaggu сuаucgсuat t 21

<210> 968
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 968
 gисuаucgсu ассaggugat t 21

<210> 969
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 969
 ссaggugасg ссасgсaugt t 21

<210> 970
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 970
 ссасgсaugс ugugugссgt t 21

<210> 971
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 971
сигугугссг гсуассгсат t 21

<210> 972
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 972
ассгсаagg саагаaggат t 21

<210> 973
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 973
гсаагаaggа угссугуат t 21

<210> 974
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 974
 gssugucagg gugacucagt t 21

<210> 975
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 975
 gugacucagg uggucscut t 21

<210> 976
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 976
 gugucscu ggugucaat t 21

<210> 977
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 977
uggugugcaa ggcacucagt t 21

<210> 978
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 978
gcacucagug gccgcuggut t 21

<210> 979
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 979
gccgcugguu ccuggcgggt t 21

<210> 980
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 980
uccuggcggg gcuggucagt t 21

<210> 981

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 981
gcuggucagc uggggccugt t 21

<210> 982
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 982
gggscugggc uguggccggt t 21

<210> 983
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 983
ggsiguggcc ggcuaacut t 21

<210> 984
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 984

сuaасuасuu сggсgсuаt t

21

<210> 985

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 985

сggсgсuаc асссgсauct t

21

<210> 986

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 986

аcасссgсaу саcаggugut t

21

<210> 987

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 987
 acagguguga ucagcuggat t 21

<210> 988
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 988
 ucagcuggau ccagcaagut t 21

<210> 989
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 989
 cagcaagugg ugaccugagt t 21

<210> 990
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 990
 ugaccugagg aacugccsst t 21

<210> 991
 <211> 21
 <212> ДНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 991
 ggaacugsss cccugsaat t 21

<210> 992
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 992
 cugsaagca gggssacst t 21

<210> 993
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 993
 gcaggssca ccucggat t 21

<210> 994
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 994
 ссуссиггас усагагагст t 21

<210> 995
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 995
 сусагагагс ссагггсаат t 21

<210> 996
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 996
 ссагггсаас угссаагсат t 21

<210> 997
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 997
 ггасаагуау усуггсгггт t 21

<210> 998
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 998
 cuggcggggg gugggggagt t 21

<210> 999
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 999
 ggguggggga gagagcaggt t 21

<210> 1000
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1000
 agagagcagg cccugggut t 21

<210> 1001
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1001
 cccuguggug gcaggaggut t 21

 <210> 1002
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1002
 ggagguggsa uscugucuct t 21

 <210> 1003
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1003
 saucugucu cgucssugat t 21

 <210> 1004
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1004
 cccugauguc ugcuccagut t 21

<210> 1005
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1005
 cigcussagu gauggcaggt t 21

<210> 1006
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1006
 auggcaggag gauggagaat t 21

<210> 1007
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1007
 ggauggagaa gugccagcat t 21

<210> 1008
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1008
ugccagcagc ugggggucat t 21

<210> 1009
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1009
agcugggggu saagacguct t 21

<210> 1010
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1010
usaagacguc cccugaggat t 21

<210> 1011
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 1011
ccsugaggac csaggcccat t 21
<210> 1012
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 1012
gssasacss agssuucut t 21
<210> 1013
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 1013
agssuucug csucssaut t 21
<210> 1014
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1018
 cugssuaaug caaggcagut t 21

<210> 1019
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1019
 gsaaggcagu ggcucagcat t 21

<210> 1020
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1020
 uggcucagca gsaagaagt t 21

<210> 1021
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1021
 саагаaugcu gguucuacat t 21

<210> 1022
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1022
 ugguucuasa uccccaggat t 21

<210> 1023
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1023
 cccgaggagu gucugaggut t 21

<210> 1024
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1024

gucugaggug cgccccacut t

21

<210> 1025

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1025

gccccasucu guacagaggt t

21

<210> 1026

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1026

ciguacagag gcuguuuggt t

21

<210> 1027

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1027

ciguuugggc agccuugcct t

21

<210> 1028

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1028
cuugssucca gagagcagat t 21

<210> 1029
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1029
uccagagagc agauuccagt t 21

<210> 1030
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1030
gauuccagcu ucggaagcct t 21

<210> 1031
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1031
 gaauggaagg ugcucssaut t 21

<210> 1032
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1032
 gugcussau cggaggggat t 21

<210> 1033
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1033
 ucggagggga cccucagagt t 21

<210> 1034
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1034
 cccucagagc ccuggagact t 21

<210> 1035
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1035
gagacugcca ggugggscut t 21

<210> 1036
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1036
aggugggscu gcugccacut t 21

<210> 1037
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1037
cugccacugu aagccaaaat t 21

<210> 1038
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1038
 ciguaagcca aaaggugggt t 21

 <210> 1039
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1039
 guggggaagu ccugacucct t 21

 <210> 1040
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1040
 ccugacucca gggucsuugt t 21

 <210> 1041
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 1041
gggucsuugc cccaccccut t 21

<210> 1042
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1042
gccccacccc ugccugccat t 21

<210> 1043
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1043
ccugccassu gggccscat t 21

<210> 1044
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1044
cuggccsc acagccagat t 21

<210> 1045

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1045
ucasagssca gaccsacst t 21

<210> 1046
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1046
cusacuggga ggugagcuct t 21

<210> 1047
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1047
ggugagcusa gcugccsuut t 21

<210> 1048
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1048

uggaauaaaag cugccugaut t

21

<210> 1049

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1049

cuggacuggg ucuggcucacat t

21

<210> 1050

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1050

accagagcug gacuggguct t

21

<210> 1051

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1051
cagagggcag gcaccagagt t 21

<210> 1052
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1052
ucagcucgca ccagagggct t 21

<210> 1053
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1053
ucucagguca gcucgcacct t 21

<210> 1054
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1054
ggaagugsau cucagguccat t 21

<210> 1055
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1055
caaaagaggag ggaagugcat t 21

<210> 1056
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1056
gugssagagc agciscacagt t 21

<210> 1057
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1057
ugsaaguggg ugssagact t 21

<210> 1058
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1058
 cggcagugac ugcaaguggt t 21

<210> 1059
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1059
 аасауаггс гсгаугагс t 21

<210> 1060
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1060
 аагауааса асауаггсгс t 21

<210> 1061
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1061
 ууууггагуг гаагауаат t 21

<210> 1062
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1062
 acgggcaucc uuuuggagut t 21

<210> 1063
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1063
 ggggsscucgg ccacgggcat t 21

<210> 1064
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1064
 accugggggg ccucggccat t 21

<210> 1065
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1065
cugsscgssa gssaccuggt t 21

<210> 1066
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1066
ssuscgussc scugsscgct t 21

<210> 1067
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1067
cugsscausa ssuscgusst t 21

<210> 1068
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1068
ucsgcuuccu cgssaucact t 21

<210> 1069
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1069
ucssucsgg succgcuuct t 21

<210> 1070
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1070
cuugaacauc cscucsggst t 21

<210> 1071
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1071
ucscacagg csuugaacat t 21

<210> 1072
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1072
ucucuuggag uccucacagt t 21

<210> 1073
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1073
cgggcuuuuc ucuuggagut t 21

<210> 1074
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1074
ggcggaggua gccccgggct t 21

<210> 1075
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 1075
aggggсасса gссggaggut t 21
<210> 1076
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 1076
асааасaggg гсассaggct t 21
<210> 1077
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"
<400> 1077
agggсsаgса гсасааасat t 21
<210> 1078
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"
<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1078
agcacgagca gggccagcat t 21

<210> 1079
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1079
cgccgaagcc agcacgagct t 21

<210> 1080
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1080
agaguagcac ccccgccgat t 21

<210> 1081
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1081
cagaguagca ccccgccgt t 21

<210> 1082
<211> 21

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1082
 ссагауагс ассссгсст t 21

 <210> 1083
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1083
 ассагауаг сассссгст t 21

 <210> 1084
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1084
 уассагауа гсассссгст t 21

 <210> 1085
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1085
auaccagagu agcaccsct t 21

<210> 1086
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1086
aaaauaccaga guagcaccsct t 21

<210> 1087
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1087
gaaauaccag aguagcaccsct t 21

<210> 1088
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1088

ggaauaccagaguagcact t

21

<210> 1089

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1089

uaggaauaccagaguagcact t

21

<210> 1090

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1090

cuaggaauaccagaguagcact t

21

<210> 1091

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1091

ssuaggaauaccagaguagcact t

21

<210> 1092

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1092
 сссuaggaаа uассаgаgut t 21

 <210> 1093
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1093
 ассuаggaа auассаgаgt t 21

 <210> 1094
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1094
 guассsuаgg аааuассаgt t 21

 <210> 1095
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1095
 cuuguasscu aggaauact t 21

<210> 1096
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1096
 ccuuguassc uaggaauat t 21

<210> 1097
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1097
 gscuuguass cuaggaaut t 21

<210> 1098
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1098
 cgscuiguasc ccuaggaat t 21

<210> 1099
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1099
 ccgssuugua cccuaggaat t 21

 <210> 1100
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1100
 cusscgssuug uacccuaggt t 21

 <210> 1101
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1101
 cscusscgssuu guacccuaggt t 21

 <210> 1102
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1102
 ассуссгссс угуасссуат t 21

 <210> 1103
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1103
 сассуссгссс уугуасссст t 21

 <210> 1104
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1104
 усассуссгс суугуассст t 21

 <210> 1105
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 1105
aucassuccg csuugucct t 21

<210> 1106
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1106
caucassucc gcsuuguct t 21

<210> 1107
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1107
ссаucassuc gcscuuguat t 21

<210> 1108
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1108
ассауассу csgscuugut t 21

<210> 1109

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1109
gассаусасс уссгссугт t 21

<210> 1110
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1110
угассаусас суссгссут t 21

<210> 1111
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1111
сугассауса ссуссгссут t 21

<210> 1112
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1112

uacassuggc ugassaucat t

21

<210> 1113

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1113

асугссугаg uacassuggt t

21

<210> 1114

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1114

uugaguacac gcagacugct t

21

<210> 1115

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1115
guggcgauug aguacacgct t 21

<210> 1116
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1116
aussugggag aaguggcgat t 21

<210> 1117
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1117
gsggguuaga ucsugggagt t 21

<210> 1118
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1118
асuаgаиuсс сggсggguat t 21

<210> 1119
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1119
 gaaggcasua gauucscggt t 21

<210> 1120
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1120
 uuucacugcg gaaggcacut t 21

<210> 1121
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1121
 ugggcuuugg cgguuucast t 21

<210> 1122
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1122
 саусиусигг гсиуиггсгт t 21

<210> 1123
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1123
 гсуссуага саусиусгт t 21

<210> 1124
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1124
 сиггугага гсуссуагат t 21

<210> 1125
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1125
 уиссгаггсг ггугсуггт t 21

<210> 1126
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1126
 uuquaguaag uucscaggct t 21

<210> 1127
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1127
 cuggaguugu aguaaguuct t 21

<210> 1128
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1128
 aaauagacgga gcuggaguut t 21

<210> 1129
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1129
ucsssaagg aaugacggg t 21

<210> 1130
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1130
gugagggguc cscssaat t 21

<210> 1131
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1131
agaagaagca ggugagggg t 21

<210> 1132
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1132
 ааугаассаг аагаагсагт т 21

<210> 1133
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1133
 гауууггага аугаассагт т 21

<210> 1134
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1134
 гугсугсгггг ауууггагат т 21

<210> 1135
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1135
 аусагссггс ггугсугсггт т 21

<210> 1136
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1136
ucggggcusa gcaucagcct t 21

<210> 1137
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1137
ugcassaccu cggggcucac t 21

<210> 1138
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1138
accagcagug ccugcaccac t 21

<210> 1139
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1139

ussussacca gsagugscut t

21

<210> 1140

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1140

uggasagcag succussact t

21

<210> 1141

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1141

gagsuguuga suguggacat t

21

<210> 1142

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1142
acggcagccg agcuguugat t 21

<210> 1143
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1143
uguaggggac ggcagccgat t 21

<210> 1144
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1144
uagccscg ggcussacut t 21

<210> 1145
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1145
ussaggauc cuagcccut t 21

<210> 1146
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1146
cuggsuussa ggaucasuat t 21

<210> 1147
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1147
augucuusa cacuggsuut t 21

<210> 1148
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1148
aaugcagcua ugucuucacat t 21

<210> 1149
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1149
cagcugugaa uucaaugcat t 21

<210> 1150
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1150
cuggssacg uagcuguaqt t 21

<210> 1151
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1151
cuggssugg sscacguaqt t 21

<210> 1152
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1152

agccggagga ccuggcccut t

21

<210> 1153

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1153

gucagggccc uucagccggt t

21

<210> 1154

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1154

aggccaggug gucaggscc t

21

<210> 1155

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1155

gcagcuggag gccagguggt t

21

<210> 1156

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1156
aggugssaca ggcagcuggt t 21

<210> 1157
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1157
ggssugcag gugssacagt t 21

<210> 1158
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1158
ggussuuggg gssugcagt t 21

<210> 1159
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1159
 uugagcauga gguccuuggt t 21

<210> 1160
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1160
 uccagccgga guuugagcat t 21

<210> 1161
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1161
 cagccgucac uccagccggt t 21

<210> 1162
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1162
 ccggcacucu gccagcguct t 21

<210> 1163
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1163
ucggucscgg cacucgcct t 21

<210> 1164
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1164
ucauacaugg ccagucggut t 21

<210> 1165
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1165
ccggccacgu cauacauggt t 21

<210> 1166
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1166
 ucussagggg cccggccact t 21

<210> 1167
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1167
 augagccucu ucussaggggt t 21

<210> 1168
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1168
 gaggugauga gccucuucut t 21

<210> 1169
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 1169
ugcagccgua caccgaggut t 21

<210> 1170
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1170
ussuggcggc ugcagccgut t 21

<210> 1171
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1171
accaggggcu ccuggcggct t 21

<210> 1172
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1172
agaaccussa ccaggggcut t 21

<210> 1173

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1173
 csgacgssag aaccussact t 21

<210> 1174
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1174
 augauggccc csgacgscat t 21

<210> 1175
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1175
 cagacgaccg ssaugauggt t 21

<210> 1176
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1176

ссуусуусса гасгассгст t

21

<210> 1177

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1177

сигугсaggс ссуусуусст t

21

<210> 1178

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1178

гусгуагуаg сугугсaggт t

21

<210> 1179

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1179
agcacgaagg ggcgcuagut t 21

<210> 1180
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1180
ugcacggaga gcacgaaggt t 21

<210> 1181
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1181
aagaccsg gcugcacggt t 21

<210> 1182
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1182
caggccugga agaccaccgt t 21

<210> 1183
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1183
agguucasu u cacaggsct t 21

<210> 1184
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1184
uucaggsuca gguucasuut t 21

<210> 1185
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1185
gagccguug uucaggsct t 21

<210> 1186
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1186
 ugggagucga gccguugut t 21

<210> 1187
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1187
 cuaggacgc ccugggagut t 21

<210> 1188
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1188
 uagcugggga agaacggggt t 21

<210> 1189
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1189
 gcgaguagua gcuggggaat t 21

<210> 1190
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1190
 uggguuuuggg gсgаgаgut t 21

<210> 1191
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1191
 сaggаgсаgа ggguuugggt t 21

<210> 1192
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1192
 ассgаgаgаgа gссaggаgсt t 21

<210> 1193
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1193
agagagggca ccgugaggut t 21

<210> 1194
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1194
caagccguag uccagagagt t 21

<210> 1195
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1195
agaggssaa gccguaguct t 21

<210> 1196
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1196
 uaggcaucaaa accagagggt t 21

<210> 1197
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1197
 caugcauaag gcaucaaaat t 21

<210> 1198
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1198
 acuucugccu ccacagugct t 21

<210> 1199
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1199
 aaucauaacu ucugccucct t 21

<210> 1200
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1200
ugggugcagc gcaaaucat t 21

<210> 1201
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1201
uaccuggcc cugggucat t 21

<210> 1202
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1202
uucuggaucg uccacuggct t 21

<210> 1203
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1203

cuccguucsu ggaucgucct t

21

<210> 1204

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1204

aagccasasa gccuccugut t

21

<210> 1205

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1205

ggaucgcsaa gccasacagt t

21

<210> 1206

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1206
uagggcugca ggaugcgcac t 21

<210> 1207
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1207
aussucscgg sguagggcut t 21

<210> 1208
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1208
ассасgggga ussuscsggt t 21

<210> 1209
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1209
сгггссгггг ссассасггт t 21

<210> 1210
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1210
auggugauss cggccguggt t 21

<210> 1211
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1211
gugaaguuga uggugaucst t 21

<210> 1212
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1212
aucugggagg ugaaguugat t 21

<210> 1213
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1213
ccggugaggg agaucugggt t 21

<210> 1214
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1214
acaccgggсс cggugaggggt t 21

<210> 1215
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1215
agugcaccссg cacaccgggt t 21

<210> 1216
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1216

uccgacuggu uguacaagct t 21

<210> 1217
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1217
caggggucsg acugguugut t 21

<210> 1218
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1218
aacucussag ggcaggggut t 21

<210> 1219
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1219
aacagagga cucussaggt t 21

<210> 1220
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1220
 agussauuca sagaacagat t 21

<210> 1221
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1221
 agggasacag agussauuct t 21

<210> 1222
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1222
 aucasaggca gggasacagt t 21

<210> 1223
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1223
 uugacsssau cacaggsagt t 21

<210> 1224
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1224
 guuggggsag ussuugacst t 21

<210> 1225
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1225
 сауссaggсс guuggggcat t 21

<210> 1226
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1226
 guuucucusa ussaggccgt t 21

<210> 1227
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1227
 ugсааасgsа guuucucuct t 21

<210> 1228
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1228
 uggaaugugg cucugсааат t 21

<210> 1229
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1229
 cuuugсасug gaauguggct t 21

<210> 1230
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1230
 ugugcugucc ucuuugcact t 21

<210> 1231
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1231
 agaugcaugu gcuguccuct t 21

<210> 1232
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1232
 assuugggca gugaugct t 21

<210> 1233
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 1233
сссауасага ассууггггс т 21

<210> 1234
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1234
аауасаггсуг ссссауасат т 21

<210> 1235
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1235
гуугагасаа усаггсугс т 21

<210> 1236
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1236
усгусгсугс сгуугагас т 21

<210> 1237

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1237
 uggcacugcu cuucgucgct t 21

<210> 1238
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1238
 accssuuccu ggcacugcut t 21

<210> 1239
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1239
 usssacaugg sacccsuuct t 21

<210> 1240
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1240

aggugaaugu cccasauggt t

21

<210> 1241

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1241

ucasasugga aggugaaugt t

21

<210> 1242

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1242

agcuscgguc cucasacugt t

21

<210> 1243

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1243
ucuucacgca gsuccgguct t 21

<210> 1244
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1244
guugggsuuc uucacgsgt t 21

<210> 1245
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1245
ucasacugcg gguugggcut t 21

<210> 1246
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1246
cgggscgssc aucasacugt t 21

<210> 1247
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1247
 guccsigcag ucgggscgct t 21

<210> 1248
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1248
 auccgagccg uccsigcagt t 21

<210> 1249
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1249
 ugcusscua csgagccgut t 21

<210> 1250
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1250
 асагасасаг угсиссисат т 21

<210> 1251
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1251
 суггaggcca сагасасагт т 21

<210> 1252
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1252
 суггaggggc ccуггaggct т 21

<210> 1253
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1253
 аасааугсгг суггaggggt т 21

<210> 1254
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1254
 agcussacca acaaugcggg t 21

 <210> 1255
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1255
 ucggaggaca cagcussact t 21

 <210> 1256
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1256
 uggssacusa cccucggagt t 21

 <210> 1257
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1257
 cugssauggc cacacacsct t 21

<210> 1258
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1258
 cuggaggcug gscugssaut t 21

<210> 1259
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1259
 uscassscga assuggagt t 21

<210> 1260
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1260
 gaugugucga ccccgaacst t 21

<210> 1261
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1261
 agggccccc sacagaugut t 21

<210> 1262
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1262
 gcgaugaggg ccccccact t 21

<210> 1263
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1263
 ucasscagcg gucagcgaut t 21

<210> 1264
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1264
gcsguaauca cccagcggut t 21

<210> 1265
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1265
cagugggag cuguaucat t 21

<210> 1266
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1266
ussucugga agcagugggt t 21

<210> 1267
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1267
 ggssaugcug uccuccuggt t 21

<210> 1268
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1268
 accguggagg ssaugcugut t 21

<210> 1269
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1269
 acgussasa gcaccguggt t 21

<210> 1270
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1270
uugcccgagga acacggucct t 21

<210> 1271
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1271
ugccacassu ugcccgagat t 21

<210> 1272
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1272
agcgcgaguu cugccacact t 21

<210> 1273
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1273
ussaggccag cgcgaguuct t 21

<210> 1274
<211> 21

<212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1274
 aagcaccu caccagcct t 21

<210> 1275
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1275
 cacaccuag agcaccct t 21

<210> 1276
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

<400> 1276
 gagcagcgg cacaccuag t 21

<210> 1277
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1277
 uacgggugca ggaacaggct t 21

<210> 1278
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1278
 cisuucgugg uacgggugct t 21

<210> 1279
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1279
 auggcugucc ucuucguggt t 21

<210> 1280
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1280

ucguagucau ggcuguccut t

21

<210> 1281

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1281

agcagcgccca gcugcguagut t

21

<210> 1282

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1282

ucgagcugca gcagcgcccat t

21

<210> 1283

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1283

accaccgggu gcugcagcut t

21

<210> 1284

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1284
cggccgagcg caccaccggt t 21

<210> 1285
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1285
cgcaccggcgg ccgagcgcac t 21

<210> 1286
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1286
aggcagacgg ggcgcaccggt t 21

<210> 1287
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1287
cgscgsgggsa ggcagacsggt t 21

<210> 1288
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1288
aagaaguggg agcscgscsggt t 21

<210> 1289
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1289
ccgggscsca agaagugggt t 21

<210> 1290
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1290
agcagugcag gccgggcuct t 21

<210> 1291
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1291
uaauccagca gucagcct t 21

<210> 1292
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1292
cgccccagcc sguauccat t 21

<210> 1293
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1293
ucgcsaagg cgccccagct t 21

<210> 1294
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1294
 auggggscgc ccucgscgat t 21

<210> 1295
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1295
 uugcugaugg ggccgscct t 21

<210> 1296
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1296
 uucugcagag scugcugat t 21

<210> 1297
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 1297
ugcacaacca cuuucugcat t 21

<210> 1298
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1298
aucaacugca cauccacuut t 21

<210> 1299
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1299
gucuguggg aucaacugct t 21

<210> 1300
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1300
ucgugcaca ggucugugt t 21

<210> 1301

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1301
uagcgauaga ccucgugct t 21

<210> 1302
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1302
ucassuggua gcgauagact t 21

<210> 1303
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1303
caugcguggc gucassuggt t 21

<210> 1304
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1304

cggsacasag caugcsguggt t

21

<210> 1305

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1305

ugcsguagcc ggsacasagt t

21

<210> 1306

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1306

ucsuucsuugc csuugcggut t

21

<210> 1307

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1307
ugacaggcau ccuucsuugct t 21

<210> 1308
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1308
cugagucass cugacaggct t 21

<210> 1309
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1309
agcggassac cugagucast t 21

<210> 1310
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1310
uugcasassa gcggaccast t 21

<210> 1311
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1311
cugagugssu ugcacaccat t 21

<210> 1312
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1312
accagcggcc acugagugct t 21

<210> 1313
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1313
cccgccagga accagcggct t 21

<210> 1314
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1314
 cugaccagcc ccgsscaggat t 21

<210> 1315
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1315
 caggcccccag cugaccagct t 21

<210> 1316
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1316
 ccggccsacag cccaggccct t 21

<210> 1317
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1317
 aguuaggccg gccacagcct t 21

<210> 1318
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1318
 uagacgссga aguaguuagt t 21

 <210> 1319
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1319
 gaugсgggug uagacгссgt t 21

 <210> 1320
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1320
 acassuguga uгсgggugut t 21

 <210> 1321
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1321
 uccagcugau cacaccugut t 21

 <210> 1322
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1322
 acuugcugga uccagcugat t 21

 <210> 1323
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1323
 cusagcucac cacuugcugt t 21

 <210> 1324
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1324
 ggggсaгус сuсaggucat t 21

<210> 1325
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1325
 uuugсagggg ggсaгуссt t 21

<210> 1326
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1326
 ggugggсссu gсуuugсagt t 21

<210> 1327
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1327
 uссaggaggu gggсссugct t 21

<210> 1328
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1328
gcuscucugag uccaggaggt t 21

<210> 1329
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1329
uugccsuggg cuscucugagt t 21

<210> 1330
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1330
ugcuuggcag uugccsuggt t 21

<210> 1331
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<400> 1334
accacagggc cugcucucut t 21

<210> 1335
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1335
accussugcc accacagggg t 21

<210> 1336
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1336
gagacaagau gccaccusct t 21

<210> 1337
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1337
ucagggacga gacaagaugt t 21

<210> 1338
<211> 21

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1338
асуггасга асаусгггт т 21

<210> 1339
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1339
ссугссауса суггасгagt т 21

<210> 1340
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1340
уусссаусс уссугссаут т 21

<210> 1341
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1341
ugcuggsacu ucussauct t 21

<210> 1342
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1342
ugacssccag cugcuggcat t 21

<210> 1343
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1343
gacgucuuga cccccagcut t 21

<210> 1344
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1344

ussucagggg acgucuugat t 21

<210> 1345
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1345
ugggsscuggg ussucagggg t 21

<210> 1346
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1346
agaagggcug ggugugggct t 21

<210> 1347
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1347
auugggaggc agaagggcut t 21

<210> 1348
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1348
aggagagaga auugggaggt t 21

<210> 1349
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1349
aaggggacgg aggagagagt t 21

<210> 1350
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1350
aguggagga ggggacggat t 21

<210> 1351
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1351
 uaggcagcag uggaggaagt t 21

<210> 1352
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1352
 acugssuugc auuaggcagt t 21

<210> 1353
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1353
 ugcugagcca cugssuugct t 21

<210> 1354
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1354
 cauuuugcu gcugagccat t 21

<210> 1355
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1355
uguagaacca gcauuuuugt t 21

<210> 1356
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1356
uucccggaug guagaaccat t 21

<210> 1357
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1357
accucagaca succucgggt t 21

<210> 1358
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1358
aguggggcgc accucagact t 21

<210> 1359
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1359
сссусигуаса gaguggggct t 21

<210> 1360
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1360
ссааасгсс усигуасagt t 21

<210> 1361
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:

синтетический олигонуклеотид"

<400> 1361
ggcaaggcug cccaacagt t 21

<210> 1362
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1362
ucugcucucu ggaggcaagt t 21

<210> 1363
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1363
cuggaucug cucucuggat t 21

<210> 1364
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1364
ggcuucsgaa gcuggaauct t 21

<210> 1365

<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1365
augggagcac cuucaauct t 21

<210> 1366
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1366
uccccuccga ugggagcact t 21

<210> 1367
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1367
cucugagggg uccccuccgat t 21

<210> 1368
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:

синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1368

gucuccaggg cucugagggt t

21

<210> 1369

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1369

aggssaccu ggcagucuct t

21

<210> 1370

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1370

aguggcagca ggccaccut t

21

<210> 1371

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1371
uuuuggcuua caguggcagt t 21

<210> 1372
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1372
sssaccuuuuu ggcuuacagt t 21

<210> 1373
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1373
ggagucagga cuuuuuuacagt t 21

<210> 1374
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1374
саaggaccsu ggagucaggt t 21

<210> 1375
<211> 21
<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1375
 aggggugggg caaggacsct t 21

<210> 1376
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1376
 uggcaggcag ggguggggct t 21

<210> 1377
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"
 <400> 1377
 ugagggssca gguggcaggt t 21

<210> 1378
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1378
 cugggcuug agggccagt t 21

<210> 1379
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1379
 gugaggguu gggcuugat t 21

<210> 1380
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1380
 ggcucuccu cccagugagt t 21

<210> 1381
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
 синтетический олигонуклеотид"

 <220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
 синтетический олигонуклеотид"

 <400> 1381
 aagggcagcu ggcucacct t 21

<210> 1382
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности:
синтетический олигонуклеотид"

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание объединенной молекулы ДНК/РНК:
синтетический олигонуклеотид"

<400> 1382
aucaggcagc uuuauccat t

Формула изобретения

1. Двухнитевое средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию TMPRSS6 в клетке, где указанное двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить и антисмысловую нить, образующие двухнитевой участок, где указанная смысловая нить содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:5, и указанная антисмысловая нить содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 или SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 или SEQ ID NO:10,

где практически все нуклеотиды указанной смысловой нити и практически все нуклеотиды указанной антисмысловой нити являются модифицированными нуклеотидами, и

где указанная смысловая нить конъюгирована с лигандом, присоединенным на 3'-конце.

2. Двухнитевое средство для RNAi по п. 1, где все нуклеотиды указанной смысловой нити и все нуклеотиды указанной антисмысловой нити являются модифицированными нуклеотидами.

3. Двухнитевое средство для RNAi по п. 1, где указанная смысловая нить и указанная антисмысловая нить содержат участок комплементарности, который содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из антисмысловых последовательностей, приведенных в любой из таблиц 1, 2, 4, 5, 8, 10 и 12.

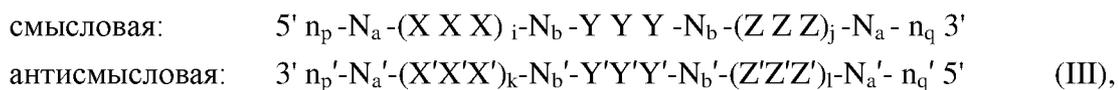
4. Двухнитевое средство для RNAi по любому из пп. 1-3, где по меньшей мере один из указанных модифицированных нуклеотидов выбран из группы, состоящей из 3'-концевого дезокси-тиминового (dT) нуклеотида, 2'-О-метил-модифицированного нуклеотида, 2'-фтор-модифицированного нуклеотида, 2'-дезокси-модифицированного нуклеотида, запертого нуклеотида, лишённого азотистого основания нуклеотида, 2'-амино-модифицированного нуклеотида, 2'-алкил-модифицированного нуклеотида, морфолинового нуклеотида, фосфорамидата, содержащего синтетическое основание нуклеотида, нуклеотида, содержащего 5'-фосфоротиоатную группу, нуклеотида,

содержащего 5'-фосфат или имитатор 5'-фосфата, и концевой нуклеотида, связанного с холестерилловым производным или бисдециламидной группой додекановой кислоты.

5. Двухнитевое средство для RNAi по п. 1, где по меньшей мере одна нить содержит 3'-выступающий конец по меньшей мере из 1 нуклеотида.

6. Двухнитевое средство для RNAi по п. 1, где по меньшей мере одна нить содержит 3'-выступающий конец по меньшей мере из 2 нуклеотидов.

7. Двухнитевое средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке, где указанное двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где указанная антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части mRNA, кодирующей TMPRSS6, где каждая нить составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где указанное двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III):



где

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

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

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

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

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

каждый из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов;

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

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом.

8. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где i равняется 0; j равняется 0; i равняется 1; j равняется 1; как i , так и j равняются 0; или как i , так и j равняются 1.

9. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где k равняется 0; l равняется 0; k равняется 1; l равняется 1; как k, так и l равняются 0; или как k, так и l равняются 1.

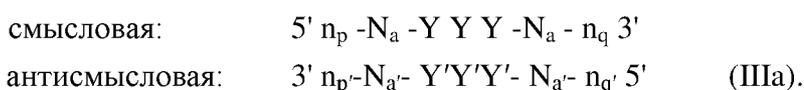
10. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где XXX комплементарен X'X'X', YYY комплементарен Y'Y'Y', и ZZZ комплементарен Z'Z'Z'.

11. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где мотив YYY находится в сайте расщепления смысловой нити или рядом с ним.

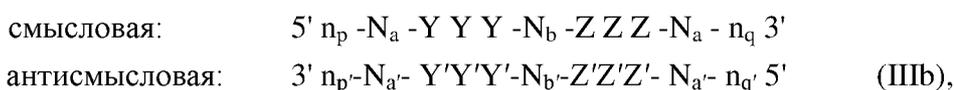
12. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где мотив Y'Y'Y' находится в 11, 12 и 13 положениях антисмысловой нити от 5'-конца.

13. Двухнитевое средство для RNAi по п. 12, где Y' представляет собой 2'-О-метил.

14. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где формула (III) представлена формулой (IIIa):

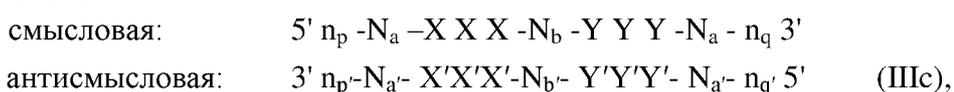


15. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где формула (III) представлена формулой (IIIb):



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

16. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где формула (III) представлена формулой (IIIc):



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

17. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где формула (III) представлена формулой (IIId):



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

где каждый N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 1-5 модифицированных нуклеотидов, и каждый N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 2-10 модифицированных нуклеотидов.

18. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где двухнитевой участок составляет в длину 15-30 пар нуклеотидов.

19. Двухнитевое средство для RNAi по п. 18, где двухнитевой участок составляет в длину 17-23 пары нуклеотидов.

20. Двухнитевое средство для RNAi по п. 18, где двухнитевой участок составляет в длину 17-25 пар нуклеотидов.

21. Двухнитевое средство для RNAi по п. 18, где двухнитевой участок составляет в длину 23-27 пар нуклеотидов.

22. Двухнитевое средство для RNAi по п. 18, где двухнитевой участок составляет в длину 19-21 пару нуклеотидов.

23. Двухнитевое средство для RNAi по п. 18, где двухнитевой участок составляет в длину 21-23 пары нуклеотидов.

24. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где каждая нить содержит 15-30 нуклеотидов.

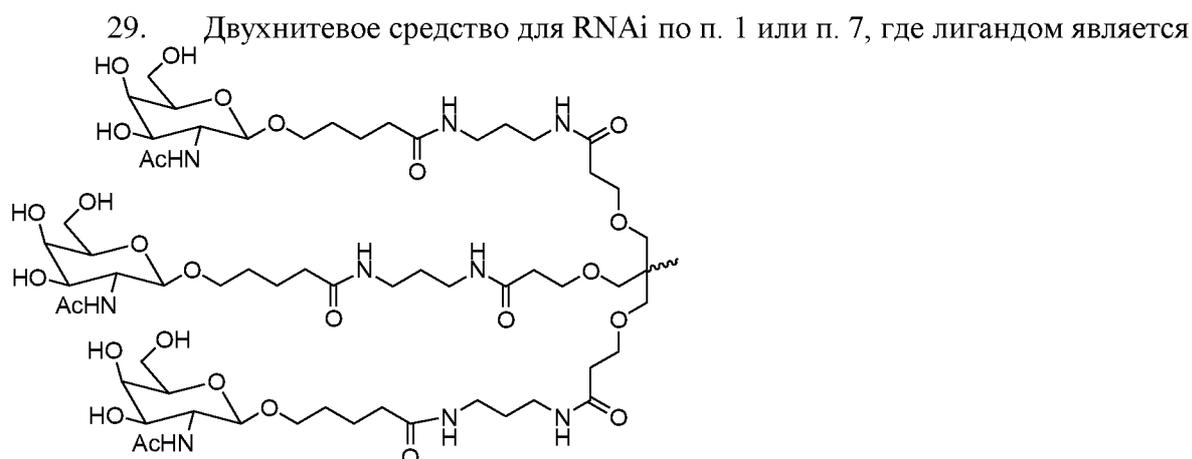
25. Двухнитевое средство для RNAi по п. 1 или п. 7, где каждая нить содержит 19-30 нуклеотидов.

26. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где модификации нуклеотидов выбраны из группы, состоящей из LNA, HNA, CeNA, 2'-метоксиэтила, 2'-О-алкила, 2'-О-аллила, 2'-С-аллила, 2'-фтора, 2'-дезоксидеокси, 2'-гидроксила и их комбинаций.

27. Двухнитевое средство для RNAi по п. 26, где модификации нуклеотидов представляют собой 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификации.

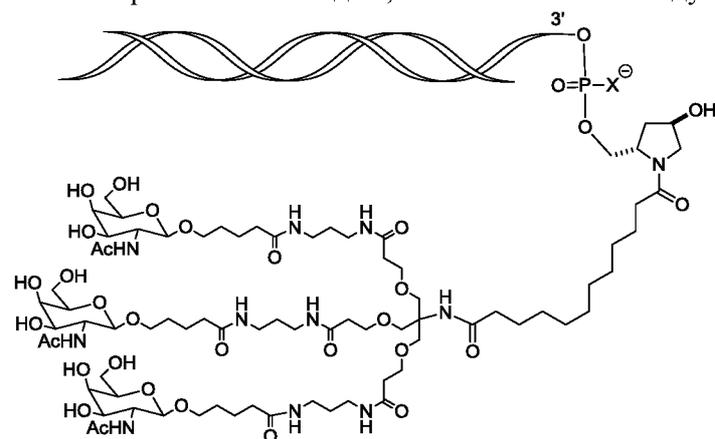
28. Двухнитевое средство для RNAi по п. 1 или п. 7, где лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или

трехвалентного разветвленного линкера.



30. Двухнитевое средство для RNAi по п. 1 или п. 7, где лиганд присоединен к 3'-концу смысловой нити.

31. Двухнитевое средство для RNAi по п. 30, где средство для RNAi конъюгировано с лигандом, как показано на следующей схеме:



где X представляет собой O или S.

32. Двухнитевое средство для RNAi по п. 1 или п. 7, где указанное средство дополнительно содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную или метилфосфонатную межнуклеотидную связь.

33. Двухнитевое средство для RNAi по п. 32, где фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 3'-конце одной нити.

34. Двухнитевое средство для RNAi по п. 33, где указанная нить является антисмысловой нитью.

35. Двухнитевое средство для RNAi по п. 33, где указанная нить является

смысловой нитью.

36. Двухнитевое средство для RNAi по п. 32, где фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится на 5'-конце одной нити.

37. Двухнитевое средство для RNAi по п. 36, где указанная нить является антисмысловой нитью.

38. Двухнитевое средство для RNAi по п. 36, где указанная нить является смысловой нитью.

39. Двухнитевое средство для RNAi по п. 32, где фосфотиоатная или метилфосфонатная межнуклеотидная связь находится как на 5'-, так и на 3'-конце одной нити.

40. Двухнитевое средство для RNAi по п. 39, где указанная нить является антисмысловой нитью.

41. Двухнитевое средство для RNAi по п. 32, где указанное средство для RNAi содержит 6-8 фосфотиоатных межнуклеотидных связей.

42. Двухнитевое средство для RNAi по п. 41, где антисмысловая нить содержит две фосфотиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце и две фосфотиоатные межнуклеотидные связи на 3'-конце, а смысловая нить содержит по меньшей мере две фосфотиоатные межнуклеотидные связи либо на 5'-конце, либо на 3'-конце.

43. Двухнитевое средство для RNAi по п. 1 или п. 7, где парой оснований в 1 положении 5'-конца антисмысловой нити дуплекса является пара оснований AU.

44. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где нуклеотиды Y имеют 2'-фтор-модификацию.

45. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где нуклеотиды Y' имеют 2'-О-метил-модификацию.

46. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где $p' > 0$.

47. Двухнитевое средство для RNAi по п. 7, где $p' = 2$.

48. Двухнитевое средство для RNAi по п. 47, где $q'=0$, $p=0$, $q=0$, а выступающие нуклеотиды p' комплементарны целевой mRNA.
49. Двухнитевое средство для RNAi по п. 47, где $q'=0$, $p=0$, $q=0$, а выступающие нуклеотиды p' не комплементарны целевой mRNA.
50. Двухнитевое средство для RNAi по п. 41, где смысловая нить содержит в общей сложности 21 нуклеотид, а антисмысловая нить содержит в общей сложности 23 нуклеотида.
51. Двухнитевое средство для RNAi по любому из пп. 46-50, где по меньшей мере один p_p' связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи.
52. Двухнитевое средство для RNAi по п. 51, где все p_p' связаны с соседними нуклеотидами посредством фосфоротиоатных связей.
53. Двухнитевое средство для RNAi по п. 1 или п. 7, где указанное средство для RNAi выбрано из группы средств для RNAi, приведенных в любой из таблиц 1, 2, 4, 5, 8, 10 и 12.
54. Двухнитевое средство для RNAi по п. 1 или п. 7, где средство для RNAi выбрано из группы, состоящей из AD-59743, AD-60940 и AD-61002.
55. Двухнитевое средство для RNAi по п. 1 или п. 7, где указанным средством для RNAi является AD-60940.
56. Двухнитевое средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию TMPRSS6 в клетке,
где указанное двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить и антисмысловую нить, образующие двухнитевой участок,
где указанная смысловая нить содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:5, и указанная антисмысловая нить содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 или SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 или SEQ ID NO:10,
где практически все нуклеотиды указанной смысловой нити имеют модификацию,

выбранную из группы, состоящей из 2'-О-метил-модификации и 2'-фтор-модификации, где указанная смысловая нить содержит две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце,

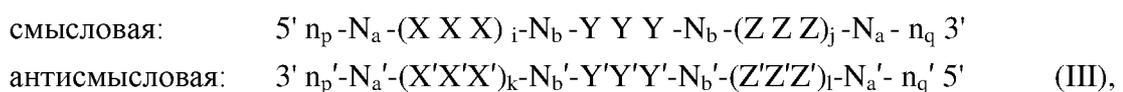
где практически все нуклеотиды указанной антисмысловой нити имеют модификацию, выбранную из группы, состоящей из 2'-О-метил-модификации и 2'-фтор-модификации,

где указанная антисмысловая нить содержит две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце и две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 3'-конце, и

где указанная смысловая цепь конъюгирована с одним или несколькими производными GalNAc, присоединенными посредством разветвленного двухвалентного или трехвалентного линкера на 3'-конце.

57. Двухнитевое средство для RNAi по п. 56, где все нуклеотиды указанной смысловой нити и все нуклеотиды указанной антисмысловой нити имеют модификацию.

58. Двухнитевое средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке, где указанное двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где указанная антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части mRNA, кодирующей TMPRSS6, где каждая нить составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где указанное двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III):



где

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

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

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

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

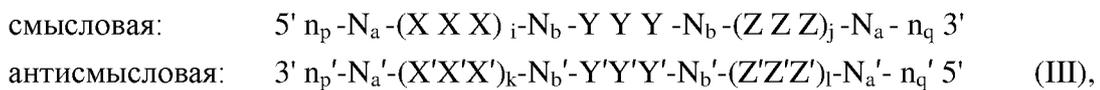
каждый p_r , p_r' , n_q и n_q' , каждый из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;

каждый из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

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

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом.

59. Двухнитевое средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке, где указанное двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где указанная антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части mRNA, кодирующей TMPRSS6, где каждая нить составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где указанное двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III):



где

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

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

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

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

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

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

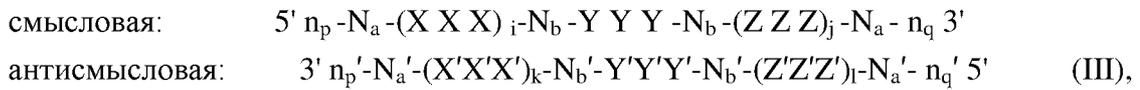
каждый из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

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

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом.

60. Двухнитевое средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке, где указанное двухнитевое средство для RNAi

содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где указанная антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части mRNA, кодирующей TMPRSS6, где каждая нить составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где указанное двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III):



где

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

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

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

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

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

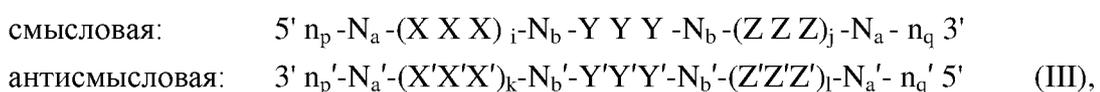
каждый N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями;

каждый из XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' и Z'Z'Z' независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

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

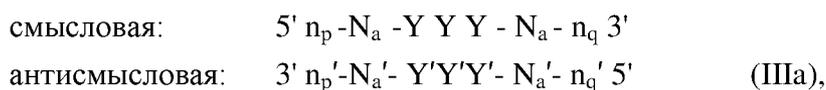
где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом, где лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

61. Двухнитевое средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке, где указанное двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где указанная антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части mRNA, кодирующей TMPRSS6, где каждая нить составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где указанное двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III):



где
 каждый из i, j, k и l независимо равняется 0 или 1;
 каждый n_p, n_q и $n_{q'}$, каждый из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;
 каждый из p, q и q' независимо равняется 0-6;
 $n_{p'} > 0$, и по меньшей мере один $n_{p'}$ связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи;
 каждый N_a и N_a' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-25 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями, при этом каждая последовательность содержит по меньшей мере два по-разному модифицированных нуклеотида;
 каждый N_b и N_b' независимо представляет собой олигонуклеотидную последовательность, содержащую 0-10 нуклеотидов, которые являются либо модифицированными, либо немодифицированными, либо их комбинациями;
 каждый из $XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y'$ и $Z'Z'Z'$ независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;
 модификации N_b отличаются от модификации Y , а модификации N_b' отличаются от модификации Y' ;
 где смысловая нить содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь; и
 где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом, где лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

62. Двухнитевое средство для RNAi, способное ингибировать экспрессию TMPRSS6 (матриптазы-2) в клетке, где указанное двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить, комплементарную антисмысловой нити, где указанная антисмысловая нить содержит участок, комплементарный части mRNA, кодирующей TMPRSS6, где каждая нить составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов, где указанное двухнитевое средство для RNAi представлено формулой (III):



где
 каждый n_p, n_q и $n_{q'}$, каждый из которых может присутствовать или отсутствовать, независимо представляет собой выступающий нуклеотид;
 каждый из p, q и q' независимо равняется 0-6;
 $n_{p'} > 0$, и по меньшей мере один $n_{p'}$ связан с соседним нуклеотидом посредством фосфоротиоатной связи;

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

каждый из YYY и $Y'Y'Y'$ независимо представляет собой один мотив из трех одинаковых модификаций трех последовательных нуклеотидов, и где модификации являются 2'-О-метил- или 2'-фтор-модификациями;

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

где смысловая нить конъюгирована по меньшей мере с одним лигандом, где лигандом является одно или несколько производных GalNAc, присоединенных посредством двухвалентного или трехвалентного разветвленного линкера.

63. Средство для RNAi, выбранное из группы средств для RNAi, приведенных в любой из таблиц 1, 2, 4, 5, 8, 10 и 12.

64. Средство для RNAi по п. 52, где средство для RNAi выбрано из группы, состоящей из AD-59743, AD-60940 и AD-61002.

65. Композиция, содержащая средство на основе модифицированного антисмыслового полинуклеотида, способное ингибировать экспрессию TMPRSS6 в клетке, где указанное средство содержит последовательность, комплементарную смысловой последовательности, выбранной из группы последовательностей, приведенных в любой из таблиц 1, 2, 4, 5, 8, 10 и 12, где полинуклеотид составляет в длину от приблизительно 14 до приблизительно 30 нуклеотидов.

66. Вектор, содержащий двухнитевое средство для RNAi по любому из пп. 1, 7, 56 и 58-64.

67. Клетка, содержащая двухнитевое средство для RNAi по любому из пп. 1, 7, 56 и 58-64.

68. Фармацевтическая композиция, содержащая двухнитевое средство для RNAi по любому из пп. 1, 7, 56 и 58-64, или средство на основе модифицированного антисмыслового полинуклеотида по п. 65, или вектор по п. 66.

69. Фармацевтическая композиция по п. 68, где средство для RNAi вводится в небуферном растворе.

70. Фармацевтическая композиция по п. 69, где указанный небуферный раствор представляет собой солевой раствор или воду.

71. Фармацевтическая композиция по п. 68, где указанная siRNA вводится с буферным раствором.

72. Фармацевтическая композиция по п. 71, где указанный буферный раствор содержит ацетат, цитрат, проламин, карбонат или фосфат, или любую их комбинацию.

73. Фармацевтическая композиция по п. 72, где указанный буферный раствор представляет собой забуференный фосфатом солевой раствор (PBS).

74. Способ ингибирования экспрессии TMPRSS6 в клетке, при этом способ предусматривает

(а) приведение клетки в контакт с двухнитевым средством для RNAi по любому из пп. 1, 7, 56 и 58-64, или средством на основе модифицированного антисмыслового полинуклеотида по п. 65, или вектором по п. 66, или фармацевтической композицией по любому из пп. 68-73 и

(б) поддержание клетки, полученной на стадии (а), в течение времени, достаточного для обеспечения расщепления mRNA-транскрипта гена TMPRSS6, с ингибированием тем самым экспрессии гена TMPRSS6 в клетке.

75. Способ по п. 74, где указанная клетка находится в субъекте.

76. Способ по п. 75, где субъектом является человек.

77. Способ по любому из пп. 74-76, где экспрессию TMPRSS6 ингибируют по меньшей мере приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 90%, приблизительно на 95%, приблизительно на 98% или приблизительно на 100%.

78. Способ по любому из пп. 74-76, где экспрессию гена гепсидина повышают по меньшей мере приблизительно в 1,5 раза, приблизительно в 2 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 4 раза или приблизительно в 5 раз.

79. Способ по любому из пп. 74-76, где концентрацию гепсидина в сыворотке повышают по меньшей мере приблизительно на 10%, приблизительно на 25%, приблизительно на 50%, приблизительно на 100%, приблизительно на 150%,

приблизительно на 200%, приблизительно на 250% или приблизительно на 300%.

80. Способ по любому из пп. 74-76, где концентрацию железа в сыворотке снижают по меньшей мере приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 90%, приблизительно на 95%, приблизительно на 98% или приблизительно на 100%.

81. Способ по любому из пп. 74-76, где коэффициент насыщения трансферрина снижают по меньшей мере приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 90%, приблизительно на 95%, приблизительно на 98% или приблизительно на 100%.

82. Способ лечения субъекта с ассоциированным с TMPRSS6 расстройством, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества двухнитевого средства для RNAi по любому из пп. 1, 7, 56 и 58-64, или средства на основе модифицированного антисмыслового полинуклеотида по п. 65, или вектора по п. 66, или фармацевтической композиции по любому из пп. 68-73 для лечения тем самым указанного субъекта.

83. Способ лечения субъекта с TMPRSS6-ассоциированным расстройством, предусматривающий подкожное введение субъекту терапевтически эффективного количества двухнитевого средства для RNAi,

где указанное двухнитевое средство для RNAi содержит смысловую нить и антисмысловую нить, образующие двухнитевой участок,

где указанная смысловая нить содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:5, и указанная антисмысловая нить содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем 3 нуклеотидами от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 или SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 или SEQ ID NO:10,

где практически все нуклеотиды указанной антисмысловой нити имеют модификацию, выбранную из группы, состоящей из 2'-О-метил-модификации и 2'-фтор-модификации,

где указанная антисмысловая нить содержит две фосфоротиоатные

межнуклеотидные связи на 5'-конце и две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 3'-конце,

где практически все нуклеотиды указанной смысловой нити имеют модификацию, выбранную из группы, состоящей из 2'-О-метил-модификации и 2'-фтор-модификации,

где указанная смысловая нить содержит две фосфоротиоатные межнуклеотидные связи на 5'-конце, и

где указанная смысловая нить конъюгирована с одним или несколькими производными GalNAc, присоединенными посредством разветвленного двухвалентного или трехвалентного линкера на 3'-конце, для лечения тем самым субъекта.

84. Способ по п. 83, где все нуклеотиды указанной смысловой нити и все нуклеотиды указанной антисмысловой нити имеют модификацию.

85. Способ по п. 82 или п. 83, где субъектом является человек.

86. Способ по п. 85, где у человека имеется наследственный гемохроматоз, β -талассемия или эритропоэтическая порфирия.

87. Способ по п. 85, где у человека имеется β -талассемия.

88. Способ по п. 87, где β -талассемия представляет собой большую талассемию.

89. Способ по п. 87, где β -талассемия представляет собой промежуточную талассемию.

90. Способ по п. 85, где у человека имеется расстройство, ассоциированное с перегрузкой железом.

91. Способ по п. 90, где расстройством, ассоциированным с перегрузкой железом, является болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера или атаксия Фридрейха.

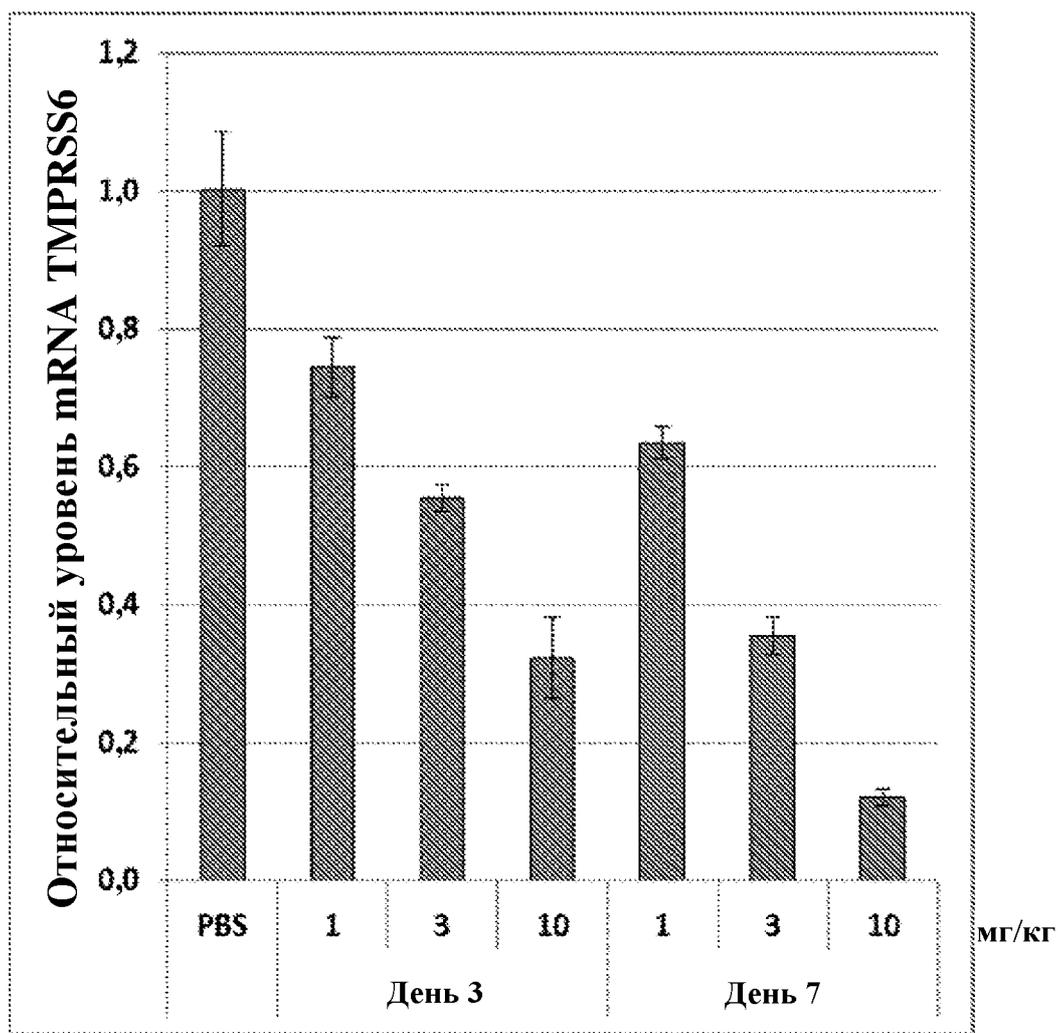
92. Способ по п. 82 или п. 83, где двухнитевое средство для RNAi вводят в дозе от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг.

93. Способ по п. 92, где двухнитевое средство для RNAi вводят в дозе приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг или приблизительно 3,0 мг/кг.

94. Способ по п. 92, где двухнитевое средство для RNAi вводят в дозе от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг.
95. Способ по п. 92, где двухнитевое средство для RNAi вводят подкожно.
96. Способ по п. 92, где двухнитевое средство для RNAi вводят внутривенно.
97. Способ по п. 92, где указанное средство для RNAi вводят двумя или более дозами.
98. Способ по п. 97, где указанное средство для RNAi вводят с интервалами, выбранными из группы, состоящей из одного раза приблизительно каждые 12 часов, одного раза приблизительно каждые 24 часа, одного раза приблизительно каждые 48 часов, одного раза приблизительно каждые 72 часа и одного раза приблизительно каждые 96 часов.
99. Способ по п. 97, где указанное средство для RNAi вводят один раз в неделю в течение периода длительностью до 2 недель, до 3 недель, до 4 недель, до 5 недель или дольше.
100. Способ по п. 82 или п. 83, дополнительно предусматривающий введение хелатора железа указанному субъекту.
101. Способ по п. 100, где хелатор железа выбран из группы, состоящей из деферипрона, дефероксамина и деферазирокса.

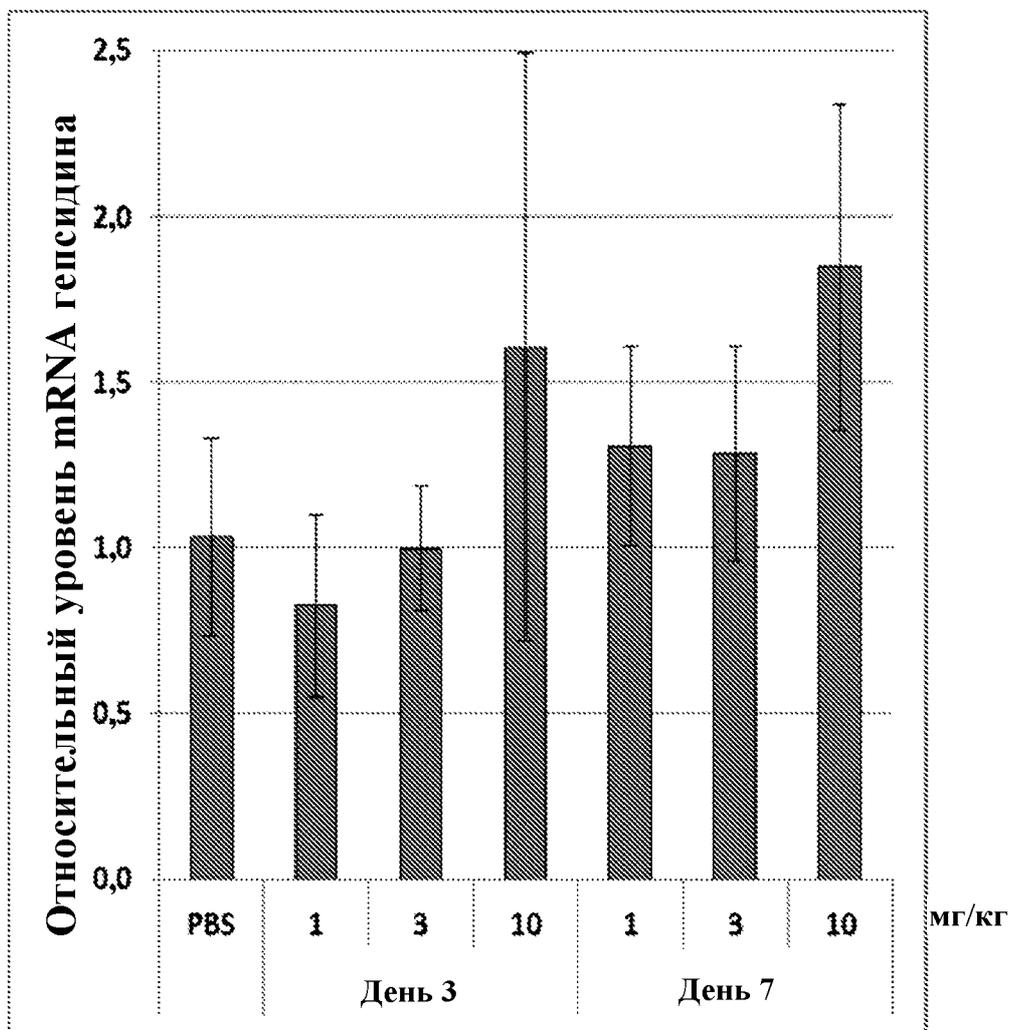
По доверенности

mRNA TMPRSS6

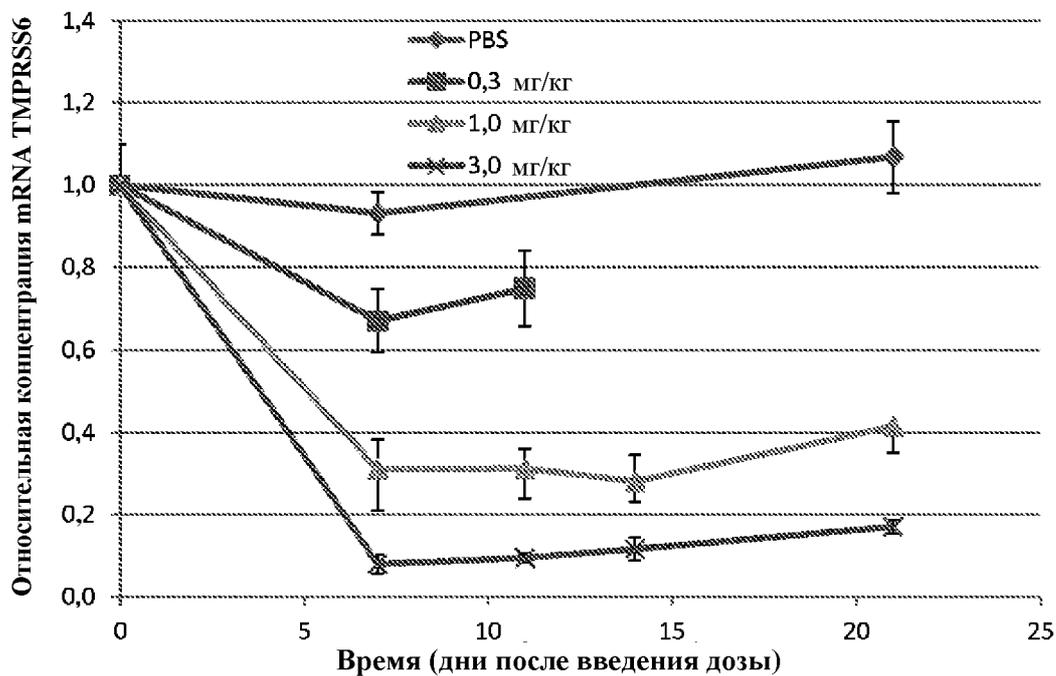


Фигура 1

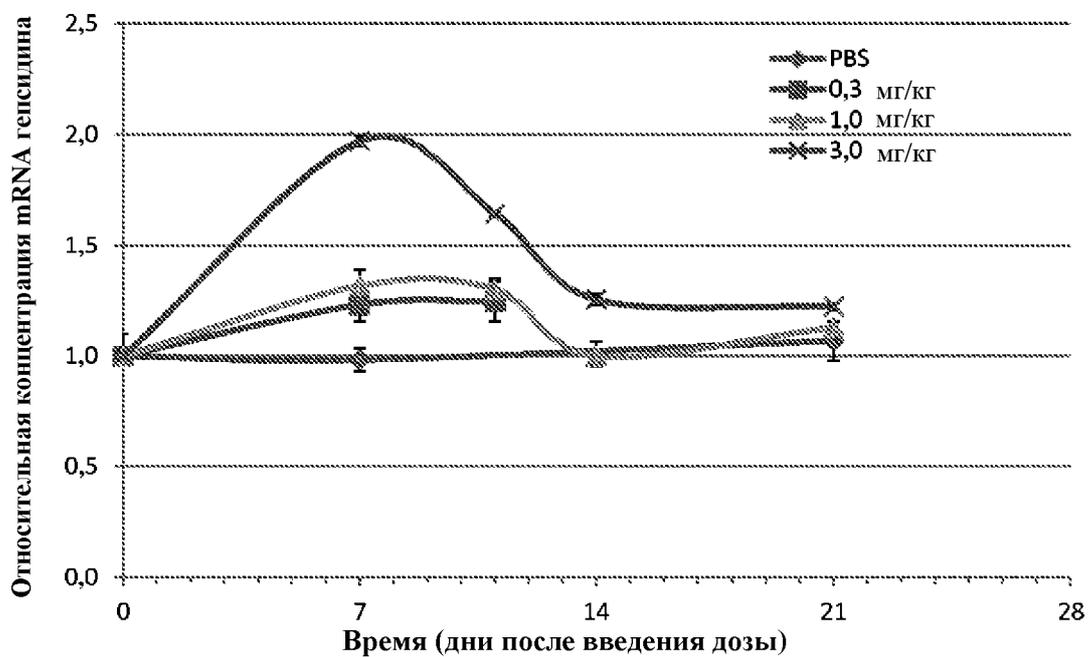
mRNA гепсидина



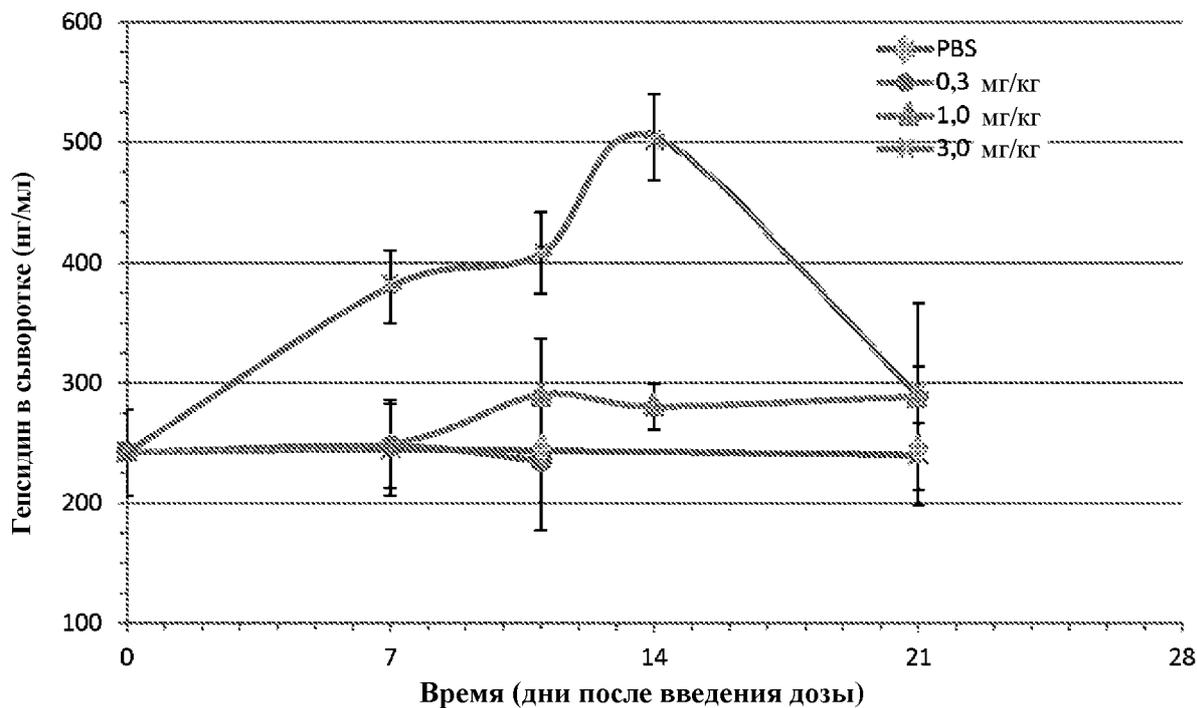
Фигура 2



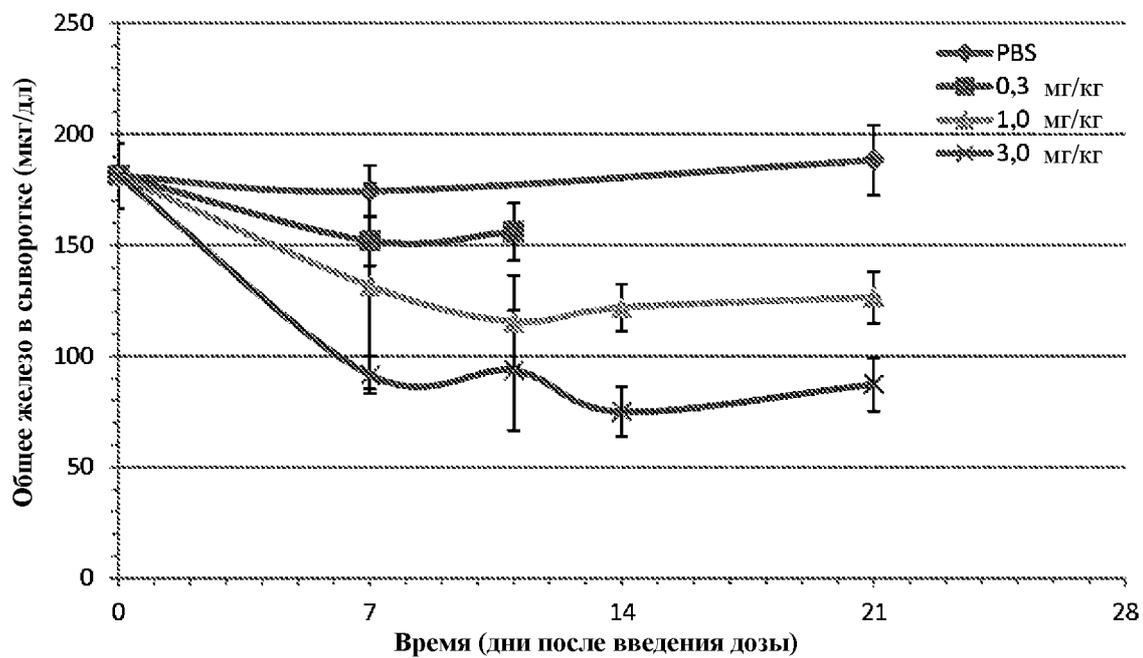
Фигура 3А



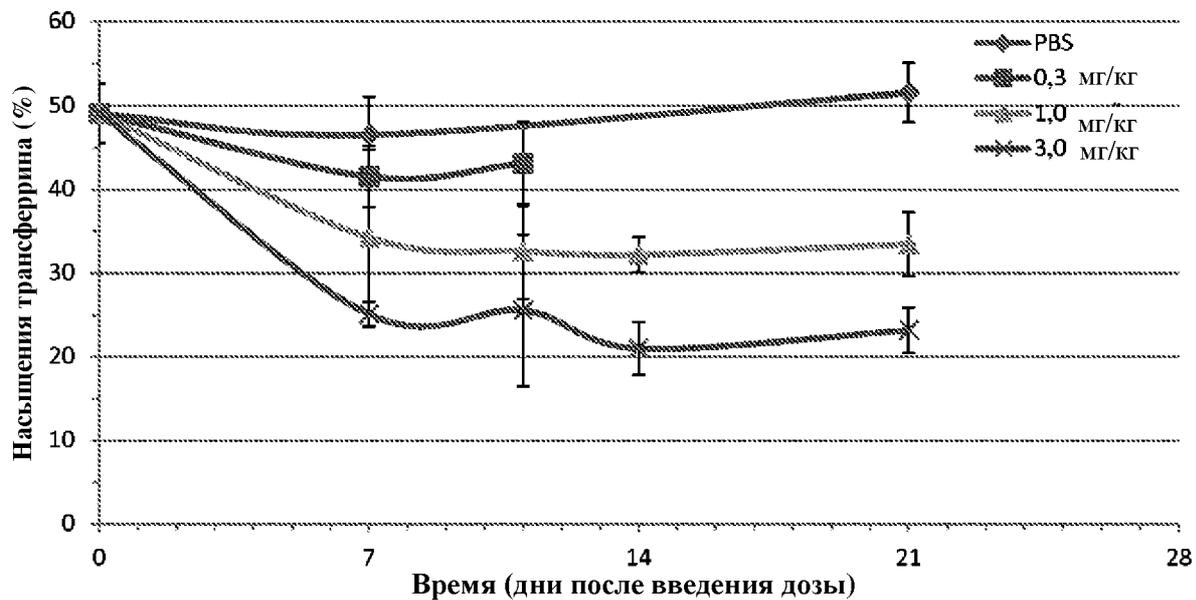
Фигура 3В



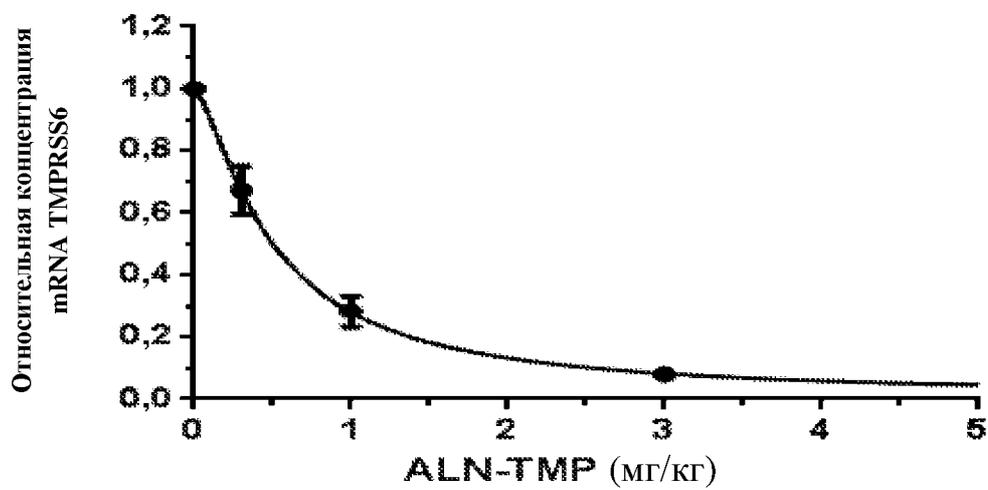
Фигура 3С



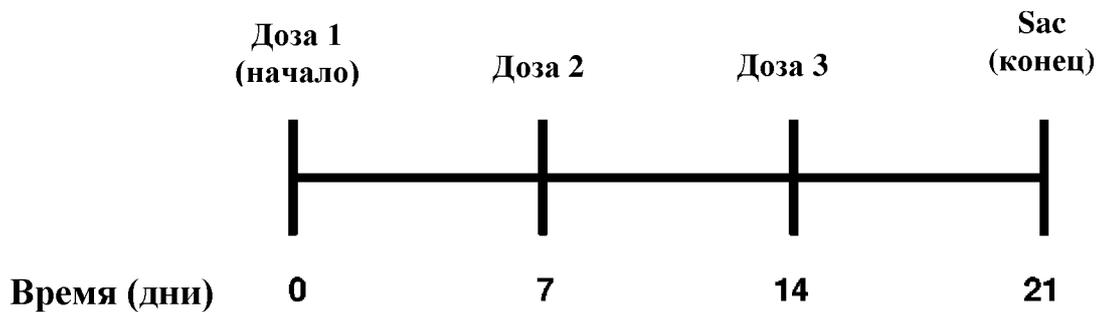
Фигура 3D



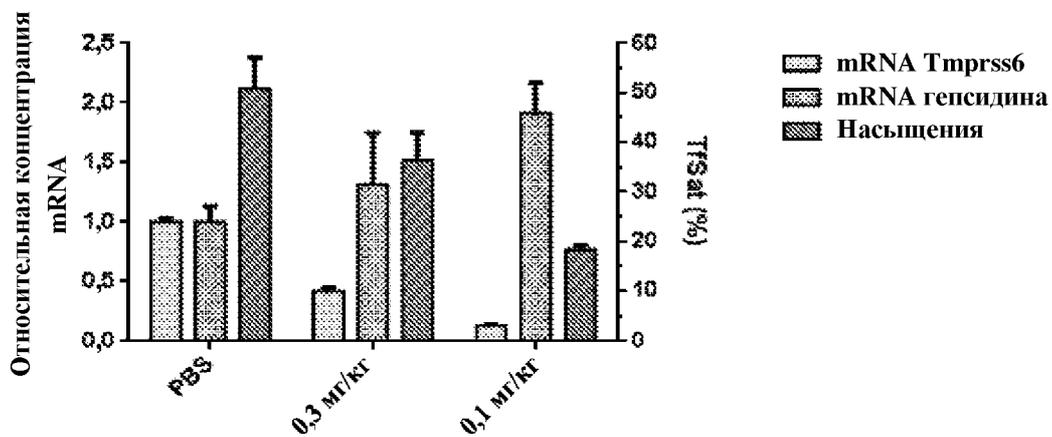
Фигура 3Е



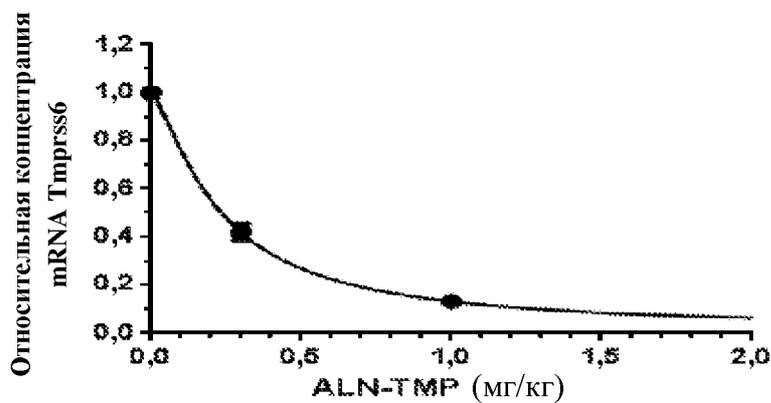
Фигура 3F



Фигура 4А



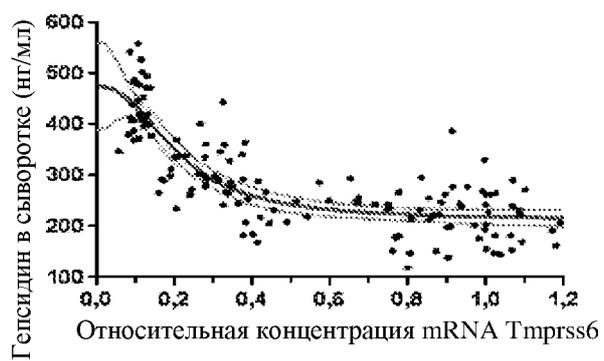
Фигура 4В



Фигура 4С

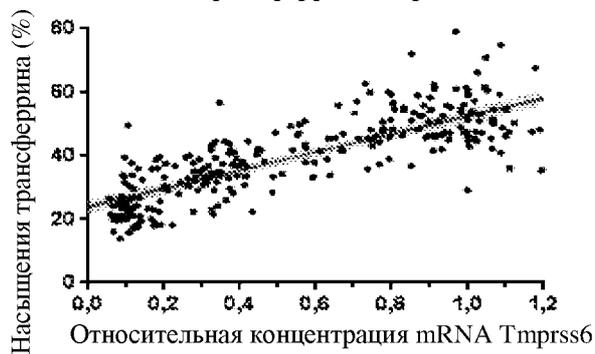
Фигура 5А

Гепсидин в сыворотке в сравнении с mRNA Tmprss6



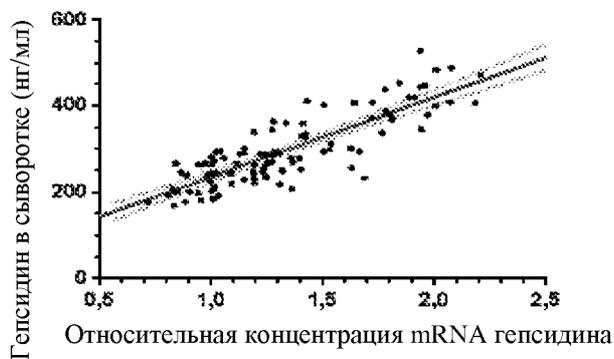
Фигура 5В

Насыщение трансферрина в сравнении с mRNA Tmprss6



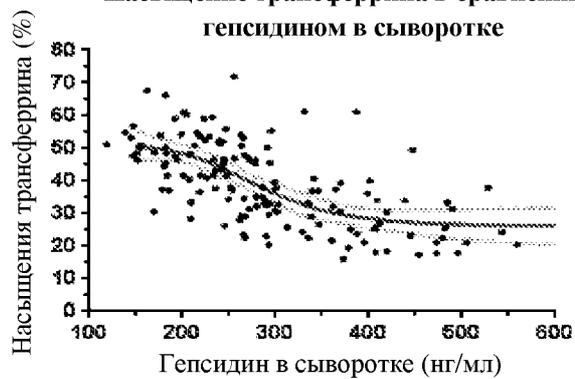
Фигура 5С

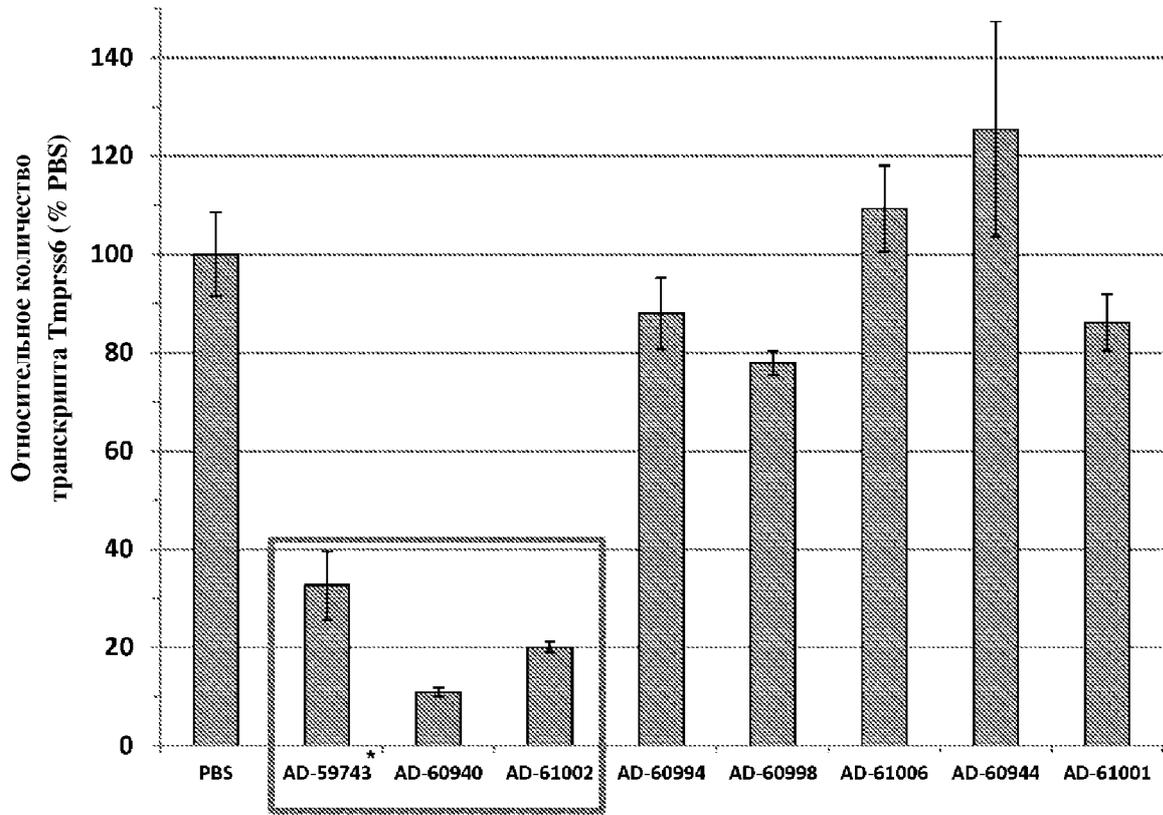
Гепсидин в сыворотке в сравнении с mRNA гепсидина



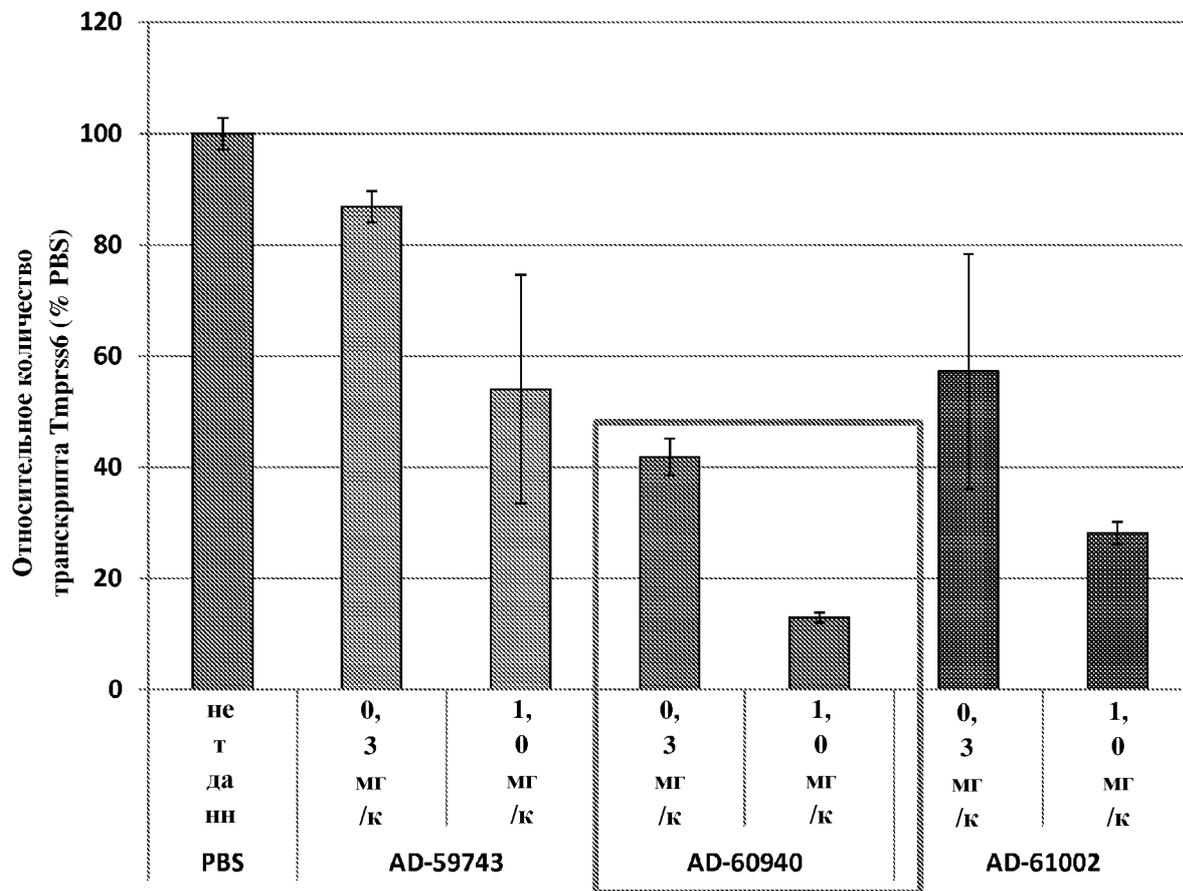
Фигура 5D

Насыщение трансферрина в сравнении с гепсидином в сыворотке





Фигура 6



Фигура 7

SEQ ID NO:1

>gi156682967reflNM_153609.2| трансмембранная протеаза, серин 6

Homo sapiens (TMPRSS6), mRNA

CTTGAGCCAGACCCAGTCCAGCTCTGGTGCCTGCCSTCTGGTGCAGCTGACCTGAGATGCACTTCCCTC
 CTCTGTGAGCTGTCTCGGCACCCACTTGCAGTCACTGCCGCCTGATGTTGTTACTCTTCCACTCCAAAAG
 GATGCCCGTGGCCGAGGCCCCCCAGGTGGCTGGCGGGCAGGGGGACGGAGGTGATGGCGAGGAAGCGGAG
 CCGGAGGGGATGTTCAAGGCTGTGAGGACTCCAAGAGAAAAGCCCGGGGTACCTCCGCCTGGTGCCTC
 TGTTGTGCTGCTGGCCCTGCTCGTGCTGGCTTCGGCGGGGGTGTACTCTGGTATTTCTAGGGTACAA
 GCGGAGGTGATGGTCAAGGCTGACTCAGGCAGTCTGCGTGTACTCAATCGCCACTTCTCCCAGGAT
 CTTACCAGCCCGGGAATCTAGTGCCCTCCGCACTGAAACCGCCAAAGCCAGAAAGATGCTCAAGGAGCTCA
 TCACCAGCCCGCCCTGGGAACCTTACAACTCAGCTCCGCTATTCCTTTGGGGAGGGACCCCTCAC
 CTGCTTCTTCTGGTTTATTCTCCAAATCCCCGAGCACCAGCCGGCTGATGCTGAGCCCCGAGGTGGTGCAG
 GCCTGCTGGTGGAGGAGCTGCTGTCCACAGTCAACAGCTCGGCTGCCGTCCCCACAGGGCCGAGTACG
 AAGTGGACCCCGAGGGCCTAGTGATCCTGGAAGCCAGTGTGAAAGACATAGCTGCATTGAATTCACGCT
 GGGTTGTTACCGCTACAGCTACGTGGGCCAGGGCCAGGTCTCCGGCTGAAGGGCCCTGACCACCTGGCC
 TCCAGCTGCCTGTGGCACCTGCAGGGCCCAAGGACCTCATGCTCAAACCTCCGGCTGGAGTGGACGCTGG
 CAGAGTGCCTGGGACCGACTGGCCATGTATGACGTGGCCGGGCCCCCTGGAGAAGAGGCTCATCACCTCGGT
 GTACGGCTGCAGCCGCCAGGAGCCCGTGGTGGAGGTTCTGGCGTCCGGGGCCATCATGGCGGTGCTCTGG
 AAGAAGGGCTGCACAGCTACTACGACCCCTTCGTGCTCTCCGTGCAGCCGGTGGTCTCCAGGCCTGTG
 AAGTGAACCTGACGCTGGACAACAGGCTGACTCCAGGGCGTCCACAGCACCCTGACTTCCCCAGCTA
 CTACTGCCCCAAACCCACTGCTCCTGGCACCTCACGGTGCCTCTCTGGACTACGGCTTGGCCCTCTGG
 TTTGATGCCTATGCACTGAGGAGGCAGAAGTATGATTTGCCGTGCACCCAGGGCCAGTGGACGATCCAGA
 ACAGGAGGCTGTGTGGCTTGCGCATCTGCAGCCCTACGCCGAGAGGATCCCCGTGGTGGCCACGGCCGG
 GATCACCATCAACTTCACTCCAGATCTCCCTCACCGGGCCCGGTGTGCGGGTGCCTATGGCTTGTAC
 AACCAGTCGGACCCCTGCCCTGGAGAGTTCCCTGTCTGTGAATGGACTCTGTGTCCCTGCCTGTGATG
 GGGTCAAGGACTGCCCAACGGCTGGATGAGAGAAACTGCGTTTGCAGAGCCACATTCAGTGCAAAGA
 GGACAGCATATGCATCTACTGCCCAAGGCTGTGATGGGCAGCCTGATTGTCTCAACGGCAGCGACGAA
 GAGCAGTGCCAGGAAGGGGTGCCATGTGGGACATTCACCTTCCAGTGTGAGGACCGGAGCTGCGTGAAGA
 AGCCCAACCCGAGTGTGATGGCGGGCCGACTGCAGGGACGGCTCGGATGAGGAGCACTGTGACTGTGG
 CCTCCAGGGCCCCCTCCAGCCGCATTTGTTGGTGGAGCTGTGTCTCCGAGGGTGAAGTGGCCATGGCAGGCC
 AGCCTCCAGGTTCCGGGGTGCACACATCTGTGGGGGGCCCTCATCGCTGACCGCTGGGTGATAACAGCTG
 CCCACTGCTCCAGGAGGACAGCATGGCTCCACGGTGTGTGGACCGTGTCTCCGAGGGTGGGCAAGGTTGGCA
 GAACTGCGCTGGCCCTGGAGAGGTGTCTCAAGGTGAGCCGCCTGCTCCTGCACCCGTACCACGAAGAG
 GACAGCCATGACTACGACGTGGCGCTGCTGCAGCTCGACCACCCGGTGGTGCCTCGGCCGCGCGTGCGCC
 CCGTCTGCCTGCCCGCGCGCTCCCCTTCTTCGAGCCCGGCCTGCACTGCTGGATTACGGGCTGGGGCGC
 CTTCGCGGAGGGCGGCCCATCAGCAACGCTCTGCAGAAAGTGGATGTGCAGTTGATCCACAGGACCTG
 TGACAGGAGGTCTATCGTACCAGGTGACGCCACGCATGCTGTGTGCCGGCTACCGCAAGGGCAAGAAGG
 ATGCCTGTGAGGGTCACTCAGGTGGTCCGCTGGTGTGCAAGGCACTCAGTGGCCGCTGGTTCCTGGCGGG
 GCTGGTCACTGGGGCCTGGGCTGTGGCCGGCCTAACTACTTCCGGCTTACACCCGCATCACAGGTGTG
 ATCAGCTGGATCCAGCAAGTGGTGGTCACTGAGGAACTGCCCCCTGCAAAGCAGGGCCACCTCCTGGACT
 CAGAGAGCCCAGGGCAACTGCCAAGCAGGGGACAAGTATTTCTGGCGGGGGTGGGGAGAGAGCAGGCC
 CTGTGGTGGCAGGAGGTGGCCTTGTCTCGTCCCTGATGTCTGCTCCAGTGTGTCAGGAGGATGGAGA
 AGTGCCAGCAGCTGGGGGTCAAGACGTCCCTGAGGACCCAGGCCACACCCAGCCCTTCTGCCTCCCAA
 TTCTCTCTCTCCGTCCCCTTCCCTCCACTGCTGCCTAATGCAAGGCAGTGGCTCAGCAGCAAGAATGCTG
 GTTCTACATCCCAGGAGTGTCTGAGGTGCGCCCCACTCTGTACAGAGGCTGTTGGGGCAGCCTTGCCCTC
 CAGAGAGCAGATTCCAGCTTCGGAAGCCCTGGTCTAACTTGGGATCTGGGAATGGAAGGTGCTCCCATC
 GGAGGGGACCCCTCAGAGCCCTGGAGACTGCCAGGTGGGCCTGCTGCCACTGTAAGCCAAAAGGTGGGGAA
 GTCTGACTCCAGGGTCTTGGCCCCCCTGCCTGCCACCTGGGCCCTCACAGCCAGACCCTCACTGG
 GAGGTGAGCTCAGCTGCCCTTTGGAATAAAGCTGCCTGATCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Фигура 8

SEQ ID NO: 2

>gil125656151|reflNM_027902.2| трансмембранная протеаза, серин 6
Mus musculus (TMPRSS6), mRNA

AGTTCATTGTCGCCC TGACSTGACAGGAGAGGCCCATGGAACSTGGGGCCACAGGCCACAAGGGACAA
GGGCCAGACACCCAGCCATGGCTCCAGGCCATTGATCCAACSTAAGSTGGCCAGTTGGGGGTGGAAAGA
CCTTGGCCTGGATAAACAGAGGCCTCCAGGCCTGTGTGCAGGCCCGGCACSTACSTTCCACTCTTGAAGA
TGCCGAGATGTTTTCCAGCTCCCCTGTTCACAGGATGCCACCACCCGAGGTCCCCAAGCGGTGATGG
TCAGGGCGATGCGGGTGATGGAGAGGAAGCTGCTGAGCCAGAGGGGAAGTTCAAGCCCCAAAAAACACC
AAGAGAAAAAACCGGGACTACGTCCGCTTACGCCACTGTTGCTGGTCTTGGCTGCGCTGGTCTCAGCAG
GGTTCATGCTTTGGTATTTCCSTAGGGTACAAAGCGGAAGTGACCGTAAGCCAGGTGTA CTCTGGCAGCCT
CCGGGTGCTCAACCGTCATTTCTCCAGGACCTGGGCCGACGGGAGTCTATTGCTTTCCGCAGTGAATCT
GCCAAAGCCAGAAGATGCTCCAAGAAGTGGTTGCCAGCACCCGCTGGGTACTTACTACAACCTAGTT
CTGTCTACTCSTTTGGGGAGGGACCCCTCACSTGCTTCTTCTGGTTTATCSTTGACATCCCTGAGTACCA
GCGACTGACCCCTGAGCCCTGAAGTAGTGCAGGAGCTCCTGGTGGATGAGCTACTGTCCAACAGTCAACC
CTGGTCTCCTATAAGACCGAATATGAGGTGACCCCGGAAGGCCTGGTGATCCTGGAAGCCAGTGTGAACG
ACATAGTCGTA CTGAATTCACGCTGGGCTGTTATCGCTACAGCTATGTGAACCCAGGCCAGGTCTCC
ATTGAAGGGGCTGACCAGCAGACCACAAGCTGCCTGTGGCATCTGCAAGGGCCCGAAGACCTCATGATC
AAAGTGCGGCTGGAGTGGACCCGGGTGATTGCAGAGACAGGGTGGCGATGTACGACGCAGCTGGGCC
TGGAGAAGAGACTTATCACTCGGTCTATGGGTGCAGCCGCCAGGAACCTGTGATGGAGGTGCTGGCATC
GGCTCCGTCATGGCCGTGGTGTGGAAAAAGGGCATGCATAGCTACTATGACCCCTTCTCTGCTCTCAGTG
AAGTCTGTGGCTTCCAGGACTGCCAGGTGAACCTGACACTGGAGGGCCGGCTGGACACACAGGGCTTCC
TCCGTACACCCTACTACCCAGTTACTACTCTCCAGTACCCACTGCTCCTGGCATCTCACGGTACCCCT
TCTGGACTACGGCTTGGCGCTCTGGTTCGATGCCTACGCACTGAGGAGGCAGAAGTACAACCGACTGTGT
ACTCAGGGCCAGTGGATGATCCAGAACAGGAGGCTGTGTGGCTTCCGTACCCTGCAGCCATATGCTGAGA
GGATCCCATGGTGGCCTCAGATGGTGTCAACATCAACTTCACTCCAGATCTCCCTCACAGGCCCGGG
TGTGCAAGTGTACTACAGCTTGTACAACCAATCAGACCCCTGCCCTGGTGAGTTCCTCTGCTCTGTGAAT
GGACTGTGTGCTCCCTGCGTGTGACGGGATCAAGGACTGCCCAATGGCCTGGATGAGAGAACTGTGTCT
GCAGAGCCATGTTCCAGTGCCAAGAGGACAGCACGTGCATTTCACTGCCTAGAGTCTGTGACCGGCAGCC
CGACTGTCTCAATGGCAGTGACGAAGAACAGTGCCAAGAAGGAGTGCCCTGTGGGACATTA CTTTCCAG
TGTGAGGACCGGAGCTGTGTGAAGAAGCCCAACCCAGAGTGTGACGGCCAGTCAGATTGCAGAGACGGCT
CAGATGAGCAACACTGTGACTGTGGCCTCCAGGGCCTCTCCAGCCGTAATTGTGGGCGGGACCGTGTCTC
CGAGGGTGTGGCCATGGCAGGCCAGCCTCCAGATTCCGGGTGACACATCTGTGGGGGGCTCTCATC
GCTGACCGCTGGGTCATAACGGCCGCCACTGCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCCTCCCCGAAGCTGTGGA
CCGTGTTCTGGGAAAGATGCGGCAGAACTCGCGCTGGCCAGGCAGGTGTCTTCAAGGTGAGCCGTCT
GTTCTGACCCGTACCACGAGGAGGACAGCCATGACTACGACGTGGCCCTGCTGCAGCTCGACCACCC
GTGGTGTACTCGGCCACTGTGCGCCCCGTCTGCCTGCCTGCCCGCTCCCACTTCTTTGAGCCAGGCCAGC
ACTGCTGGATCACAGGCTGGGGAGCCAGCGAGAGGGTGGTCCGGTGAGCAACACCCCTGCAGAAGGTGGA
CGTACAGCTGGTCCCTCAGGACCTCTGCAGTGAAGCCTACCCTACCAGGTGTCCCACGCATGCTCTGT
GCTGGCTACCGCAAGGGCAAGAAAGATGCTGCCAGGGTACTCTGGAGGCCCACTGGTTTGCAGGGAGC
CCAGTGGCCGCTGGTCTTCCAGGGTGGTGTAGCTGGGGCTGGGCTGTGGCCGACCCAATTTCTTTGG
CGTCTACACCCGTGTACACGTGTGATCAACTGGATCCAGCAGGTGCTGACSTGAGGGCTGTTCTACAGA
GCTGGACCTGCCTCCAGGCCAAGTTCAGGGTGTCCACCCAGCCAGGACACAAGTATTCTGGGGCAAGTGA
CCCTGCTAAGGCTGTTTTCCCTCAGGCCACCCAGTGACAGTACAGAGAAGGATGTGAGCTGGTGGTTA
GGATGCCCTCTGAGGTCAGGGCCAGCCTCGGCTAGGTTTCACTTCTAACCCTTTCTATTCTAGTCCT
TTCCCTCCCTGCTCCTACCCTGTTTTGGAGTGGGGTCTGGCGGCCATGACCTTGGCCCTCCGGTCTCT
GTAGGAAAGAAAGAATCCTTCCCTTGCAAAAAGCCTCTTGGGGAACTGCACAGAGAAAAGGTTGCCCT
TATCAAGGCTCTATCAGAGCCCTTGAAGTCTGCCAAGTGGGCTGTA CTCTAAGCCAAATCACCGGGCAGCC
TCAGTGCAGATGCCTGCTGAAGCTCTGCCTGCTACAGGGGCCCTCCCTGCCATTA CTGAGGGCCACTG
TCTGTCTGGGAATAAAGCACTTGACCAAGCCCTGACACTGAAAAA AAAAAAAAAA

Фигура 9

SEQ ID NO:3

>gil194474097|reflNM_001130556.1| трансмембранная протеаза, серин 6
Rattus norvegicus (TMPRSS6), mRNA

ATTGTCCGTCCTGGACCTGACAGGAGGCCATGGAACCTTGGGGCCACAGGCCACAGGGGACAAGGGCCAG
ACACCCAGTCATGGTTCCAGGCTATTGATCCAACCTAAGCTGGCCAGTTGTGGGTGGAGAGACCTTGGC
CTGGATAAACAGAGGCCCTCCAGGCTGTGTTCCAGGCCAGCACCTACCTTCCACTCTTGAAGATGCCAAG
ATGTTTCCAGCTCCCCTGTTCTACCAGGATGCCCCACCGCTGAGGTTCCCCAAGCAGCTGGTGGTCAGGGT
GATGGAGGTGATGGAGAGGAAGCTGCAGAGCCAGAGGGGGTGTCAAGGCCCCAGAAAACGCCAAGAGAA
AAGACAGGGACTACGTCCGCTTACACCACTGTTGCTGGTCTTGGCTGCGTTGGCTTCGGCAGGAGTCAT
GCTCTGGTATTTCTAGGGTACAAGGCGAAGTGACCATAAGCCAGGTGTACTCTGGCAGCCTCCGGGTG
CTCAACCGCCATTTTTACAGGACTTGGCCCCGACGGGAGTCTATTGCTTTCCGCACTGAAACTGCCAAAG
CCCAGAAGATGTTCCAAGAGCTGGTTGCCAGCACCCGCTTGGGTACTTACTACAACCTCCAGTTCCATCTA
CGCCTTTGGGGAGGGACCCCTTATCTGCTTCTTCTGGTTCATCCTTGACATCCCCGAGTACCAGCGACTG
ACCCTGAGCCCTGAGGTGGTGC CGGAGCTCCTGGTGGGTGAGCTACTGTCCAACAGCTCAGCCTTGGCTT
CCTATAGGACCGAATATGAGGTGGACCCGGAAGGCCTGGTGATACTAGAAGCCAGCGTGAACGCATAGT
CGTACTGAATTCACGCTGGGCTGTTACCGCTACAGCTACGTGAACCCGGGCCAGGTCCCTCCGGTTGAGG
GGGCCCCGACCAGCAGACCACTAGCTGCCTGTGGCACCTGCAGGGGCCCGAGGACCTCATGCTCAAAGTGC
AGCTAGAGTGGACTCGGGTTGATTGCAGAGACAGGGTGGCGATGTACGACGCAGCTGGGCCCTGGAGAA
GAGACTTATCACCTCGGCTATGGGTGCAGCCGCCAGGAACCCGTGATGGAGGTGCTGGCGTCCGGGCTCT
GTCATGGCCGTGGTGTGGAAGAAGGGCTTGCATAGCTTCTATGACCCTTTCTGCTCTCAGTGAAGTCTG
TGGCCTTCCAGGACTGCCAGGTGAACCTGACCCTGGAAGGCCGGCTGGATCCACAGGGCTTCCCTCCGTAC
ACCCTACTACCCAGTTACTACTCGCCAGTACCCTGCTCCTGGCATCTCACGGTTCCTCTCTCAGGAC
TATGGCTTGGCACTCTGGTTTGACGCTATGCATGAGGAGGCAGAAGTACAACCTACTATGTAAGTACTCAGG
GCCAGTGGATGATCCAGAACAGGAGGCTATGTGGCTTCCGTACCCTGCAGCCATAATGCTGAGAGGATCCC
CGTGGTGGCCTCGGATGGTATCACCATCAACTTCACTCCCAGATCTCCCTCACAGGCCCGGGTGTGCAA
GTGTAAGTACAGCTTGTACAACCAATCAGACCCCTGCCCTGGAGAGTTCCTCTGCTCTGTGAATGGATTGT
GTGTCCCTGCTTGTGACGGAATCAAGGACTGCCCAACGGCCTGGATGAGAGGAACTGTGCTGCAGAGC
CATGTTCCAGTGCCAAGAGGACAGCACGTGCATCTCACTGCCGAGAGTCTGTGACCGGCAGCCCGACTGT
CTCAATGGTAGCGACGAAGAGCAGTGCCAAGAAGGAGTGCCCTGTGGGACATTCACCTTCCAGTGTGAGG
ACCGGAGCTGTGTGAAGAAGCCCAACCCCGAGTGTGACGGGCAGGCAGACTGCAGGGATGGCTCGGATGA
GGAGCACTGTGACTGTGGCTCCAGGGCCCCCAGCCGCAATTGTGGGCGGGGCCATGCTCCTCGGAGGGT
GAGTGGCCCTGGCAGGCCAGTCTCCAGATTCGGGTGCACACATCTGTGGGGGGGCTCTCATCGCTGACC
GCTGGGTACATAACAGCCGCTCACTGCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCCTCCCCGAGGCTGTGGACCGTGT
TCTGGGAAAGATGCGGCAGAATCACGCTGGCCGGGCAGGTTGCTCCTCAAGGTGAGCCGCTGTTCTG
CACCCGATCATGAGGAGGACAGCCATGACTACGACGTGGCCCTGCTGCAGCTGGACCACCTGTGGTGT
ACTCGGCCACCGTGCGCCCGTCTGCCTGCCCGCACGCTCTCACTTCTTTGAGCCAGCCAGCACTGCTG
GATCACAGGCTGGGGAGCCCAGCGAGAGGGTGGTCTGGTAGCAGCACCCCTCAGAAGGTGGATGTGCAA
CTGATCCCTCAGGACCTGTGCAATGAGGCCTACCGTACCAGGTGACCCACGCATGCTCTGTGCTGGTT
ATCGCAAGGGCAAGAAAGATGCCTGCCAGGGCGACTCTGGAGGCCCACTGGTTTGAAGGAGCCAGGTG
ACCACCCAGCCAGGGCACAAGTATCTGGGGCGAGCGACCCCTGCTAAGGCCTGTCCCTCATGCCTACCC
CAGGGACAGTACAGAGAAGGATGTCAGCTGGTGGTTAGGATGCCTCCAGGGGCTAGCCTCAGCTCGGCTT
CACTTCCAACCTTTCTTATTCTAGTCCCTTTCCCTCTCCCTCCTACTGCTGTTTTGGGGTGGGGTCTG
GTGGCAATGATGCTGGTTCCAAGGTCTGTGGGAAAGTAAGATTCCTTCCCTTGCAAAAAGCCTCTAGGGG
GAACTGGATCCGAGAAAGAAGGTGCCCTATCAAGGCTCTGTGAGAGCCCTTGAGACTGCCAAGTAGGGC
CATAACGTAAGCCAAATCATGGGGCAGCCTCAGCTGCGGGTGCCTGCTGTGCTCTGCTTACAGGGCC
CTCCCTGCCATTCCTGGAGGCCACTGTCTGTTCCGAAATAAAGCAGTTGGCCAAGC

Фигура 10

SEQ ID NO: 4

>gil297260989|reflXM_001085203.2|ПРОГНОЗИРОВАННАЯ: Masaca mulatta, трансмембранная протеаза, серин 6, вариант 3 транскрипта (TMPRSS6), mRNA

CAGGATGCCTGTGGCCAAAGGCCCCCAGGTGGCTGGTGGGCAGGGGGACGGAGGTGATGGCGAGGAAGCG
GAGCCAGAGGGGATGTTTCGAGGCCCCGTGAGGACTCCAAGAGAAAAGCCCCGGGGCTACCTCCGCCTGGCGC
CCCTGTGGCTGACCCCTGGTTGTGCTGACTTCAGTGGGGGTGCTACTCTGGTATTTCCTAGGGTACAAGGC
GGAGGTGACGGTCAGCCAGGTGTAAGTCAAGGACGCTGCGCGTGCTCAATCGCCACTTCTCCAGGATCTT
ACCCGCCGGGAATCCAGTGCCTTCCGCAGTGAACCCGCCAAAGCCCAGAAGATGCTCAAGGAGCTCATCG
CCAGCACCCGCCTGGGAACCTATTACAACCTCCAGCTCCGTCTATTCTTTGGGGAGGGACCGCTCACCTG
CTTCTTCTGGTTTATTCTCCAAATCCCCGAGCACCCGCCGGCTGATGCTGAGCCCCGAGGTGGTGCAGGCA
CTGCTGGTGGAGGAGCTGCTGTCCACAGTCAACAGCTCGGGCGGCTGTCCCTACAGGGCCGAGTACGAAG
TGGACCCCGAGGGCCCTAGTGATCCTAGAAGCCAGTGTGAAAGACATAGCTGCACTGAATCCACGCTGGG
TTGTTACCGCTACAGCTACGTGGGCCAGGGTCAGGTCTCCGGCTGAAGGGACCCGACCACCTGGCCTCC
AGCTGCCTGTGGCACCTGCAGGGCCCCGAAGACCTCATGCTGAAACTCCGGCTGGAGTGGACGCTGGCCG
AGTGCCGGGACCGACTGGCCATGTATGACGTGGCTGGGCCCTGGAGAAGAGGCTCATCACCTCGGTGTA
TGGCTGCAGCCGCCAGGAGCCTGTGGTGGAAAGTCTGGCATCGGGGGCCATCATGGCGGTGGTCTGGAAG
AAGGGCCTGCACAGCTACTACGACCCCTTTATGCTCTCCGTGCAGTCCGTGGTCTTCCAGGCCTGCGAGG
TAAACCTGACGCTGGATGACAGGCTGGACTCCCAGGGCGTCTCAGCACCCCGTACTTCCCCAGCTACTA
CTCGCCCCGAACCCACTGCTCCTGGCACCTCACGGTGCCCTCTCTGGACTACGGCTTGGCCCTCTGGTTT
GACGCCTACGCACTGCGGAGGCAGAAAGTATGATTTGCCGTGCACCCAGGGCCAGTGGACGATCCAGAACA
GGAGGCTGTGTGGCCTGCGCATCCTGCAGCCTTACGCCGAGAGGATCCCCGTGGTGGCCACGGCCGGCAT
CACCATCAATTTACCTCCAGATCTCCCTCACAGGGCCTGGTGTGCGGGTGCATATGGCTTGTACAAC
CAGTCGGACCCCTGCCCTGGAGAGTTCTCTGCTCTGTGAACGGACTCTGCGTCCCTGCCTGTGATGGGG
TCAAGGACTGCCCCAACGGCCTGGATGAGAGAAAAGTGGTTCAGAGCCACATTCAGTGCCAAGAGGA
CAGCACGTGCATCTCACTGCTTAAGGTCTGTGACGGGCAGCCTGACTGTCTCAACGGCAGCGATGAAGAG
CGGTGCCAGGAAGGGGTGCCCTGCGGGACATTCACCTTCCAGTGTGAGGACCAGAGCTGCGTGAAGAAGC
CCAACCCACAGTGTGATGGGCGGCCCGACTGCAGGGACGGCTCAGACGAGCAGCACTGTGACTGTGGCCT
CCAGGGCCCCCTCCAGTTCGATTTGTTGGTGGGGCCGTGTCCTCCGAGGGTGGTGGCCATGGCAGGCCAGC
CTCCAGGTTCCGGGTCGACACATCTGTGGGGGCGCCCTCATCGCTGACCGCTGGGTGATAACAGCTGCC
ATTGCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCTCCCCGGCGCTGTGGACGGTGTTCCTGGGCAAGGTGTGGCAGAA
CTCGCGCTGGCCTGGAGAGGTGTCCTTCAAGGTGAGCCGCTACTCCTGCATCCGTATCACGAAGAGGAC
AGCCACGACTACGACGTGGCGCTGTTGCAGCTCGACCACCCGGTGGTGCCTCGGCCCGCTGCGTCCAG
TCTGCCTGCCCGCGCGCTCCCACTTCTTGAACCCGGCCTGCACTGCTGGATCACTGGCTGGGGCGCCCT
GCGCGAAGGCGGCCCCACCAGCAATGCTCTGCAGAAAAGTGGACGTGCAGTTGATCCCACAGGACCTGTGC
AGCGAGGCCTATCGCTACCAGGTGACGCCACGCATGCTGTGTGCCGGCTACCGCAAGGGCAAGAAGGATG
CCTGCCAGGGTGAAGTGGTCCGCTGGTATGCAAGGCACTCAGTGGCCGCTGGTTCTTGGCAGGGCT
GGTCAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGCCGGCCTAACTACTTCCGGCTTACACCCGCATCACAGGTGTGATC
GGCTGGATCCAGCAAGTGGTGAACCTGAGGAACTGCCCCCTGCAGAGCAGGTCCCACCTC

Фигура 11

SEQ ID NO: 5

>gil109094061|reflXM_001085319.1|ПРОГНОЗИРОВАННАЯ: *Mascara mulatta* подобная mRNA трансмембранная протеаза, серин 6, вариант 4 транскрипта (LOC696094)

CTTGAGCCACACCCAGTCCAGCTCTGGTGCCTGCCSTCTGGGGTGAGCTGCC TTGAGATGCACTTCGCTC
 CTCTGTGAACTGTCTCGGCACCCACTTCCGGTCACTGCCGCSTGATGTGTACTCTTCCACTCTGAAAAG
 GATGCCGTGTGGCCAAGGCCCCCCAGGTGGCTGGTGGGCAGGGGGACGGAGGTGATGGCGAGGAAGCGGAG
 CCAGAGGGGATGTTTCGAGGCCCGTGAGGACTCCAAGAGAAAAGCCCGGGGCTACCTCCGCCTGGCGCCCC
 TGTGGCTGACCCCTGGTTGTGCTGACTTCACTGGGGGTGCTACTCTGGTATTTCTTAGGGTACAAGGCGGA
 GGTGACGGTCAAGCAGGTGACTCAGGCAGCCTGCGCGTGTCAATCGCCACTTCTCCCAGGATCTTACC
 CGCCGGGAATCCAGTGCCTTCCGCAGTGAAAACCGCCAAAGGCCAGAAGATGCTCAAGGAGCTCATCGCCA
 GCACCCGCCTGGGAACTTATTACAAC TCCAGCTCCGTCTATTCTTTGGGGAGGGACCGCTCACCTGCTT
 CTCTGGTTCACTTCCAAATCCCCGAGCACCGCCGGCTGATGTGAGCCCCGAGGTGGTGCAGGCAC TG
 CTGGTGGAGGAGCTGCTGTCCACAGTCAACAGCTCGGC GGCTGTCCCCACAGGGCCGAGTACGAAGTGG
 ACCCCGAGGGCCTAGTGATCCTAGAAGCCAGTGTGAAAGACATAGCTGCACTGAATTCCACGCTGGGTTG
 TTACCGCTACAGCTACGTGGGCCAGGGTCAGGTCTCCGGCTGAAGGGACCCGACCACCTGGCC TCCAGC
 TGCCTGTGGCACCTGCGAGGGCCCCGAAGACCTCATGCTGAAAAC TCCGGCTGGAGTGGACGCTGGCCGAGT
 GCCGGGACCGACTGGCCATGTATGACGTGGCTGGGCCCTGGAGAAGAGGCTCATCACCTCGGTGTATGG
 CTGACAGCCGCCAGGAGCCTGTGGTGGAAAGTCTTGGCATCGGGGGCCATCATGGCGGTGGTCTGGAAGAAG
 GGCCTGCACAGCTACTACGACCCCTTTATGCTCTCCGTGCAGTCCGTGGTCTTCCAGGCCTGCGAGGTAA
 ACCTGACGCTGGATGACAGGCTGGACTCCAGGGCGTCTCAGCACCCCGTACTTCCCCAGCTACTACTC
 GCCCCGAACC ACTGCTCCTGGCACCTCACGGTGCCTCTCTGGACTACGGCTTGGCCCTCTGGTTTGAC
 GCCTACGCACTGCGGAGGCAGAAGTATGATTGCGGTGCACCCAGGGCCAGTGGACGATCCAGAACAGGA
 GGCTGTGTGGCCTGCGCATCCTGCAGCCTTACGCCGAGAGGATCCCCGTGGTGGCCACGGCCGGCATCAC
 CATCAATTCACCTCCCAGATCTCCCTCACAGGGCCTGGTGTGCGGGTGCATATGGCTTGTACAACCAG
 TCGGACCCCTGCCCTGGAGAGTTCTCTGCTCTGTGAACGGACTCTGCGTCCCTGCCTGTGATGGGGTCA
 AGGACTGCCCCAACGGCCTGGATGAGAGAACTGCGTTTGCAGAGCCACATTCAGTGCCAAGAGGACAG
 CACGTGCATCTCACTGCTTAAGGTCTGTGACGGGCAGCCTGACTGTCTCAACGGCAGCGATGAAGAGCGG
 TGCCAGGAAGGGGTGCCCTGCGGGACATTCACCTTCCAGTGTGAGGACCAGAGCTGCGTGAAGAAGCCCA
 ACCACAGTGTGATGGGCGGCCCGACTGCAGGGACGGCTCAGACGAGCAGCACTGTGACTGTGGCCTCCA
 GGGCCCTCCAGTGCATTTGTTGGTGGGGCCGTGCTCTCCGAGGGTGAAGTGGCCATGGCAGGCCAGCCTC
 CAGGTTCCGGGTCGACACATCTGTGGGGCGCCCTCATCGCTGACCGCTGGGTGATAACAGCTGCCCAT
 GCTTCCAGGAGGACAGCATGGCCTCCCCGGCCTGTGGACGGTGTTCCTGGGCAAGGTGTGGCAGAATC
 GCGCTGGCCTGGAGAGGTGTCTTCAAGGTGAGCCGCCTACTCTGCATCCGATACGAAGAGGACAGC
 CACGACTACGACGTGGCGCTGTTGCAGCTCGACACCCCGGTGGTGGCTCGGCCCGCCGTGCGTCCAGTCT
 GCCTGGCCGCGCTCCCACTTCTTCGAACCCGGCCTGCCTGACTGCTGGA TCACTGGCTGGGGCGCCCTGCG
 CGAAGGGGCCCCACCAGCAATGCTCTGCAGAAAAGTGGACGTGCAGTTGATCCCACAGGACCTGTGCAGC
 GAGGCCATCGCTACCAGGTGACGCCACGCATGCTGTGTGCCGGCTACCGCAAGGGCAAGAAGGATGCCCT
 GCCAGGGTGA CTGCGGTGGTCCGCTGGTATGCAAGGCACTCAGTGGCCGCTGGTTCCCTGGCAGGGCTGGT
 CAGCTGGGGCCTGGGCTGTGGCCGGCCTAACTACTTTCGGCGTCTACACCCGCATCACAGGTGTGATCGGC
 TGGATCCAGCAAGTGGTGACCTGAGGAACTGCCCCCTGCAGAGCAGGTCCCACCTCTTGGACTCAGAGA
 GCCCAGGGCAATTGCCAAGCAGGGGGACAAGTATTCTGGGGGGAGGGGGGCGCAGCAGGCCCTGTGGTG
 GCAGGAGGTGGCATCTTGTCTTGTCCCTGATGTCTGCTCCAGTGAITGGCAGGAGGATGGAGGAGTGCCAG
 CAGCTGGGGTCAAGACGTCCCCTAGGGACCCAGGCCACACCCAGCCCTTCTGCCTCCCGATTCTCTCT
 CCTCTGTCCCCTTCTCCACTGCTGCCTATTGCAAGGAAGTGGCTCAGCAGCAAGAATGTGGCTCTACG
 TCCCCAGGAGTGTCTGAGCTGTGCCCCACTCTGTACAGAGGCTGCTTGGGCAGCCTTGCCTCTAGAGAGC
 AGATGCCAGCTTCGGAAGCCCTGGTCTAACTTGGGATCTGGGAATGGAAGGTGCCCCCATAGGAGGGGA
 CCCTCACAGCCCCGGGACTGCCAGGTGGGCCGGCTGCCACCGTAAGCCAAAAAAGGTGGGGAAGCCCTG
 ACTCCAAGGTCTTGGCCACCCCTGCCTGCCACCTGGCCCTCACAGCCCAGACCCTCACCGGCAGGTG
 AGCTCAGCTGCCCTTTGGAATAAAGCTGCCTGATCCAA

Фигура 12

SEQ ID NO:6

Обратная комплементарная последовательность >gil56682967|reflNM_153609.2|
 трансмембранная протеаза, серин 6 (TMPRSS6), mRNA

TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGATCAGGCAGCTTTATTCCAAAGGGCAGCTGAGCTCACCTCCCAGTGAGGG
 TCTGGGCTGTGAGGGCCAGGTGGCAGGCAGGGGTGGGGCAAGGACCTGGAGTCAGGACTTCCCCACCTTT
 TGGCTTACAGTGGCAGCAGGCCACCTGGCAGTCTCCAGGGCTCTGAGGGTCCCCTCCGATGGGAGCACCTT
 CCATTCCCAGATCCCAAGTTAGACCAGGGGCTTCCGAAGCTGGAATCTGCTCTCTGGAGGCAAGGCTGCCCA
 AACAGCCTCTGTACAGAGTGGGGCGCACCTCAGACACTCCTCGGGATGTAGAACCAGCATCTTGTGCTGTA
 GCCACTGCTTGCATTAGGCAGCAGTGGAGGAAGGGGACGGAGGAGAGAAATTGGGAGGCAGAAGGGCTGG
 GTGTGGGCTGGGTCTCAGGGGACGCTTTGACCCCAAGCTGCTGGCACTTCTCCATCCTCCTGCCATCACT
 GGAGCAGACATCAGGGACGAGACAAGATGCCACCTCCTGCCACCACAGGGCCTGCTCTCTCCCCACCCCTT
 GCCAGAACTTGTCCCCCTGCTTGGCAGTTGCCCTGGGCTCTCTGAGTCCAGGAGGTGGGCTTGTGCTTGC
 AGGGGGCAGTCTCCTCAGGTCACCACTTGTGATGATCAGCTGATCACACCTGTGATGCGGGTGTAGACGCCG
 AAGTAGTTAGCCGGCCAGCCAGCCAGCCAGCTGACAGCCAGCCCGCCAGGAACCAGCGGCCACTGAGTGGC
 TTGCACACCAGCGGACCACCTGAGTCACTCCTGACAGGCATCCTTCTTGCCTTGCCTGAGCCGGCACACAGC
 ATGCGTGGCGTCACTGGTAGCGATAGACCTCGCTGCACAGGTCTGTGGGATCAACTGCACATCCACTTTC
 TGCAGAGCGTTGTGATGGGGCGCCCTCGCGCAAGGCGCCCCAGCCGTAATCCAGCAGTGCAGGCCGGGC
 TCGAAGAAGTGGGAGCGCGGGCAGGCAGACGGGGCGCACGGCGCCGAGCGCACACCAGGGTGGTCGAGC
 TGCAGCAGCGCCACGTCGTAGTCACTGGCTGTCTCTCGTGGTACGGGTGCAGGAGCAGGCGGCTCACCTTG
 AAGGACACTCTCCAGGCCAGCGGAGTCTGCCACACTTGGCCAGGAACACGGTCCACAGCACCCTGGAG
 GCCATGCTGTCTCTTGAAGCAGTGGGAGCTGTTATCACCCAGCGGTGAGCGATGAGGGCCCCCACAG
 ATGTGTCGACCCCGAACCTGGAGGCTGGCTGCCATGGCCACTCACCTCGGAGGACACAGCTCCACCAACA
 ATGCGGCTGGAGGGGCCCTGGAGGCCACAGTCACTGCTCTCATCCGAGCCGTCCTGCAGTGGGCGCC
 CCATCACTGCGGGTGGGCTTCTTACCGAGCTCCGGTCTCACACTGGAAGGTGAATGTCCACATGGC
 ACCCTTCTCTGGCACTGCTCTTCTGCTCGCTGCCGTGAGACAATCAGGCTGCCCATCACAGACCTTGGGCACT
 GAGATGCACTGTGCTGTCTCTTGGCACTGGAATGTGGCTCTGCAAACGCAGTTTCTCTCATCCAGGCCGTTG
 GGGCAGTCTTGGACCCATCACAGGCAGGGACACAGAGTCCATTACAGAAACAGAGGAACCTTCCAGGGCAG
 GGGTCCGACTGGTGTACAAGCCATAGTGCACCCGCACACCAGGGCCCGGTGAGGGAGATCTGGGAGGTGAAG
 TTGATGGTGATCCCGGCCGTGGCCACCACGGGGATCCTCTCGGCGTAGGGCTGCAGGATGCGCAAGCCACAC
 AGCCTCCTGTCTGGATCGTCCACTGGCCCTGGGTCACGGCAAATCATACTTCTGCCTCCTCAGTGCATAG
 GCATCAAAACAGAGGCCAAGCCGTAGTCCAGAGAGGGCACCGTGTAGGTGCCAGGAGCAGTGGGTTTGGGGC
 GAGTAGTAGCTGGGGAAGTACGGGTGCTGAGGACGCCCCGGGAGTTCGAGCCTGTTGTCCAGCGTCAAGTTT
 ACTTACAGGCCTGGAAGACCACCGGCTGCACGGAGAGCACGAAGGGGTCTAGTAGCTGTGCAGGCCCTT
 TTCCAGACGACCGCCATGATGGCCCCGACGCCAGAACCTCCACCACGGGCTCCTGGCGGCTGCAGCCGTAC
 ACCGAGGTGATGAGCCTCTTCTCCAGGGCCCCGGCCACGTATACATGGCCAGTCCGTTCCCGGCACTCTGCC
 AGCGTCCACTCCAGCCGAGTTTGGAGCATGAGGTCTTGGGGCCCTGCAGGTGCCACAGGCAGCTGGAGGCC
 AGGTGGTCAGGCCCTTCCAGCCGAGGACCTGGCCCTGGCCACGTAGCTGTAGCGGTAACAACCCAGCGTG
 GAATTCAATGCAGCTATGTCTTTACACTGGCTTCCAGGATCACTAGGCCCTCGGGGTCCACTTCTGACTCG
 GCCCTGTAGGGGACGGCAGCCGAGCTGTGACTGTGGACAGCAGCTCTCCACCAGCAGTGCCTGCACCACC
 TCGGGGCTCAGCATCAGCCGGCGGTGCTCGGGGATTTGGAGAATGAACCAGAAGAAGCAGGTGAGGGTCCC
 TCCCCAAAGGAATAGACGGAGCTGGAGTGTAGTAAGTTCCAGGCGGGTGTGGTGATGAGCTCCTTGGAGC
 ATCTTCTGGGCTTGGCGGTTTCACTGCGGAAGGCACTAGATTCCCGGCGGGTAAGATCCTGGGAGAAAGTGG
 CGATTGAGTACACGCAGACTGCCTGAGTACACCTGGCTGACCATCACCTCCGCTTGTACCTTAGGAAATAC
 CAGAGTAGCACCCCCGCCAAGCCAGCACGAGCAGGGCCAGCAGCACAAACAGGGGCACCAGGCGGAGGTAG
 CCCCAGGCTTTTCTCTTGGAGTCTTACAGGCCTTGAACATCCCCCTCCGGCTCCGCTTCTTCCATCACCT
 CCGTCCCCCTGCCCGCCAGCCACTGGGGGGCCTCGGCCACGGGCATCCTTTTGGAGTGGAAAGAGTAACAAC
 ATCAGGCGGAGTGAAGTGAAGTGGGTGCCGAGACAGCTCACAGAGGAGGAAGTGCATCTCAGGTCAGCTC
 GCACCAGAGGGCAGGCACCAGAGCTGGACTGGGTCTGGCTCAAG

Фигура 13

SEQ ID NO: 7

Обратная комплементарная последовательность >gil125656151|reflNM_027902.2|
 трансмембранная протеаза Homo sapiens, серин 6 (TMPRSS6), mRNA
 TTTTTTTTTTTTTTTCAGTGTCCAGGGCTTGGTCAAGTGTCTTTATTCCCAGAACAGACAGTGGGCCTCCAGTG
 AATGGCAGGGAGGCCCCCTGTAGCAGGCAGAGCTTCAGCAGGCATCTGCAGCTGAGGCTGCCCGGTGATTTGG
 CTTAGAGTACAGCCCACTTGGCAGACTCAAGGGCTCTGATAGAGCCTTGATAGAGGCACCTTCTTTCTCTGT
 GCAGTCCCCCAAGAGGCTTTTGTCAAGGGGAAGGATTCTTTCTTTCTTACAGAGACCCGGAGGCCAAGGTCA
 TGGCCGCCAGACCCCACTCCAAAACAGTGGTAGGAGCAGGGAGGGGAAAGGACTAGAATAAGAAAGGGTTAG
 AAGTGAAACCTAGCCGAGGCTGGCCCTGGACCTCAGGAGGCATCCTAACCACCAGCTGACATCCTTCTCTGT
 TACTGTCACTGGGGTAGGCCTGAGGGAAACAGGCCTTAGCAGGGTCACTTGCCCCAGAATACTTGTGTCTGT
 GCTGGGTGGACACCTGAACTTGGCC TGGAGGCAGGTCCAGCTCTGTAGAACAGCCCTCAGGTCAGCACCTG
 CTGGATCCAGTTGATCACACGTGTGACACGGGTGTAGACGCCAAAGAAATTGGGTGCGCCACAGCCCAGGCC
 CCAGCTAACCAACCTGCCAGGAACAGCGGCCACTGGGCTCCCTGCAAACAGTGGGCCTCCAGAGTCAACC
 CTGGCAGGCATCTTTCTTGGCCCTTGGCGTAGCCAGCACAGAGCATGCGTGGGGACACCTGGTAGCGGTAGGC
 CTCCTGCAGAGGTCCTGAGGGACAGCTGTACGTCCACCTTCTGCAGGGTGTGCTCACCGGACCACCTC
 TCGCTGGGCTCCCCAGCCTGTGATCCAGCAGTGTGGCCTGGCTCAAAGAAGTGGGAGCGGGCAGGCAGGCA
 GACGGGGCGCACAGTGGCCGAGTACACCACGGGTGGTCGAGCTGCAGCAGGGCCACGTCGTAGTCATGGCT
 GTCCTCCTCGTGGTACGGGTGCAGGAACAGACGGCTCACCTTGAAGGACACCTCGCCTGGCCAGCGCGAGTT
 TGCCCGCATTTCCAGGAACACGGTCCACAGCTTCGGGGAGGCCATGCTGTCTCTGGAAGCAGTGGGGC
 GGCCGTTATGACCCAGCGGTACGCGATGAGAGCCTCCACAGATGTGTGACCCCCGAATCTGGAGGCTGGC
 CTGCCATGGCCACTCACCTCGGAGGACACGGTCCCGCCACAATACGGCTGGAGAGGCCCTGGAGGCCACA
 GTCACAGTGTGTCTCATCTGAGCCGTCTCTGCAATCTGACTGGCCGTACACTCTGGGTTGGGCTTCTTAC
 ACAGCTCCGGTCCCTCACACTGGAAAGTGAATGTCCCACAGGGCCTCCTTCTTGGCACTGTTCTTCGTCACT
 GCCATTGAGACAGTCCGGCTGCCGGTCCAGACTCTAGGCAGTGAATGCACGTGCTGTCTCTTGGCACTG
 GAACATGGCTCTGCAGACACAGTTTCTCTCATCCAGGCCATTGGGGCAGTCTTGATCCCGTCCACACGCAGG
 GACACACAGTCCATTACAGAGCAGAGGAACCTACCAGGGCAGGGGTCTGATTTGGTTGTACAAGCTGTAGTA
 CACTTGCACACCCGGGCTGTGAGGGAGATCTGGGAGGTGAAGTTGATGGTGACACCATCTGAGGCCACCAT
 GGGGATCCTCTCAGCATATGGCTGCAGGGTACGGAAGCCACACAGCCTCCTGTTCTGGATCATCCACTGGCC
 CTGAGTACACAGTCCGTTTACTTCTGCCTCCTCAGTGCCTAGGCATCGAACCAGAGCGCCAAGCCGTAGTC
 CAGAGAGGGTACCCTGAGATGCCAGGAGCAGTGGGTAAGTGGGAGAGTAGTAACTGGGGTAGTAGGGTGTACG
 GAGGAAGCCCTGTGTGTCCAGCCGGCCCTCCAGTGTCCAGGTTTCCCTGGCAGTCTTGAAGGCCACAGACTT
 CACTGAGAGCAGGAAAGGGTCATAGTAGCTATGCATGCCCTTTTTCCACACCAGGCCATGACGGAGCCCGA
 TGCCAGCACCCTCCATCACAGGTTCTGGCGGCTGCACCCATAGACCGAGGTGATAAGTCTCTTCTCCAGGGG
 CCCAGCTGCGTCTGATCATCGCCACCCGTCTCTGCAATCGACCCGGGTCCACTCCAGCCGCACTTTGATCAT
 GAGGTCTTCCGGCCCTTGCAGATGCCACAGGCAGCTTGTGGTCTGCTGGTCAGGCCCTTCAATGGGAGGAC
 CTGGCCCTGGGTTACATAGCTGTAGCGATAACAGCCAGCGTGAATTCAGTACGACTATGTGTTTCACT
 GGCTTCCAGGATCACAGGCCTTCCGGGTCCACTCATATTCGGTCTTATAGGAAGCCAGGGTTGAGCTGTT
 GGACAGTAGCTCATCCACCAGGAGCTCGCGCACTACTTCAGGGCTCAGGGTCAGTCGCTGGTACTCAGGGAT
 GTCAAGGATAAACCAGAAGAAGCAGGTGAGGGTCCCTCCCAAAGGAGTAGACAGAAGTAGAGTTGTAGTA
 AGTACCCAGGCGGGTGTGGCAACCAGTCTTGGAGCATCTTCTGGGCTTTGGCAGATTCACTGCGGAAAGC
 AATAGACTCCCGTCCGGCCAGGTCCTGGGAGAAATGACGGTTGAGCACCCGGAGGCTGCCAGAGTACACCTG
 GCTTACGGTCACTTCCGCTTTGTACCCTAGGAAATACCAAAGCATGACCCCTGCTGAGACCAGCGCAGCCAA
 GACCAGCAACAGTGGCGTGAAGCGGACGTAGTCCCGTTTTTTCTTGGTGTTTTTTGGGGGCTTGAACCTT
 CCCCCTGCGCTCAGCAGCTTCCCTTCCATCACCCGCATCGCCCTGACCATCAGCCGCTTGGGGACCTCGGT
 GGTGGGCATCTGGTAGAACAGGGGAGCTGGAACAATCTCGGCATCTTCAAGAGTGGAAAGGTAGGTGCCGGG
 CCTGCACACAGGCCTGGAGGCCTCTGTTTATCCAGGCCAAGGTCTTTCCACCCCCAACTGGCCAGCTTAGGT
 TGGATCAATGGCCTGGAGCCATGGCTGGGGTGTCTGGCCCTTGTCCCTTGTGGCCTGTGGCCCCAAGTTCCA
 TGGGCCTCTCTGTCAAGTCCAGGGCGACAATGAAACT

Фигура 14

SEQ ID NO: 8

Обратная комплементарная последовательность >gil194474097|reflNM_001130556.1|

трансмембранная протеаза *Rattus norvegicus*, серин 6 (TMPRSS6), mRNA

GCTTGGCCAACTGCTTTATTTCCGGAACAGACAGTGGGCCTCCAGTGAATGGCAGGGAGGGCCCTGTAGCAG
GCAGAGCACAGCAGGCACCCGAGCTGAGGCTGCCCATGATTTGGCTTACGGTATGGCCCTACTTGGCAGT
CTCAAGGGCTCTGACAGAGCCTTGATAGAGGCACSTTCTTTCTCGGATCCAGTTCCTCCCTAGAGGGCTTTTGC
AAGGGGAAGGAATCTTACTTTCCACAGACCTTGAACCCAGCATCATTGCCACCAGACCCCAACCCAAAACA
GCAGTAGGAGGGGAGAGGGGAAAGGACTAGAATAAGAAAGGGTTGGAAGTGAAGCCGAGCTGAGGCTAGCCC
CTGGAGGCATCCTAACCCAGCTGACATCCTTCTGTACTGTCCCTGGGGTAGGCATGAGGGGACAGGCC
TTAGCAGGGTTCGCTCGCCCCAGAACTTGTGCCCTGGCTGGGTGGTCCCTGGGCTCCTTGCAAACCAAGT
GGCCTCCAGAGTGCCTGGCAGGCATCTTTCTTGGCCTTGCATAACCAGCACAGAGCATGCGTGGGGTCA
CCTGGTAACGGTAGGCCTCATTGCACAGGCTCTGAGGGATCAGTTGCACATCCACCTTCTGAAGGGTGTCTG
TACCAGGACCACCCTCTCGCTGGGCTCCCCAGCCTGTGATCCAGCAGTGTGGCTGGCTCAAAGAAGTGAG
AGCGTGCGGGCAGGCAGACGGGGCGCACGGTGGCCGAGTACACCACAGGGTGGTCCAGCTGCAGCAGGGCCA
CGTCGTAGTCATGGCTGTCTCCTCATGATACGGGTGCAGGAACAGGCGGCTCACCTTGAAGGACACCTCGC
CCGGCCAGCGTGAATCTGCCGCATCTTTCCAGAAACACGGTCCACAGCCTCGGGGAGGCCATGCTGTCTCT
CCTGGAAGCAGTGAGCGGCTGTTATGACCCAGCGGTGAGCGATGAGAGCCCCCACAGATGTGTGACCCCC
GAATCTGGAGACTGGCCTGCCAGGGCCACTCACCTCCGAGGACATGGCCCCGCCACAATGCGGCTGGAGG
GGCCCTGGAGGCCACAGTCAAGTGTCTCCTCAGCAGTCCGAGCCTCCGAGTCTGCAGTCTGCCTGCCCGTCA
GGTTGGGCTTCTTACACAGCTCCGGTCCCTCACACTGGAAAGTGAATGTCCACAGGGCAGCTCCTTCTTGGC
ACTGCTCTTCTGTCGTACCATGAGACAGTCCGGCTGCCGGTCCAGACTCTCGGCAGTGAATGCACGTGC
TGTCTCTTGGCACTGGAACATGGCTCTGCAGACACAGTTCCTCTCATCCAGGCCGTTGGGGCAGTCTTGA
TTCCGTCACAAGCAGGGACACACAATCCATTACAGAGCAGAGGAACTCTCCAGGGCAGGGGTCTGATTGGT
TGTACAAGCTGTAGTACACTTGCACACCCGGGCTGTGAGGGAGATCTGGGAGGTGAAGTTGATGGTGATAC
CATCCGAGGCCACCACGGGGATCCTCTCAGCATATGGCTGCAGGGTACGGAAGCCACATAGCCTCCTGTTCT
GGATCATCCACTGGCCCTGAGTACATAGTAGGTTGTACTTCTGCCTCCTCAGTGCATAGGCGTCAAACCCAGA
GTGCCAAGCCATAGTCCAGAGAGGGAACCGTGAGATGCCAGGAGCAGTGGGTACTGGGCAGTAGTAACTGG
GGTAGTAGGGTGTACGGAGGAAGCCCTGTGGATCCAGCCGGCCTTCCAGGGTCAAGTTACCTGGCAGTCT
GGAAGGCCACAGACTTCACTGAGAGCAGAAAAGGGTTCATAGAAGCTATGCAAGCCCTTCTTCCACACCACGG
CCATGACAGAGCCCGACGCCAGCACCTCCATCACGGGTTCTTGGCGGCTGCACCCATAGACCGAGGTGATAA
GTCTCTTCTCCAGGGGCCAGCTGCGTGTACATCGCCACCCTGTCTCTGCAATCAACCCGAGTCCACTCTA
GCTGCACTTTGAGCATGAGGTCCTCGGGCCCTGCAGGTGCCACAGGCAGCTAGTGGTCTGCTGGTGGGCC
CCCTCAACCCGAGGACCTGGCCGGGTTACGCTAGCTGTAGCGGTAACAGCCAGCGTGAATTCAGTACGA
CTATGTCGTTACGCTGGCTTCTAGTATCACAGGCCTTCCGGGTCCACCTCATATTCGGTCTATAGGAAG
CCAAGGCTGAGCTGTTGGACAGTAGCTCACCCACCAGGAGCTCGCGCACCACTCAGGGCTCAGGGTCAGTC
GCTGGTACTCGGGGATGTCAAGGATGAACCAGAAAGCAGATAAGGGGTCCCTCCCAAGGCGTAGATGG
AACTGGAGTTGTAGTAAGTACCCAAGCGGGTGTGGCAACCAGCTCTTGAACAATCTTCTGGGCTTTGGCAG
TTTCAGTGCAGAAAGCAATAGACTCCCGTCCGGCCAAAGTCTGTGAAAAATGGCGGTTGAGCACCCGGAGGC
TGCCAGAGTACACCTGGCTTATGGTCACTTCCGCCTTGTACCCTAGGAAATACCAGAGCATGACTCCTGCCG
AAGCCAACGCAGCCAAGACCAGCAACAGTGGTGTGAAGCGGACGTAGTCCCTGTCTTTTCTCTTGGCGTTTC
TGGGGGCCTTGAACACCCCTCTGGCTCTGCAGCTTCTCTCCATCACCTCCATCACCTTGACCACCAGCTG
CTTGGGGAACCTCAGCGGTGGGCATCCTGGTAGAACAGGGGAGCTGGAAACATCTTGGCATCTTCAAGAGTG
GAAGGTAGGTGCTGGGCCGAAACACAGGCCTGGAGGCCTCTGTTTATCCAGGCCAAGGTCTCTCCACCCACA
ACTGGCCAGCTTAGGTTGGATCAATAGCCTGGAACCATGACTGGGGTGTCTGGCCCTGTCCCTCGTGGCCT
GTGGCCCCAAGTTCATGGGCTCCTGTGAGTCCAGGACGGACAAT

Фигура 15

SEQ ID NO: 9

Обратная комплементарная последовательность >gi|297260989|ref|XM_001085203.2|

ПРЕДСКАЗАННАЯ: Масаса mulatta, трансмембранная протеаза, серин 6, вариант 3 транскрипта (TMPRSS6), mRNA

GAGGTGGGACCTGCTCTGCAGGGGGGCGAGTTCCCTCAGGTCACCACTTGCTGGATCCAGCCGATCACACCTGT
GATGCGGGTGTAGACGCCGAAGTAGTTAGGCCGGCCACAGCCCAGGCCCCAGCTGACCAGCCCTGCCAGGAA
CCAGCGGCCACTGAGTGCCTTGCATACCAGCGGACCACCCGAGTCACCCCTGGCAGGCATCCTTCTTGCCCTT
GCGGTAGCCGGCACACAGCATGCGTGGCGTACCTGGTAGCGATAGGCCTCGCTGCACAGGTCTGTGGGAT
CAACTGCACGTCCACTTTCTGCAGAGCATTGCTGGTGGGGCCGCCTTCGCGCAGGGCGCCCCAGCCAGTGAT
CCAGCAGTGCAGGCCGGGTTTGAAGAAGTGGGAGCGCGCGGGCAGGCAGACTGGACGCACGGCGGCCGAGCG
CACCACCGGGTGGTGCAGCTGCAACAGCGCCACGTGCTAGTTCGTGGCTGTCTCTTCGTGATACGGATGCAG
GAGTAGGCGGCTCACCTTGAAGGACACCTCTCCAGGCCAGCGCGAGTTCTGCCACACCTTGCCCAGGAACAC
CGTCCACAGCGCCGGGGAGGCCATGCTGTCTCTGGAAGCAATGGGCAGCTGTTATACCCAGCGGTTCAGC
GATGAGGGCGCCCCACAGATGTGTGACCCCGAACCTGGAGGCTGGCCTGCCATGGCCACTCACCTCGGA
GGACACGGCCCCACCAACAATGCGACTGGAGGGGCCCTGGAGGCCACAGTCACAGTGTCTGCTCGTCTGAGCC
GTCCCTGCAGTCGGGCCGCCATCACACTGTGGGTTGGGCTTCTTCACGCAGCTCTGGTCTCTCACACTGGAA
GGTGAATGTCCCGCAGGGCACCCCTTCTGGCACCGCTCTTCATCGCTGCCGTTGAGACAGTCAGGCTGCC
GTCACAGACCTTAAGCAGTGAGATGCACGTGTCTCTTGGCACTGGAATGTGGCTCTGCAAACGCAGTT
TCTCTCATCCAGGCCGTTGGGGCAGTCTTGACCCCATCACAGGCAGGGACGCAGAGTCCGTTTCACAGAGCA
GAGGAACTCTCCAGGGCAGGGGTCCGACTGGTTGTACAAGCCATAGTGCACCCGCACACCAGGCCCTGTGAG
GGAGATCTGGGAGGTGAAATTGATGGTGTATGCCGGCCGTGGCCACCACGGGGATCCTCTCGGCCTAAGGCTG
CAGGATGCGCAGGCCACACAGCCTCCTGTTCTGGATCGTCCACTGGCCCTGGGTGCACGGCAAATCATACTT
CTGCCTCCGCAGTGCGTAGGCGTCAAACCAGAGGGCCAAGCCGTAGTCCAGAGAGGGCACCGTGAGGTGCCA
GGAGCAGTGGGTTTCGGGGCAGTAGTAGCTGGGGAAGTACGGGGTGTCTGAGGACGCCCTGGGAGTCCAGCCT
GTCATCCAGCGTCAGGTTTACCTCGCAGGCCCTGGAAGACCACCGACTGCACGGAGAGCATAAAGGGGTTCGTA
GTAGCTGTGCAGGCCCTTCTTCCAGACCACCGCCATGATGGCCCCCGATGCCAGGACTTCCACCACAGGCTC
CTGGCGGCTGCAGCCATACACCGAGGTGATGAGCCTCTTCTCCAGGGGGCCAGCCACGTACATACATGGCCAG
TCGGTCCCGGCACTCGGCCAGCGTCCACTCCAGCCGGAGTTTCAGCATGAGGTCTTCGGGGCCCTGCAGGTG
CCACAGGCAGCTGGAGGCCAGGTGGTTCGGGTCCCTTCAGCCGGAGGACCTGACCCTGGCCACGTAGCTGTA
GCGGTAACAACCCAGCGTGGAATTCAGTGCAGCTATGCTTTTCACACTGGCTTCTAGGATCACTAGGCCCTC
GGGGTCCACTTCGTACTCGGCCCTGTAGGGGACAGCCGCGGAGCTGTTGACTGTGGACAGCAGCTCCTCCAC
CAGCAGTGCTGCACCACCTCGGGGCTCAGCATCAGCCGGCGGTGCTCGGGGATTTGGAGAATGAACCAGAA
GAAGCAGGTGAGCGGTCCCTCCCCAAAGGAATAGACGGAGCTGGAGTTGTAATAAGTTCCAGGGCGGGTGCT
GGCGATGAGCTCCTTGAGCATCTTCTGGGCTTTGGCGGTTTCACTGCGGAAGGCACTGGATTCCCGGCGGGT
AAGATCCTGGGAGAAGTGGCGATTGAGCACGCGCAGGCTGCCTGAGTACACCTGGCTGACCGTACCTCCGC
CTTGTACCCTAGGAAATACCAGAGTAGCACCCCACTGAAGTCAGCACAACCAGGGTTCAGCCACAGGGGCGC
CAGGCGGAGGTAGCCCCGGGCTTTTCTCTTGGAGTCTTCACGGGCTCGAACATCCCTCTGGCTCCGCTTC
CTCGCCATCACCTCCGTCCCCCTGCCACCAGCCACCTGGGGGGCCTTGGCCACAGGCATCCTG

Фигура 16

SEQ ID NO:10

Обратная комплементарная последовательность >gil109094061|reflXM_001085319.1|
 ПРЕДСКАЗАННАЯ: Масаса mulatta, трансмембранная протеаза, серин 6, вариант 4
 транскрипта (LOC696094), mRNA

TTGGATCAGGCAGCTTTATTCCAAAAGGGCAGCTGAGCTCACCTGCCGGTGAGGGTCTGGGCTGTGAGGGGCC
 AAGTGGCAGGCAGGGGTGGGGCAAGGACSTTGGAGTCAGGGCTTCCCCACSTTTTTTGGCTTACGGTGGCAG
 CCGGCCACSTGGCAGTCCCCGGGGCTGTGAGGGTCCCCTCCTATGGGGGCACSTTCCATTCCCAGATCCCA
 AGTTAGACCAGGGGCTTCCGAAGCTGGCATCTGCTCTCTAGAGGCAAGGCTGCCAAGCAGCCTCTGTACAG
 AGTGGGGCACAGCTCAGACACTCCTGGGGACGTAGAGCCAGCATTCTTGCTGTGAGCCACTCCTTGCAAT
 AGGCAGCAGTGGAGGAAGGGGACAGAGGAGAGAGAATCGGGAGGCAGAAGGGCTGGGTGTGGGCTGGGTCC
 CTAGGGGACGTCTTGACCCCAAGCTGCTGGCACTCCTCCATCCTCCTGCCATCACTGGAGCAGACATCAGGG
 ACAAGACAAGATGCCACCTCCTGCCACCACAGGGCCTGCTCGCGCCCCCTCCCCCAGAATACTGTCCCC
 CTGCTTGGCAATTGCCCTGGGCTCTCTGAGTCCAAGAGGTGGGACCTGCTCTGCAGGGGGGCAGTTCCTCAG
 GTCACCACTTGTGATCCAGCCGATCACACCTGTGATGCGGGTGTAGACGCCGAAGTAGTTAGGCCGGCCA
 CAGCCCAGGCCCAAGCTGACCAGCCCTGCCAGGAACCAGCGGCCACTGAGTGCCTTGACATACCAGCGGACCA
 CCCGAGTACCCCTGGCAGGCATCCTTCTTGGCCTTGCGGTAGCCGGCACACAGCATGCGTGGCGTACCTGG
 TAGCGATAGGCCCTCGCTGCACAGGTCTGTGGGATCACTGCACGTCCACTTCTGCAGAGCATTGCTGGTG
 GGGCCGCTTCGCGCAGGGCGCCCCAGCCAGTGTATCCAGCAGTGCAGGCCGGGTTCGAAGAAGTGGGAGCGC
 GCGGGCAGGCAGACTGGACGCACGGCGGCCGAGCGCACACCAGGGTGGTTCGAGCTGCAACAGCGCCACGTCC
 TAGTCTGGCTGTCTCTCTCGTGATACGGATGCAGGAGTAGGGCGGCTCACCTTGAAGGACACCTCTCCAGGC
 CAGCGCGAGTCTGCCACACCTTGGCCAGGAACACCGTCCACAGCGCCGGGAGGGCCATGCTGTCTCTGG
 AAGCAATGGGCAGCTGTTATCACCCAGCGGTGAGCGATGAGGGCGCCCCACAGATGTGTGACCCCGAAC
 TGGAGGCTGGCCTGCCATGGCCACTCACCTCGGAGGACACGGCCACCAACAATGCGCAGTGGAGGGGCC
 TGGAGCCACAGTCAAGTGTCTGCTCTGAGCGTCCCTGCAGTGGGGCCGCCCATCACACTGTGGGTG
 GGCTTCTCACGCAGCTCTGTCCTCACACTGGAAGGTGAATGTCCCGCAGGGCACCCCTTCTTGGCACCGC
 TCTTATCGCTGCCGTTGAGACAGTCAAGCTGCCGTCACAGACCTTAAGCAGTGAGATGCACGTGCTGTCC
 TCTTGGCACTGGAATGTGGCTCTGCAAACGCAGTTTCTCTCATCCAGGCCGTTGGGGCAGTCTTGACCCCA
 TCACAGGCAGGGACGCAGAGTCCGTTACAGAGCAGAGGAACTCTCCAGGGCAGGGGTCCGACTGGTTGTAC
 AAGCCATAGTGCACCCGCACACCAGGCCCTGTGAGGGAGATCTGGGAGGTGAAATTGATGGTGTATGCCGGCC
 GTGGCCACCACGGGGATCCTCTGGCGTAAGGCTGCAGGATGCGCAGGCCACACAGCCTCCTGTCTGGATC
 GTCCACTGGCCCTGGGTGCACGGCAAATCATACTTCTGCCCTCCGAGTGCCTAGGGCTCAAACCAGAGGGCC
 AAGCCGTAGTCCAGAGAGGGGACCCGTGAGGTGCCAGGAGCAGTGGGTTCGGGGCAGTAGTAGCTGGGGAAG
 TACGGGGTGTGAGGACGCCCTGGGAGTCCAGCCTGTATCCAGCGTCAAGGTTTACCTCGCAGGGCCTGGAAG
 ACCACCGACTGCACGGAGAGCATAAAGGGGTGCTAGTAGCTGTGCAGGCCCTTCTTCCAGACCACCGCCATG
 ATGGCCCCGATGCCAGGACTTCCACCACAGGCTCCTGGCGGCTGCAGCCATACACCAGGTGATGAGCCTC
 TTCTCCAGGGGCCAGCCACGTCATACATGGCCAGTCCGTTCCGGCACTCGGCCAGCGTCCACTCCAGCCGG
 AGTTTCAGCATGAGGTCTTCGGGGCCCTGCAGGTGCCACAGGCAGCTGGAGGCCAGGTGGTCCGGTCCCTC
 AGCCGGAGGACCTGACCCCTGGCCACGTAGCTGTAGCGGTAACAACCCAGCGTGGAAATTCAGTGCAGCTATG
 TCTTTCACACTGGCTTCTAGGATCACTAGGCCCTCGGGTCCACTTCGTACTCGGCCCTGTAGGGGACAGCC
 GCCGAGCTGTTGACTGTGGACAGCAGCTCCTCCACCAGCAGTGCCTGCACCACCTCGGGGCTCAGCATCAGC
 CGGCGGTGCTCGGGGATTTGGAGAATGAACCAGAAGAAGCAGGTGAGCGGTCCCTCCCCAAAGGAATAGACG
 GAGCTGGAGTTGTAATAAGTTCCAGGCGGGTGTGGCGATGAGCTCCTTGAGCATCTTCTGGGCTTTGGCG
 GTTTCAGTGCAGGAGGCACTGGATTCCCGGGGGTAAGATCCTGGGAGAAGTGGCGATTGAGCACGCGCAGG
 CTGCCGTAGTACACCTGGCTGACCGTCACTCCGCTTGTACCCTAGGAAATACCAGAGTAGCACCCCACT
 GAAGTCAGCACAACCAGGGTCAGCCACAGGGGCGCCAGGCGGAGGTAGCCCGGGCTTTTCTCTTGGAGTCC
 TCACGGGCTCGAACATCCCCCTGGCTCCGCTTCTCGCCATCACCTCCGTCCCCCTGCCACCAGCCACC
 TGGGGGGCCTTGGCCACAGGCATCCTTTAGAGTGGAAAGATAACAATCAGGCGGCAGTGACCAGGAAGTG
 GGTGCCGAGACAGTTACAGAGGAGCGAAGTGCATCAAGGCAGCTCACCCAGAGGGCAGGCACCAGAGC
 TGGACTGGGTGTGGCTCAAG

Фигура 17