

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392823** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.02.13

(51) Int. Cl. *C12N 15/113* (2010.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.04.11

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИНГИБИРОВАНИЯ КЕТОГЕКСОКИНАЗЫ (КНК)**

(31) 63/173,775; 63/182,277; 21196784.9

(32) 2021.04.12; 2021.04.30; 2021.09.15

(33) US; US; EP

(86) PCT/EP2022/059663

(87) WO 2022/218941 2022.10.20

(88) 2023.02.23

(71) Заявитель:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Браун Боб Дейл, Дудек Хенрик Т.,
Сахена Утсав, Пак Чихе, Абрамс
Марк, Козер Мартин Ли (US)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В данном изобретении предложены олигонуклеотиды, которые ингибируют экспрессию КНК. Также предложены композиции, включающие их, и их применение, в частности применение, связанное с лечением заболеваний, нарушений и/или состояний, связанных с экспрессией КНК.

202392823
A1

202392823

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИНГИБИРОВАНИЯ КЕТОГЕКСОКИНАЗЫ (КНК)

5

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Кетогексокиназа (КНК) является важным ферментом в метаболизме фруктозы. КНК катализирует превращение D-фруктозы в фруктоза-1-фосфат. В условиях повышенного потребления фруктозы, большая часть фруктоза-1 фосфата способствует, среди прочего, синтезу жирных кислот и триглицеридов. Неконтролируемая регуляция этого процесса в печени может привести к заболеваниям, таким как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH). Подобным образом, метаболизм фруктозы превращает фруктозу в глюкозу в печени. Повышенные уровни глюкозы может привести к нарушению толерантности к глюкозе (т.е. предиабету, диабету 2-го типа и нарушенной гликемии натощак). Избыток глюкозы превращается в жирные кислоты и триглицериды и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, гипертензии). Вполне вероятно, что уменьшение количества КНК в печени приведет к уменьшению развития или симптомов этих заболеваний. Необходимы стратегии для нацеливания на ген КНК для предотвращения таких заболеваний. Средства РНКи, нацеленные на ген КНК, раскрыты, например, в публикациях WO 2015/123264 и WO 2020/060986.

20

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ РАСКРЫТИЯ

[0002] Настоящее раскрытие частично основано на открытии того, что олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды РНКи) снижают экспрессию КНК в печени. В частности, были идентифицированы последовательности-мишени в КНК мРНК и созданы олигонуклеотиды, которые связываются с этими последовательностями-мишенями и ингибируют экспрессию КНК мРНК. Как показано в данной заявке, олигонуклеотиды ингибировали экспрессию КНК мыши и/или экспрессию КНК обезьяны и человека в печени. Не ограничиваясь теорией, описанные в настоящей заявке олигонуклеотиды являются полезными для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК (например, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD)),

30

неалкогольного стеатогепатита (NASH)). В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящей заявке олигонуклеотиды являются полезными для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с мутациями в гене КНК.

5 **[0003]** Соответственно, в некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи для снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, где антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют дуплексную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК

10 последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи для снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь и

15 смысловую цепь, где антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют дуплексную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, где длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, и где экспрессия КНК снижается по меньшей мере на

20 50%.

[0004] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, смысловая цепь содержит последовательность, приведенную в любой из SEQ ID NO: 4-387.

[0005] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов,

25 антисмысловая цепь содержит последовательность, приведенную в любой из SEQ ID NO: 388-771.

[0006] В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи для ингибирования экспрессии КНК, где указанное средство на основе двухцепочечной РНКи содержит смысловую цепь и

30 антисмысловую цепь, образующие дуплексную область, где указанная смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 4-387, и указанная антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более

чем на 3 нуклеотида от нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 388-771, или его фармацевтически приемлемую соль. В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи для ингибирования экспрессии КНК, где указанное средство на основе двухцепочечной РНКи
5 содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие дуплексную область, где указанная смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:4-387, и указанная антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов,
10 отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 388-771, и где экспрессия КНК снижается по меньшей мере на 50%, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0007] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, длина смысловой цепи составляет 15 - 50 нуклеотидов. В некоторых аспектах, длина
15 смысловой цепи составляет 18 - 36 нуклеотидов. В других аспектах, длина смысловой цепи составляет 15 - 30 нуклеотидов. В некоторых аспектах, длина антисмысловой цепи составляет 15 - 30 нуклеотидов. В некоторых аспектах, длина антисмысловой цепи составляет 22 нуклеотида.

[0008] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов,
20 антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют дуплексную область длиной по меньшей мере 19 нуклеотидов. В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют дуплексную область длиной по меньшей мере 20 нуклеотидов. В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют
25 дуплексную область длиной 20 нуклеотидов. В некоторых аспектах, длина антисмысловой цепи составляет 22 нуклеотида и антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют дуплексную область длиной по меньшей мере 19 нуклеотидов. В некоторых аспектах, длина антисмысловой цепи составляет 22 нуклеотида и антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют дуплексную
30 область длиной по меньшей мере 20 нуклеотидов. В некоторых аспектах, длина антисмысловой цепи составляет 22 нуклеотида и антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют дуплексную область длиной 20 нуклеотидов.

[0009] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, антисмысловая цепь содержит область комплементарности длиной по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов, необязательно по меньшей мере 20 нуклеотидов.

5 **[0010]** В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, смысловая цепь содержит на своем 3' конце стеблевую петлю, представленную как: S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов.

10 **[0011]** В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи для снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной 15 - 50 нуклеотидов и антисмысловую цепь, где смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, или
15 его фармацевтически приемлемую соль.

[0012] Еще в других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи для снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной 15 - 50 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной 15 -
20 30 нуклеотидов, где смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, или его фармацевтически приемлемую соль.

25 **[0013]** В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи для снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной 15 - 50 нуклеотидов и антисмысловую цепь, где смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет
30 19 смежных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0014] В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи для снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной 18 - 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь, где смысловая цепь и

антисмысловая цепь образуют дуплексную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0015] Еще в других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи для снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной 18 - 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной 22 нуклеотида, где смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0016] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи для снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной 18 - 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной 22 нуклеотида, где смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, где 3' конец смысловой цепи содержит стеблевую петлю, представленную как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3-5 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0017] В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи для снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной 22 нуклеотида, где смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, где 3' конец смысловой цепи содержит стеблевую петлю, представленную как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3-5 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0018] Еще в других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи для снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит смысловую цепь длиной 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной 22 нуклеотида, где смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область длиной по меньшей мере 19 нуклеотидов, необязательно длиной 20 нуклеотидов, где 3' конец смысловой цепи содержит стеблевую петлю, представленную как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3-5 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0019] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи для снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит:

(i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности выбирают из SEQ ID NO: 948-953; и

(ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи,

где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи. В некоторых аспектах, олигонуклеотид РНКи содержит стеблевую петлю на 3' конце, где стеблевая петля представлена как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов.

[0020] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, содержащий стеблевую петлю, представленную как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов. В некоторых аспектах, L представляет собой трипетлю или тетрапетлю. В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, L представляет собой тетрапетлю. В некоторых аспектах, тетрапетля содержит последовательность 5'-GAAA-3'. В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, S1 и S2 имеют одинаковую длину,

составляющую 1 - 10 нуклеотидов. В некоторых аспектах, S1 и S2 имеют длину 1 нуклеотид, 2 нуклеотида, 3 нуклеотида, 4 нуклеотида, 5 нуклеотидов, 6 нуклеотидов, 7 нуклеотидов, 8 нуклеотидов, 9 нуклеотидов или 10 нуклеотидов. В некоторых аспектах, S1 и S2 имеют длину 6 нуклеотидов. В любом из
5 вышеприведенных или родственных аспектов, стеблевая петля содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 871).

[0021] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, содержащий структуру тетрапетли с разрывом. В некоторых аспектах, олигонуклеотид РНКи содержит разрыв
10 между 3' концом смысловой цепи и 5' концом антисмысловой цепи. В некоторых аспектах, антисмысловая и смысловая цепи ковалентно не связаны.

[0022] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где антисмысловая цепь содержит 3' выступ длиной в один или несколько нуклеотидов. В некоторых аспектах, 3'
15 выступ содержит пуриновые нуклеотиды. В некоторых аспектах, длина 3' выступа составляет 2 нуклеотида. В некоторых аспектах, 3' выступ выбирают из AA, GG, AG и GA. В некоторых аспектах, 3' выступ представляет собой GG или AA. В некоторых аспектах, 3' выступ представляет собой GG.

[0023] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, содержащий по меньшей мере
20 один модифицированный нуклеотид. В некоторых аспектах, модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию. В некоторых аспектах, 2'-модификация представляет собой модификацию, выбранную из 2'-аминоэтила, 2'-фтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой
25 кислоты. В некоторых аспектах, 2'-модификация представляет собой 2'-фтор. В некоторых аспектах, 2'-модификация представляет собой 2'-О-метил. В некоторых аспектах, 2'-модификация представляет собой 2'-фтор и 2'-О-метил.

[0024] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, содержащий по меньшей мере
30 один модифицированный нуклеотид, где приблизительно 10-15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% нуклеотидов смысловой цепи содержат модификацию 2'-фтор. В некоторых аспектах, приблизительно 25-35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов антисмысловой цепи содержат модификацию 2'-фтор. В некоторых аспектах, приблизительно 25-35%,

25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов олигонуклеотида содержат модификацию 2'-фтор. В некоторых аспектах, смысловая цепь содержит 36 нуклеотидов с положениями 1-36 от 5' до 3', где положения 8-11 содержат модификацию 2'-фтор. В некоторых аспектах, антисмысловая цепь содержит 22 нуклеотида с положениями 1-22 от 5' до 3', где положения 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 содержат модификацию 2'-фтор. В некоторых аспектах, оставшиеся нуклеотиды смысловой и/или антисмысловой цепи содержат модификацию 2'-О-метил.

[0025] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где все нуклеотиды являются модифицированными. В некоторых аспектах, положения 8, 9, 10 и 11 (от 5' до 3') смысловой цепи являются модифицированными. В некоторых аспектах, положения 3, 8, 9, 10, 12, 13 и 17 (от 5' до 3') смысловой цепи являются модифицированными. В некоторых аспектах, положения 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 (от 5' до 3') антисмысловой цепи являются модифицированными. В некоторых аспектах, положения 2-5, 7, 8, 10, 14, 16 и 19 (от 5' до 3') антисмысловой цепи являются модифицированными. В некоторых аспектах, положения 8, 9, 10 и 11 (от 5' до 3') смысловой цепи и положения 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 (от 5' до 3') антисмысловой цепи являются модифицированными. В некоторых аспектах, положения 3, 8, 9, 10, 12, 13 и 17 (от 5' до 3') смысловой цепи и положения 2-5, 7, 8, 10, 14, 16 и 19 (от 5' до 3') антисмысловой цепи являются модифицированными. В некоторых аспектах, модификация представляет собой 2'-фтор модификацию.

[0026] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых аспектах, по меньшей мере одна модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В некоторых аспектах, антисмысловая цепь содержит фосфоротиоатную связь (i) между положениями 1 и 2, и между положениями 2 и 3; или (ii) между положениями 1 и 2, между положениями 2 и 3, и между положениями 3 и 4, где положения пронумерованы 1 - 4 от 5' до 3'. В некоторых аспектах, длина антисмысловой цепи составляет 22 нуклеотида и она содержит фосфоротиоатную связь между положениями 20 и 21 и между положениями 21 и 22, где положения пронумерованы 1 - 22 от 5' до 3'.

[0027] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой цепи содержит фосфатный аналог. В некоторых аспектах, фосфатный аналог представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат, где, необязательно, фосфатный аналог представляет собой 4'-фосфатный аналог, содержащий 5'-метоксифосфонат-4'-окси.

[0028] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, содержащий антисмысловую цепь, содержащую фосфорилированный нуклеотид на 5' конце, где фосфорилированный нуклеотид выбирают из уридина и аденозина. В некоторых аспектах, фосфорилированный нуклеотид представляет собой уридин.

[0029] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, олигонуклеотид снижает или ингибирует экспрессию КНК *in vivo*. В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, олигонуклеотид представляет собой дайсер-субстрат. В некоторых аспектах, олигонуклеотид представляет собой дайсер-субстрат, который при эндогенном дайсер-процессинге дает двухцепочечные нуклеиновые кислоты длиной 19 - 23 нуклеотида, способные снижать экспрессию КНК в клетке млекопитающего.

[0030] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где по меньшей мере один нуклеотид олигонуклеотида конъюгирован с одним или несколькими нацеливающими лигандами. В некоторых аспектах, каждый нацеливающий лиганд содержит углевод, аминсахар, холестерин, полипептид или липид. В некоторых аспектах, стеблевая петля содержит один или несколько нацеливающих лигандов, конъюгированных с одним или несколькими нуклеотидами стеблевой петли. В некоторых аспектах, один или несколько нацеливающих лигандов конъюгированы с одним или несколькими нуклеотидами петли. В некоторых аспектах, петля содержит 4 нуклеотида, пронумерованных 1-4 от 5' до 3', где нуклеотиды в положениях 2, 3 и 4, каждый, содержат один или несколько нацеливающих лигандов, где нацеливающие лиганды являются одинаковыми или разными.

[0031] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где каждый нацеливающий лиганд

содержит N-ацетилгалактозаминный (GalNAc) фрагмент. В некоторых аспектах, фрагмент GalNAc представляет собой одновалентный фрагмент GalNAc, двухвалентный фрагмент GalNAc, трехвалентный фрагмент GalNAc или четырехвалентный фрагмент GalNAc. В некоторых аспектах, вплоть до 4 нуклеотидов L стеблевой петли, каждый, конъюгированы с моновалентным фрагментом GalNAc.

[0032] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, содержащий антисмысловую цепь, содержащую область комплементарности, где область комплементарности полностью комплементарна КНК мРНК последовательности-мишени в нуклеотидных положениях 2 - 8 антисмысловой цепи, где нуклеотидные положения пронумерованы от 5' до 3'. В некоторых аспектах, область комплементарности полностью комплементарна КНК мРНК последовательности-мишени в нуклеотидных положениях 2 - 11 антисмысловой цепи, где нуклеотидные положения пронумерованы от 5' до 3'.

[0033] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911.

[0034] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 879-884 и 912-938.

[0035] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 913, 917, 918, 920, 923 и 936. В некоторых аспектах, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 942-947. В некоторых аспектах, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909.

[0036] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 886 и 912, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

- (c) SEQ ID NO: 910 и 937, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 888 и 914, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 889 и 915, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 890 и 916, соответственно;
- 5 (g) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 877 и 884, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 878 и 930, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 876 и 883, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 875 и 882, соответственно;
- 10 (l) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 893 и 919, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 904 и 931, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 895 и 921, соответственно;
- 15 (q) SEQ ID NO: 905 и 932, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 896 и 922, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 911 и 938, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 906 и 933, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- 20 (v) SEQ ID NO: 907 и 934, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 908 и 935, соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 903 и 929, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 901 и 927, соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 874 и 881, соответственно;
- 25 (aa) SEQ ID NO: 902 и 928, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 873 и 880, соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 872 и 879, соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 898 и 924, соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 899 и 925, соответственно;
- 30 (gg) SEQ ID NO: 900 и 926, соответственно; и
- (hh) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

[0037] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- 5 (e) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

[0038] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно. В
10 других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно. Еще в других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 897 и
15 923, соответственно. В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно. В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно. В
20 дальнейших аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно.

[0039] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов,
25 раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где олигонуклеотид, как описано в данной заявке, обеспечивает по меньшей мере 50% нокдаун КНК мРНК. В некоторых аспектах, олигонуклеотид, описанный в настоящей заявке, обеспечивает по меньшей мере 50% нокдаун КНК мРНК *in vitro*. В некоторых аспектах, олигонуклеотид, описанный в настоящей заявке, обеспечивает по
30 меньшей мере 50% нокдаун КНК мРНК *in vivo*. В некоторых аспектах, олигонуклеотид, описанный в настоящей заявке, обеспечивает по меньшей мере 50% нокдаун КНК мРНК *in vitro* и *in vivo*. В некоторых аспектах, олигонуклеотид, описанный в настоящей заявке, который обеспечивает по меньшей мере 50% нокдаун КНК мРНК, содержит смысловую цепь и

антисмысловую цепь, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 886 и 912, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;
- 5 (c) SEQ ID NO: 910 и 937, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 890 и 916, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 893 и 919, соответственно;
- 10 (h) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 911 и 938, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 899 и 925, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 900 и 926, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно; и
- 15 (m) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно.

[0040] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая цепь и антисмысловая цепь являются модифицированными, где антисмысловая цепь и смысловая цепь содержат один или несколько 2'-фтор и 2'-О-метил модифицированных нуклеотидов и по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, где 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой цепи содержит фосфатный аналог.

[0041] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 774-804.

[0042] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 819-849.

[0043] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 774 и 819, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 775 и 820, соответственно;

- (c) SEQ ID NO: 776 и 821, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 777 и 822, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 778 и 823, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 779 и 824, соответственно;
- 5 (g) SEQ ID NO: 780 и 825, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 781 и 826, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 782 и 827, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 783 и 828, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 784 и 829, соответственно;
- 10 (l) SEQ ID NO: 785 и 830, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 786 и 831, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 787 и 832, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 788 и 833, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 789 и 834, соответственно;
- 15 (q) SEQ ID NO: 790 и 835, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 791 и 836, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 792 и 837, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 793 и 838, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 794 и 839, соответственно;
- 20 (v) SEQ ID NO: 795 и 840, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 796 и 841, соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 797 и 842, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 798 и 843, соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 799 и 844, соответственно;
- 25 (aa) SEQ ID NO: 800 и 845, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 801 и 846, соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 802 и 847, соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 803 и 848, соответственно; и
- (ee) SEQ ID NO: 804 и 849, соответственно.

30 **[0044]** В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 775 и 820, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 779 и 824, соответственно;

- (c) SEQ ID NO: 780 и 825, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 782 и 827, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 785 и 830, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 804 и 849, соответственно.

5 **[0045]** В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 804 и 849, соответственно. В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 782 и 827, соответственно. В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 775 и 820, соответственно. Еще в других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 779 и 824, соответственно. В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 780 и 825, соответственно. В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 785 и 830, соответственно.

15 **[0046]** В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 805-818.

20 **[0047]** В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 850-863.

25 **[0048]** В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

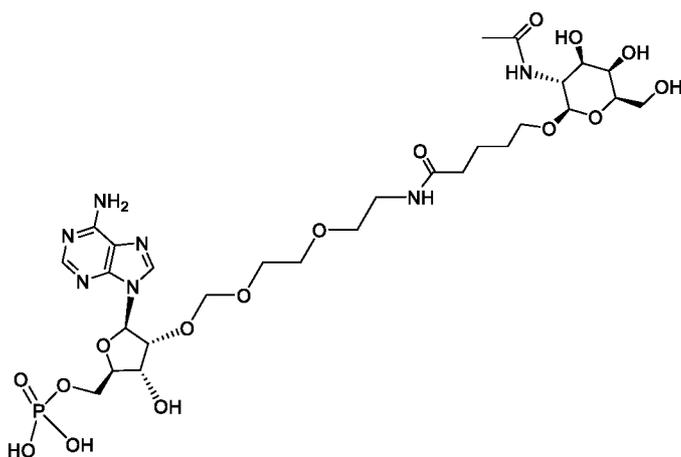
- (a) SEQ ID NO: 805 и 850, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 806 и 851, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 807 и 852, соответственно;

- (d) SEQ ID NO: 808 и 853, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 809 и 854, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 810 и 855, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 811 и 856, соответственно;
- 5 (h) SEQ ID NO: 812 и 857, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 813 и 858, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 814 и 859, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 815 и 860, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 816 и 861, соответственно;
- 10 (m) SEQ ID NO: 817 и 862, соответственно и;
- (n) SEQ ID NO: 818 и 863, соответственно.

[0049] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 805 и 850, соответственно. В
15 других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 809 и 854, соответственно. Еще в других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 810 и
20 855, соответственно. В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 812 и 857, соответственно. В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 815 и 860, соответственно. Еще
25 в других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 818 и 863, соответственно.

[0050] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает
30 олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНКи содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-mG-S-mA-mA-mG-mA-mG-mA-fA-fG-

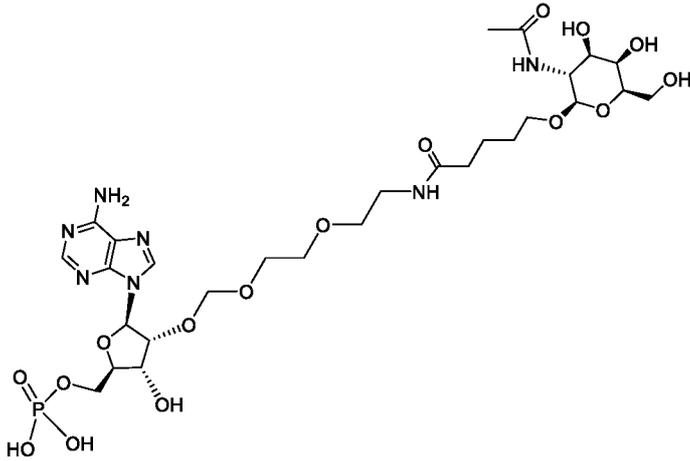
fC-fA-mG-mA-mU-mC-mC-mU-mG-mU-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3` (SEQ ID NO: 775), и где антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-[MeФосфонат-4O-mU]-S-fA-S-fC-fA-fG-mG-fA-mU-mC-fU-mG-mC-mU-fU-mC-mU-mC-mU-mU-mC-S-mG-S-mG-3` (SEQ ID NO: 820), где mC, mA, mG, mU=2'-ОМе рибонуклеозиды; fA, fC, fG, fU=2'F рибонуклеозиды; “-“=фосфодиэфирная связь, “-S-“=фосфоротиоатная связь, и где ademA-GalNAc =



, или его фармацевтически

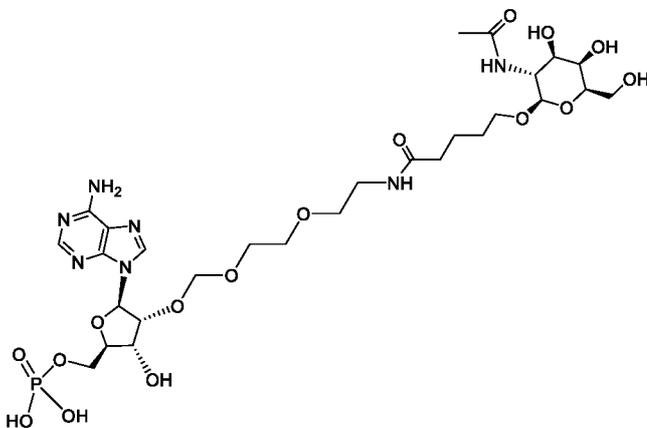
10 приемлемую соль.

[0051] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-mC-S-mA-mG-mA-mU-mG-mU-fG-fU-fC-fU-mG-mC-mU-mA-mC-mA-mG-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3` (SEQ ID NO: 779), и где антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-[MeФосфонат-4O-mU]-S-fU-S-fC-S-fU-fG-mU-fA-mG-mC-fA-mG-mA-mC-fA-mC-mA-mU-mC-mU-mG-S-mG-S-mG-3` (SEQ ID NO: 824), где mC, mA, mG, mU=2'-ОМе рибонуклеозиды; fA, fC, fG, fU=2'F рибонуклеозиды; “-“=фосфодиэфирная связь, “-S-“=фосфоротиоатная связь, и где ademA-GalNAc =



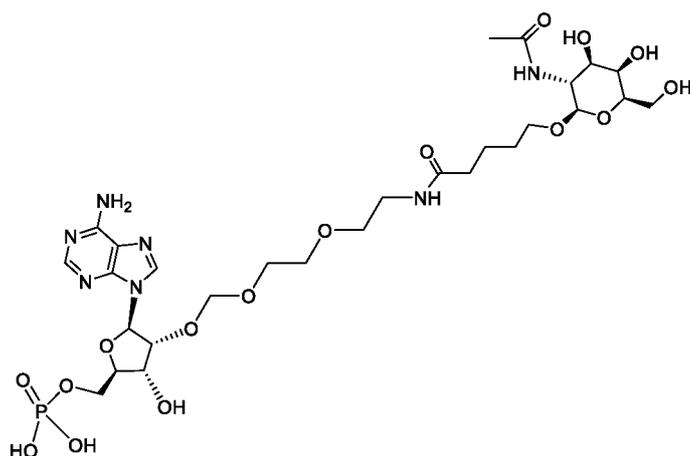
, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0052] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-mG-S-mA-mC-mU-mU-mU-mG-fA-fG-fA-fA-mG-mG-mU-mU-mG-mA-mU-mC-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3` (SEQ ID NO: 780), и где антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-[МеФосфонат-4O-mU]-S-fG-S-fA-S-fU-fC-mA-fA-mC-mC-fU-mU-mC-mU-fC-mA-mA-mA-mG-mU-mC-S-mG-S-mG-3` (SEQ ID NO: 825), где mC, mA, mG, mU=2'-ОМе рибонуклеозиды; fA, fC, fG, fU=2'F рибонуклеозиды; “-“=фосфодиэфирная связь, “-S-“=фосфоротиоатная связь, и где ademA-GalNAc =



, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0053] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-mU-S-mG-mU-mU-mU-mG-mU-fC-fA-fG-fC-mA-mA-mA-mG-mA-mU-mG-mU-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 785), и где антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-[МеФосфонат-4О-mU]-S-fA-S-fC-fA-fU-mC-fU-mU-mU-fG-mC-mU-mG-fA-mC-mA-mA-mA-mC-mA-S-mG-S-mG-3' (SEQ ID NO: 830), где мС, мА, мG, мU=2'-ОМе рибонуклеозиды; fA, fC, fG, fU=2'F рибонуклеозиды; “-“=фосфодиэфирная связь, “-S-“=фосфоротиоатная связь, и где ademA-GalNAc =



, или его фармацевтически

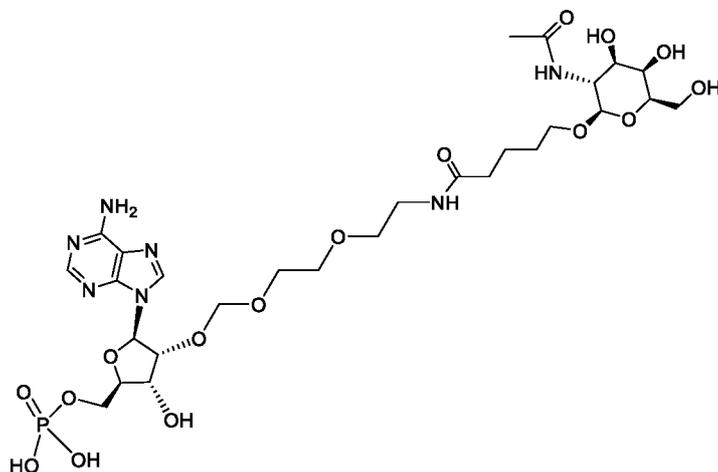
приемлемую соль.

[0054] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-mG-S-mC-mA-mG-mG-mA-mA-fG-fC-fA-fC-mU-mG-mA-mG-mA-mU-mU-mC-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 804), и где антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-[МеФосфонат-4О-mU]-S-fG-S-fA-S-fA-fU-mC-fU-mC-mA-fG-

mU-mG-mC-fU-mU-mC-mC-mU-mG-mC-S-mG-S-mG-3' (SEQ ID NO: 849), где mC, mA, mG, mU=2'-ОМе рибонуклеозиды; fA, fC, fG, fU=2'F рибонуклеозиды; “-“=фосфодиэфирная связь, “-S-“=фосфоротиоатная связь, и где ademA-GalNAc

=

5



, или его фармацевтически

приемлемую соль.

[0055] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает

олигонуклеотид двухцепочечной РНК (дцРНК) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где смысловая цепь содержит

последовательность и все модификации 5'-mU-S-mU-mU-mG-mA-mG-mA-fA-fG-fG-fU-mU-mG-mA-mU-mC-mU-mG-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-

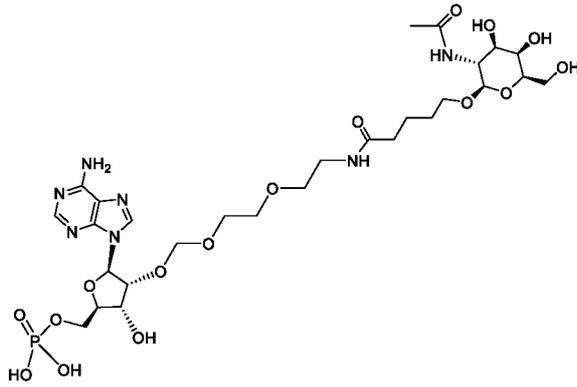
15 [ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3'

(SEQ ID NO: 782), и где антисмысловая цепь содержит последовательность и все

модификации 5' [MeФосфонат-4О-mU]-S-fU-S-fC-S-fA-fG-mA-fU-mC-mA-fA-mC-mC-mU-fU-mC-mU-mC-mA-mA-mA-S-mG-S-mG-3' (SEQ ID NO: 827), где

20 mC, mA, mG, mU=2'-ОМе рибонуклеозиды; fA, fC, fG, fU=2'F рибонуклеозиды; “-“=фосфодиэфирная связь, “-S-“=фосфоротиоатная связь, и где ademA-GalNAc

=

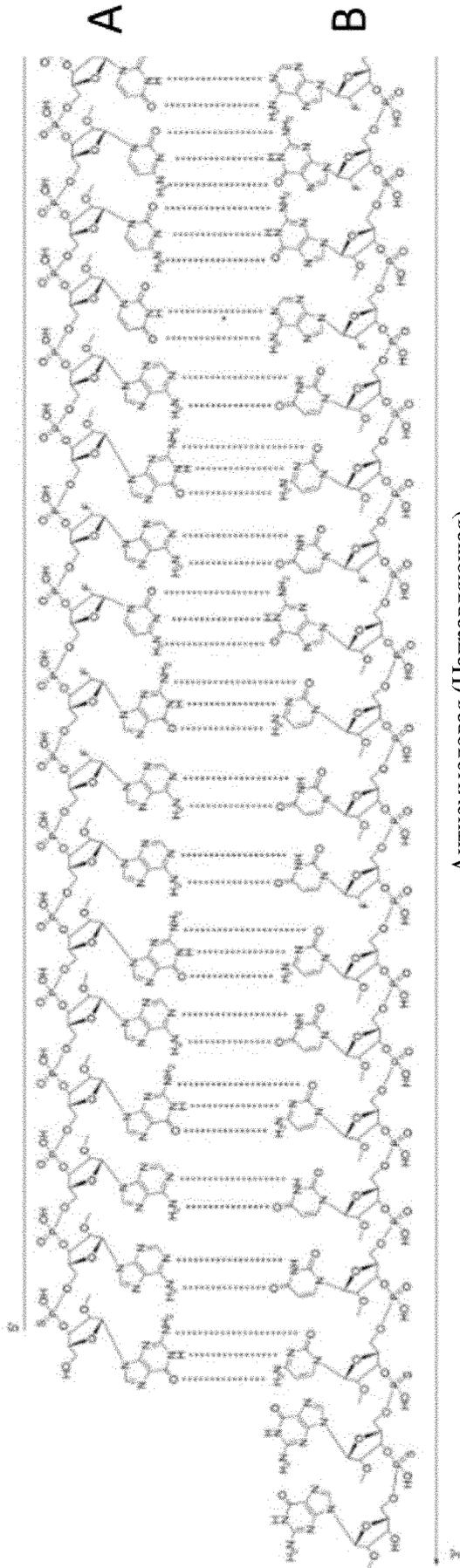


, или его фармацевтически

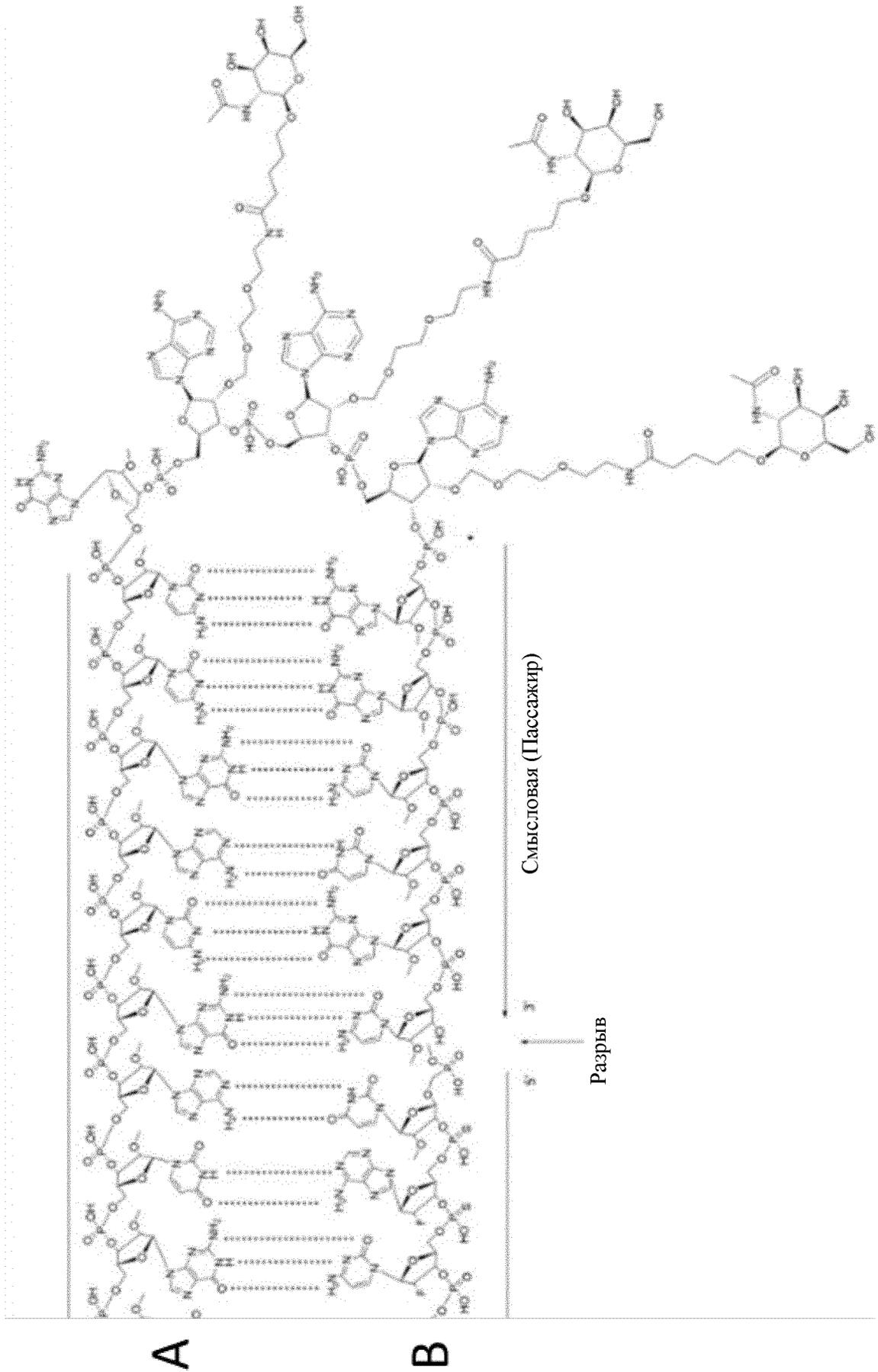
приемлемую соль.

[0056] Еще в других аспектах, настоящее раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 775, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 820, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где указанная дцРНК находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

Смысловая (Пассажиры)



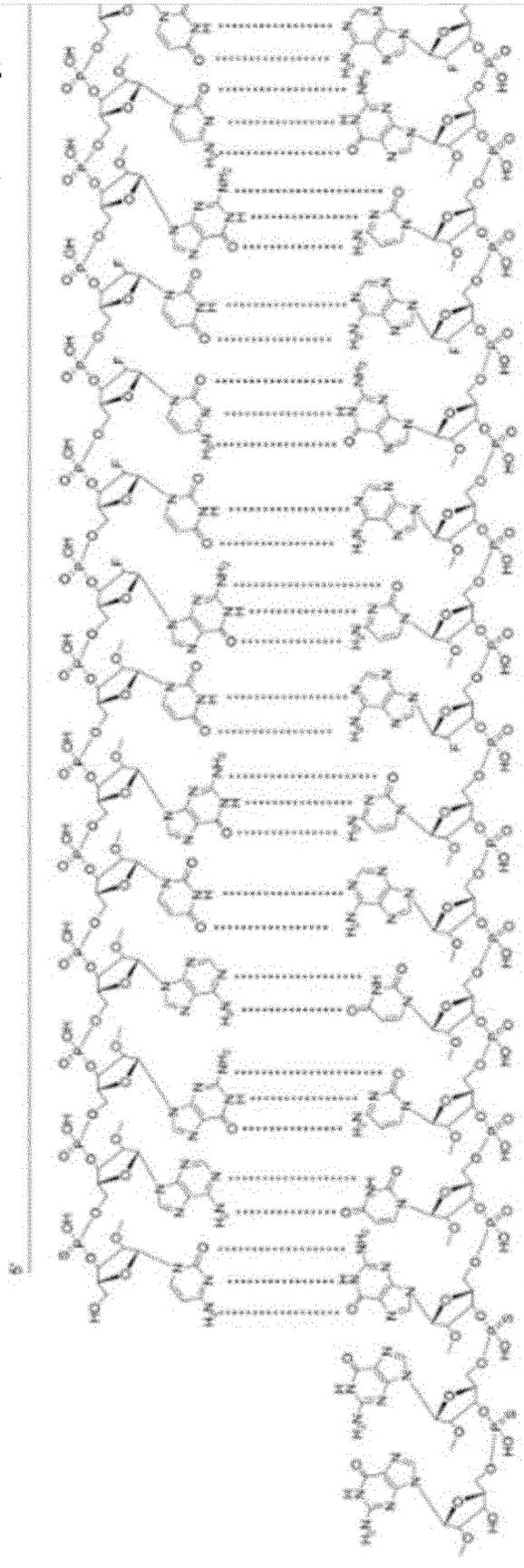
Антисмысловая (Направляющая)



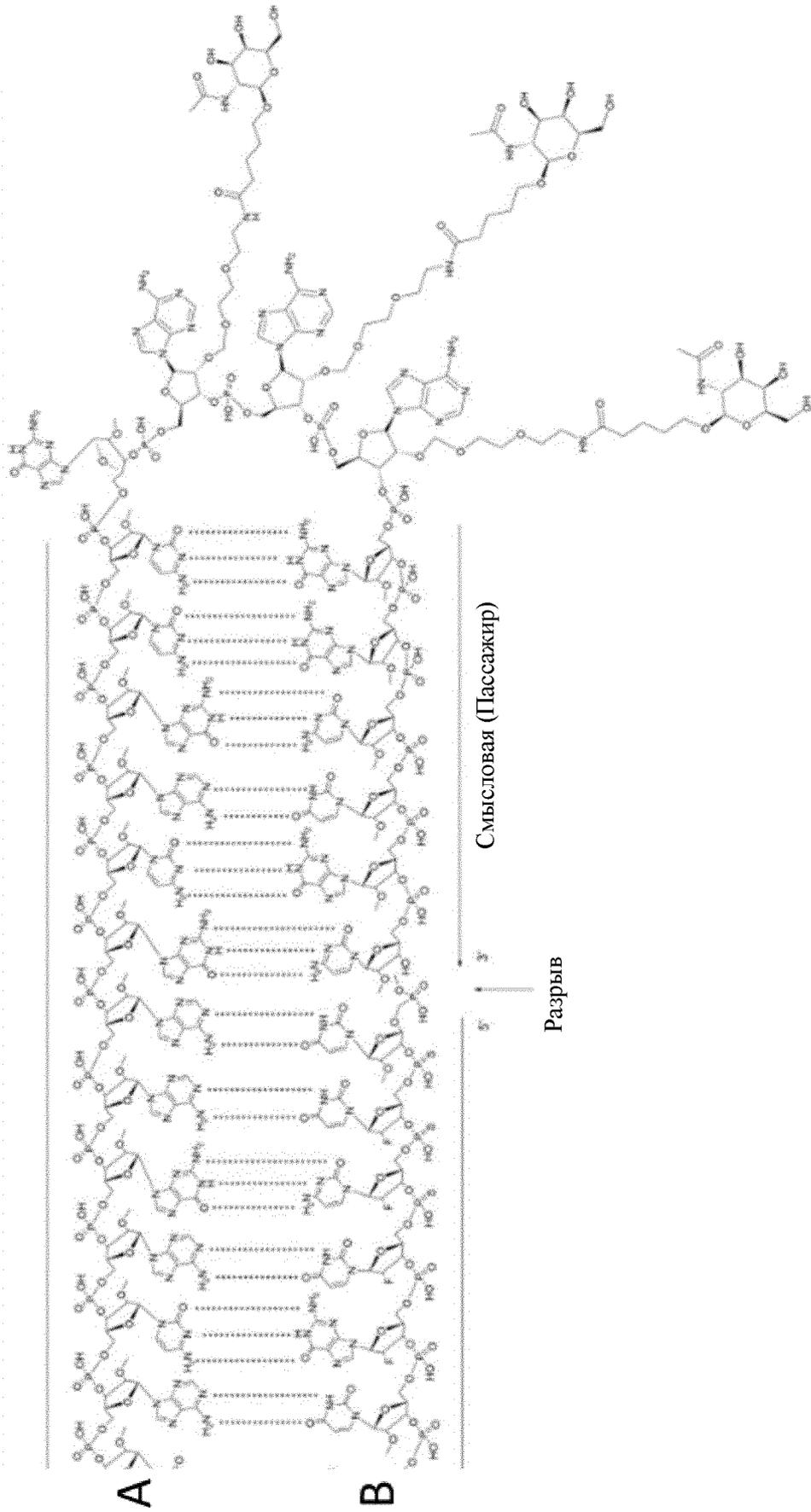
[0057] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 779, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 824, причем

5 антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где указанная дцРНК находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

Смысловая (Пассажиры)



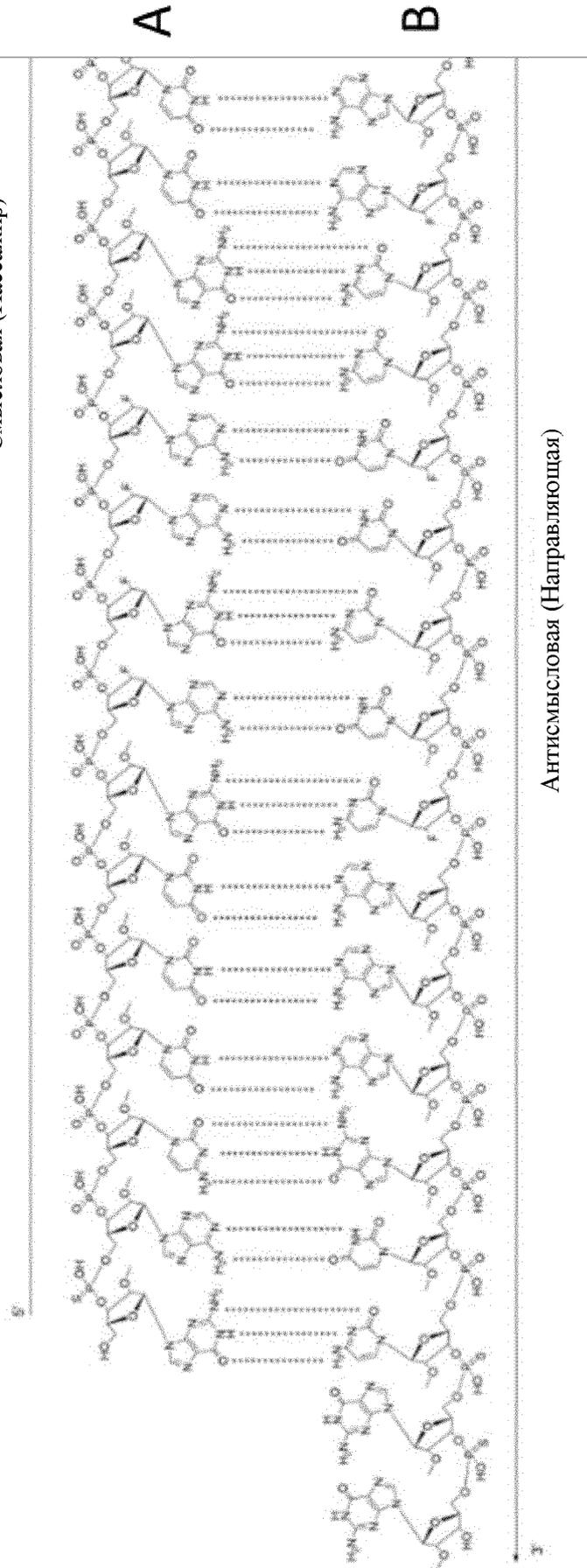
Антисмысловая (Направляющая)

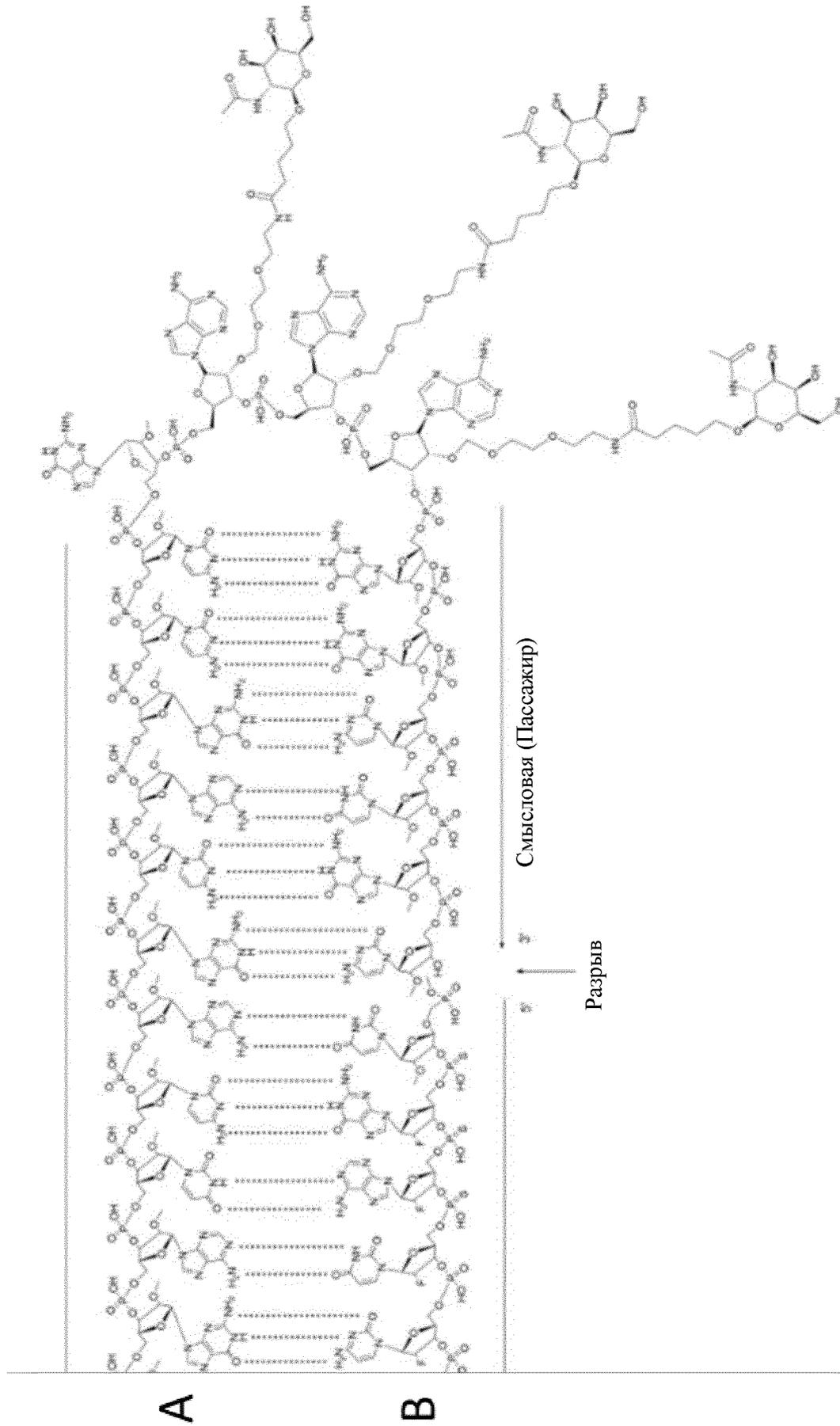


[0058] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 780, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 825, причем

5 антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где указанная дцРНК находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

Смысловая (Пассажи́р)

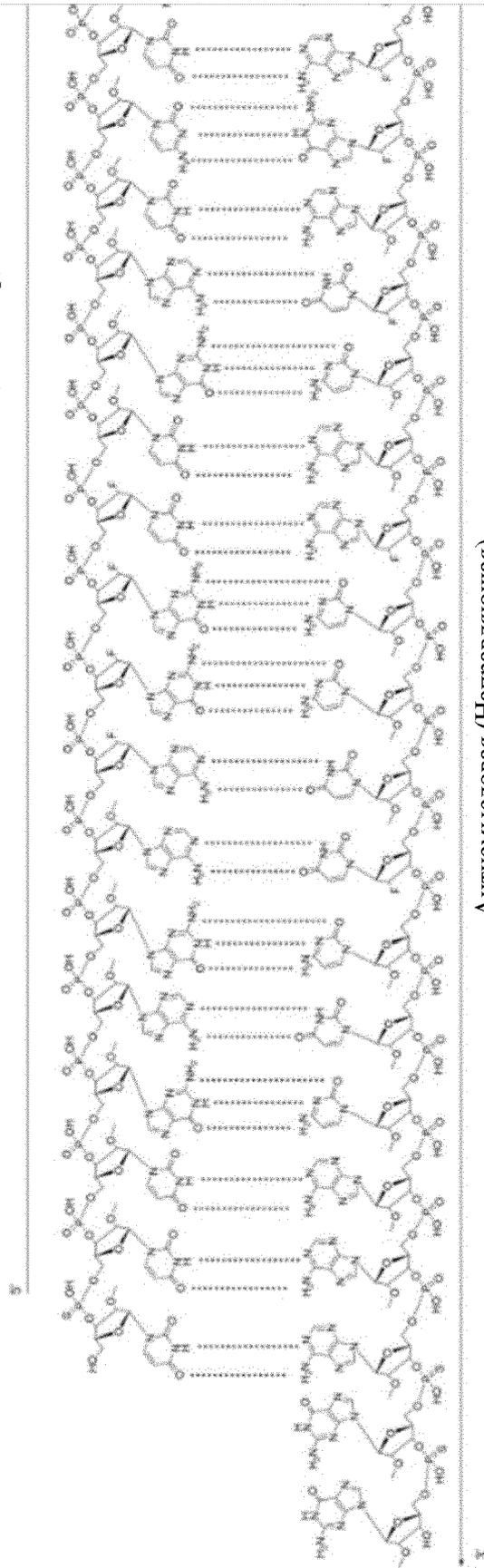




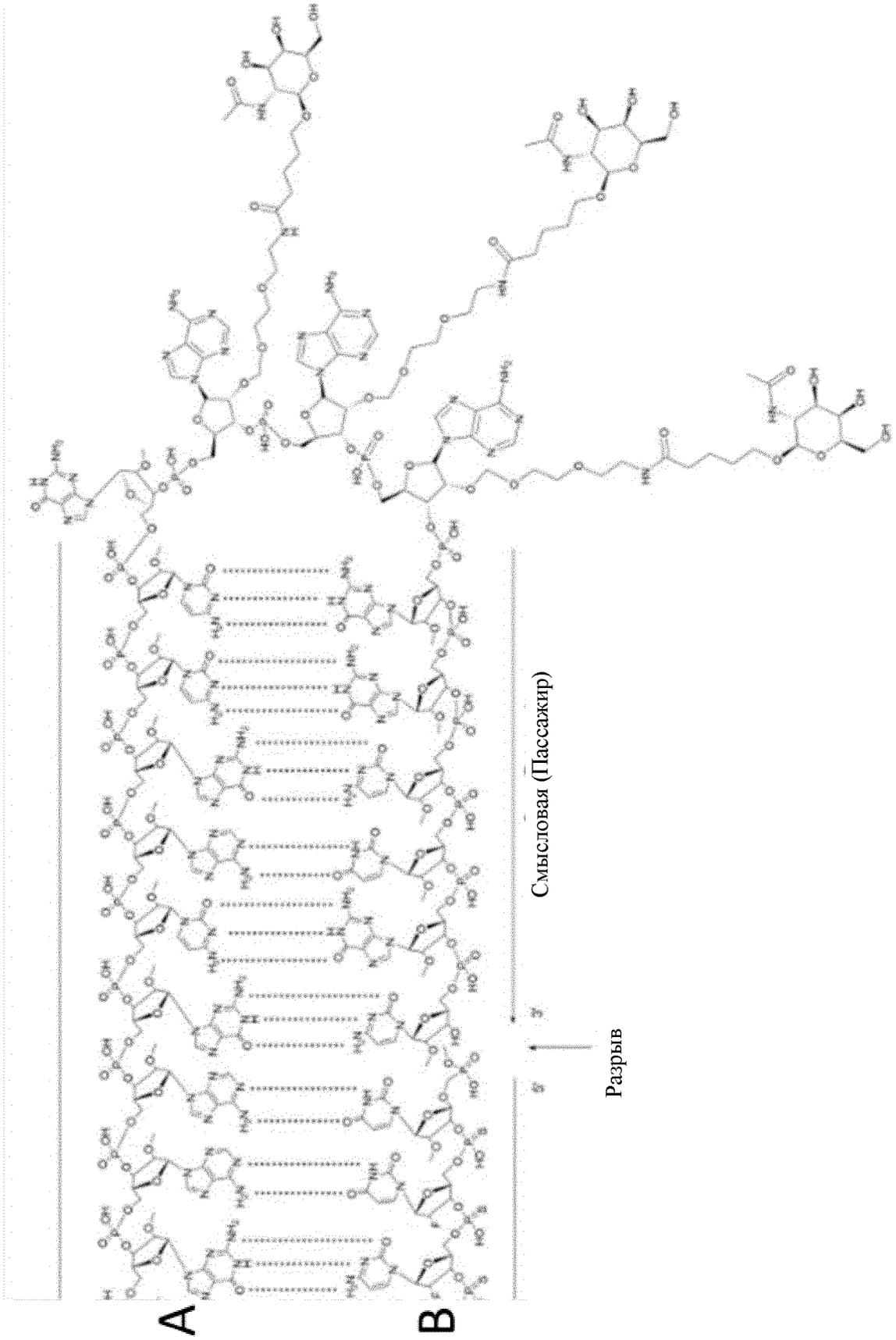
[0059] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 782, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 827, причем

5 антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где указанная дцРНК находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

Смысловая (Пассажи́р)



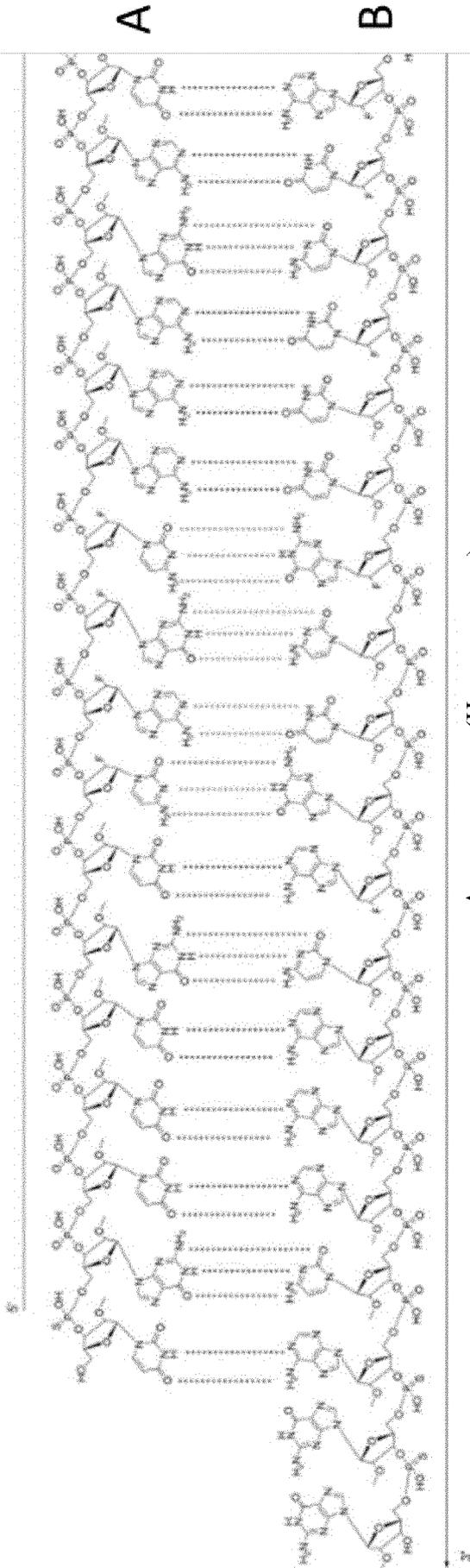
Антисмысловая (Направляющая)



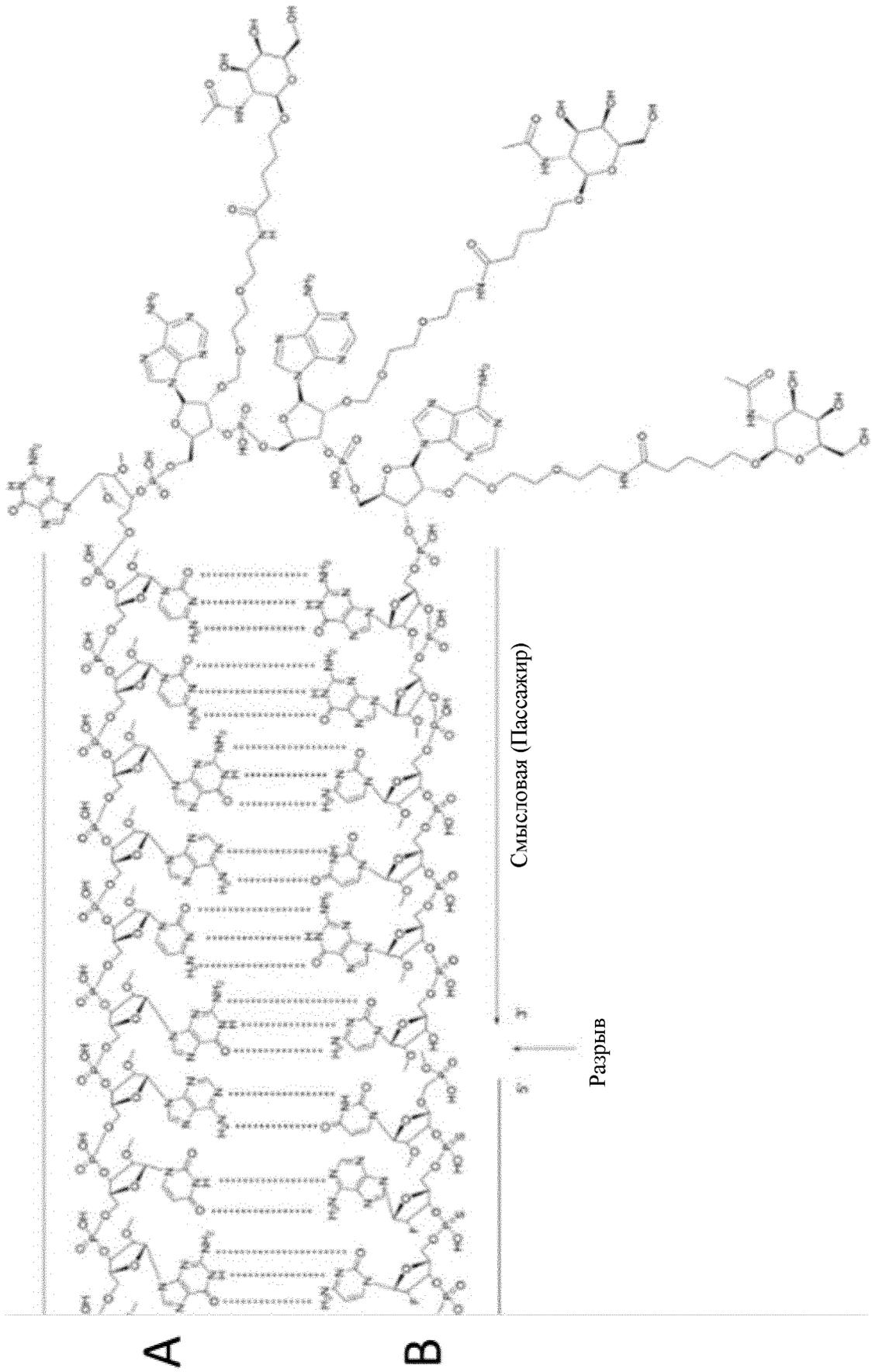
[0060] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 785, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 830, причем

5 антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где указанная дцРНК находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

Смысловая (Пассажиры)



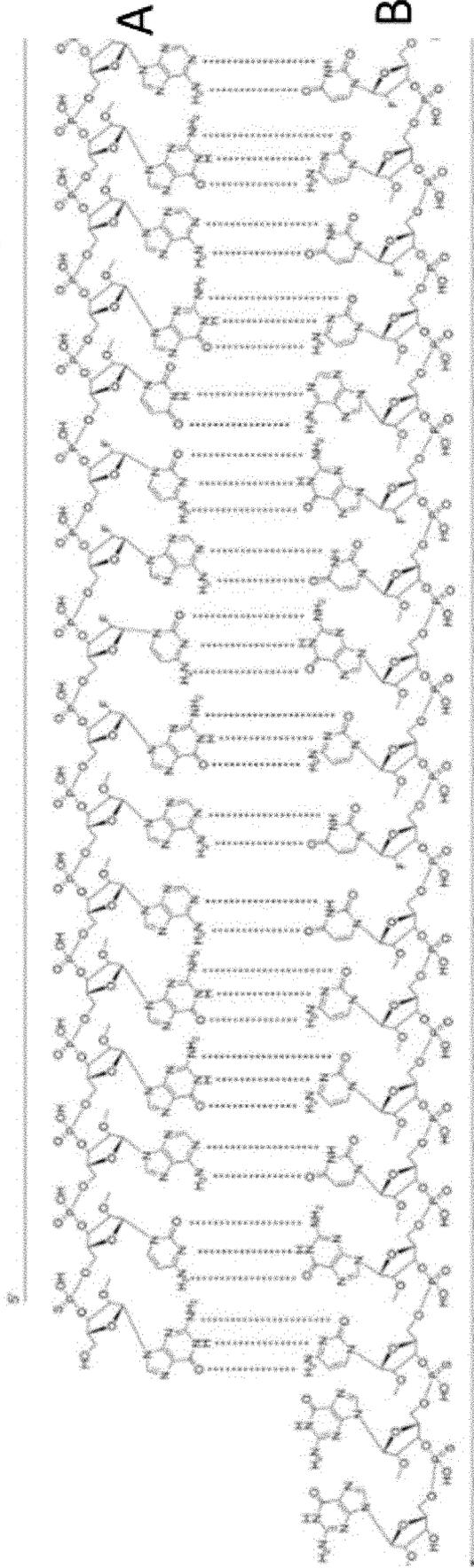
Антисмысловая (Направляющая)



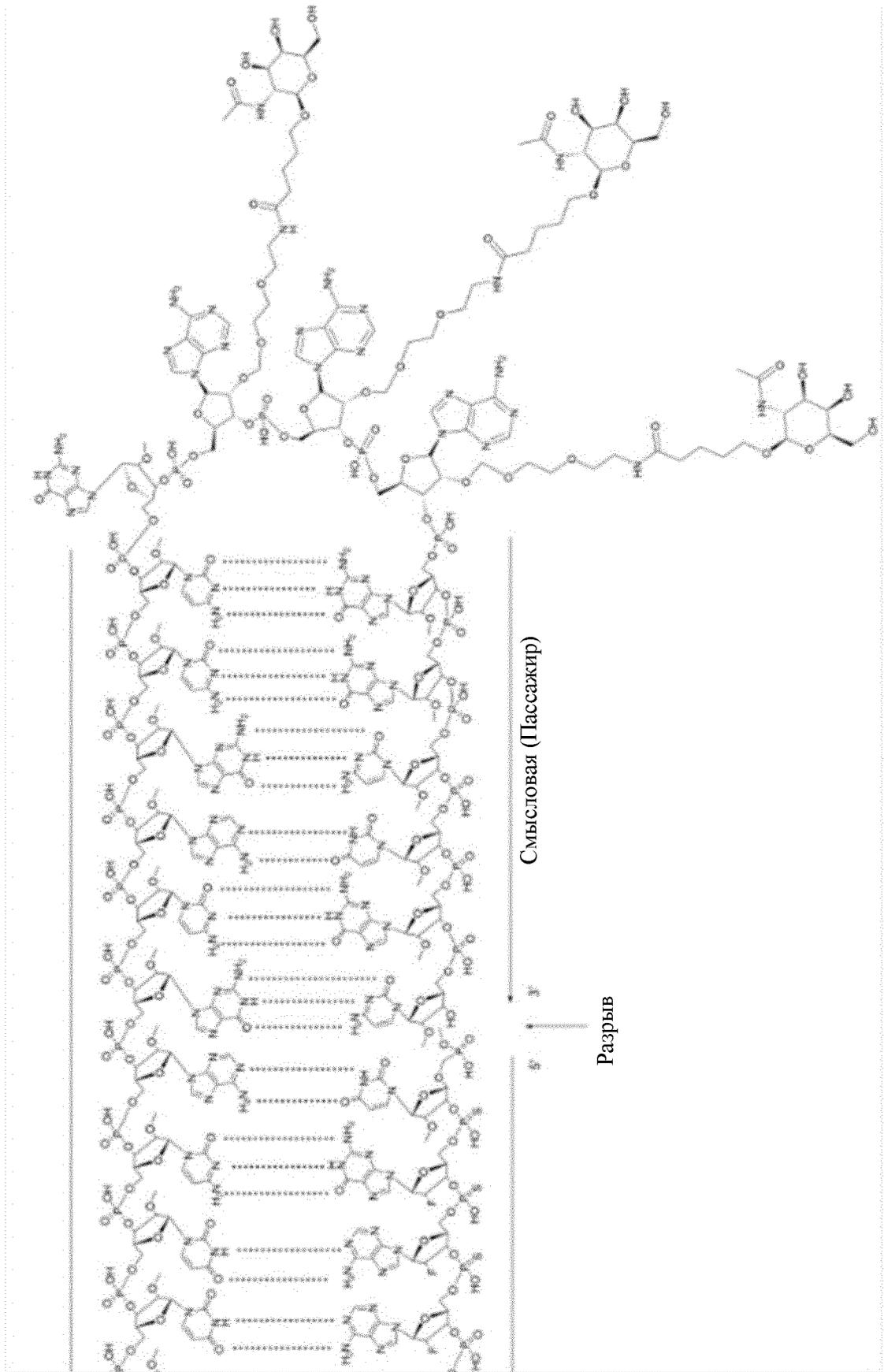
[0061] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНК содержит смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 804, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 849, причем

5 антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где указанная дцРНК находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

Смысловая (Пассажиры)



Антисмысловая (Направляющая)



A

B

[0062] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества любого(-й) олигонуклеотида РНКи или фармацевтической композиции, описанного(-ой) в настоящей заявке, тем самым осуществляя лечение субъекта.

[0063] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает фармацевтически приемлемую соль любого из олигонуклеотидов, описанных в настоящей заявке. В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает фармацевтическую композицию, содержащую любой олигонуклеотид РНКи, описанный в настоящей заявке, и фармацевтически приемлемый носитель, соль, средство доставки или эксципиент. В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает фармацевтическую композицию, содержащую любой олигонуклеотид РНКи, описанный в настоящей заявке, и фармацевтически приемлемый разбавитель, растворитель, носитель, соль и/или адъювант. Аналогичным образом, олигонуклеотиды в данной заявке могут быть предложены в форме их свободных кислот.

[0064] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает способ модуляции экспрессии КНК в клетке-мишени, экспрессирующей КНК, причем способ включает введение в клетку-мишень олигонуклеотида РНКи или фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, в эффективном количестве.

[0065] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает способ доставки олигонуклеотида субъекту, причем способ включает введение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке.

[0066] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает способ снижения экспрессии КНК в клетке, популяции клеток или субъекте, причем способ включает стадию:

i. приведения клетки или популяции клеток в контакт с любым олигонуклеотидом РНКи или фармацевтической композицией, описанной в настоящей заявке; или

ii. введения субъекту любого из олигонуклеотидов РНКи или фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке.

[0067] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, способ снижения экспрессии КНК включает снижение количества или уровня КНК мРНК, количества или уровня белка КНК, или того и другого.

5 **[0068]** В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, у субъекта имеется заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК. В некоторых аспектах, заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

10 **[0069]** В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, олигонуклеотид РНКи или фармацевтическую композицию вводят в комбинации со второй композицией или терапевтическим средством.

15 **[0070]** В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида РНКи, содержащего смысловую цепь и антисмысловую цепь, или его фармацевтически приемлемой соли, где смысловая цепь и антисмысловую цепь содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 886 и 912, соответственно;
- 20 (b) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 910 и 937, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 888 и 914, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 889 и 915, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 890 и 916, соответственно;
- 25 (g) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 877 и 884, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 878 и 930, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 876 и 883, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 875 и 882, соответственно;
- 30 (l) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 893 и 919, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 904 и 931, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 895 и 921, соответственно;

- (q) SEQ ID NO: 905 и 932, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 896 и 922, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 911 и 938, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 906 и 933, соответственно;
- 5 (u) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 907 и 934, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 908 и 935, соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 903 и 929, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 901 и 927, соответственно;
- 10 (z) SEQ ID NO: 874 и 881, соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 902 и 928, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 873 и 880, соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 872 и 879, соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 898 и 924, соответственно;
- 15 (ee) SEQ ID NO: 899 и 925, соответственно
- (ff) SEQ ID NO: 900 и 926, соответственно; и
- (gg) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

[0071] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- 25 (e) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

[0072] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно. В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно. В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 892 и

918, соответственно. В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно. В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно. В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

10 **[0073]** В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида РНКи, содержащего смысловую цепь и антисмысловую цепь, или его фармацевтически приемлемой соли, где смысловую цепь и антисмысловую цепи выбирают из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 774 и 819, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 775 и 820, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 776 и 821, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 777 и 822, соответственно;
- 20 (e) SEQ ID NO: 778 и 823, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 779 и 824, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 780 и 825, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 781 и 826, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 782 и 827, соответственно;
- 25 (j) SEQ ID NO: 783 и 828, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 784 и 829, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 785 и 830, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 786 и 831, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 787 и 832, соответственно;
- 30 (o) SEQ ID NO: 788 и 833, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 789 и 834, соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 790 и 835, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 791 и 836, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 792 и 837, соответственно;

- (t) SEQ ID NO: 793 и 838, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 794 и 839, соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 795 и 840, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 796 и 841, соответственно;
- 5 (x) SEQ ID NO: 797 и 842, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 798 и 843, соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 799 и 844, соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 800 и 845, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 801 и 846, соответственно;
- 10 (cc) SEQ ID NO: 802 и 847, соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 803 и 848, соответственно; и
- (ee) SEQ ID NO: 804 и 849, соответственно.

[0074] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая
15 цепи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 775 и 820, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 779 и 824, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 780 и 825, соответственно;
- 20 (d) SEQ ID NO: 782 и 827, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 785 и 830, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 804 и 849, соответственно.

[0075] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные
25 последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 775 и 820, соответственно. В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 779 и 824, соответственно. В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая
30 цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 780 и 825, соответственно. В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 782 и 827, соответственно. В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид

РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 785 и 830, соответственно. В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 804 и 849, соответственно.

[0076] В некоторых аспектах, настоящее раскрытие предлагает способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида РНКи, содержащего смысловую цепь и антисмысловую цепь, или его фармацевтически приемлемой соли, где смысловую цепь и антисмысловую цепи выбирают из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 805 и 850, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 806 и 851, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 807 и 852, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 808 и 853, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 809 и 854, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 810 и 855, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 811 и 856, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 812 и 857, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 813 и 858, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 814 и 859, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 815 и 860, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 816 и 861, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 817 и 862, соответственно и;
- (n) SEQ ID NO: 818 и 863, соответственно.

[0077] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 805 и 850, соответственно. В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 809 и 854, соответственно. Еще в других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 810 и 855, соответственно. В дополнительных аспектах, раскрытие предлагает

олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 812 и 857, соответственно. В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 815 и 860, соответственно. Еще в других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид РНКи, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 818 и 863, соответственно.

[0078] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

[0079] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, олигонуклеотид РНКи, описанный в настоящей заявке, вводят в концентрации 0.01 мг/кг - 5 мг/кг.

[0080] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает применение любого(-й) олигонуклеотида РНКи или фармацевтической композиции, описанного(-ой) в настоящей заявке, при производстве лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

[0081] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает любой(-ую) олигонуклеотид РНКи или фармацевтическую композицию, описанный(-ую) в настоящей заявке, для применения, или адаптируемый(-ую) для применения, для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

[0082] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает набор, содержащий любой олигонуклеотид РНКи, описанный в настоящей заявке, необязательный фармацевтически приемлемый носитель и листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК.

[0083] В некоторых аспектах, заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

[0084] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид для
5 снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит нуклеотидную
последовательность длиной 15-50 нуклеотидов, где нуклеотидная
последовательность содержит область комплементарности к КНК мРНК
последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области
10 комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, или
его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах, олигонуклеотид
является одноцепочечным. В некоторых аспектах, олигонуклеотид представляет
собой антисмысловый олигонуклеотид. В некоторых аспектах, длина
нуклеотидной последовательности составляет 15 - 30 нуклеотидов. В некоторых
15 аспектах, длина нуклеотидной последовательности составляет 20 - 25
нуклеотидов. В некоторых аспектах, длина нуклеотидной последовательности
составляет 22 нуклеотида. В некоторых аспектах, длина области
комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов. В некоторых аспектах,
длина области комплементарности составляет 20 смежных нуклеотидов. В
20 некоторых аспектах, нуклеотидная последовательность содержит по меньшей
мере одну модификацию. В некоторых аспектах, нуклеотидная
последовательность содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из
группы, состоящей из SEQ ID NO: 879-885 и 912-938. В некоторых аспектах,
нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность,
приведенную в SEQ ID NO: 920. В других аспектах, нуклеотидная
25 последовательность содержит нуклеотидную последовательность, приведенную
в SEQ ID NO: 923. Еще в других аспектах, нуклеотидная последовательность
содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 918. В
дополнительных аспектах, нуклеотидная последовательность содержит
нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 917. В
30 дальнейших аспектах, нуклеотидная последовательность содержит
нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 913. В
дальнейших аспектах, нуклеотидная последовательность содержит
нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 936. В
некоторых аспектах, нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 894. В других аспектах, нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 897. Еще в других аспектах, нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 892. В дополнительных аспектах, нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 891. В дальнейших аспектах, нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 887. В дальнейших аспектах, нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 909.

[0085] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает клетку, содержащую олигонуклеотид, описанный в настоящей заявке.

[0086] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, раскрытый в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один(-но) фармацевтически приемлемый носитель, средство доставки или эксципиент.

[0087] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида или фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке.

[0088] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает способ доставки олигонуклеотида субъекту, причем способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке.

[0089] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает способ снижения экспрессии КНК в клетке, популяции клеток или субъекте, причем способ включает стадию:

i. приведения клетки или популяции клеток в контакт с олигонуклеотидом или фармацевтической композицией, описанной в настоящей заявке; или

ii. введения субъекту олигонуклеотида или фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке. В некоторых аспектах, снижение экспрессии КНК включает снижение количества или уровня КНК мРНК, количества или уровня белка КНК, или того и другого.

[0090] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, у субъекта имеется заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК. В некоторых аспектах, заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

[0091] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, олигонуклеотид или фармацевтическую композицию вводят в комбинации со второй композицией или терапевтическим средством.

[0092] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает применение олигонуклеотида или фармацевтической композиции, описанного(-ой) в настоящей заявке, при производстве лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH). В других аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотид или фармацевтическую композицию, описанный(-ую) в настоящей заявке, для применения, или адаптируемый(-ую) для применения, для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

[0093] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает набор, содержащий олигонуклеотид, описанный в настоящей заявке, необязательный фармацевтически приемлемый носитель и листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК.

[0094] В любом из вышеприведенных или родственных аспектов, заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

[0095] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает средство на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии КНК, где дцРНК средство содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие дуплексную область, где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности, выбранной из SEQ ID

NO: 4-387, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 388-771.

5 [0096] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает средство на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии КНК, где дцРНК средство содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие дуплексную область, где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности, выбранной из SEQ ID
10 NO: 872-878 и 886-911, и антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 879-885 и 912-938.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

15 [0097] На **ФИГ. 1** представлен график, показывающий процентное значение (%) мРНК, оставшейся в клетках НерЗВ (экспрессирующих эндогенную КНК человека) после 24 ч введения 1 нМ дсиРНК, нацеленной на различные области гена КНК. Было разработано и проведено скрининг 384 дсиРНК. Использовали три пары праймеров, которые распознавали изоформу КНК-А (КНК-F763, NM_000221.2), изоформу КНК-С (КНК-825, NM_006488.3) и КНК-
20 All (обе изоформы) (КНК-F495, КНК-F1026, NM_006488.3). Экспрессию нормировали между образцами с использованием конститутивных генов HPRT и SFRS9.

[0098] На **ФИГ. 2А** и **ФИГ. 2В** схематически представлена схема модификации низк.-2'-фтор (низк.-2'-фтор (3PS) и низк.-2'-фтор (2PS),
25 соответственно), примененные к КНК мРНК нацеливающим последовательностям для получения конструкций GalNAc-КНК. Смысловая цепь включает тетрапетлевую структуру нуклеотидов 26-31 36-нуклеотидной цепи. Антисмысловая цепь является комплементарной и включает выступ из 2 нуклеотидов.

30 [0099] На **ФИГ. 3** представлен график, показывающий процентное значение (%) оставшейся КНК мРНК у КНК-А и КНК-С HDI (гидродинамическая инъекция) мышей, получавших консервативные конструкции GalNAc-КНК человека/примата, не являющегося человеком (НЧП). Через 3 дня после подкожного введения 2 мг/кг конструкций GalNAc-КНК,

приготовленных в PBS, плазмиды, кодирующие либо КНК-А, либо КНК-С, вводили мышам посредством HDI, и через 1 день для образцов печени определяли процентное значение (%) КНК мРНК по сравнению с мышами, которым вводили PBS. мРНК определяли в печени с использованием праймеров, распознающих КНК-All (направленный вверх треугольник), КНК-С (направленный вниз треугольник), и КНК-А (шестиугольник). Обозначение “Hs, 1 mm Mf” означает специфичную для человека последовательность, которая отличается от последовательности обезьяны одним ошибочным спариванием оснований.

10 **[0100]** На **ФИГ. 4А** схематически представлена средн.-2'-фтор схема модификации, примененная к КНК-нацеливающей последовательности для получения конструкции GalNAc-КНК. Смысловая цепь включает тетрапетлевою структуру нуклеотидов 26-31 36-нуклеотидной цепи. Антисмысловая цепь является комплементарной и включает выступ из 2 нуклеотидов.

15 **[0101]** На **ФИГ. 4В-4С** представлены графики, показывающие процентное значение (%) КНК мРНК, оставшейся после введения мышам конструкций GalNAc-КНК, имеющих схему модификации средн.-2'-фтор. Через 3 дня после подкожного введения 2 мг/кг конструкций GalNAc-КНК, приготовленных в PBS, плазмиду, кодирующую КНК-С, вводили мышам посредством HDI и через 1 день для образцов печени определяли процентное значение (%) КНК мРНК по сравнению с мышами, которым вводили PBS. мРНК определяли с использованием праймеров, идентифицирующих как изоформу КНК-А, так и изоформу КНК-С (т.е. КНК-All) (**ФИГ. 4В**), и праймеров, идентифицирующих только изоформу КНК-С (**ФИГ. 4С**). Разнообразные конструкции GalNAc-КНК объединяли в «смешанную» группу с дозировкой 2 мг/кг для обеспечения в общей сложности введения 10 мг/кг конструкций (КНК-0861, -0865, -0882, -0883, -0885) в качестве положительного нокдаун-контроля. Обозначение “Hs, 1mm Mf” и т.п. означает специфичную для человека последовательность, которая отличается от последовательности обезьяны одним ошибочным спариванием оснований.

30 **[0102]** На **ФИГ. 4D** представлен график, показывающий процентное значение (%) КНК мРНК, оставшейся после введения мышам различных конструкций GalNAc-КНК, имеющих схему модификации средн.-2'-фтор. Через 3 дня после подкожного введения 2 мг/кг конструкций GalNAc-КНК,

приготовленных в PBS, плазмиды, кодирующие КНК-С, вводили мышам посредством HDI, и через 1 день для образцов печени определяли процентное значение (%) КНК мРНК по сравнению с мышами, которым вводили PBS. мРНК определяли с использованием праймеров (MmКНК-ALL-5-6, прямой: 5 GCTCTTCCAGTTGTTTAGSTATGGT (SEQ ID NO: 939), обратный: CAGGTGCTTGGCCACATCTT (SEQ ID NO:940), зонд: AGGTGGTGTTCAGC (SEQ ID NO: 941)), идентифицирующих только КНК мыши. Оставшуюся мРНК нормировали к PBS контролю. Разнообразные конструкции GalNAc-КНК объединяли в «смешанную» группу в качестве положительного нокдаун-контроля.

[0103] На **ФИГ. 4Е** представлен график, показывающий разницу в процентных значениях (%) КНК мРНК, оставшейся после введения конструкций GalNAc-КНК с различными схемами модификации (низк.-2'F (**ФИГ. 2А** и **ФИГ. 2В**) и средн.-2'F (**ФИГ. 4А**)). Оставшуюся мРНК нормировали к PBS контролю. 15 Разнообразные конструкции GalNAc-КНК объединяли в «смешанную» группу в качестве положительного нокдаун-контроля.

[0104] На **ФИГ. 5** представлен график, показывающий разницу в процентных значениях (%) КНК мРНК, оставшейся после введения мышам конструкции GalNAc-КНК. Через 3 дня после подкожного введения 2 мг/кг 20 конструкций GalNAc-КНК, приготовленных в PBS, мышам посредством HDI вводили плазмиду, кодирующую КНК-С (NM_006488) (pCMV6-КНК-С, Кат.#: RC223488, OriGene), и процентное значение (%) оставшейся КНК мРНК определяли через 1 день в образцах печени по сравнению с мышами, которым вводили PBS. Результаты включают мРНК, определенные с помощью праймеров 25 для КНК-All (направленный вверх треугольник) и КНК-С (направленный вниз треугольник). Серая стрелка показывает, что введение 30 мг/кг КНК-885 приводит к нокдауну на более 98%.

[0105] На **ФИГ. 6А-6В** представлены графики, показывающие процентное значение (%) КНК мРНК, оставшейся после введения HDI мышам с 30 КНК-С плазмидой (как описано для **ФИГ. 5**) различных конструкций GalNAc-КНК. мРНК определяли с использованием праймеров, идентифицирующих как изоформы КНК-А, так и КНК-С (КНК-All; **ФИГ. 6А**), и праймеров, идентифицирующих только изоформу КНК-С (изоформа **ФИГ. 6В**).

[0106] На **ФИГ. 6С** представлен график, показывающий процентное значение (%) КНК мРНК, оставшейся в печени после введения HDI мышам с КНК-С плазмидой (как описано для **ФИГ. 5**) различных конструкций GalNAc-КНК. мРНК определяли с использованием праймеров, идентифицирующих только КНК мыши.

[0107] На **ФИГ. 7А-7С** представлены графики, показывающие процентное значение (%) КНК мРНК, оставшейся в биоптатах печени приматов, не являющихся человеком (НЧП), через 28 дней (**ФИГ. 7А**), 56 дней (**ФИГ. 7В**) и 84 дня (**ФИГ. 7С**) после введения однократной дозы указанных конструкций GalNAc. НЧП подкожно вводили 6 мг/кг GalNAc-КНК в день исследования 0. Указанное процентное значение представляет собой среднее снижение КНК-мРНК по сравнению с PBS контролем.

[0108] На **ФИГ. 7D** представлен линейный график, демонстрирующий изменения КНК мРНК в биоптатах печени, взятых в различные моменты времени от НЧП (которые получали препараты согласно описанию **ФИГ. 7А-7С**) после введения однократной дозы конструкций GalNAc-КНК.

[0109] На **ФИГ. 8А-8С** представлены графики, показывающие процентное значение (%) белка КНК, оставшегося в биоптатах печени приматов, не являющихся человеком (НЧП), через 28 дней (**ФИГ. 8А**), 56 дней (**ФИГ. 8В**) и 84 дня (**ФИГ. 8С**) после введения конструкций. НЧП получали препараты согласно описанию **ФИГ. 7А-7С**. Указанное процентное значение, представляет собой среднее снижение белка КНК по сравнению с PBS контролем.

[0110] На **ФИГ. 8D** представлен линейный график, демонстрирующий изменения белка КНК в биоптатах печени, взятых в различные моменты времени от НЧП (которые получали препараты согласно описанию **ФИГ. 7А-7С**) после введения однократной дозы конструкции GalNAc-КНК.

[0111] На **ФИГ. 9А-9С** представлены графики корреляции, демонстрирующие взаимосвязь между оставшейся экспрессией КНК мРНК и оставшейся экспрессией белка КНК в биоптатах печени от НЧП, получавшего однократную дозу конструкции GalNAc-КНК. Корреляцию между всеми конструкциями сравнивали на 28 (**ФИГ. 9А**), 56 (**ФИГ. 9В**) и 84 (**ФИГ. 9С**) день после введения дозы. Отдельные точки представляют отдельные биопсии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0112] В соответствии с некоторыми аспектами, раскрытие предлагает олигонуклеотиды, которые снижают экспрессию КНК в печени. В некоторых вариантах осуществления, предложенные в данной заявке олигонуклеотиды являются полезными для лечения заболеваний, связанных с экспрессией КНК в печени. В некоторых аспектах, раскрытие предлагает способы лечения заболевания, связанного с экспрессией КНК, путем снижения экспрессии КНК гена в клетках (например, клетках печени).

Олигонуклеотидные ингибиторы экспрессии КНК

10 Последовательности-мишени кетогексокиназы (КНК)

[0113] В некоторых вариантах осуществления, раскрытие предлагает олигонуклеотид, который нацелен на последовательность-мишень, содержащую мРНК кетогексокиназы (КНК). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид или его часть, фрагмент, или цепь (например, антисмысловая цепь или направляющая цепь дцРНК) связывается или гибридизуется с последовательностью-мишенью, содержащей КНК мРНК, тем самым ингибируя экспрессию КНК. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид нацелен на последовательность-мишень, содержащую мРНК изоформы КНК-А. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид нацелен на последовательность-мишень, содержащую мРНК изоформы КНК-С. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид нацелен на КНК последовательность-мишень в целях ингибирования экспрессии КНК *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления, величина или степень ингибирования экспрессии КНК олигонуклеотидом, нацеленным на КНК последовательность-мишень, коррелирует с действенностью олигонуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, величина или степень ингибирования экспрессии КНК олигонуклеотидом, нацеленным на КНК последовательность-мишень, коррелирует с величиной или степенью терапевтического эффекта у субъекта или пациента, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, получавшего лечение олигонуклеотидом.

[0114] При изучении нуклеотидной последовательности мРНК, кодирующих КНК, включая мРНК множества различных видов (например, человека, яванского макака, мыши и крысы; см., например, Пример 2), а также в результате *in vitro* и *in vivo* тестирования (см., например, Примеры 2-6), было

обнаружено, что определенные нуклеотидные последовательности КНК мРНК более, чем другие, поддаются олигонуклеотидному ингибированию и, таким образом, полезны в качестве последовательностей-мишеней для олигонуклеотидов по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь олигонуклеотида (например, дцРНК), описанная в настоящей заявке, содержит КНК последовательность-мишень. В некоторых вариантах осуществления, часть или область смысловой цепи дцРНК, описанной в настоящей заявке, содержит КНК последовательность-мишень. В некоторых вариантах осуществления, КНК последовательность-мишень содержит, или состоит из, последовательность(-и) любой из SEQ ID NO: 4-387. В некоторых вариантах осуществления, КНК последовательность-мишень содержит, или состоит из, нуклеотиды(-ов) 1-19 любой из SEQ ID NO: 4-387. В некоторых вариантах осуществления, КНК последовательность-мишень содержит, или состоит из, последовательность(-и), приведенной в SEQ ID No: 39. В некоторых вариантах осуществления, КНК последовательность-мишень содержит, или состоит из, нуклеотиды(-ов) 1-19 последовательности, приведенной в SEQ ID No: 39. В некоторых вариантах осуществления, КНК последовательность-мишень содержит, или состоит из, последовательность(-и), приведенной в SEQ ID No: 102. В некоторых вариантах осуществления, КНК последовательность-мишень содержит, или состоит из, нуклеотиды(-ов) 1-19 последовательности, приведенной в SEQ ID No: 102. В некоторых вариантах осуществления, КНК последовательность-мишень содержит, или состоит из, последовательность(-и), приведенной в SEQ ID No: 104. В некоторых вариантах осуществления, КНК последовательность-мишень содержит, или состоит из, нуклеотиды(-ов) 1-19 последовательности, приведенной в SEQ ID No: 104. В некоторых вариантах осуществления, КНК последовательность-мишень содержит, или состоит из, последовательность(-и), приведенной в SEQ ID No: 107. В некоторых вариантах осуществления, КНК последовательность-мишень содержит, или состоит из, нуклеотиды(-ов) 1-19 последовательности, приведенной в SEQ ID No: 107. В некоторых вариантах осуществления, КНК последовательность-мишень содержит, или состоит из, последовательность(-и), приведенной в SEQ ID No: 191. В некоторых вариантах осуществления, КНК последовательность-мишень содержит, или состоит из, нуклеотиды(-ов) 1-19 последовательности, приведенной в SEQ ID No: 191. В некоторых вариантах осуществления, КНК

последовательность-мишень содержит, или состоит из, последовательность(-и), приведенной в SEQ ID No: 269. В некоторых вариантах осуществления, КНК последовательность-мишень содержит, или состоит из, нуклеотиды(-ов) 1-19 последовательности, приведенной в SEQ ID No: 269.

5 ***КНК-нацеливающие последовательности***

[0115] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды по настоящему изобретению имеют области комплементарности к КНК мРНК (например, в пределах последовательности-мишени КНК мРНК) в целях нацеливания на мРНК в клетках и ингибирования ее экспрессии. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды по настоящему изобретению содержат КНК-нацеливающую последовательность (например, антисмысловую цепь или направляющую цепь дцРНК), имеющую область комплементарности, которая связывается или гибридизуется с КНК последовательностью-мишенью путем комплементарного (Уотсон-Крик) спаривания оснований. Нацеливающая последовательность или область комплементарности обычно имеет подходящую длину и содержание оснований, для обеспечения возможности связывания или гибридизации олигонуклеотида (или его цепи) с КНК мРНК в целях ингибирования ее экспрессии. В некоторых вариантах осуществления, длина нацеливающей последовательности или области комплементарности составляет по меньшей мере приблизительно 12, по меньшей мере приблизительно 13, по меньшей мере приблизительно 14, по меньшей мере приблизительно 15, по меньшей мере приблизительно 16, по меньшей мере приблизительно 17, по меньшей мере приблизительно 18, по меньшей мере приблизительно 19, по меньшей мере приблизительно 20, по меньшей мере приблизительно 21, по меньшей мере приблизительно 22, по меньшей мере приблизительно 23, по меньшей мере приблизительно 24, по меньшей мере приблизительно 25, по меньшей мере приблизительно 26, по меньшей мере приблизительно 27, по меньшей мере приблизительно 28, по меньшей мере приблизительно 29 или по меньшей мере приблизительно 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина нацеливающей последовательности или области комплементарности составляет от приблизительно 12 до приблизительно 30 (например, 12 - 30, 12 - 22, 15 - 25, 17 - 21, 18 - 27, 19 - 27 или 15 - 30) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина нацеливающей последовательности или области комплементарности составляет приблизительно

нацеливающей последовательности или области комплементарности составляет 22 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, комплементарную к последовательности любой из SEQ ID NO: 4-387, и длина нацеливающей последовательности или области комплементарности составляет 23 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, комплементарную к последовательности любой из SEQ ID NO: 4-387, и длина нацеливающей последовательности или области комплементарности составляет 24 нуклеотида.

[0116] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности (например, антисмысловую цепь или направляющую цепь двухцепочечного олигонуклеотида), которая полностью комплементарна КНК последовательности-мишени. В некоторых вариантах осуществления, нацеливающая последовательность или область комплементарности частично комплементарна КНК последовательности-мишени. В некоторых вариантах осуществления, нацеливающая последовательность или область комплементарности имеет вплоть до 3 ошибок спаривания нуклеотидов к КНК последовательности-мишени. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая полностью комплементарна последовательности КНК. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая частично комплементарна последовательности КНК. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая полностью комплементарна последовательности любой из SEQ ID NO: 4-387. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая частично комплементарна последовательности КНК. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая полностью комплементарна нуклеотидам 1-19 последовательности любой из

которая частично комплементарна последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 191. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая частично комплементарна нуклеотидам 1-19 последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 191. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая частично комплементарна последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 269. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая полностью комплементарна последовательности любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая частично комплементарна последовательности любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая полностью комплементарна последовательности любой из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая частично комплементарна последовательности любой из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909.

[0117] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов, содержащей КНК мРНК, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет от приблизительно 12 до приблизительно 30 нуклеотидов (например, длина составляет 12 - 30, 12 - 28, 12 - 26, 12 - 24, 12 - 20, 12 - 18, 12 - 16, 14 - 22, 16 - 20, 18 - 20 или 18 - 19 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов, содержащей КНК мРНК, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет

10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов, содержащей КНК мРНК, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов, содержащей КНК мРНК, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 4-387, где, необязательно, длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 4-387, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 4-387, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911, где, необязательно, длина непрерывная последовательность нуклеотидов составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ

ID NO: 872-878 и 886-911, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909, где, 5
необязательно, длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой 10
из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 887, 891, 15
892, 894, 897 и 909, где длина непрерывной последовательности нуклеотидов составляет 20 нуклеотидов.

[0118] В некоторых вариантах осуществления предложены нацеливающая последовательность или область комплементарности олигонуклеотида, которая является комплементарной смежным нуклеотидам 20
последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 4-387, и охватывает всю длину антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления предложена нацеливающая последовательность или область комплементарности олигонуклеотида, которая комплементарна смежным нуклеотидам нуклеотидов 1-19 последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 4-387, и 25
охватывает всю длину антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления предложена область комплементарности олигонуклеотида, которая комплементарна смежным нуклеотидам последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 4-387, и охватывает часть всей длины антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления предложена 30
область комплементарности олигонуклеотида, которая комплементарна смежным нуклеотидам нуклеотидов 1-19 последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 4-387, и охватывает часть всей длины антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит область комплементарности (например, на

антисмысловой цепи дцРНК), которая по меньшей мере частично (например, полностью) комплементарна непрерывному участку нуклеотидов, охватывающему нуклеотиды 1-19 последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 4-387. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по

5 настоящему изобретению содержит область комплементарности (например, на антисмысловой цепи дцРНК), которая по меньшей мере частично (например, полностью) комплементарна непрерывному участку нуклеотидов, охватывающему нуклеотиды 1-20 последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 4-387. В некоторых вариантах осуществления предложена

10 нацеливающая последовательность или область комплементарности олигонуклеотида, которая комплементарна смежным нуклеотидам последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911, и охватывает всю длину антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления предложена область комплементарности олигонуклеотида,

15 которая комплементарна смежным нуклеотидам последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911, и охватывает часть всей длины антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит область комплементарности (например, на антисмысловой цепи дцРНК), которая по

20 меньшей мере частично (например, полностью) комплементарна непрерывному участку нуклеотидов, охватывающему нуклеотиды 1-19 последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит область комплементарности (например, на антисмысловой цепи дцРНК), которая по

25 меньшей мере частично (например, полностью) комплементарна непрерывному участку нуклеотидов, охватывающему нуклеотиды 1-20 последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911. В некоторых вариантах осуществления предложена нацеливающая последовательность или область комплементарности олигонуклеотида, которая комплементарна смежным

30 нуклеотидам последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909, и охватывает всю длину антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления предложена область комплементарности олигонуклеотида, которая комплементарна смежным нуклеотидам последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897

и 909, и охватывает часть всей длины антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит область комплементарности (например, на антисмысловой цепи дцРНК), которая по меньшей мере частично (например, полностью) комплементарна непрерывному участку нуклеотидов, охватывающему нуклеотиды 1-19 последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит область комплементарности (например, на антисмысловой цепи дцРНК), которая по меньшей мере частично (например, полностью) комплементарна непрерывному участку нуклеотидов, охватывающему нуклеотиды 1-20 последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909.

[0119] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, имеющую одну или несколько ошибок спаривания пар оснований (п.о.) с соответствующей КНК последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, нацеливающая последовательность или область комплементарности может иметь вплоть до приблизительно 1, вплоть до приблизительно 2, вплоть до приблизительно 3, вплоть до приблизительно 4, вплоть до приблизительно 5 и т.д. ошибок спаривания с соответствующей КНК последовательностью-мишенью при условии, что сохраняется способность нацеливающей последовательности или области комплементарности связываться или гибридизоваться с КНК мРНК в подходящих условиях гибридизации и/или способность олигонуклеотида ингибировать экспрессию КНК. Альтернативно, нацеливающая последовательность или область комплементарности может иметь не более чем 1, не более чем 2, не более чем 3, не более чем 4, или не более чем 5 ошибок спаривания с соответствующей КНК последовательностью-мишенью при условии, что сохраняется способность нацеливающей последовательности или области комплементарности связываться или гибридизоваться с КНК мРНК в подходящих условиях гибридизации и/или способность олигонуклеотида ингибировать экспрессию КНК. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, имеющую 1 ошибку спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления,

олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, имеющую 2 ошибки спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, имеющую 3 ошибки спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, имеющую 4 ошибки спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, имеющую 5 ошибок спаривания с соответствующей последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, имеющую более одной ошибки спаривания (например, 2, 3, 4, 5 или более ошибок спаривания) с соответствующей последовательностью-мишенью, где по меньшей мере 2 (например, все) ошибки спаривания расположены последовательно (например, 2, 3, 4, 5 или более ошибок спаривания в ряд), или где ошибки спаривания разбросаны по всей нацеливающей последовательности или области комплементарности. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, имеющую более одной ошибки спаривания (например, 2, 3, 4, 5 или более ошибок спаривания) с соответствующей последовательностью-мишенью, где по меньшей мере 2 (например, все) из ошибок спаривания расположены последовательно (например, 2, 3, 4, 5 или более ошибок спаривания в ряд), или где по меньшей мере одна или несколько верно спаренных пар оснований расположена(-ы) между ошибками спаривания, или имеет место комбинация таких случаев. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 4-387, где нацеливающая последовательность или область комплементарности может иметь вплоть до приблизительно 1, вплоть до приблизительно 2, вплоть до приблизительно 3, вплоть до приблизительно 4, вплоть до приблизительно 5 и т.д. ошибок спаривания с соответствующей КНК последовательностью-

мишенью. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов 1-19 любой из SEQ ID NO: 4-387, где нацеливающая последовательность или область комплементарности может иметь вплоть до приблизительно 1, вплоть до 5
5 приблизительно 2, вплоть до приблизительно 3, вплоть до приблизительно 4, вплоть до приблизительно 5 и т.д. ошибок спаривания с соответствующей КНК последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 4-387, где нацеливающая последовательность или область комплементарности может иметь не более чем 1, не более чем 2, не
10 более чем 3, не более чем 4, или не более чем 5 ошибок спаривания с соответствующей КНК последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов 1-19 любой из SEQ ID NO: 4-387, где нацеливающая последовательность или область комплементарности может иметь не более чем 1, не более чем 2, не более чем 3, не более чем 4, или не более чем
15 5 ошибок спаривания с соответствующей КНК последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911, где нацеливающая последовательность или область комплементарности может иметь вплоть до приблизительно 1, вплоть до
20 приблизительно 2, вплоть до приблизительно 3, вплоть до приблизительно 4, вплоть до приблизительно 5 и т.д. ошибок спаривания с соответствующей КНК последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911, где нацеливающая последовательность или область комплементарности может иметь не более чем 1, не более чем 2, не более чем 3, не более чем 4, или не более чем 5 ошибок
25 спаривания с соответствующей КНК последовательностью-мишенью. В

30

некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909, где нацеливающая последовательность или область комплементарности может иметь вплоть до приблизительно 1, вплоть до приблизительно 2, вплоть до приблизительно 3, вплоть до приблизительно 4, вплоть до приблизительно 5 и т.д. ошибок спаривания с соответствующей КНК последовательностью-мишенью. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909, где нацеливающая последовательность или область комплементарности может иметь не более чем 1, не более чем 2, не более чем 3, не более чем 4, или не более чем 5 ошибок спаривания с соответствующей КНК последовательностью-мишенью.

15 *Типы олигонуклеотидов*

[0120] Множество типов и/или структур олигонуклеотидов являются полезными для нацеливания на КНК в способах по настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь ими, олигонуклеотиды РНКи, антисмысловые олигонуклеотиды, мкРНК и т.д. Любой из типов олигонуклеотидов, описанных в настоящей заявке или где-либо еще, рассматривают для применения в качестве структуры для включения КНК-нацеливающей последовательности по настоящему изобретению с целью ингибирования экспрессии КНК.

[0121] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды по настоящему изобретению ингибируют экспрессию КНК путем взаимодействия с путями РНК-интерференции (РНКи) выше или ниже вовлечения дайсер фермента. Например, были разработаны олигонуклеотиды РНКи, каждая цепь которых имела размеры приблизительно 19-25 нуклеотидов с по меньшей мере одним 3' выступом из 1 - 5 нуклеотидов (см., например, патент США № 8,372,968). Также были разработаны более длинные олигонуклеотиды, которые обрабатывали дайсер ферментом для получения активных РНКи продуктов (см., например, патент США № 8,883,996). Дальнейшая работа позволила получить удлинённые дцРНК, в которых по меньшей мере один конец по меньшей мере одной цепи вытянут за пределы дуплексной нацеливающей области, включая структуры, в которых одна из цепей включает термодинамически

стабилизирующую тетрапетлевую структуру (см., например, патенты США № 8,513,207 и 8,927,705, а также публикацию Международной заявки на патент № WO 2010/033225). Такие структуры могут включать одноцепочечные (ss) удлинения (с одной либо обеих сторон молекулы), а также двухцепочечные (дц) удлинения.

5 [0122] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды по настоящему изобретению взаимодействуют с путем РНКи ниже задействования дайсер фермента (например, расщепления дайсер ферментом). В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящей заявке олигонуклеотиды
10 представляют собой субстраты дайсер фермента. В некоторых вариантах осуществления, при эндогенном дайсер-процессинге образуются двухцепочечные нуклеиновые кислоты длиной 19 - 23 нуклеотида, способные снижать экспрессию КНК. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид имеет выступ (например, длиной 1, 2 или 3 нуклеотида) на 3'
15 конце смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид имеет выступ (например, длиной 1, 2 или 3 нуклеотида) на 3' конце антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид (например, миРНК) содержит 21-нуклеотидную направляющую цепь, которая является антисмысловой по отношению к РНК-мишени, и комплементарную
20 пассажирскую цепь, где обе цепи гибридизуются с образованием дуплекса длиной 19 п.о. и выступов длиной в 2 нуклеотида на одном или обоих 3' концах. Также доступны более длинные конструкции олигонуклеотидов, включая олигонуклеотиды, имеющие направляющую цепь из 23 нуклеотидов и пассажирскую цепь из 21 нуклеотидов, где с правой стороны молекулы имеется
25 тупой конец (3' конец пассажирской цепи/5' конец направляющей цепи) и выступ длиной в два нуклеотида на 3' направляющей цепи с левой стороны молекулы (5' конец пассажирской цепи/3' конец направляющей цепи). В таких молекулах присутствует дуплексная область из 21 п.о. См., например, патенты США № 9,012,138; 9,012,621 и 9,193,753.

30 [0123] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды по настоящему изобретению содержат смысловую и антисмысловую цепи, причем длина каждой из них находится в диапазоне от приблизительно 17 до 36 (например, 17 - 36, 20 - 25 или 21 - 23) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящей заявке олигонуклеотиды содержат

антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов и смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит смысловую и антисмысловую цепи, причем длина каждой из них находится в диапазоне от приблизительно 19 - 22 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи имеют одинаковую длину. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит смысловую и антисмысловую цепи, вследствие чего имеется 3' выступ либо на смысловой цепи, либо на антисмысловой цепи, либо как на смысловой цепи, так и на антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, у олигонуклеотидов, которые имеют смысловые и антисмысловые цепи, длина каждой из которых находится в диапазоне приблизительно 21-23 нуклеотида, длина 3' выступа на смысловой, антисмысловой, либо обеих смысловой и антисмысловой цепи составляет 1 или 2 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид имеет направляющую цепь из 22 нуклеотидов и пассажирскую цепью из 20 нуклеотидов, где с правой стороны молекулы имеется тупой конец (3' конец пассажирской цепи/5' конец направляющей цепи) и выступ длиной в 2 нуклеотида на 3' направляющей цепи с левой стороны молекулы (5' конец пассажирской цепи/3' конец направляющей цепи). В таких молекулах присутствует дуплексная область из 20 п.о.

[0124] Другие конструкции олигонуклеотидов для применения в композициях и способах по настоящему изобретению включают: 16-мерные миРНК (см., например, NUCLEIC ACIDS IN CHEMISTRY AND BIOLOGY. Blackburn (ред.), Royal Society of Chemistry, 2006), кшРНК (например, имеющие 19 п.о. или более короткие стебли; см., например, Moore *и др.* (2010) METHODS MOL. BIOL. 629:139-156), тупые миРНК (например, длиной 19 п.н.; см., например, Kraunack & Baker (2006) RNA 12:163-176), асимметричные миРНК (aiРНК; см., например, Sun *и др.* (2008) NAT. BIOTECHNOL. 26:1379-1382), асимметричные коротко-дуплексные миРНК (см., например, Chang *и др.* (2009) MOL. THER. 17:725-32), миРНК с вилкой (см., например, Hohjoh (2004) FEBS LETT. 557:193-198), одноцепочечные миРНК (Elsner (2012) NAT. BIOTECHNOL. 30:1063), кольцевые миРНК в форме гантелей (см., например, Abe *и др.* (2007) J.

Ам. Снем. Soc. 129:15108-09), и малые внутренне сегментированные интерферирующие РНК (миРНК; см., например, Bramsen *и др.* (2007) NUCLEIC ACIDS RES. 35:5886-97). Другими неограничивающими примерами олигонуклеотидных структур, которые можно использовать в некоторых вариантах осуществления для снижения или ингибирования экспрессии КНК, являются микроРНК (мкРНК), короткая шпилечная РНК (кшРНК) и короткая миРНК (см., например, Hamilton *и др.* (2002) EMBO J. 21:4671-79; см. также, публикацию заявки на патент США № 2009/0099115).

[0125] Тем не менее, в некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид для снижения или ингибирования экспрессии КНК по настоящему изобретению является одноцепочечным (ss). Такие структуры могут включать, но не ограничиваться, молекулы одноцепочечных РНКи. Недавние исследования продемонстрировали активность молекул ss РНКи (см., например, Matsui *и др.* (2016) MOL. THER. 24:946-955). Однако, в некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды по настоящему изобретению представляют собой антисмысловые олигонуклеотиды (ASO). Антисмысловой олигонуклеотид представляет собой одноцепочечный олигонуклеотид, который имеет последовательность нуклеиновых оснований, которая при написании в направлении от 5' к 3', содержит обратный комплемент целевого сегмента конкретной нуклеиновой кислоты и является соответствующим образом модифицированной (например, в виде гэпмера) для того, чтобы индуцировать опосредованное РНазойН расщепление своей РНК-мишени в клетках или (например, в виде миксмера) для ингибирования трансляции мРНК-мишени в клетках. ASO для применения по настоящему изобретению можно модифицировать любым подходящим способом, известным в данной области техники, включая, например, способы, показанные в патенте США № 9,567,587 (включая, например, модифицирование длины, сахарных фрагментов нуклеинового основания (пиримидин, пурин), и изменения гетероциклической части нуклеинового основания). Кроме того, ASO применялись на протяжении десятилетий для снижения экспрессии конкретных генов-мишеней (см., например, Bennett *и др.* (2017) ANNU. REV. PHARMACOL. 57:81-105).

[0126] В некоторых вариантах осуществления, антисмысловой олигонуклеотид делит область комплементарности с КНК мРНК. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловой олигонуклеотид нацелен на SEQ ID

NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловой олигонуклеотид нацелен на SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловой олигонуклеотид нацелен на SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления, длина антисмыслового олигонуклеотида составляет 5 15-50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина антисмыслового олигонуклеотида составляет 15-25 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина антисмыслового олигонуклеотида составляет 22 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловой олигонуклеотид комплементарен любой из SEQ ID NO: 4-387. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловой олигонуклеотид комплементарен нуклеотидам 1-19 любой из SEQ ID NO: 4-387. В некоторых вариантах осуществления, длина антисмыслового олигонуклеотида составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина антисмыслового олигонуклеотида составляет по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина антисмыслового олигонуклеотида составляет по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловой олигонуклеотид отличается от последовательности-мишени на 1, 2 или 3 нуклеотида.

Двухцепочечные олигонуклеотиды

20 [0127] В некоторых аспектах, раскрытие предлагает двухцепочечные (дц) РНКи олигонуклеотиды для нацеливания на КНК мРНК и ингибирования экспрессии КНК (например, через путь РНКи), содержащие смысловую цепь (также называемую в настоящей заявке пассажирской цепью) и антисмысловую цепь (также называемую в настоящей заявке направляющей цепью). В 25 некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь и антисмысловую цепь представляют собой отдельные цепи и ковалентно не связаны. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь и антисмысловую цепь связаны ковалентно. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область, где смысловая цепь и 30 антисмысловая цепь, или их части, связываются друг с другом комплементарным образом (например, посредством спаривания оснований по Уотсону-Крику).

[0128] В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь имеет первую область (R1) и вторую область (R2), где R2 содержит первую субобласть

(S1), тетрапетлю (L) или трипетлю (triL), и вторую субобласть (S2), где L или triL расположена между S1 и S2, и где S1 и S2 образуют второй дуплекс (D2). D2 может иметь различную длину. В некоторых вариантах осуществления, длина D2 составляет приблизительно 1-6 п.о. В некоторых вариантах осуществления, длина D2 составляет 2-6, 3-6, 4-6, 5-6, 1-5, 2-5, 3-5 или 4-5 п.о. В некоторых вариантах осуществления, длина D2 составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6 п.о. В некоторых вариантах осуществления, длина D2 составляет 6 п.о.

[0129] В некоторых вариантах осуществления, R1 смысловой цепи и антисмысловой цепи образуют первый дуплекс (D1). В некоторых вариантах осуществления, длина D1 составляет по меньшей мере приблизительно 15 (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 21) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина D1 находится в диапазоне приблизительно от 12 до 30 нуклеотидов (например, длина составляет 12 - 30, 12 - 27, 15 - 22, 18 - 22, 18 - 25, 18 - 27, 18 - 30 или 21 - 30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, длина D1 составляет по меньшей мере 12 нуклеотидов (например, длина составляет по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, или по меньшей мере 30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, длина D1 составляет 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина D1 составляет 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, D1, содержащий смысловую цепь и антисмысловую цепь, не охватывает всю длину смысловой цепи и/или антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, D1, содержащий смысловую цепь и антисмысловую цепь, охватывает всю длину либо смысловой цепи, либо антисмысловой цепи, либо обеих. В определенных вариантах осуществления, D1, содержащий смысловую цепь и антисмысловую цепь, охватывает всю длину как смысловой цепи, так и антисмысловой цепи.

[0130] В некоторых вариантах осуществления, предложенная в данной заявке дцРНКи содержит смысловую цепь, имеющую последовательность любой из SEQ ID NO: 4-387; и антисмысловую цепь, содержащую комплементарную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 388-771, как показано в **Таблице 2**.

[0131] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, содержащие нуклеотидные последовательности, выбранные из:

- (a) SEQ ID NO: 886 и 912, соответственно;
- 5 (b) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 910 и 937, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 888 и 914, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 889 и 915, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 890 и 916, соответственно;
- 10 (g) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 877 и 884, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 878 и 930, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 876 и 883, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 875 и 882, соответственно;
- 15 (l) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 893 и 919, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 904 и 931, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 895 и 921, соответственно;
- 20 (q) SEQ ID NO: 905 и 932, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 896 и 922, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 911 и 938, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 906 и 933, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- 25 (v) SEQ ID NO: 907 и 934, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 908 и 935, соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 903 и 929, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 901 и 927, соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 874 и 881, соответственно;
- 30 (aa) SEQ ID NO: 902 и 928, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 873 и 880, соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 872 и 879, соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 898 и 924, соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 899 и 925, соответственно

(ff) SEQ ID NO: 900 и 926, соответственно; и

(gg) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

[0132] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, содержащие нуклеотидные последовательности, выбранные из:

(a) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

(b) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно;

(c) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;

(d) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;

(e) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно; и

(f) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

[0133] В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 887 и антисмысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 913. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 891 и антисмысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 917. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 892 и антисмысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 918. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 894 и антисмысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 920. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 897 и антисмысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 923. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 909 и антисмысловая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 936.

[0134] Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления, последовательности, представленные в Перечне последовательностей, могут использоваться при описании структуры олигонуклеотида (например, олигонуклеотида дцРНКи) или другой нуклеиновой кислоты. В таких вариантах осуществления, истинный олигонуклеотид или другая нуклеиновая кислота может содержать один или несколько альтернативных нуклеотидов (например, РНК-аналог ДНК нуклеотида, или ДНК-аналог РНК нуклеотида) и/или один или несколько модифицированных нуклеотидов и/или одну или несколько модифицированных межнуклеотидных связей и/или одну или несколько других

модификаций по сравнению с определенной последовательностью, при сохранении по существу тех же или подобных комплементарных свойств, что и у определенной последовательности.

[0135] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи по настоящему изобретению содержит 25-нуклеотидную смысловую цепь и 27-нуклеотидную антисмысловую цепь, которые при воздействии на них фермента дайсер приводят к образованию антисмысловой цепи, которая включается в зрелый RISC. В некоторых вариантах осуществления, длина смысловой цепи дцРНК составляет более 27 нуклеотидов (например, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, длина смысловой цепи дцРНК составляет более 25 нуклеотидов (например, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь дцРНК содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 4-387, где длина нуклеотидной последовательности составляет более 27 нуклеотидов (например, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь дцРНК содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 4-387, где длина нуклеотидной последовательности составляет более 25 нуклеотидов (например, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов).

[0136] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды по настоящему изобретению имеют один 5' конец, который термодинамически менее стабилен по сравнению с другим 5' концом. В некоторых вариантах осуществления предложен асимметричный олигонуклеотид, который содержит тупой конец на 3' конце смысловой цепи, и 3' выступ на 3' конце антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, длина 3' выступа на антисмысловой цепи составляет приблизительно 1-8 нуклеотидов (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 нуклеотидов). Типично, олигонуклеотид дцРНКи имеет двухнуклеотидный выступ на 3' конце антисмысловой (направляющей) цепи. Однако, возможны и другие выступы. В некоторых вариантах осуществления, выступ представляет собой 3' выступ, имеющий длину 1 - 6 нуклеотидов, необязательно 1 - 5, 1 - 4, 1 - 3, 1 - 2, 2 - 6, 2 - 5, 2 - 4, 2 - 3, 3 - 6, 3 - 5, 3 - 4, 4 - 6, 4 - 5, 5 - 6 нуклеотидов или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов. Однако, в некоторых вариантах осуществления, выступ представляет собой 5' выступ, имеющий

длину 1 - 6 нуклеотидов, необязательно 1 - 5, 1 - 4, 1 - 3, 1 - 2, 2 - 6, 2 - 5, 2 - 4, 2 - 3, 3 - 6, 3 - 5, 3 - 4, 4 - 6, 4 - 5, 5 - 6 нуклеотидов или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 4-387, и 5' выступ, имеющий длину 1 - 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 4-387, где олигонуклеотид содержит 5' выступ, имеющий длину 1 - 6 нуклеотидов.

10 В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 388-771, где олигонуклеотид содержит 5' выступ, имеющий длину 1 - 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 4-387, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 388-771, где олигонуклеотид содержит 5' выступ, имеющий длину 1 - 6 нуклеотидов.

[0137] В некоторых вариантах осуществления, модифицированными являются два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи комплементарны мРНК – мишени (например, КНК мРНК). В некоторых вариантах осуществления, два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи не комплементарны мРНК - мишени. В некоторых вариантах осуществления, два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи олигонуклеотида дцРНКи по настоящему изобретению не спарены. В некоторых вариантах осуществления, два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи олигонуклеотида дцРНКи по настоящему изобретению содержат неспаренный GG. В некоторых вариантах осуществления, два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи олигонуклеотида дцРНКи по настоящему изобретению не комплементарны мРНК - мишени. В некоторых вариантах осуществления, два концевых нуклеотида на каждом 3' конце олигонуклеотида дцРНКи представляют собой GG. Типично, один или оба из двух концевых GG нуклеотидов на каждом 3' конце двухцепочечного олигонуклеотида не комплементарны мРНК - мишени. В некоторых вариантах

5 осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 4-387, где два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи олигонуклеотида дцРНКи по
10 настоящему изобретению содержат неспаренный GG. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов 1-19 любой из SEQ ID NO: 4-387, где два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи олигонуклеотида дцРНКи по настоящему изобретению содержат неспаренный GG. В некоторых вариантах
15 осуществления, олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 388-771, где два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи олигонуклеотида дцРНКи по настоящему изобретению содержат неспаренный GG. В некоторых вариантах
20 осуществления, олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 4-387, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 388-771, где два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи олигонуклеотида дцРНКи по настоящему изобретению содержат неспаренный GG.

[0138] В некоторых вариантах осуществления присутствует одна или несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5) ошибки(-ок) спаривания между смысловой и антисмысловой цепями. Если присутствует более одной ошибки спаривания между смысловой и антисмысловой цепями, они могут быть расположены
25 последовательно (например, 2, 3 или более в ряд), или разбросаны по всей области комплементарности. В некоторых вариантах осуществления, 3' конец смысловой цепи содержит одну или несколько ошибок спаривания. В некоторых вариантах осуществления, две ошибки спаривания расположены на 3' конце смысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, ошибки спаривания
30 оснований, или дестабилизация сегментов на 3' конце смысловой цепи олигонуклеотида дцРНКи улучшает или повышает действенность олигонуклеотида дцРНКи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- 5 (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

где присутствует одна или несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5) ошибки(-ок) спаривания между смысловая и антисмысловая цепи.

Антисмысловые цепи

10 **[0139]** В некоторых вариантах осуществления, антисмысловую цепь олигонуклеотида дцРНКи называют “направляющей цепью”. Например, антисмысловую цепь, которая взаимодействует с РНК-индуцируемым сайленсинг-комплексом (RISC) и связывается с белком *Argonaute*, таким как Ago2, или взаимодействует или связывается с одним или несколькими

15 подобными факторами, и направляет сайленсинг гена-мишени, называют направляющей цепью. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь, комплементарная направляющей цепи, может называться “пассажирской цепью.”

20 **[0140]** В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи по настоящему изобретению содержит антисмысловую цепь длиной вплоть до приблизительно 50 нуклеотидов (например, длиной вплоть до 50, вплоть до 40, вплоть до 35, вплоть до 30, вплоть до 27, вплоть до 25, вплоть до 21, вплоть до 19, вплоть до 17 или вплоть до 12 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи содержит антисмысловую цепь длиной

25 по меньшей мере приблизительно 12 нуклеотидов (например, длиной по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 19, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 25, по меньшей мере 27, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35 или по меньшей мере 38 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи содержит

30 антисмысловую цепь длиной в диапазоне от приблизительно 12 до приблизительно 40 (например, 12 - 40, 12 - 36, 12 - 32, 12 - 28, 15 - 40, 15 - 36, 15 - 32, 15 - 28, 17 - 22, 17 - 25, 19 - 27, 19 - 30, 20 - 40, 22 - 40, 25 - 40 или 32 - 40) нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи содержит антисмысловую цепь длиной 15 - 30 нуклеотидов. В некоторых

вариантах осуществления, длина антисмысловой цепи любого из олигонуклеотидов дцРНКи раскрытых в настоящей заявке, составляет 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи содержит антисмысловую цепь длиной 22 нуклеотида.

[0141] В некоторых вариантах осуществления, раскрытый в настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи для нацеливания на КНК содержит антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из последовательность(-и), приведенную(-ой) в любой из SEQ ID NO: 388-771. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи по настоящему изобретению содержит антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 388-771. В некоторых вариантах осуществления, раскрытый в настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи для нацеливания на КНК содержит антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из последовательность(-и), приведенную(-ой) в любой из SEQ ID NO: 879-885 и 912-938. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи по настоящему изобретению содержит антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 879-885 и 912-938. В некоторых вариантах осуществления, раскрытый в настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи для нацеливания на КНК содержит антисмысловую цепь, содержащую или состоящую из последовательность(-и), приведенную(-ой) в любой из SEQ ID NO: 913, 917, 918, 920, 923 и 936. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи по настоящему изобретению содержит антисмысловую цепь, содержащую по меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по

меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 913, 917, 918, 920, 923 и 936.

5 **[0142]** В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи по настоящему изобретению содержит антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 948-953.

Смысловые цепи

10 **[0143]** В некоторых вариантах осуществления, раскрытый в настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи для нацеливания на КНК мРНК и ингибирования экспрессии КНК содержит последовательность смысловой цепи, приведенную в любой из SEQ ID NO: 4-387. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи содержит смысловую цепь, которая содержит по
15 меньшей мере приблизительно 12 (например, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по
меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов
последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 4-387. В некоторых
20 вариантах осуществления, раскрытый в настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи для нацеливания на КНК мРНК и ингибирования экспрессии КНК
содержит последовательность смысловой цепи, приведенную в любой из SEQ ID
NO: 872-878 и 886-911. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид
дцРНКи содержит смысловую цепь, которая содержит по меньшей мере
25 приблизительно 12 (например, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по
меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей
мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов последовательности,
30 приведенной в любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911. В некоторых вариантах осуществления, раскрытый в настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи для
нацеливания на КНК мРНК и ингибирования экспрессии КНК содержит
последовательность смысловой цепи, приведенную в любой из SEQ ID NO: 887,
891, 892, 894, 897 и 909. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид
дцРНКи содержит смысловую цепь, которая содержит по меньшей мере
приблизительно 12 (например, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по

меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22 или по меньшей мере 23) смежных нуклеотидов последовательности, приведенной в любой из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909.

5 **[0144]** В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи по настоящему изобретению содержит смысловую цепь (или пассажирскую цепь) длиной вплоть до приблизительно 50 нуклеотидов (например, длиной вплоть до 50, вплоть до 40, вплоть до 36, вплоть до 30, вплоть до 27, вплоть до 25, вплоть до 21, вплоть до 19, вплоть до 17 или вплоть до 12 нуклеотида). В
10 некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи может содержать смысловую цепь длиной по меньшей мере приблизительно 12 нуклеотидов (например, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 19, по меньшей мере 21, по меньшей мере 25, по меньшей мере 27, по меньшей мере 30, по меньшей мере 36 или по меньшей мере 38 нуклеотидов). В некоторых
15 вариантах осуществления, олигонуклеотид может содержать смысловую цепь длиной в диапазоне от приблизительно 12 до приблизительно 50 (например, 12 - 50, 12 - 40, 12 - 36, 12 - 32, 12 - 28, 15 - 40, 15 - 36, 15 - 32, 15 - 28, 17 - 21, 17 - 25, 19 - 27, 19 - 30, 20 - 40, 22 - 40, 25 - 40 или 32 - 40) нуклеотидов. В некоторых
20 вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи содержит смысловую цепь длиной 15 - 50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи содержит смысловую цепь длиной 18 - 36 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид может содержать смысловую цепь длиной 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или
25 50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи содержит смысловую цепь длиной 36 нуклеотидов.

[0145] В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит структуру типа «стебель – петля» на своем 3' конце. В некоторых вариантах
30 осуществления, стеблевая петля образуется за счет внутрицепочечного спаривания оснований. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит структуру типа «стебель – петля» на своем 5' конце. В некоторых вариантах осуществления, стебель представляет собой дуплекс длиной 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, стеблевая петля обеспечивает защиту олигонуклеотида дцРНКи

от расщепления (например, ферментативного расщепления), облегчает или улучшает нацеливание и/или доставку в клетку-, ткань- или орган-мишень (например, печень), или и то, и другое. Например, в некоторых вариантах осуществления, петля стеблевой петли обеспечивает нуклеотиды, содержащие одну или несколько модификаций, которые облегчают, улучшают или усиливают нацеливание на мРНК-мишень (например, КНК мРНК), ингибирование экспрессии гена-мишени (например, экспрессии КНК), и/или доставку в клетку-, ткань- или орган-мишень (например, печень), или обеспечивают комбинацию перечисленного. В некоторых вариантах осуществления, сама стеблевая петля или модификация(-и) стеблевой петли существенно не влияют на присущую олигонуклеотиду дцРНКи активность ингибирования экспрессии генов, но облегчают, улучшают или повышают стабильность (например, обеспечивают защиту от расщепления) и/или доставку олигонуклеотида в клетку-, ткань- или орган-мишень (например, печень). В определенных вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи содержит смысловую цепь, содержащую (например, на своем 3' конце) стеблевую петлю, представленную как: S1-L-S2, в которой S1 комплементарна S2, и в которой L образует одноцепочечную петлю между S1 и S2 длиной вплоть до приблизительно 10 нуклеотидов (например, длиной 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, длина петли (L) составляет 3 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, длина петли (L) составляет 4 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 4-387, и олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую (например, на своем 3' конце) стеблевую петлю, представленную как: S1-L-S2, в которой S1 комплементарна S2, и в которой L образует одноцепочечную петлю между S1 и S2 длиной вплоть до приблизительно 10 нуклеотидов (например, длиной 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов 1-19 любой из SEQ ID NO: 4-387, и олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую (например, на своем 3' конце) стеблевую петлю, представленную как: S1-L-S2, в которой S1 комплементарна S2, и в которой L образует одноцепочечную петлю

между S1 и S2 длиной вплоть до приблизительно 10 нуклеотидов (например, длиной 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911, и олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую (например, на своем 3' конце) стеблевую петлю, представленную как: S1-L-S2, в которой S1 комплементарна S2, и в которой L образует одноцепочечную петлю между S1 и S2 длиной вплоть до приблизительно 10 нуклеотидов (например, длиной 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909, и олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую (например, на своем 3' конце) стеблевую петлю, представленную как: S1-L-S2, в которой S1 комплементарна S2, и в которой L образует одноцепочечную петлю между S1 и S2 длиной вплоть до приблизительно 10 нуклеотидов (например, длиной 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов).

[0146] В некоторых вариантах осуществления, петля (L) стеблевой петли, имеющей структуру S1-L-S2 в соответствии с описанием выше, представляет собой трипетлю. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 4-387, и трипетлю. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов 1-19 любой из SEQ ID NO: 4-387, и трипетлю. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911, и трипетлю. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909, и трипетлю. В

некоторых вариантах осуществления, трипетля содержит рибонуклеотиды, дезоксирибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды, лиганды доставки и их комбинации.

5 [0147] В некоторых вариантах осуществления, петля (L) стеблевой
петли, имеющей структуру S1-L-S2 в соответствии с описанием выше,
представляет собой тетрапетлю (например, в структуре тетрапетли с разрывом),
соответственно, олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность
или область комплементарности, которая комплементарна непрерывной
10 последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 4-387, и тетрапетлю. В
некоторых вариантах осуществления, петля (L) стеблевой петли, имеющей
структуру S1-L-S2 в соответствии с описанием выше, представляет собой
тетрапетлю (например, в структуре тетрапетли с разрывом), соответственно,
олигонуклеотид содержит нацеливающую последовательность или область
15 комплементарности, которая комплементарна непрерывной последовательности
нуклеотидов 1-19 любой из SEQ ID NO: 4-387, и тетрапетлю. В некоторых
вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит нацеливающую
последовательность или область комплементарности, которая комплементарна
непрерывной последовательности нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 872-878 и
20 886-911, и тетрапетлю. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид
содержит нацеливающую последовательность или область комплементарности,
которая комплементарна непрерывной последовательности нуклеотидов любой
из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909, и тетрапетлю. В некоторых
вариантах осуществления, тетрапетля содержит рибонуклеотиды,
25 дезоксирибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды, лиганды доставки и
их комбинации.

[0148] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНК
по настоящему изобретению содержит смысловую цепь, содержащую
нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 942-947.

Длина дуплекса

30 [0149] В некоторых вариантах осуществления, длина дуплекса,
образованного между смысловой и антисмысловой цепями, составляет по
меньшей мере 12 (например, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по
меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере
20, или по меньшей мере 21) нуклеотидов. В некоторых вариантах

осуществления, длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой цепями, находится в диапазоне 12-30 нуклеотидов (например, 12 - 30, 12 - 27, 12 - 22, 15 - 25, 18 - 30, 18 - 22, 18 - 25, 18 - 27, 18 - 30, 19 - 30 или 21 - 30 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой цепями составляет 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 29, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, дуплекс, образованный между смысловой и антисмысловой цепями, не охватывает всей длину смысловой цепи и/или антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, дуплекс между смысловой и антисмысловой цепями охватывает всю длину либо смысловой цепи, либо антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, дуплекс между смысловой и антисмысловой цепями охватывает всю длину как смысловой цепи, так и антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

где длина дуплекса, образованного между смысловой и антисмысловой цепями, находится в диапазоне 12-30 нуклеотидов в (например, 12 - 30, 12 - 27, 12 - 22, 15 - 25, 18 - 30, 18 - 22, 18 - 25, 18 - 27, 18 - 30, 19 - 30 или 21 - 30 нуклеотидов).

Концы олигонуклеотида

[0150] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи по настоящему изобретению содержит смысловую и антисмысловую цепи, вследствие чего имеется 3' выступ либо на смысловой цепи, либо на антисмысловой цепи, либо как на смысловой цепи, так и на антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи по настоящему изобретению содержит смысловую и антисмысловую цепи, которые представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ на 3' конце антисмысловой цепи. В

некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид дцРНКи имеет один 5' конец, который термодинамически менее стабилен по сравнению с другим 5' концом. В некоторых вариантах осуществления, предложен асимметричный олигонуклеотид дцРНКи, который
5 содержит тупой конец на 3' конце смысловой цепи, и выступ на 3' конце антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, длина 3' выступа на антисмысловой цепи составляет 1-8 нуклеотидов в (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные
10 последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- 15 (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

где антисмысловая цепь содержит 3' выступ длиной 1-8 нуклеотидов (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 нуклеотидов).

[0151] Типично, олигонуклеотид РНКи имеет двух- (2) нуклеотидный
20 выступ на 3' конце антисмысловой (направляющей) цепи. Однако, возможны и другие выступы. В некоторых вариантах осуществления, выступ представляет собой 3' выступ, имеющий длину от одного до шести нуклеотидов, необязательно от одного до пяти, от одного до четырех, от одного до трех, от одного до двух, от двух до шести, от двух до пяти, от двух до четырех, от двух
25 до трех, от трех до шести, от трех до пяти, от трех до четырех, от четырех до шести, от четырех до пяти, от пяти до шести нуклеотидов или один, два, три, четыре, пять или шесть нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, выступ представляет собой 5' выступ, имеющий длину от одного до шести нуклеотидов, необязательно от одного до пяти, от одного до четырех, от одного
30 до трех, от одного до двух, от двух до шести, от двух до пяти, от двух до четырех, от двух до трех, от трех до шести, от трех до пяти, от трех до четырех, от четырех до шести, от четырех до пяти, от пяти до шести нуклеотидов или один, два, три, четыре, пять или шесть нуклеотидов. В некоторых вариантах

осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

(a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;

(b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;

5 (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;

(d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;

(e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и

(f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

где антисмысловая цепь содержит 5' выступ длиной 1-6 нуклеотидов.

10 **[0152]** В некоторых вариантах осуществления, один или несколько (например, 2, 3, 4) концевых нуклеотидов 3' конца или 5' конца смысловой и/или антисмысловой цепи являются модифицированными. Например, в некоторых вариантах осуществления, один или два концевых нуклеотида 3' конца антисмысловой цепи являются модифицированными. В некоторых
15 вариантах осуществления, последний нуклеотид на 3' конце антисмысловой цепи является модифицированным, например, содержит 2' модификацию, например, 2'-О-метоксиэтил. В некоторых вариантах осуществления, последние один или два концевых нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи являются
20 комплементарными мишени. В некоторых вариантах осуществления, последние один или два нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи не являются комплементарными мишени.

[0153] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи по настоящему изобретению содержит структуру типа «стебель – петля» на 3' конце смысловой цепи и содержит два концевых выступающих нуклеотида на 3'
25 конце антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи по настоящему изобретению содержит структуру тетрапетли с разрывом, где 3' конец смысловой цепи содержит структуру типа «стебель – тетрапетля» и содержит два концевых выступающих нуклеотида на 3' конце антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, два
30 концевых выступающих нуклеотида представляют собой GG. Типично, один или оба из двух концевых GG нуклеотидов антисмысловой цепи не являются комплементарными мишени.

[0154] В некоторых вариантах осуществления, 5' конец и/или 3' конец смысловой или антисмысловой цепи имеет инвертированный кэп-нуклеотид.

[0155] В некоторых вариантах осуществления, один или несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6) модифицированных межнуклеотидных связей предусмотрены между концевыми нуклеотидами 3' конца или 5' конца смысловой и/или антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, модифицированная межнуклеотидные связи предусмотрены между выступающими нуклеотидами на 3' конце или 5' конце смысловой и/или антисмысловой цепи.

Модификации олигонуклеотидов

[0156] В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи содержит модификацию. Олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды дцРНКи) можно модифицировать различными путями для улучшения или контроля специфичности, стабильности, доставки, биодоступности, устойчивости к расщеплению нуклеазой, иммуногенности, свойств спаривания оснований, распределения РНК и клеточного захвата, а также других характеристик, важных для терапевтического или исследовательского применения.

[0157] В некоторых вариантах осуществления, модификация представляет собой модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления, модификация представляет собой 5'-концевую фосфатную группу. В некоторых вариантах осуществления, модификация представляет собой модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления, модификация представляет собой модифицированное основание. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид, описанный в настоящей заявке, может содержать любую из описанных в настоящей заявке модификаций или любую их комбинацию. Например, в некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид, описанный в настоящей заявке, содержит по меньшей мере один модифицированный сахар, 5'-концевую фосфатную группу, по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь и по меньшей мере одно модифицированное основание. В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

(a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;

(b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;

(c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;

(d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;

(e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и

(f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

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

10 **[0158]** Число модификаций олигонуклеотида (например, олигонуклеотида дцРНКи) и положение таких модификаций нуклеотида могут влиять на свойства олигонуклеотида. Например, олигонуклеотиды можно доставлять *in vivo* путем их конъюгации или включения в липидные наночастицы (LNP) или подобный носитель. Однако, когда олигонуклеотид не защищен с помощью LNP или подобного носителя, то может быть выгодным, чтобы по меньшей мере некоторые из нуклеотидов были модифицированы.

15 Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, все или по существу все нуклеотиды олигонуклеотида являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления, более половины нуклеотидов являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления, менее половины нуклеотидов являются модифицированными. В некоторых вариантах

20 осуществления, фрагмент сахара всех нуклеотидов, входящих в состав олигонуклеотида, является модифицированным в 2' положении. Модификации могут быть обратимыми или необратимыми. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид, раскрытый в настоящей заявке, имеет число и тип модифицированных нуклеотидов, достаточные для обеспечения желаемых

25 характеристик (например, защиты от ферментативного расщепления, способности нацеливаться на целевую клетку после введения *in vivo* и/или термодинамической стабильности).

Модификации сахаров

30 **[0159]** В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи, описанный в настоящей заявке, содержит модифицированный сахар. В некоторых вариантах осуществления, модифицированный сахар (также называемый в настоящей заявке аналогом сахара) включает модифицированный фрагмент дезоксирибозы или рибозы, в котором, например, имеет место одна или несколько модификаций в 2', 3', 4' и/или 5' положении - углероде сахара. В

некоторых вариантах осуществления, модифицированный сахар также может включать неприродные альтернативные углеродные структуры, такие как присутствующие в заблокированных нуклеиновых кислотах (“LNA”; см., например, Koshkin *и др.* (1998) ТЕТРАНЕДОН 54:3607-30), разблокированных нуклеиновых кислотах (“UNA”; см., например, Snead *и др.* (2013) MOL. THER-NUCL. ACIDS 2:e103) и мостиковых нуклеиновых кислотах (“BNA”; см., например, Imanishi & Obika (2002) СЕМ COMMUN. (САМВ) 21:1653-59).

[0160] В некоторых вариантах осуществления, нуклеотидная модификация сахара включает 2'-модификацию. В некоторых вариантах осуществления, 2'-модификация может представлять собой 2'-О-пропаргил, 2'-О-пропиламин, 2'-амино, 2'-этил, 2'-фтор (2'-F), 2'-аминоэтил (EA), 2'-О-метил (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтил (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтил] (2'-O-NMA) или 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновую кислоту (2'-FANA). В некоторых вариантах осуществления, модификация представляет собой 2'-F, 2'-OMe или 2'-MOE. В некоторых вариантах осуществления, модификация сахара включает модификацию сахарного кольца, которая может включать модификацию одного или нескольких атомов углерода кольца сахара. Например, модификация сахара нуклеотида может представлять собой 2'-кислород сахара связанный с 1'-углеродом или 4'-углеродом сахара, или 2'-кислород, связанный с 1'-углеродом или 4'-углеродом через этиленовый или метиленовый мостик. В некоторых вариантах осуществления, модифицированный нуклеотид содержит ациклический сахар, в котором отсутствует связь между 2'-углеродом и 3'-углеродом. В некоторых вариантах осуществления, модифицированный нуклеотид содержит тиольную группу, например, в 4' положении сахара.

[0161] В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи содержит по меньшей мере приблизительно 1 модифицированный нуклеотид (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45, по меньшей мере 50, по меньшей мере 55, по меньшей мере 60 или более). В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь олигонуклеотида дцРНКи содержит по меньшей мере приблизительно 1 модифицированный нуклеотид (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей

мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35 или более). В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь олигонуклеотида дцРНКи содержит по меньшей мере приблизительно 1 модифицированный нуклеотид (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или более).

[0162] В некоторых вариантах осуществления, все нуклеотиды смысловой цепи олигонуклеотида дцРНКи являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления, все нуклеотиды антисмысловой цепи олигонуклеотида дцРНКи являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления, все нуклеотиды олигонуклеотида дцРНКи (т.е. как смысловой цепи, так и антисмысловой цепи) являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления, модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию (например, 2'-F или 2'-OMe, 2'-MOE и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновая кислота).

[0163] В некоторых вариантах осуществления, раскрытие предлагает олигонуклеотиды дцРНКи, имеющие различные схемы модификации. Иллюстративные схемы модификации приведены в предварительной заявке США № 62/909,278 и в публикации WO 2021/067744, которые обе включены в настоящую заявку посредством этой ссылки. В некоторых вариантах осуществления, модифицированные олигонуклеотиды дцРНКи содержат последовательность смысловой цепи, имеющую схему модификации, предложенную в Примерах и Перечне последовательностей, и последовательность антисмысловой цепи, имеющую схему модификации, предложенную в Примерах и Перечне последовательностей.

[0164] В некоторых вариантах осуществления, раскрытый в настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи содержит антисмысловую цепь, содержащую нуклеотиды, которые являются модифицированными 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, раскрытый в настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи содержит антисмысловую цепь, содержащую нуклеотиды, которые являются модифицированными 2'-F и 2'-OMe. В некоторых вариантах осуществления, раскрытый в настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотиды, которые являются модифицированными 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, раскрытый в

настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотиды, которые являются модифицированными 2'-F и 2'-ОМе.

[0165] В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи содержит смысловую цепь, содержащую
5 приблизительно 10-15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% нуклеотидов смысловой цепи, содержащих 2'-фтор модификацию. В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 11% нуклеотидов смысловой цепи содержат 2-фтор модификацию. В некоторых вариантах осуществления, описанный в
10 настоящей заявке олигонуклеотид дцРНКи содержит антисмысловую цепь, содержащую приблизительно 25-35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов антисмысловой цепи, содержащих 2'-фтор модификацию. В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 32% нуклеотидов антисмысловой цепи содержат модификацию 2'-фтор. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид дцРНКи содержит приблизительно
15 15-25%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% или 25% нуклеотидов, содержащих 2'-фтор модификацию. В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 19% нуклеотидов в олигонуклеотиде дцРНКи содержат модификацию 2'-фтор.

[0166] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько из
20 положений 8, 9, 10 или 11 смысловой цепи являются модифицированными группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько из положений 3, 8, 9, 10, 12, 13 и 17 смысловой цепи являются модифицированными группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько из положений 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой цепи являются
25 модифицированными группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько из положений 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 и 19 антисмысловой цепи являются модифицированными группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, фрагмент сахара в каждом нуклеотиде в положениях 1-7 и 12-20 в смысловой цепи является модифицированным группой 2'-ОМе. В некоторых
30 вариантах осуществления, фрагмент сахара в каждом нуклеотиде в положениях 1-7, 12-27 и 31-36 в смысловой цепи является модифицированным группой 2'-ОМе. В некоторых вариантах осуществления, фрагмент сахара в каждом нуклеотиде в положениях 1-2, 4-7, 11, 14-16 и 18-20 в смысловой цепи является модифицированным группой 2'-ОМе. В некоторых вариантах осуществления,

фрагмент сахара в каждом нуклеотиде в положениях 1-2, 4-7, 11, 14-16, 18-27 и 31-36 в смысловой цепи является модифицированным группой 2'-ОМе. В некоторых вариантах осуществления, фрагмент сахара в каждом нуклеотиде в положениях 1, 6, 8-9, 11-13 и 15-22 в антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-ОМе. В некоторых вариантах осуществления, фрагмент сахара в каждом нуклеотиде в положениях 6, 9, 11-13, 15, 17, 18 и 20-22 в антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-ОМе. В некоторых вариантах осуществления, фрагмент сахара в каждом нуклеотиде в положениях 1, 6, 9, 11-13, 15, 17, 18 и 20-22 в антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-ОМе.

[0167] В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

где одно или несколько из положений 8, 9, 10 или 11 смысловой цепи является(-ются) модифицированным(-и) группой 2'-F.

[0168] В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

где одно или несколько из положений 3, 8, 9, 10, 12, 13 и 17 смысловой цепи является(-ются) модифицированным(-и) группой 2'-F.

[0169] В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит 3 нуклеотида, которые являются модифицированными в 2'-положении

фрагмента сахара группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, фрагмент сахара в положениях 2, 5 и 14 и необязательно вплоть до 3 нуклеотидов в положениях 1, 3, 7 и 10 антисмысловой цепи являются модифицированными группой 2'-F. В иных вариантах осуществления, фрагмент сахара в каждом из положений 2, 5 и 14 антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-F. В иных вариантах осуществления, фрагмент сахара в каждом из положений 1, 2, 5 и 14 антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-F. В еще иных вариантах осуществления, фрагмент сахара в каждом из положений 1, 2, 3, 5, 7 и 14 антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-F. В еще одном другом варианте осуществления, фрагмент сахара в каждом из положений 1, 2, 3, 5, 10 и 14 антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-F. В другом варианте осуществления, фрагмент сахара в каждом из положений 2, 3, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-F.

15 **[0170]** В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит 3 нуклеотида, которые являются модифицированными в 2'-положении фрагмента сахара группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, фрагмент сахара в положениях 2, 5 и 14 и необязательно вплоть до 3 нуклеотидов в положениях 3, 4, 7 и 10 антисмысловой цепи являются модифицированными группой 2'-F. В иных вариантах осуществления, фрагмент сахара в каждом из положений 2, 5 и 14 антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-F. В иных вариантах осуществления, фрагмент сахара в каждом из положений 2, 4, 5 и 14 антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-F. В еще иных вариантах осуществления, фрагмент сахара в каждом из положений 2, 3, 4, 5, 7 и 14 антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-F. В еще одном другом варианте осуществления, фрагмент сахара в каждом из положений 2, 3, 4, 5, 10 и 14 антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-F. В другом варианте осуществления, фрагмент сахара в каждом из положений 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, фрагмент сахара в каждом из положений 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 и 19 является модифицированным группой 2'-F.

[0171] В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
- 5 (b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

10 где фрагмент сахара в одном или нескольких положениях 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-F.

[0172] В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- 15 (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и
- 20 (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

где фрагмент сахара в одном или нескольких положениях 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 и 19 антисмысловой цепи является модифицированным группой 2'-F.

[0173] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 2 и 14, модифицированный группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 2, 5 и 14, модифицированный группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 1, 2, 5 и 14, модифицированный группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 1, 2, 3, 5, 7 и 14, модифицированный группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке

25

30

олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 1, 2, 3, 5, 10 и 14, модифицированный группой 2'-F.

[0174] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 2 и 14, модифицированный группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 2, 5 и 14, модифицированный группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 2, 4, 5 и 14, модифицированный группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 2, 3, 4, 5, 7 и 14, модифицированный группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 2, 3, 4, 5, 10 и 14, модифицированный группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14, модифицированный группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 и 19, модифицированный группой 2'-F.

[0175] В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

где одно или несколько из положений 8, 9, 10 или 11 смысловой цепи и одно или несколько положений 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой цепи являются модифицированными группой 2'-F.

[0176] В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

10 где одно или несколько из положений 3, 8, 9, 10, 12, 13 и 17 смысловой цепи и одно или несколько положений 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 и 19 антисмысловой цепи являются модифицированным группой 2'-F.

[0177] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара каждого из нуклеотидов в положениях 2, 5 и 14 антисмысловой цепи, модифицированный группой 2'-F, и фрагмент сахара каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой цепи, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

[0178] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара каждого из нуклеотидов в положениях 1, 2, 5 и 14 антисмысловой цепи, модифицированный группой 2'-F, и фрагмент сахара каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой цепи, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

[0179] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара каждого из нуклеотидов в положениях 2, 4, 5 и 14 антисмысловой цепи, модифицированный группой 2'-F, и фрагмент сахара каждого из оставшихся

нуклеотидов антисмысловой цепи, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

5 [0180] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара каждого из нуклеотидов в положениях 1, 2, 3, 5, 7 и 14 антисмысловой цепи, модифицированный группой 2'-F, и фрагмент сахара каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой цепи, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

10 [0181] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 4, 5, 7 и 14 антисмысловой цепи, модифицированный группой 2'-F, и фрагмент сахара каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой цепи, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

15 [0182] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара каждого из нуклеотидов в положениях 1, 2, 3, 5, 10 и 14 антисмысловой цепи, модифицированный группой 2'-F, и фрагмент сахара каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой цепи, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

20 [0183] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент

сахара каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 4, 5, 10 и 14 антисмысловой цепи, модифицированный группой 2'-F, и фрагмент сахара каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой цепи, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

[0184] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой цепи, модифицированный группой 2'-F, и фрагмент сахара каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой цепи, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

[0185] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой цепи, модифицированный группой 2'-F, и фрагмент сахара каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой цепи, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

[0186] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара каждого из нуклеотидов в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 и 19 антисмысловой цепи, модифицированный группой 2'-F, и фрагмент сахара каждого из оставшихся нуклеотидов антисмысловой цепи, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

[0187] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21 или положении 22, модифицированный группой 2'-F.

[0188] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21 или положении 22, модифицированный группой 2'-OMe.

[0189] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21 или положении 22, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-OMe), 2'-О-метоксиэтила (2'-MOE), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-O-NMA) и 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

[0190] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 8-11, модифицированный группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 3, 8, 9, 10, 12, 13 и 17, модифицированный группой 2'-F. В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 1-7 и 12-17 или 12-20, модифицированный группой 2'OMe. В некоторых вариантах осуществления,

предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую фрагмент сахара каждого из нуклеотидов в положениях 1-7 и 12-17 или 12-20 смысловой цепи, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA). В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положениях 1-2, 4-7, 11, 14-16 и 18-20, модифицированный группой 2'ОМе. В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую фрагмент сахара каждого из нуклеотидов в положениях 1-2, 4-7, 11, 14-16 и 18-20 смысловой цепи, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (EA), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

[0191] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21, положении 22, положении 23, положении 24, положении 25, положении 26, положении 27, положении 28, положении 29, положении 30, положении 31, положении 32, положении 33, положении 34, положении 35 или положении 36, модифицированный группой 2'-F.

[0192] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21, положении 22, положении 23, положении 24, положении 25,

положении 26, положении 27, положении 28, положении 29, положении 30, положении 31, положении 32, положении 33, положении 34, положении 35 или положении 36, модифицированный группой 2'-ОМе.

[0193] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид содержит смысловую цепь, содержащую фрагмент сахара в положении 1, положении 2, положении 3, положении 4, положении 5, положении 6, положении 7, положении 8, положении 9, положении 10, положении 11, положении 12, положении 13, положении 14, положении 15, положении 16, положении 17, положении 18, положении 19, положении 20, положении 21, положении 22, положении 23, положении 24, положении 25, положении 26, положении 27, положении 28, положении 29, положении 30, положении 31, положении 32, положении 33, положении 34, положении 35 или положении 36, модифицированный модификацией, выбранной из группы, состоящей из 2'-О-пропаргила, 2'-О-пропиламина, 2'-амино, 2'-этила, 2'-аминоэтила (ЕА), 2'-О-метила (2'-ОМе), 2'-О-метоксиэтила (2'-МОЕ), 2'-О-[2-(метиламино)-2-оксоэтила] (2'-О-NMA) и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты (2'-FANA).

5'-Концевой фосфат

[0194] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид, описанный в настоящей заявке, содержит 5'-концевой фосфат. В некоторых вариантах осуществления, 5'-концевые фосфатные группы олигонуклеотида РНКи усиливают взаимодействие с Ago2. Однако, олигонуклеотиды, содержащие 5'-фосфатную группу, могут быть восприимчивыми к разложению под действием фосфатаз или других ферментов, что может ограничивать их биодоступность *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид (например, двухцепочечный олигонуклеотид) по настоящему изобретению включает аналоги 5' фосфатов, которые устойчивы к такому разложению. В некоторых вариантах осуществления, фосфатный аналог представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат, или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления, 5' конец олигонуклеотидной цепи присоединен к химическому фрагменту, который имитирует электростатические и стерические свойства природной 5'-фосфатной группы ("имитатор фосфата"). В некоторых вариантах осуществления,

смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

(a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;

(b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;

5 (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;

(d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;

(e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и

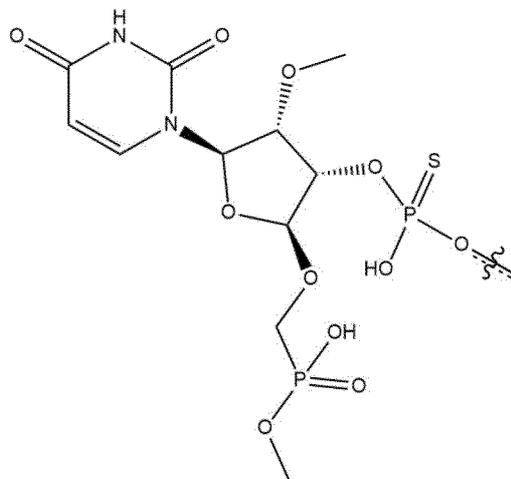
(f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

где олигонуклеотид содержит 5'-концевой фосфат.

10 **[0195]** В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит фосфатный аналог в положении 4' углерода сахара (называют "4'-фосфатный аналог"). См., например, публикацию Международной заявки на патент № WO 2018/045317. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит 4'-фосфатный аналог на
15 5'-концевом нуклеотиде. В некоторых вариантах осуществления, фосфатный аналог представляет собой оксиметилфосфонат, в котором атом кислорода оксиметильной группы связан с фрагментом сахара (например, по его 4'-углероду) или его аналогом. В иных вариантах осуществления, 4'-фосфатный аналог представляет собой тиометилфосфонат или аминметилфосфонат, в
20 котором атом серы тиометильной группы или атом азота аминметильной группы связан с 4'-углеродом фрагмента сахара или его аналога. В определенных вариантах осуществления, 4'-фосфатный аналог представляет собой оксиметилфосфонат. В некоторых вариантах осуществления, оксиметилфосфонат представлен формулой $-O-CH_2-PO(OH)_2$, $-O-CH_2-PO(OR)_2$,
25 или $-O-CH_2-POOH(R)$, в которой R независимо выбирают из H, CH₃, алкильной группы, CH₂CH₂CN, CH₂OCOC(CH₃)₃, CH₂OCH₂CH₂Si (CH₃)₃ или защитной группы. В определенных вариантах осуществления, алкильная группа представляет собой CH₂CH₃. Более типично, R независимо выбирают из H, CH₃ или CH₂CH₃. В одном варианте осуществления, R представляет собой CH₃. В
30 некоторых вариантах осуществления, 4'-фосфатный аналог представляет собой 5'-метоксифосфонат-4'-окси.

[0196] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид дцРНКи содержит антисмысловую цепь, содержащую 4'-

фосфатный аналог на 5'-концевом нуклеотиде, где 5'-концевой нуклеотид имеет следующую структуру:



5 [0197] 5'-метоксифосфонат-4'-окси-2'-О-метилуридин фосфоротиоат
[MeФосфонат-4O-mUs]

Модифицированная межнуклеотидная связь

10 [0198] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид (например, олигонуклеотид дцРНКи) по настоящему изобретению содержит модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления, фосфатные модификации или замены приводят к образованию олигонуклеотида, который содержит по меньшей мере приблизительно 1 (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 5) модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления, любой из олигонуклеотидов, раскрытых в настоящей заявке, содержит от приблизительно 1 до приблизительно 10 (например, 1 - 10, 2 - 8, 4 - 6, 3 - 10, 5 - 10, 1 - 5, 1 - 3 или 1 - 2) модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления, любой из олигонуклеотидов, раскрытых в настоящей заявке содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 модифицированных межнуклеотидных связей.

20 [0199] Модифицированная межнуклеотидная связь может представлять собой фосфородитиоатную связь, фосфоротиоатную связь, фосфотриэфирную связь, тиоалкилфосфонатную связь, тиоалкилфосфотриэфирную связь, фосфорамидитную связь, фосфонатную связь или боронофосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна модифицированная

межнуклеотидная связь любого одного из олигонуклеотидов, раскрытых в настоящей заявке, представляет собой фосфоротиоатную связь.

[0200] В некоторых вариантах осуществления, предложенный в данной заявке олигонуклеотид (например, олигонуклеотид дцРНКи) содержит фосфоротиоатную связь между одним или несколькими из положений 1 и 2 смысловой цепи, положений 1 и 2 антисмысловой цепи, положений 2 и 3 антисмысловой цепи, положений 3 и 4 антисмысловой цепи, положений 20 и 21 антисмысловой цепи и положений 21 и 22 антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид, описанный в настоящей заявке, содержит фосфоротиоатную связь между каждым из положений 1 и 2 смысловой цепи, положений 1 и 2 антисмысловой цепи, положений 2 и 3 антисмысловой цепи, положений 20 и 21 антисмысловой цепи, и положений 21 и 22 антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

где олигонуклеотид содержит модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и,
- (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

где олигонуклеотид содержит фосфоротиоатную связь между одним или несколькими из положений 1 и 2 смысловой цепи, положений 1 и 2 антисмысловой цепи, положений 2 и 3 антисмысловой цепи, положений 3 и 4

антисмысловой цепи, положений 20 и 21 антисмысловой цепи, и положений 21 и 22 антисмысловой цепи. В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- 5 (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
(b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
(c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
(d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
(e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и
10 (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

где олигонуклеотид содержит фосфотиоатную связь между каждым из положений 1 и 2 смысловой цепи, положений 1 и 2 антисмысловой цепи, положений 2 и 3 антисмысловой цепи, положений 20 и 21 антисмысловой цепи, и положений 21 и 22 антисмысловой цепи.

15 ***Модификации оснований***

В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды по настоящему изобретению (например, олигонуклеотиды дцРНКи) имеют одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах осуществления, модифицированные нуклеиновые основания (также называемые
20 в настоящей заявке аналогами оснований) связаны в 1' положении фрагмента сахара нуклеотида. В определенных вариантах осуществления, модифицированное нуклеиновое основание представляет собой азотистое основание. В определенных вариантах осуществления, модифицированное нуклеиновое основание не содержит атома азота. См., например, публикацию
25 заявки на патент США № 2008/0274462. В некоторых вариантах осуществления, модифицированный нуклеотид содержит универсальное основание. В некоторых вариантах осуществления, модифицированный нуклеотид не содержит нуклеинового основания (нуклеотид с удаленным основанием). В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида
30 содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
(b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
(c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;

(d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;

(e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и

(f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

5 где олигонуклеотид содержит один или несколько модифицированных нуклеиновых оснований.

[0201] В некоторых вариантах осуществления, универсальное основание представляет собой гетероциклический фрагмент, расположенный в положении 1' фрагмента сахара нуклеотида в модифицированном нуклеотиде, или занимает эквивалентное положение в фрагменте замещенного сахара нуклеотида, 10 который, если он присутствует в дуплексе, может быть расположен напротив более чем одного типа основания без существенного изменения структуры дуплекса. В некоторых вариантах осуществления, по сравнению с эталонной одноцепочечной нуклеиновой кислотой (например, олигонуклеотидом), которая полностью комплементарна нуклеиновой кислоте-мишени, одноцепочечная 15 нуклеиновая кислота, содержащая универсальное основание, образует дуплекс с нуклеиновой кислотой-мишенью, который имеет более низкую T_m , чем дуплекс, образованный с комплементарной нуклеиновой кислотой. В некоторых вариантах осуществления, по сравнению с эталонной одноцепочечной нуклеиновой кислотой, в которой универсальное основание заменено на 20 основание с образованием единственной ошибки спаривания, одноцепочечная нуклеиновая кислота, содержащая универсальное основание, образует дуплекс с нуклеиновой кислотой-мишенью, который имеет более высокую T_m , чем дуплекс, образованный с нуклеиновой кислотой, содержащей ошибочно спаренное основание.

25 **[0202]** Неограничивающие примеры универсально-связывающих нуклеотидов включают, но не ограничиваются перечисленными, инозин, 1- β -D-рибофуранозил-5-нитроиндол и/или 1- β -D-рибофуранозил-3-нитропиррол (см., публикацию заявки на патент США № 2007/0254362; Van Aerschot *и др.* (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:4363-4370; Loakes *и др.* (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 30 23:2361-66; и Loakes & Brown (1994) NUCLEIC ACIDS RES. 22:4039-43).

Нацеливающие лиганды

[0203] В некоторых вариантах осуществления, желательно нацелить олигонуклеотиды настоящего раскрытия (например, олигонуклеотиды дцРНКи) на одну или несколько клеток или один или несколько органов. Такая стратегия

может помочь избежать нежелательных эффектов в других органах или предотвратить чрезмерную потерю олигонуклеотида в тех клетках, тканях или органах, где олигонуклеотид не принесет пользы. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, раскрытые в настоящей заявке олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды дцРНКи) являются модифицированными для облегчения нацеливания и/или доставки в конкретную ткань, клетку или орган (например, для облегчения доставки олигонуклеотида в печень). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит по меньшей мере один нуклеотид (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более нуклеотидов), конъюгированный с одним или несколькими нацеливающим(-и) лигандом(-ами). В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

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

[0204] В некоторых вариантах осуществления, нацеливающий лиганд содержит углевод, аминокислоту, холестерин, пептид, полипептид, белок или часть белка (например, антитело или фрагмент антитела), или липид. В некоторых вариантах осуществления, нацеливающий лиганд представляет собой аптамер. Например, нацеливающий лиганд может представлять собой пептид RGD, который применяют для нацеливания на сосудистую сеть опухоли или клетки глиомы, пептид CREKA для нацеливания на сосудистую сеть или стому опухоли, трансферрин, лактоферрин или аптамер для нацеливания на рецепторы трансферрина, экспрессируемые на сосудистой сети ЦНС, или анти-EGFR антитело для нацеливания на EGFR клеток глиомы. В определенных вариантах осуществления, нацеливающий лиганд представляет собой один или несколько фрагментов GalNAc.

[0205] В некоторых вариантах осуществления, 1 или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) нуклеотидов олигонуклеотида, каждый, конъюгированы с отдельным нацеливающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления, 2 - 4 нуклеотида олигонуклеотида, каждый, конъюгированы с отдельным нацеливающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления, нацеливающие лиганды конъюгированы с 2 - 4 нуклеотидами на любом конце смысловой или антисмысловой цепи (например, нацеливающие лиганды конъюгированы с 2 - 4 нуклеотидами выступа или удлинения на 5' или 3' конце смысловой или антисмысловой цепи), вследствие чего нацеливающие лиганды похожи на щетину зубной щетки, а олигонуклеотид выглядит как зубная щетка. Например, олигонуклеотид может содержать стеблевую петлю на либо 5', либо 3' конце смысловой цепи, и 1, 2, 3 или 4 нуклеотида петли стебля могут быть индивидуально конъюгированными с нацеливающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид (например, олигонуклеотид дцРНКи), предложенный настоящим раскрытием, содержит стеблевую петлю на 3' конце смысловой цепи, где петля стеблевой петли содержит трипетлю или тетрапетлю, и где 3 или 4 нуклеотида составляющие трипетлю или тетрапетлю, соответственно, являются индивидуально конъюгированными с нацеливающим лигандом.

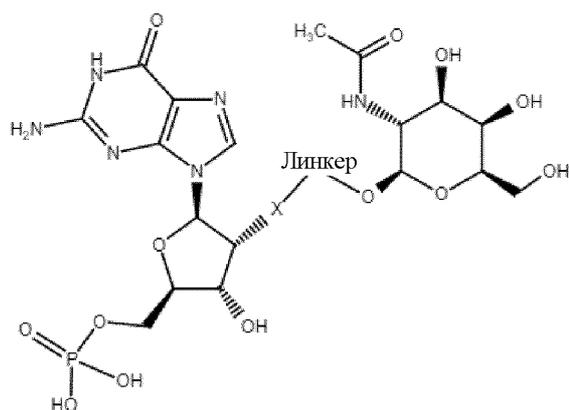
[0206] GalNAc является лигандом с высоким сродством к ASGPR, который в основном экспрессируется на синусоидальной поверхности клеток гепатоцитов и играет главную роль в связывании, интернализации и последующем клиренсе циркулирующих гликопротеинов, которые содержат концевые остатки галактозы или GalNAc (асиалогликопротеины). Конъюгирование (как опосредованное, так и прямое) фрагментов GalNAc с олигонуклеотидами по настоящему раскрытию можно применять для нацеливания таких олигонуклеотидов на ASGPR, экспрессируемые на поверхности клеток. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему раскрытию конъюгирован с по меньшей мере одним или несколькими фрагментами GalNAc, где фрагменты GalNAc нацеливают олигонуклеотид на ASGPR, экспрессируемый на клетках печени человека (например, гепатоцитах человека). В некоторых вариантах осуществления, фрагмент GalNAc нацеливает олигонуклеотид на печень.

[0207] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему раскрытию конъюгирован прямо или опосредовано с моновалентным GalNAc. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид конъюгирован прямо или опосредовано с более чем одним моновалентным GalNAc (*m.e.* конъюгирован с 2, 3 или 4 моновалентными фрагментами GalNAc, и типично конъюгирован с 3 или 4 моновалентными фрагментами GalNAc). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид конъюгирован с одним или несколькими двухвалентными фрагментами GalNAc, трехвалентными фрагментами GalNAc или четырехвалентными фрагментами GalNAc.

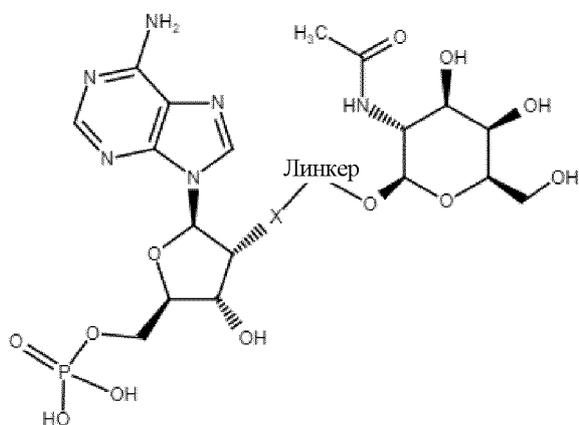
[0208] В некоторых вариантах осуществления, 1 или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) нуклеотидов олигонуклеотида, каждый, конъюгированы с фрагментом GalNAc. В некоторых вариантах осуществления, 2 - 4 нуклеотида тетрапетли, каждый, конъюгированы с отдельным GalNAc. В некоторых вариантах осуществления, 1 - 3 нуклеотида трипетли, каждый, конъюгированы с отдельным GalNAc. В некоторых вариантах осуществления, нацеливающие лиганды конъюгированы с 2 - 4 нуклеотидами на обоих концах смысловой или антисмысловой цепи (например, лиганды конъюгированы с 2 - 4 нуклеотидным выступом или удлинением на 5' или 3' конце смысловой или антисмысловой цепи) вследствие чего фрагменты GalNAc похожи на щетину зубной щетки, а олигонуклеотид выглядит как зубная щетка. В некоторых вариантах осуществления, фрагменты GalNAc конъюгированы с нуклеотидом смысловой цепи. Например, три (3) или четыре (4) фрагмента GalNAc могут быть конъюгированы с нуклеотидами в тетрапетле смысловой цепи, где каждый фрагмент GalNAc конъюгирован с 1 нуклеотидом.

[0209] В некоторых вариантах осуществления, тетрапетля представляет собой любую комбинацию адениновых и гуаниновых нуклеотидов.

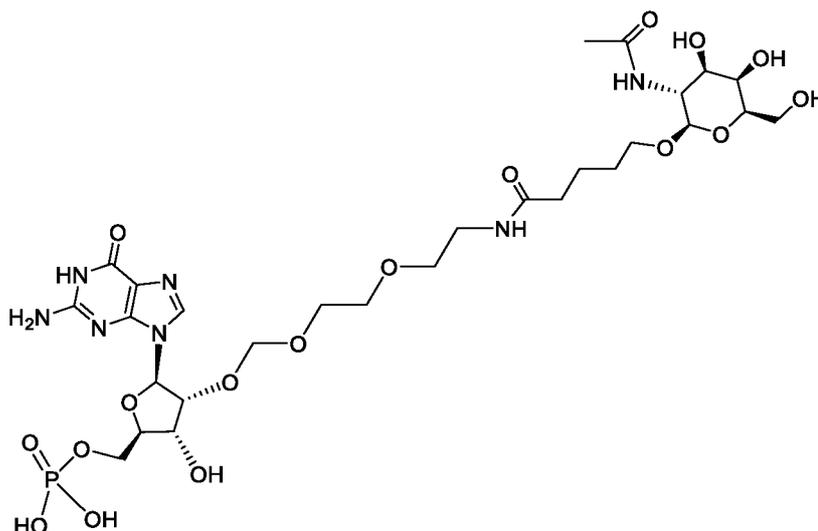
[0210] В некоторых вариантах осуществления, тетрапетля (L) имеет одновалентный фрагмент GalNAc, присоединенный к любому одному или нескольким гуаниновым нуклеотидам тетрапетли через любой линкер, описанный в настоящей заявке, как показано ниже (X=гетероатом):



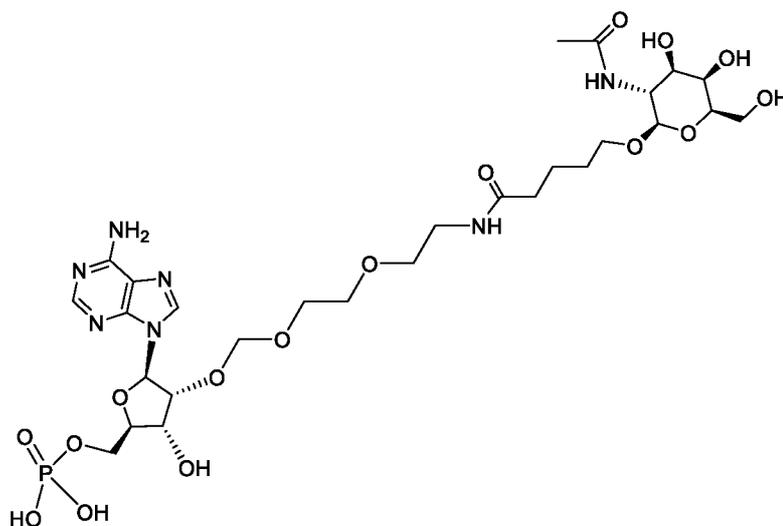
[0211] В некоторых вариантах осуществления, тетрапетля (L) имеет
одновалентный фрагмент GalNAc, присоединенный к любому одному или
5 нескольким адениновым нуклеотидам тетрапетли через любой линкер,
описанный в настоящей заявке, как показано ниже (X=гетероатом):



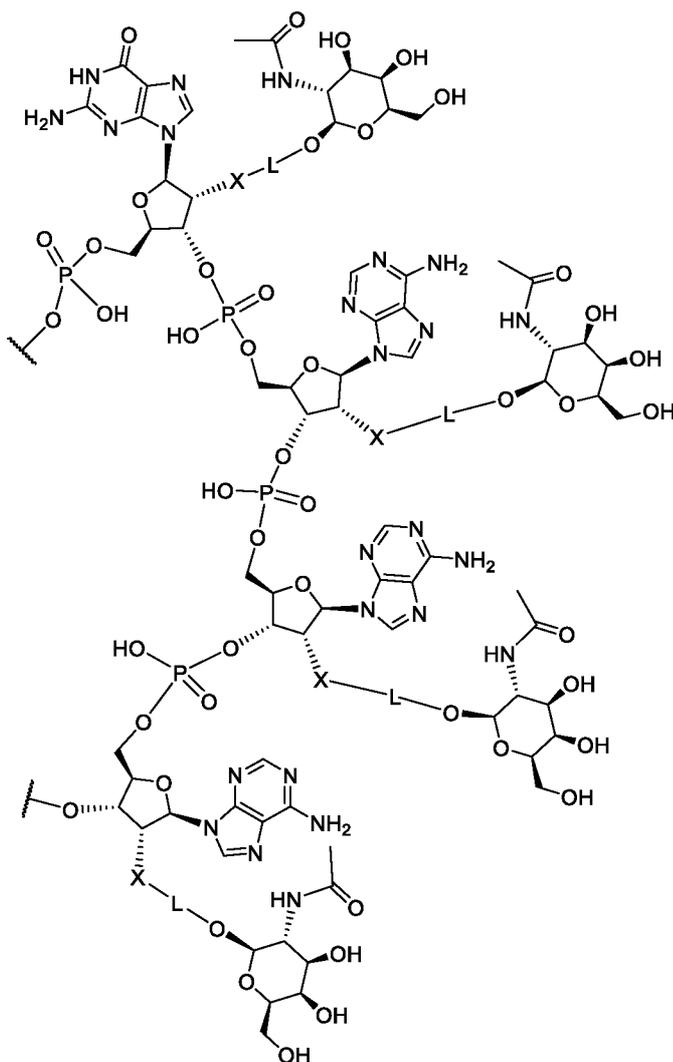
10 **[0212]** В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по
настоящему изобретению содержит моновалентный GalNAc, присоединенный к
гуаниновому нуклеотиду, называемый [ademG-GalNAc] или 2'-
аминодиэтоксиметанолгуанин-GalNAc, как показано ниже:



[0213] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит моновалентный GalNAc, присоединенный к адениновому нуклеотиду, называемый [ademA-GalNAc] или 2'-аминодиэтоксиметаноладенин-GalNAc, как показано ниже:

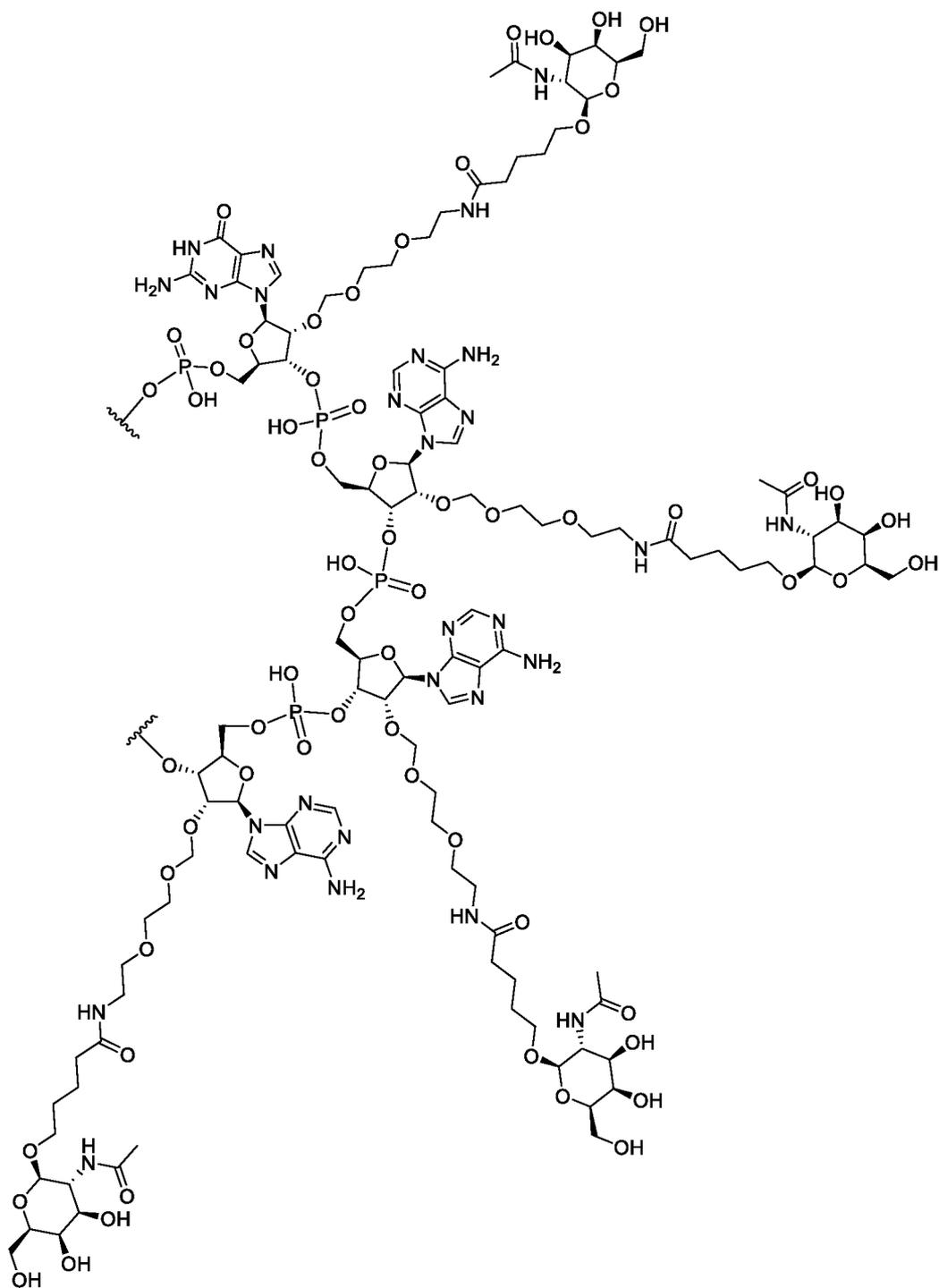


[0214] Пример такой конъюгации показан ниже для петли, содержащей от 5' до 3' нуклеотидную последовательность GAAA (L = линкер, X = гетероатом). Такая петля может присутствовать, например, в положениях 27-30 смысловой цепи, предложенной в данной заявке, как показано на **ФИГ. 2** и **4A**. В химической формуле, $\frac{3}{2}$ используется для описания точки присоединения к олигонуклеотидной цепи.



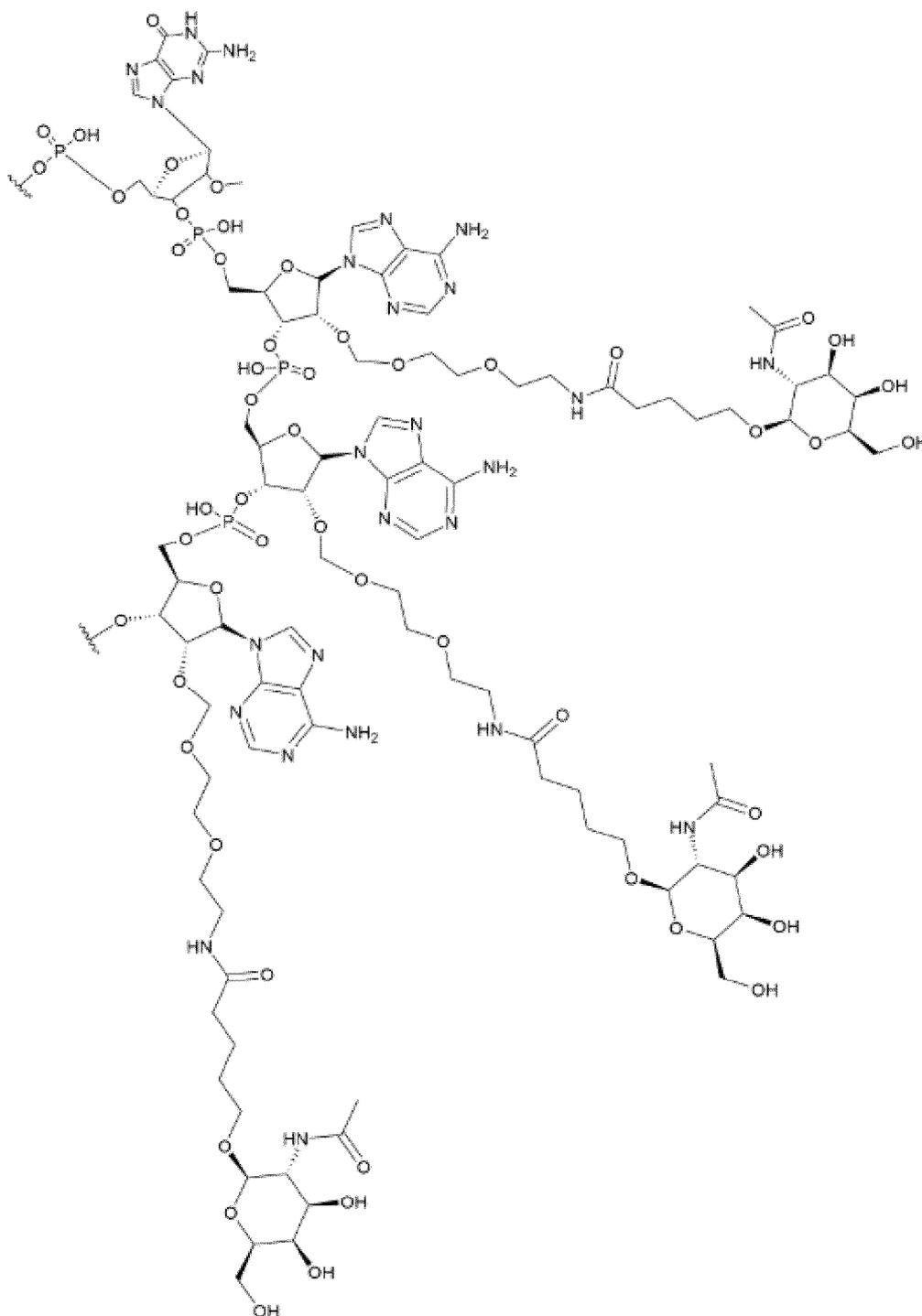
[0215] Для связывания нацеливающего лиганда с нуклеотидом можно использовать подходящие методы или химию (например, клик-химию). В некоторых вариантах осуществления, нацеливающий лиганд конъюгирован с нуклеотидом, с использованием клик-линкер. В некоторых вариантах осуществления, линкер на основе ацетала используют для конъюгирования нацеливающего лиганда с нуклеотидом любого одного из олигонуклеотидов, описанных в настоящей заявке. Линкеры на основе ацетала раскрыты, например, в публикации Международной заявки на патент № WO 2016/100401. В некоторых вариантах осуществления, линкер представляет собой лабильный линкер. Однако, в иных вариантах осуществления, линкер является стабильным. Ниже показаны примеры петли, содержащей нуклеотиды GAAA от 5' до 3', в которых фрагменты GalNAc присоединены к нуклеотидам петли с использованием ацетального линкера. Такая петля может присутствовать,

например, в положениях 27-30 смысловой цепи, как показано на **ФИГ. 2 и 4А**. В химической формуле,  означает точку присоединения к олигонуклеотидной цепи.



5

ИЛИ



[0216] Как уже отмечалось, различные подходящие методы или методики синтетической химии (например, клик-химия) можно использовать для связывания нацеливающего лиганда с нуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления, нацеливающий лиганд конъюгирован с нуклеотидом с использованием клик-линкера. В некоторых вариантах осуществления, линкер на основе ацетала используют для конъюгирования нацеливающего лиганда с нуклеотидом любого одного из олигонуклеотидов, описанных в настоящей

заявке. Линкеры на основе ацеталя раскрыты, например, в публикации Международной заявки на патент № WO 2016/100401. В некоторых вариантах осуществления, линкер представляет собой лабильный линкер. Однако, в иных вариантах осуществления, линкер представляет собой стабильный линкер.

5 [0217] В некоторых вариантах осуществления, между нацеливающим лигандом (например, фрагментом GalNAc) и дцРНК предложено дуплексное удлинение (например, вплоть до 3, 4, 5 или 6 п.о. в длину). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды по настоящему изобретению (например, олигонуклеотиды дцРНКи) не содержат конъюгированного с ними
10 GalNAc.

[0218] В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;
- 15 (b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и
- (f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

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

Иллюстративные КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи

[0219] В некоторых вариантах осуществления, раскрытие предлагает олигонуклеотиды дцРНКи, которые нацелены на КНК мРНК и снижают
25 экспрессию КНК (называемые в настоящей заявке КНК-нацеленными олигонуклеотидами дцРНКи), где олигонуклеотиды содержат смысловую цепь и антисмысловую цепь, которые образуют дуплексную область, и где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области
30 комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, раскрытие предлагает олигонуклеотиды дцРНКи, которые нацелены на КНК мРНК и снижают экспрессию КНК (называемые в настоящей заявке КНК-нацеленными олигонуклеотидами дцРНКи), где олигонуклеотиды содержат смысловую цепь и антисмысловую

цепь, которые образуют дуплексную область, и где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени нуклеотидов 1-19 любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов. В 5 некоторых вариантах осуществления, длина области комплементарности составляет 15-20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина области комплементарности составляет 15 нуклеотидов, 16 нуклеотидов, 17 нуклеотидов, 18 нуклеотидов, 19 нуклеотидов или 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина области комплементарности составляет по 10 меньшей мере 19 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина области комплементарности составляет по меньшей мере 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина области комплементарности составляет 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина области комплементарности составляет 20 нуклеотидов.

15 [0220] В некоторых вариантах осуществления, длина смысловой цепи составляет 15 - 50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина смысловой цепи составляет 18 - 36 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 909, 894, 897, 892, 891 и 887, и ее длина составляет 15 20 - 50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина смысловой цепи составляет 36 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина антисмысловой цепи составляет 15 - 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 936, 920, 923, 917, 918 и 913, и 25 ее длина составляет 15 - 50 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина антисмысловой цепи составляет 22 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, длина смысловой цепи составляет 36 нуклеотидов и длина антисмысловой цепи составляет 22 нуклеотида, и смысловая и антисмысловая цепи образуют дуплексную область, длина которой составляет по меньшей мере 30 19 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина дуплексной области составляет 20 нуклеотидов.

[0221] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенные раскрытием, содержат стеблевую петлю, представленную как S1-L-S2, где S1

комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3-5 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, S1 и S2 имеют одинаковую длину, составляющую 1 - 10 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, S1 и S2 имеют длину 1 нуклеотид, 2 нуклеотида, 3 нуклеотида, 4 нуклеотида, 5 нуклеотидов, 6 нуклеотидов, 7 нуклеотидов, 8 нуклеотидов, 9 нуклеотидов или 10 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, S1 и S2 имеют длину 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления длина петли составляет 3 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, длина петли составляет 4 нуклеотида в длину. В некоторых вариантах осуществления, длина петли составляет 5 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, L представляет собой трипетлю или тетрапетлю. В некоторых вариантах осуществления, L представляет собой трипетлю. В некоторых вариантах осуществления, L представляет собой тетрапетлю. В некоторых вариантах осуществления, тетрапетля содержит последовательность 5'-GAAA-3'. В некоторых вариантах осуществления, стеблевая петля содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 871). В некоторых вариантах осуществления, вплоть до 4 нуклеотидов, содержащих L, каждый, конъюгированы с нацеливающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления, 1 нуклеотид, 2 нуклеотида, 3 нуклеотида или 4 нуклеотида, содержащих L, каждый, конъюгированы с нацеливающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления, 3 нуклеотида, содержащих L, каждый, конъюгированы с нацеливающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления, L представляет собой тетрапетлю, содержащую последовательность 5'-GAAA-3', где каждый аденозиновый (A) нуклеозид, содержащий тетрапетлю, конъюгирован с нацеливающим лигандом, содержащим моновалентный N-ацетилгалактозаминный (GalNAc) фрагмент.

[0222] В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит 3' выступ длиной в один или несколько нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, длина 3' выступа составляет два (2) нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления, последовательность 3' выступа представляет собой 5'-GG-3'.

[0223] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенные раскрытием, содержат смысловую цепь длиной 36 нуклеотидов и

антисмысловую цепь длиной 22 нуклеотида, где смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область длиной по меньшей мере 19 нуклеотидов, необязательно длиной 20 нуклеотидов, где 3' конец смысловой цепи содержит стеблевую петлю, представленную как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3-5 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенные раскрытием, содержат смысловую цепь длиной 36 нуклеотидов и антисмысловую цепь длиной 22 нуклеотида, где смысловая цепь и антисмысловая цепь образуют дуплексную область длиной по меньшей мере 19 нуклеотидов, необязательно длиной 20 нуклеотидов, где 3' конец смысловой цепи содержит стеблевую петлю, представленную как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3-5 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени нуклеотидов 1-19 любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов, необязательно 20 нуклеотидов.

[0224] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенные раскрытием, содержат по меньшей мере один модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления, модифицированный нуклеотид содержит пяти(5)-углеродный сахар (например, рибозу) с 2'-модификацией. В некоторых вариантах осуществления, 2'-модификация представляет собой модификацию, выбранную из 2'-аминоэтила, 2'-фтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила и 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления, 2'-модификация представляет собой 2'-фтор или 2'-О-метил. В некоторых вариантах осуществления, все нуклеотиды, содержащие КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи, являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления, все нуклеотиды, содержащие КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи, являются модифицированными 2'-модификацией, выбранной из 2'-фтора и 2'-О-метила. В некоторых вариантах

осуществления, все нуклеотиды, содержащие КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи, являются модифицированными комбинацией 2'-фтора и 2'-О-метила. В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи олигонуклеотида содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

(a) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно;

(b) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;

(c) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;

(d) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;

(e) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно; и

(f) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

где олигонуклеотид является модифицированным комбинацией 2'-фтора и 2'-О-метила.

[0225] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи содержат по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь.

[0226] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи содержат антисмысловую цепь, где 4'-углерод сахара 5'-концевого нуклеотида антисмысловой цепи содержит фосфатный аналог. В некоторых вариантах осуществления, фосфатный аналог представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат. В некоторых вариантах осуществления, фосфатный аналог представляет собой 4'-фосфатный аналог, содержащий 5'-метоксифосфонат-4'-окси.

[0227] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенные раскрытием, содержат смысловую цепь и антисмысловую цепь, где все нуклеотиды, содержащие смысловую цепь и антисмысловую цепь, являются модифицированными, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи для снижения экспрессии КНК,

предложенные раскрытием, содержат смысловую цепь и антисмысловую цепь, где все нуклеотиды, содержащие смысловую цепь и антисмысловую цепь, являются модифицированными, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени нуклеотидов 1-19
любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, 5'-концевой нуклеотид антисмысловой цепи содержит 5'-метоксифосфонат-4'-окси-2'-О-метилуридин [MeФосфонат-4О-mU], как описано в данной заявке. В некоторых вариантах осуществления, 5'-концевой нуклеотид антисмысловой цепи содержит фосфоротиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь и смысловая цепь содержат один или несколько 2'-фтор (2'-F) и 2'-О-метил (2'-ОМе) модифицированных нуклеотидов и по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит четыре (4) фосфоротиоатных связи и смысловая цепь содержит одну (1) фосфоротиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления, антисмысловая цепь содержит пять (5) фосфоротиоатных связей и смысловая цепь содержит одну (1) фосфоротиоатную связь.

[0228] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержат:

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

антисмысловую цепь, содержащую 2'-F модифицированный нуклеотид в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14, 2'-ОМе в положениях 1, 6, 8, 9, 11-13 и 15-22, фосфоротиоатную связь между положениями 1 и 2, положениями 2 и 3, положениями 3 и 4, положениями 20 и 21, и положениями 21 и 22, и 5'-концевой нуклеотид в положении 1, содержащий 4'-фосфатный аналог, где, необязательно, 5'-концевой нуклеотид содержит 5'-метоксифосфонат-4'-окси-2'-О-метилуридин [MeФосфонат-4О-mU]; где положения 1-20 антисмысловой цепи образуют дуплексную область с положениями 1-20 смысловой цепи, где положения 21-36 смысловой цепи образуют стеблевую петлю, где положения 27-30 образуют петлю стеблевой петли, где, необязательно, положения 27-30

содержат тетрапетлю, где положения 21 и 22 антисмысловой цепи содержат выступ, и где смысловая цепь и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 886 и 912, соответственно;
- 5 (b) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 910 и 937, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 888 и 914, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 889 и 915, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 890 и 916, соответственно;
- 10 (g) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 877 и 884, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 878 и 930, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 876 и 883, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 875 и 882, соответственно;
- 15 (l) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 893 и 919, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 904 и 931, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 895 и 921, соответственно;
- 20 (q) SEQ ID NO: 905 и 932, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 896 и 922, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 911 и 938, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 906 и 933, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- 25 (v) SEQ ID NO: 907 и 934, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 908 и 935, соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 903 и 929, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 901 и 927, соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 874 и 881, соответственно;
- 30 (aa) SEQ ID NO: 902 и 928, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 873 и 880, соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 872 и 879, соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 898 и 924, соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 899 и 925, соответственно

(ff) SEQ ID NO: 900 и 926, соответственно; и

(gg) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержат:

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

10 антисмысловую цепь, содержащую 2'-F модифицированный нуклеотид в положениях 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14, 2'-ОМе в положениях 1, 6, 8, 9, 11-13 и 15-22, фосфоротиоатную связь между положениями 1 и 2, положениями 2 и 3, положениями 20 и 21, и положениями 21 и 22, и 5'-концевой нуклеотид в положении 1, содержащий 4'-фосфатный аналог, где, необязательно, 5'-концевой нуклеотид содержит 5'-метоксифосфонат-4'-окси-2'-О-метилуридин
15 [MeФосфонат-4O-mU]; где положения 1-20 антисмысловой цепи образуют дуплексную область с положениями 1-20 смысловой цепи, где положения 21-36 смысловой цепи образуют стеблевую петлю, где положения 27-30 образуют петлю стеблевой петли, где, необязательно, положения 27-30 содержат тетрапетлю, где положения 21 и 22 антисмысловой цепи содержат выступ, и где
20 смысловая цепь и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

(a) SEQ ID NO: 886 и 912, соответственно;

(b) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;

(c) SEQ ID NO: 910 и 937, соответственно;

25 (d) SEQ ID NO: 888 и 914, соответственно;

(e) SEQ ID NO: 889 и 915, соответственно;

(f) SEQ ID NO: 890 и 916, соответственно;

(g) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно;

(h) SEQ ID NO: 877 и 884, соответственно;

30 (i) SEQ ID NO: 878 и 930, соответственно;

(j) SEQ ID NO: 876 и 883, соответственно;

(k) SEQ ID NO: 875 и 882, соответственно;

(l) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;

(m) SEQ ID NO: 893 и 919, соответственно;

- (n) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 904 и 931, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 895 и 921, соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 905 и 932, соответственно;
- 5 (r) SEQ ID NO: 896 и 922, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 911 и 938, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 906 и 933, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 907 и 934, соответственно;
- 10 (w) SEQ ID NO: 908 и 935, соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 903 и 929, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 901 и 927, соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 874 и 881, соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 902 и 928, соответственно;
- 15 (bb) SEQ ID NO: 873 и 880, соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 872 и 879, соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 898 и 924, соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 899 и 925, соответственно
- (ff) SEQ ID NO: 900 и 926, соответственно; и
- 20 (gg) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

[0229] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный настоящим раскрытием, содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 887, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 913. В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный настоящим раскрытием, содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 891, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 917. В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный настоящим раскрытием, содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 892, и антисмысловую цепь, содержащую

нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 918. В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный настоящим раскрытием, содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как
5 приведено в SEQ ID NO: 894, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 920. В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный настоящим раскрытием, содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как
10 приведено в SEQ ID NO: 897, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 923. В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный настоящим раскрытием, содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как
15 приведено в SEQ ID NO: 909, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 936.

[0230] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь
20 содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 948; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи,
25 которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0231] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь
30 содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 949; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи,

которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0232] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) 5 антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 950; и (ii) смысловую цепь длиной 10 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0233] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) 15 антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 951; и (ii) смысловую цепь длиной 20 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0234] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) 25 антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 952; и (ii) смысловую цепь длиной 30 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0235] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i)

антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 953; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0236] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 948; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи и стеблевую петлю на 3' конце, где стеблевая петля представлена как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0237] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 949; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи и стеблевую петлю на 3' конце, где стеблевая петля представлена как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0238] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i)

антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 950; и (ii) смысловую цепь длиной 5 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи и стеблевую петлю на 3' конце, где стеблевая петля представлена как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, 10 имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0239] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область 15 комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 951; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи и стеблевую петлю на 3' конце, где стеблевая петля представлена как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 20 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0240] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) 25 антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 952; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой 30 цепи и стеблевую петлю на 3' конце, где стеблевая петля представлена как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0241] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 953; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи и стеблевую петлю на 3' конце, где стеблевая петля представлена как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0242] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 948; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи, где область комплементарности к антисмысловой цепи приведена в SEQ ID NO: 942, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0243] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 949; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи, где область комплементарности к антисмысловой цепи приведена в SEQ ID NO: 943, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0244] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 950; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи, где область комплементарности к антисмысловой цепи приведена в SEQ ID NO: 944, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0245] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 951; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи, где область комплементарности к антисмысловой цепи приведена в SEQ ID NO: 945, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0246] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 952; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи, где область комплементарности к антисмысловой цепи приведена в SEQ ID NO: 946, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0247] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 953; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи, где область комплементарности к антисмысловой цепи приведена в SEQ ID NO: 947, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0248] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 948; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи и стеблевую петлю на 3' конце, где область комплементарности к антисмысловой цепи приведена в SEQ ID NO: 942, где стеблевая петля представлена как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0249] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 949; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи и стеблевую петлю на 3' конце, где область комплементарности к антисмысловой цепи приведена в SEQ ID NO: 943, где стеблевая петля

представлена как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

5 [0250] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область
10 комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 950; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи и стеблевую петлю на 3' конце, где область комплементарности к антисмысловой цепи приведена в SEQ ID NO: 944, где стеблевая петля
15 представлена как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

20 [0251] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область
25 комплементарности приведена в SEQ ID NO: 951; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи и стеблевую петлю на 3' конце, где область комплементарности к антисмысловой цепи приведена в SEQ ID NO: 945, где стеблевая петля
30 представлена как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0252] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 952; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи и стеблевую петлю на 3' конце, где область комплементарности к антисмысловой цепи приведена в SEQ ID NO: 946, где стеблевая петля представлена как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0253] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности приведена в SEQ ID NO: 953; и (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи и стеблевую петлю на 3' конце, где область комплементарности к антисмысловой цепи приведена в SEQ ID NO: 947, где стеблевая петля представлена как S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

[0254] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит схему модификации:

Смысловая цепь: 5'-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3'.

Гибридная с:

Антисмысловая цепь: 5'-[MeФосфонат-4O-mX]-S-fX-S-fX- S-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3';

где mX= 2'-O-метил модифицированный нуклеотид, fX =2'-фтор модифицированный нуклеотид, -S- = фосфоротиоатная связь, - = фосфодиэфирная связь, [MeФосфонат-4O-mX] = 5'-метоксифосфонат-4-окси модифицированный нуклеотид, и ademA-GalNAc = GalNAc присоединенный к адениновому нуклеотиду

[0255] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК содержит схему модификации:

Смысловая цепь: 5'-mX-S-mX-fX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-mX-fX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]- [ademA-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX- 3'.

15 Гибридная с:

Антисмысловая цепь: 5'-[MeФосфонат-4O-mX]-S-fX-S-fX- S-fX-fX-mX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX-3';

где mX= 2'-O-метил модифицированный нуклеотид, fX =2'-фтор модифицированный нуклеотид, -S- = фосфоротиоатная связь, - = фосфодиэфирная связь, [MeФосфонат-4O-mX] = 5'-метоксифосфонат-4-окси модифицированный нуклеотид, и ademA-GalNAc = GalNAc присоединенный к адениновому нуклеотиду

[0256] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный раскрытием, содержит смысловую цепь, выбранную из SEQ ID NOs:774-804, и антисмысловую цепь, выбранную из SEQ ID NO: 819-849. В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный настоящим раскрытием, содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 775, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 820. В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный настоящим раскрытием, содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как

5 приведено в SEQ ID NO: 779, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 824. В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный настоящим раскрытием, содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как
10 приведено в SEQ ID NO: 780, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 825. В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный настоящим раскрытием, содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как
15 приведено в SEQ ID NO: 782, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 827. В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный настоящим раскрытием, содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как
20 приведено в SEQ ID NO: 785, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 830. В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный настоящим раскрытием, содержит смысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как
25 приведено в SEQ ID NO: 804, и антисмысловую цепь, содержащую нуклеотидную последовательность, как приведено в SEQ ID NO: 849.

[0257] В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи КНК-нацеленных олигонуклеотидов дцРНКи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 774 и 819, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 775 и 820, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 776 и 821, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 777 и 822, соответственно;
- 30 (e) SEQ ID NO: 778 и 823, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 779 и 824, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 780 и 825, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 781 и 826, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 782 и 827, соответственно;

- (j) SEQ ID NO: 783 и 828, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 784 и 829, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 785 и 830, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 786 и 831, соответственно;
- 5 (n) SEQ ID NO: 787 и 832, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 788 и 833, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 789 и 834, соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 790 и 835, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 791 и 836, соответственно;
- 10 (s) SEQ ID NO: 792 и 837, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 793 и 838, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 794 и 839, соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 795 и 840, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 796 и 841, соответственно;
- 15 (x) SEQ ID NO: 797 и 842, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 798 и 843, соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 799 и 844, соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 800 и 845, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 801 и 846, соответственно;
- 20 (cc) SEQ ID NO: 802 и 847, соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 803 и 848, соответственно; и
- (ee) SEQ ID NO: 804 и 849, соответственно.

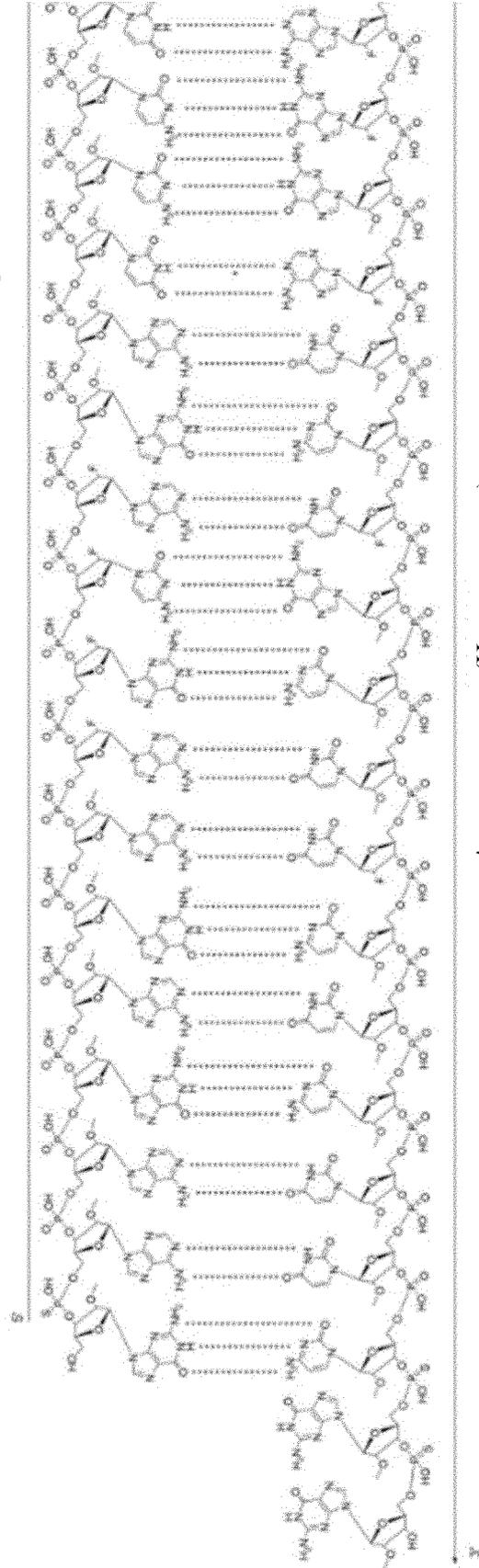
[0258] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленный олигонуклеотид дцРНКи для снижения экспрессии КНК, предложенный раскрытием, содержит смысловую цепь, выбранную из SEQ ID NO: 805-818 и антисмысловую цепь, выбранную из SEQ ID NO: 850-863.

[0259] В некоторых вариантах осуществления, смысловая и антисмысловая цепи КНК-нацеленных олигонуклеотидов дцРНКи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

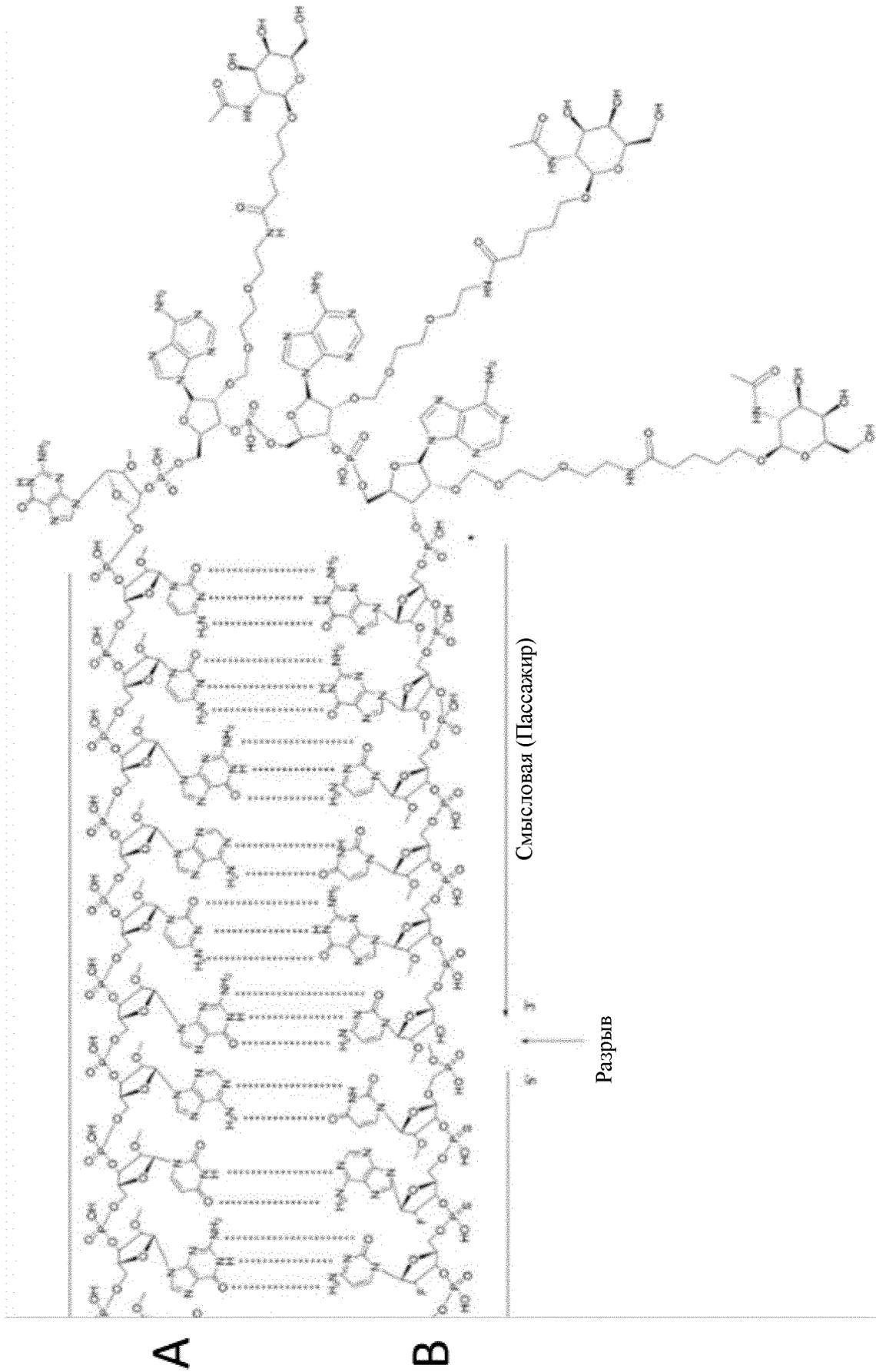
- 30 (a) SEQ ID NO: 805 и 850, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 806 и 851, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 807 и 852, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 808 и 853, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 809 и 854, соответственно;

- (f) SEQ ID NO: 810 и 855, соответственно;
 - (g) SEQ ID NO: 811 и 856, соответственно;
 - (h) SEQ ID NO: 812 и 857, соответственно;
 - (i) SEQ ID NO: 813 и 858, соответственно;
 - 5 (j) SEQ ID NO: 814 и 859, соответственно;
 - (k) SEQ ID NO: 815 и 860, соответственно;
 - (l) SEQ ID NO: 816 и 861, соответственно;
 - (m) SEQ ID NO: 817 и 862, соответственно и;
 - (n) SEQ ID NO: 818 и 863, соответственно.
- 10 **[0260]** В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи содержат смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 775, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 820, где указанная дцРНК находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

Смысловая (Пассажир)

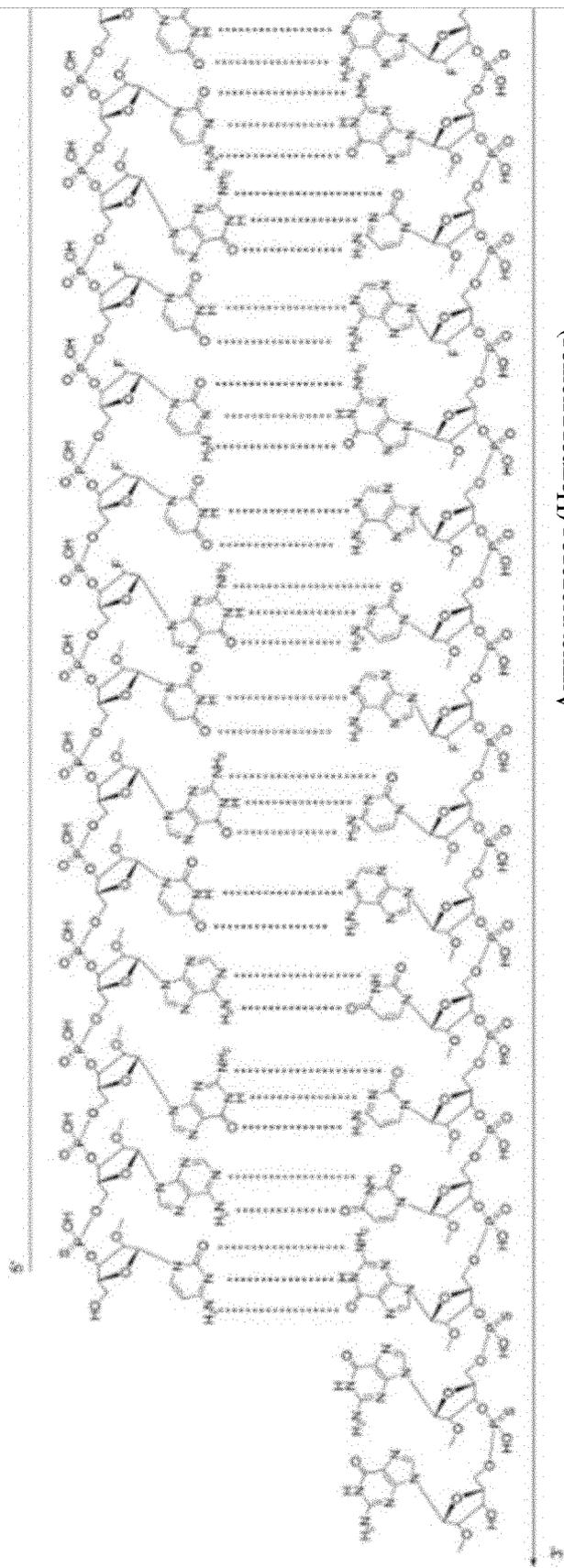


Антисмысловая (Направляющая)

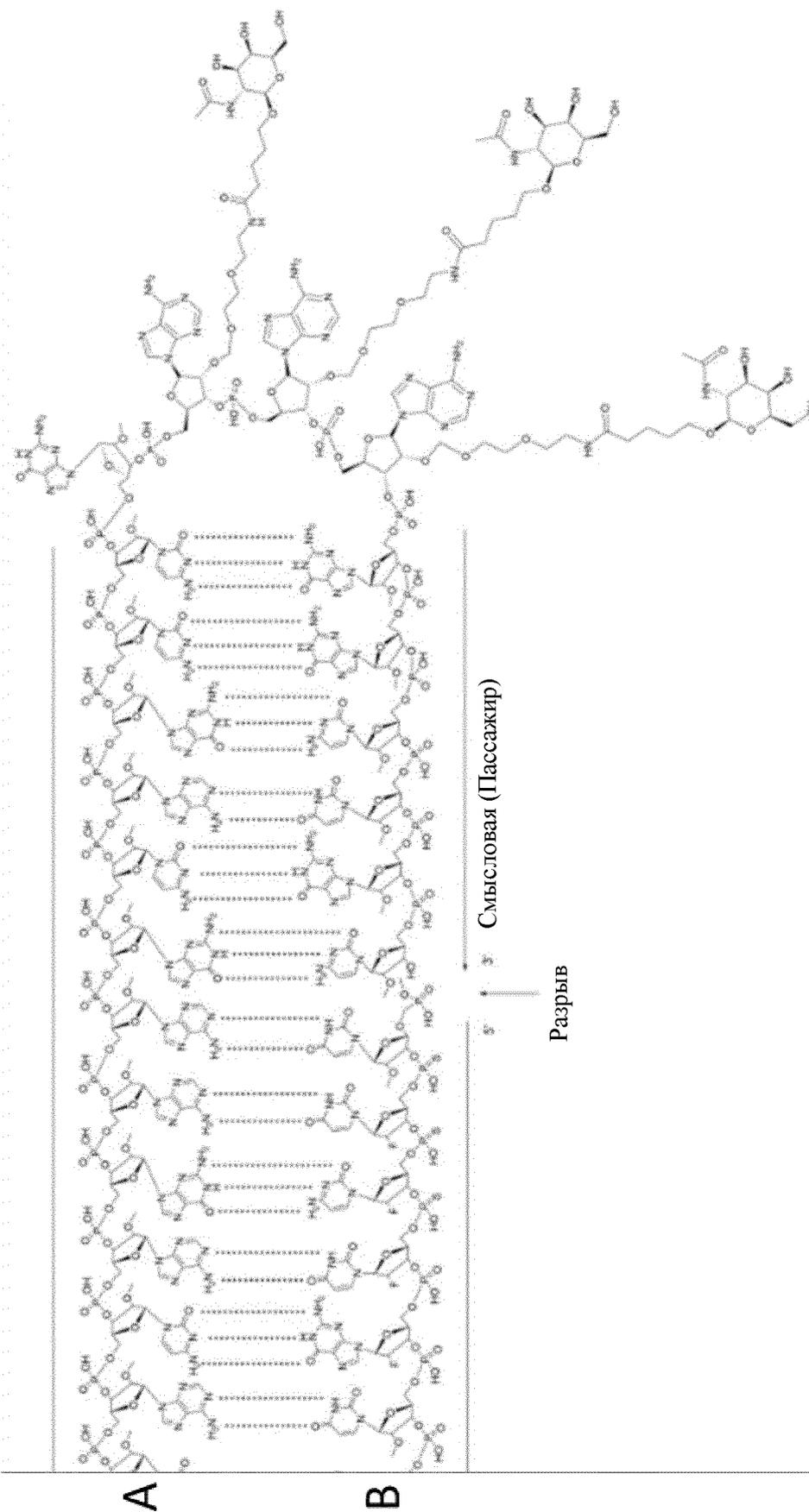


[0261] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи содержат смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 779, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 824, где указанная дцРНК находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

Смысловая (Пассажи́р)

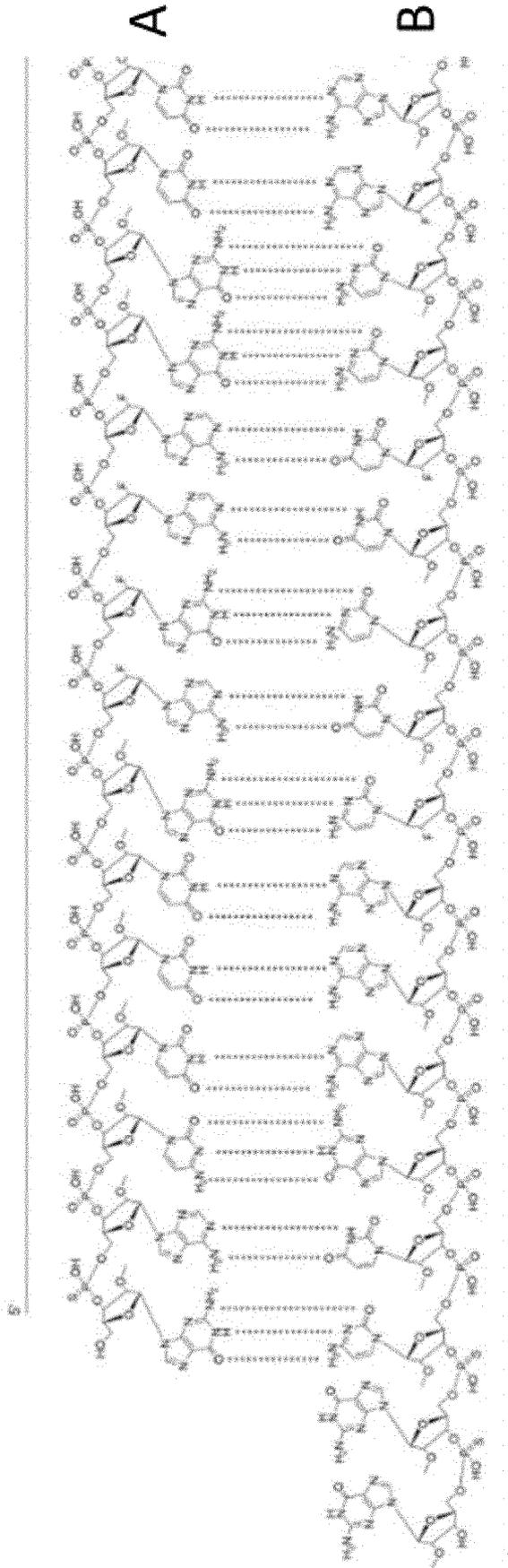


Антисмысловая (Направляющая)

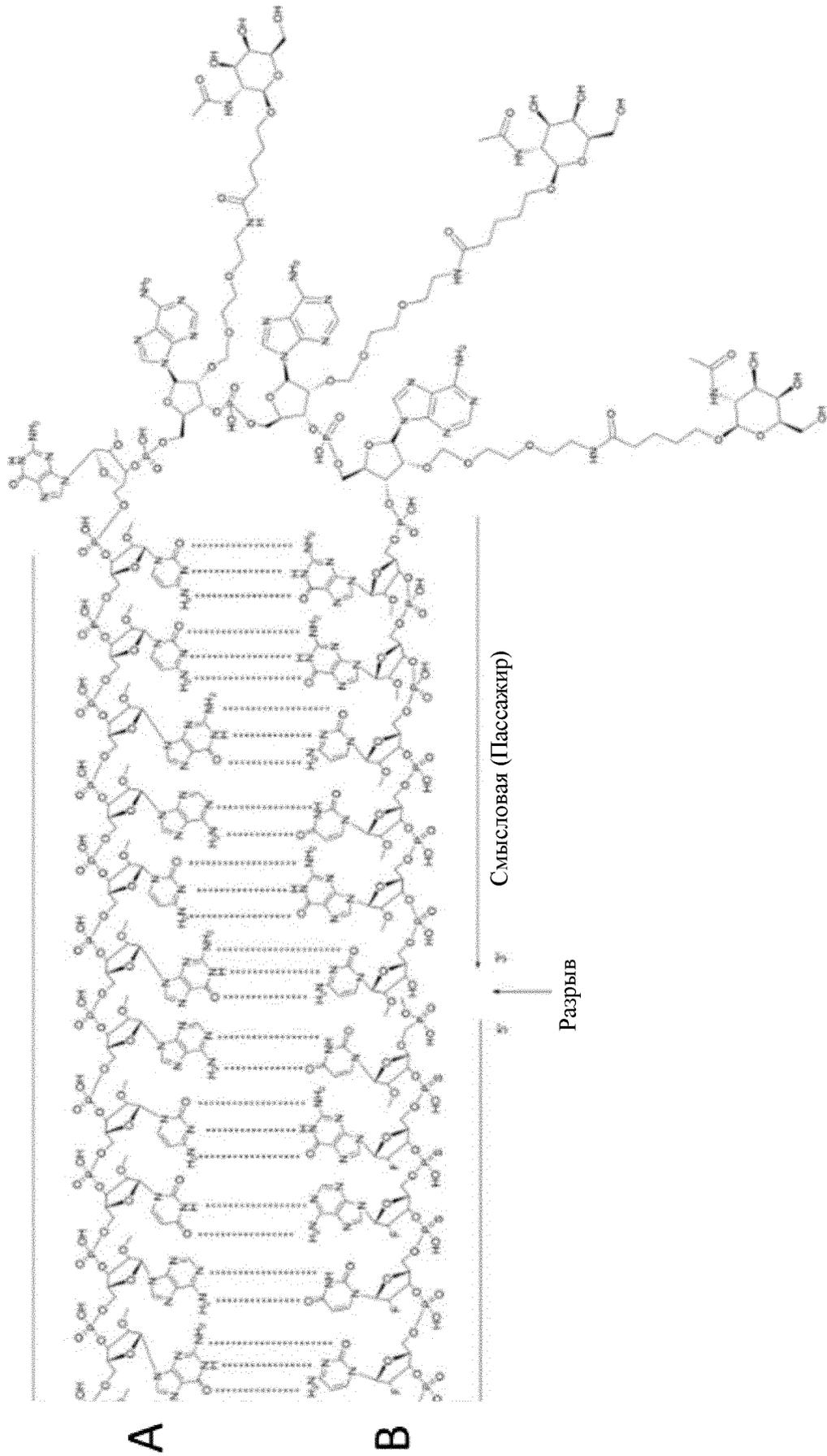


[0262] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи содержат смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 780, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 825, где указанная дцРНК находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

Смысловая (Пассажи́р)

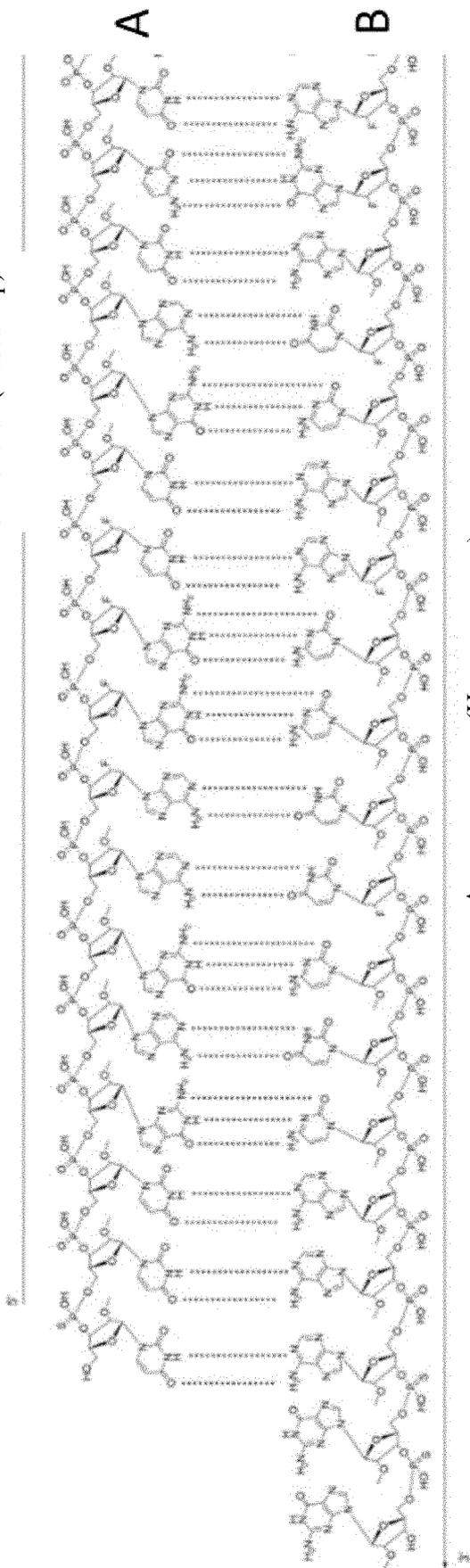


Антисмысловая (Направляющая)

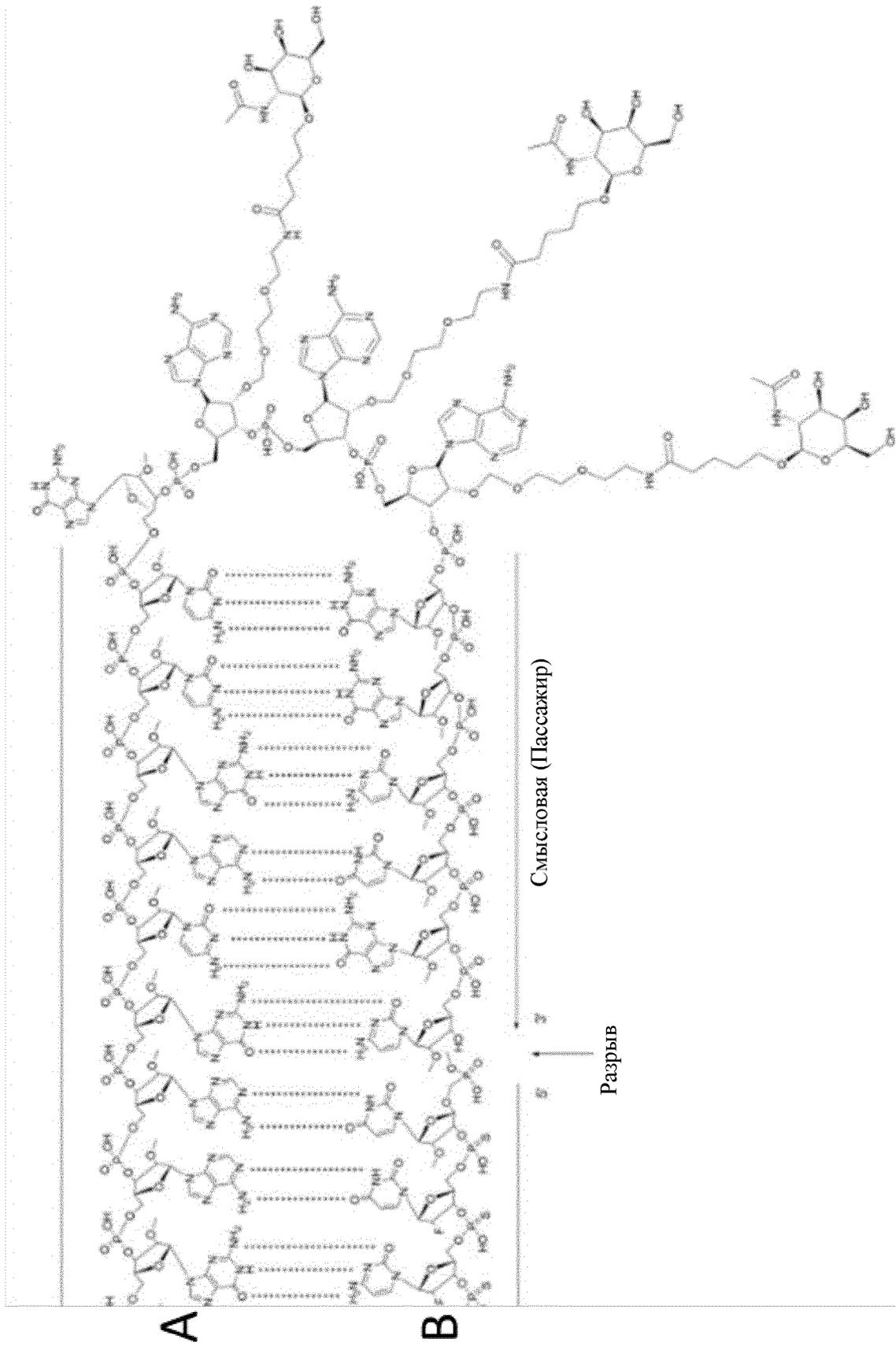


[0263] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи содержат смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 782, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 827, где указанная дцРНК находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

Смысловая (Пассажир)

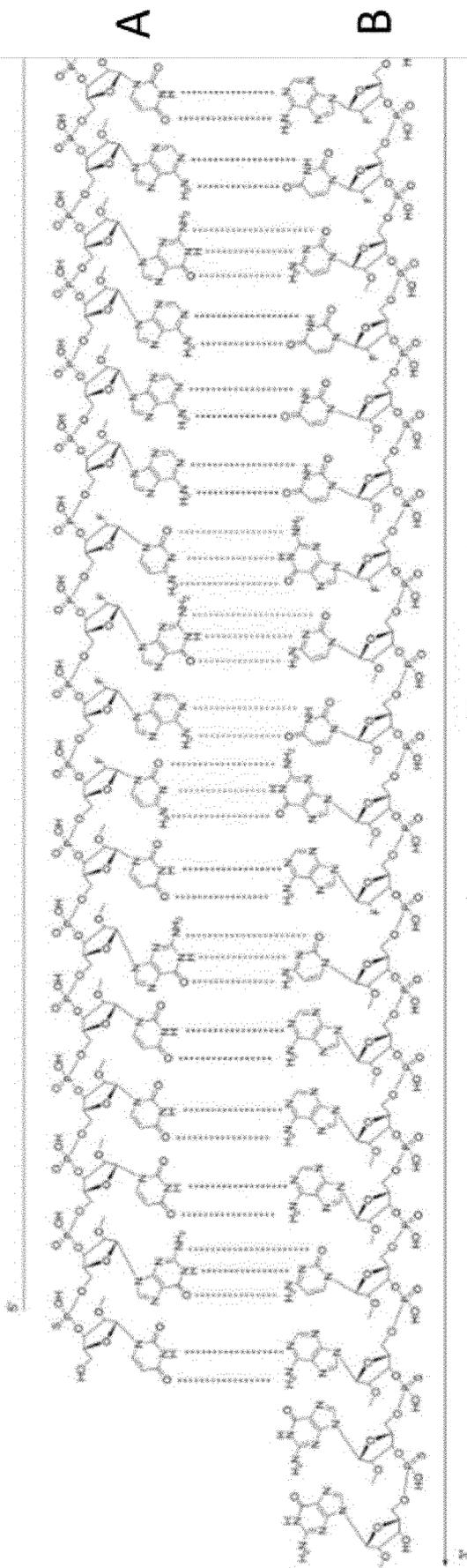


Антисмысловая (Направляющая)

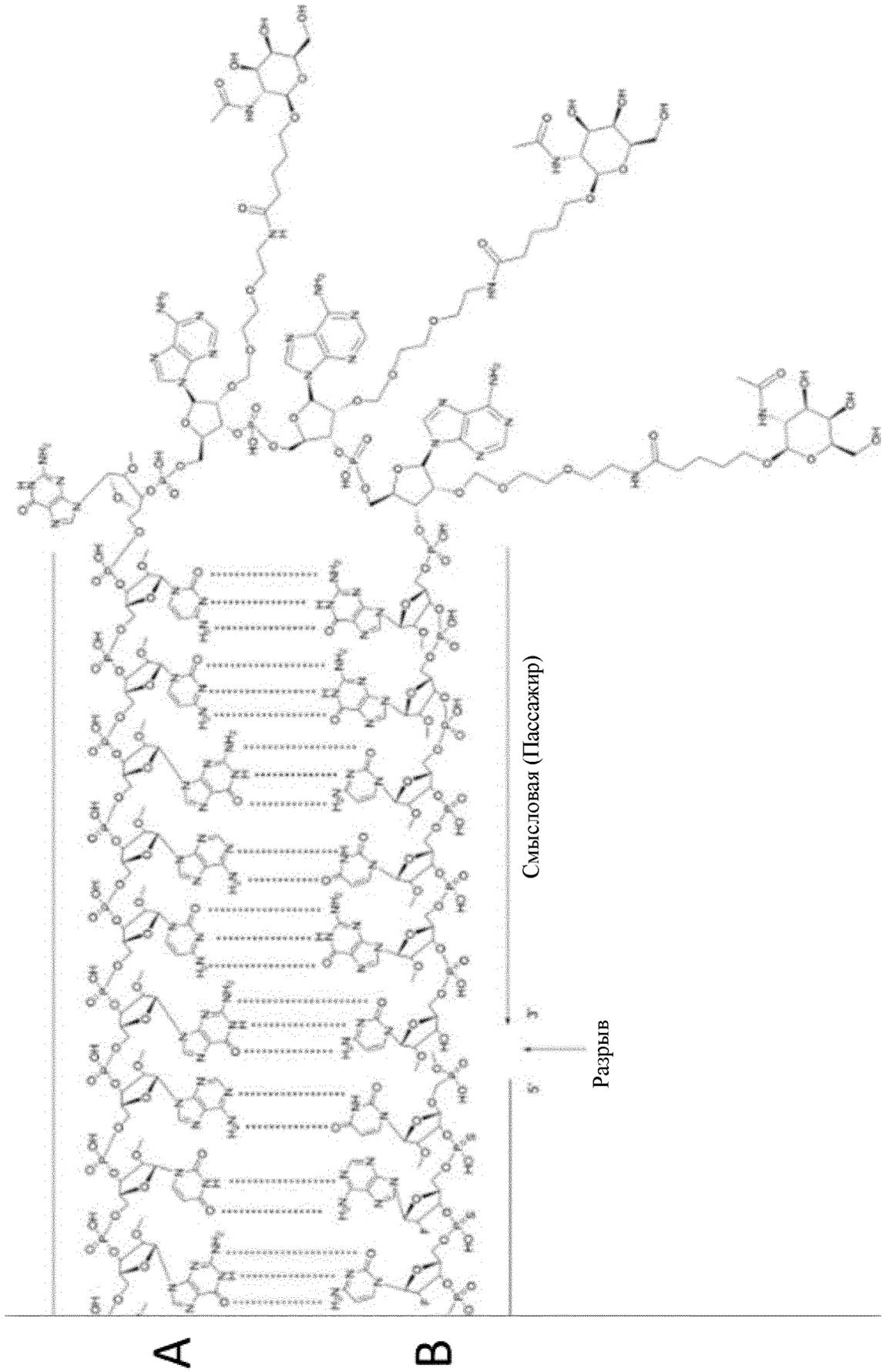


[0264] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи содержат смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 785, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 830, где указанная дцРНК находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

Смысловая (Пассажиры)

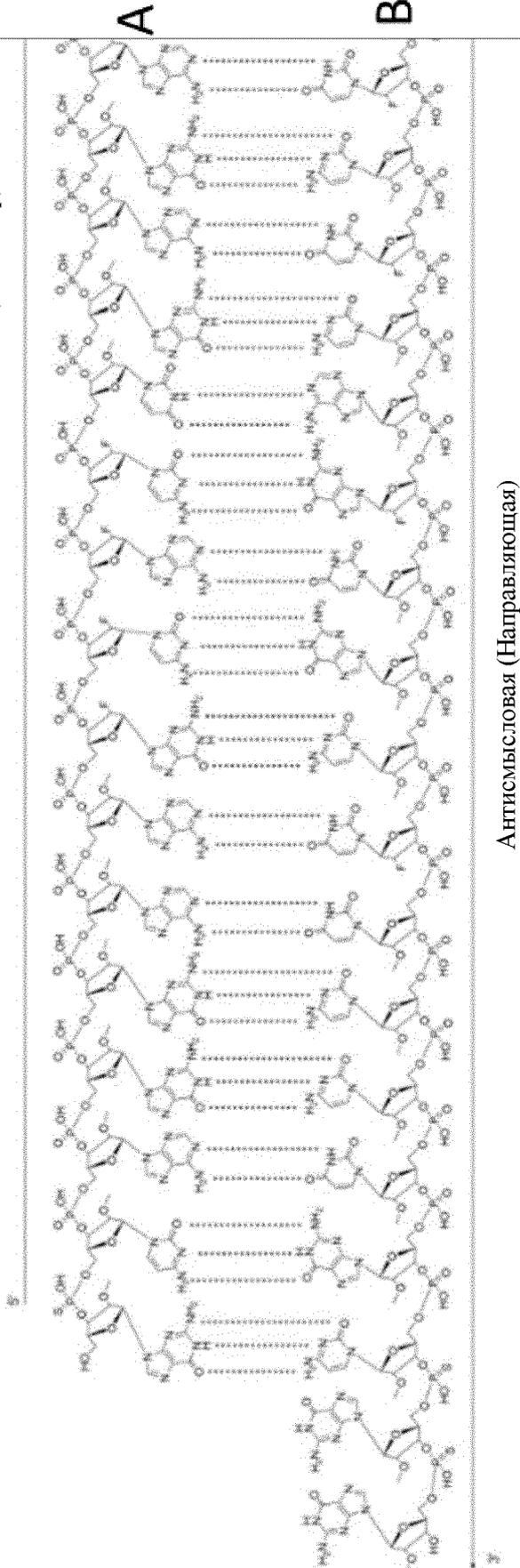


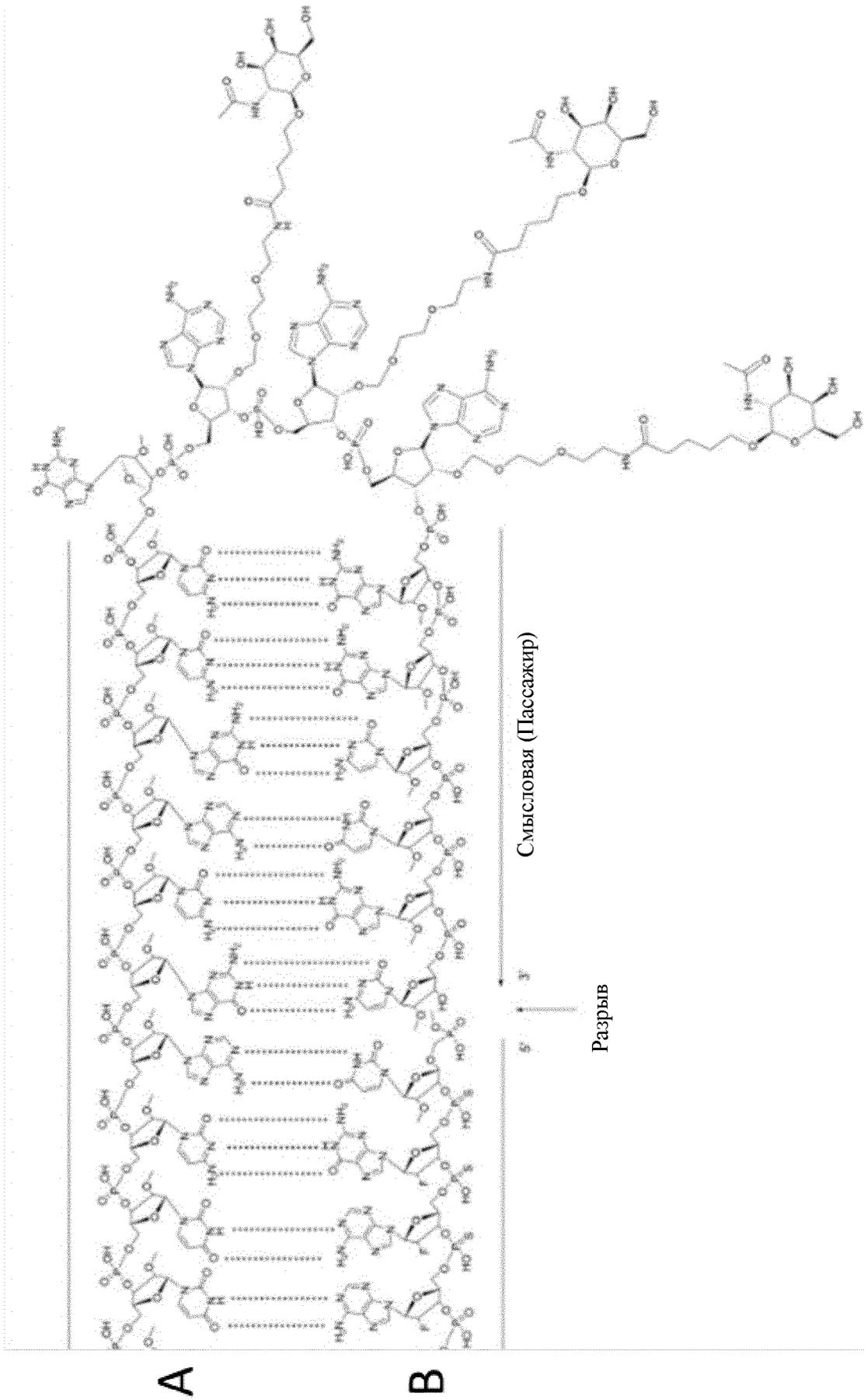
Антисмысловая (Направляющая)



[0265] В некоторых вариантах осуществления, КНК-нацеленные олигонуклеотиды дцРНКи содержат смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 804, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 849, где указанная дцРНК находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

Смысловая (Пассажиры)





Составы

[0266] Для облегчения применения олигонуклеотида были разработаны различные составы. Например, олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды дцРНКи) могут быть доставлены субъекту или в клеточное окружение с использованием состава, который сводит к минимуму разложение, облегчает доставку и/или захват, или придает другое выгодное свойство олигонуклеотидам в составе. В некоторых вариантах осуществления, в данной заявке предложены композиции, содержащие олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды дцРНКи), снижающие экспрессию КНК. Такие композиции могут быть составлены таким образом, чтобы при введении субъекту, либо в непосредственное окружение клетки-мишени, либо системно, достаточная часть олигонуклеотидов входила в клетку для снижения экспрессии КНК. Любой из множества подходящих составов олигонуклеотидов можно использовать для доставки олигонуклеотидов для снижения КНК, раскрытых в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид включают в буферные растворы, такие как забуференные фосфатом солевые растворы, липосомы, мицеллярные структуры и капсиды. Любой из описанных в настоящей заявке олигонуклеотидов может быть представлен не только в виде нуклеиновой кислоты, но также и в форме фармацевтически приемлемой соли.

[0267] Для облегчения трансфекции олигонуклеотидов в клетки можно использовать составы олигонуклеотидов с катионными липидами. Например, можно использовать катионные липиды, такие как липофектин, катионные производные глицерина, и поликатионные молекулы (например, полилизин). Подходящие липиды включают олигофектамин, липофектамин (Life Technologies), NC388 (Ribozyme Pharmaceuticals, Inc., Boulder, Colo.) или FuGene 6 (Roche), каждый из которых можно использовать в соответствии с инструкциями производителя.

[0268] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, состав содержит липидные наночастицы. В некоторых вариантах осуществления, эксципиент содержит липосомы, липиды, липидный комплекс, микросферы, микрочастицы, наносферы или наночастицы, или может быть составлен иным образом для введения в клетки, ткани, органы или организм субъекта, нуждающегося в этом (см., например, Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22-е издание, Pharmaceutical Press, 2013).

[0269] В некоторых вариантах осуществления, составы по настоящему изобретению содержат эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, эксципиент придает композиции улучшенную стабильность, улучшенную абсорбцию, улучшенную растворимость и/или усиливает терапевтические свойства активного компонента. В некоторых вариантах осуществления, эксципиент представляет собой буферное средство (например, цитрат натрия, фосфат натрия, трис-основание или гидроксид натрия) или несущую среду (например, буферный раствор, вазелин, диметилсульфоксид или минеральное масло). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид лиофилизируют для продления срока его хранения, а затем переводят в раствор перед применением (например, введением субъекту). Соответственно, эксципиент в композиции, содержащей любой из олигонуклеотидов, описанных в настоящей заявке, может быть лиопротектором (как, например, маннит, лактоза, полиэтиленгликоль или поливинилпирролидон) или модификатором температуры свертывания (как, например, декстран, Фиколл™ или желатин).

[0270] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию составляют таким образом, чтобы она была совместимой с предполагаемым путем ее введения. Примеры путей введения включают парентеральное (например, внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное, внутрикожное, подкожное), пероральное (например, ингаляционное), трансдермальное (например, местное), чресслизистое и ректальное введение.

[0271] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (если композиции растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для экстенпорального приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) или забуференный фосфатом солевой раствор (PBS). Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль, и т.п.), и подходящие смеси таковых. Во многих случаях, предпочтительнее включать в композицию изотонические средства, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Стерильные растворы для инъекций можно приготовить путем включения

олигонуклеотидов в необходимом количестве в выбранный растворитель с одним или комбинацией компонентов, перечисленных выше, в случае необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием.

5 [0272] В некоторых вариантах осуществления, композиция может содержать по меньшей мере приблизительно 0.1% терапевтического средства (например, олигонуклеотида дцРНКи для снижения экспрессии КНК) или более, хотя процентное содержание активного(-ых) компонента(-ов) может находиться в диапазоне от приблизительно 1% до приблизительно 80% или более от массы или объема всей композиции. Такие факторы, как растворимость, 10 биодоступность, биологический период полувыведения, путь введения, срок годности продукта, а также другие фармакологические характеристики должны быть рассмотрены специалистом в области приготовления таких фармацевтических составов, и таким образом, могут быть желательны различные дозировки и схемы лечения.

15 **Способы применения**

Снижение экспрессии КНК

[0273] В некоторых вариантах осуществления, раскрытие предлагает способы приведения в контакт или доставки в клетку или популяцию клеток эффективного количества олигонуклеотидов (например, олигонуклеотидов 20 дцРНКи) по настоящему изобретению для снижения экспрессии КНК. В некоторых вариантах осуществления, снижение экспрессии КНК определяют путем измерения снижения количества или уровня КНК мРНК, белка КНК, или активности КНК в клетке. Способы включают как описанные в настоящей заявке, так и известные специалистам в данной области техники.

25 [0274] Способы, предложенные в данной заявке, являются полезными для любого подходящего типа клеток. В некоторых вариантах осуществления, клетка представляет собой любую клетку, экспрессирующую КНК мРНК (например, гепатоциты). В некоторых вариантах осуществления, клетка представляет собой первичную клетку, полученную от субъекта. В некоторых 30 вариантах осуществления, первичная клетка прошла ограниченное количество пассажей, вследствие чего клетка по существу сохраняет свои природные фенотипические свойства. В некоторых вариантах осуществления, клетка, в которую доставляется олигонуклеотид, находится *ex vivo* или *in vitro* (*m.e.*

олигонуклеотид может быть доставлен в клетку в культуре или в организм, в котором находится клетка).

5 [0275] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды по настоящему изобретению доставляют в клетку или популяцию клеток с использованием способа доставки нуклеиновой кислоты, известного в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, инъекцию раствора, содержащего олигонуклеотид, бомбардировку частицами, покрытыми олигонуклеотидами, обработку клетки или популяции клеток раствором, содержащим олигонуклеотиды, или электропорацию клеточных мембран в 10 присутствии олигонуклеотидов. Можно использовать и другие способы доставки олигонуклеотидов в клетки, известные в данной области техники, такие как опосредованный липидами транспорт, химически-опосредованный транспорт, и трансфекция катионными липосомами например, с использованием фосфата кальция, и другие.

15 [0276] В некоторых вариантах осуществления, снижение экспрессии КНК определяют с помощью анализа или методики, который(-ая) оценивает одну или несколько молекул, свойств или характеристик клетки или популяции клеток, связанных с экспрессией КНК, или с помощью анализа или методики, который(-ая) оценивает молекулы, которые непосредственно указывают на 20 экспрессию КНК в клетке или популяции клеток (например, КНК мРНК или белок КНК). В некоторых вариантах осуществления, степень, в которой предложенный в данной заявке олигонуклеотид снижает экспрессию КНК, оценивают путем сравнения экспрессии КНК в клетке или популяции клеток, контактировавших с олигонуклеотидом, с подходящим контролем (например, 25 подходящей клеткой или популяцией клеток, не контактировавших с олигонуклеотидом или контактировавших с контрольным олигонуклеотидом). В некоторых вариантах осуществления, контрольный количественный показатель или уровень экспрессии КНК в контрольной клетке или популяции клеток определяют заранее, вследствие чего контрольный количественный показатель или уровень не нужно измерять в каждом случае выполнения анализа или 30 методики. Заранее определенный уровень или значение может принимать различные формы. В некоторых вариантах осуществления, заранее определенный уровень или значение может представлять собой единственное пороговое значение, такое как срединное или среднее значение.

[0277] В некоторых вариантах осуществления, приведение в контакт или доставка описанного в настоящей заявке олигонуклеотида (например, олигонуклеотидов дцРНКи) с клеткой или популяцией клеток приводит к снижению экспрессии КНК в клетке или популяции клеток, не контактировавших с олигонуклеотидом или контактировавших с контрольным олигонуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления, снижение экспрессии КНК составляет приблизительно 1% или ниже, приблизительно 5% или ниже, приблизительно 10% или ниже, приблизительно 15% или ниже, приблизительно 20% или ниже, приблизительно 25% или ниже, приблизительно 30% или ниже, приблизительно 35% или ниже, приблизительно 40% или ниже, приблизительно 45% или ниже, приблизительно 50% или ниже, приблизительно 55% или ниже, приблизительно 60% или ниже, приблизительно 70% или ниже, приблизительно 80% или ниже, или приблизительно 90% или ниже относительно контрольного количества или уровня экспрессии КНК. В некоторых вариантах осуществления, контрольное количество или уровень экспрессии КНК представляет собой количество или уровень КНК мРНК и/или белка КНК в клетке или популяции клеток, которые не подвергались контакту с олигонуклеотидом по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, эффект доставки олигонуклеотида в клетку или популяцию клеток в соответствии со способом по настоящему изобретению оценивают по истечении любого конечного периода или количества времени (например, минут, часов, дней, недель, месяцев). Например, в некоторых вариантах осуществления, экспрессию КНК определяют в клетке или популяции клеток по меньшей мере приблизительно через 4 часа, приблизительно 8 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 18 часов, приблизительно 24 часа; или по меньшей мере приблизительно 1 день, приблизительно 2 дня, приблизительно 3 дня, приблизительно 4 дня, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней, приблизительно 7 дней, приблизительно 8 дней, приблизительно 9 дней, приблизительно 10 дней, приблизительно 11 дней, приблизительно 12 дней, приблизительно 13 дней, приблизительно 14 дней, приблизительно 21 день, приблизительно 28 дней, приблизительно 35 дней, приблизительно 42 дня, приблизительно 49 дней, приблизительно 56 дней, приблизительно 63 дня, приблизительно 70 дней, приблизительно 77 дней, или приблизительно 84 дня или более после приведения в контакт или доставки

олигонуклеотида в клетку или популяцию клеток. В некоторых вариантах осуществления, экспрессию КНК определяют в клетке или популяции клеток по меньшей мере приблизительно через 1 месяц, приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяца, или приблизительно 6 месяцев или более после приведения в контакт или доставки олигонуклеотида в клетку или популяцию клеток.

[0278] В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид доставляют в форме трансгена, который сконструирован для осуществления экспрессии в клетке олигонуклеотида или цепей, содержащих олигонуклеотид (например, его смысловую и антисмысловую цепи). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид доставляют с использованием трансгена, сконструированного для экспрессии любого олигонуклеотида, раскрытого в настоящей заявке. Трансгены можно доставлять с использованием вирусных векторов (например, аденовируса, ретровируса, вируса коровьей оспы, поксвируса, адено-ассоциированного вируса или вируса простого герпеса) или невирусных векторов (например, плазмид или синтетических мРНК). В некоторых вариантах осуществления, трансгены можно инъецировать субъекту непосредственно.

Способы лечения

[0279] Раскрытие предлагает олигонуклеотиды для применения в качестве лекарственного средства, в частности, для применения в способе лечения заболеваний, нарушений и состояний, связанных с экспрессией КНК. Раскрытие также предлагает олигонуклеотиды для применения, или адаптируемые для применения, для лечения субъекта (например, человека, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК), для которого было бы полезно снижение экспрессии КНК. В некоторых аспектах, раскрытие предлагает олигонуклеотиды для применения, или адаптированные для применения, для лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК. Раскрытие также предлагает олигонуклеотиды для применения, или адаптируемые для применения, при производстве лекарственного средства или фармацевтической композиции для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК. В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды для применения, или адаптируемые для применения, нацелены на КНК мРНК и

снижают экспрессию КНК (например, через путь РНКи). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотиды для применения, или адаптируемые для применения, нацелены на КНК мРНК и снижают количество или уровень КНК мРНК, белка КНК и/или активность КНК.

5 **[0280]** Кроме того, в некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению, для лечения олигонуклеотидом (например, двухцепочечным олигонуклеотидом) по настоящему изобретению выбирают субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, или предрасположенного к нему. В некоторых вариантах
10 осуществления, способ включает отбор индивидуума, имеющего маркер (например, биомаркер) заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК, или предрасположенного к нему, такой как, но не ограничиваясь ими, КНК мРНК, белок КНК, или их комбинация. Аналогичным образом, и как подробно описано ниже, некоторые варианты осуществления
15 способов, предложенных раскрытием, включают стадии, такие как измерение или получение исходного значения для маркера экспрессии КНК (например, КНК), и затем сравнение такого полученного значения с одним или несколькими другими исходными значениями или значениями, полученными после введения субъекту олигонуклеотида для оценки эффективности лечения.

20 **[0281]** Раскрытие также предлагает способы лечения субъекта, имеющего заболевание, с подозрением на наличие заболевания или имеющего риск развития заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК, с помощью олигонуклеотида, предложенного в данной заявке. В некоторых аспектах, раскрытие предлагает способы лечения или ослабления
25 начала или прогрессирования заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК, с применением олигонуклеотидов по настоящему изобретению. В других аспектах, раскрытие предлагает способы достижения одного или нескольких терапевтических эффектов у субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией
30 КНК, с применением олигонуклеотидов, предложенных в данной заявке. В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению, субъект получает лечение путем введения терапевтически эффективного количества любого одного или нескольких олигонуклеотидов, предложенных в данной заявке. В некоторых вариантах осуществления, лечение включает

снижение экспрессии КНК. В некоторых вариантах осуществления, субъект получает лечение терапевтически. В некоторых вариантах осуществления, субъект получает лечение профилактически.

[0282] В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению, один или несколько олигонуклеотидов (например, олигонуклеотидов дцРНКи) по настоящему изобретению, или фармацевтическую композицию, содержащую один или несколько олигонуклеотидов, вводят субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, вследствие чего экспрессию КНК у субъекта снижают, тем самым осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта снижают количество или уровень КНК мРНК. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта снижают количество или уровень белка КНК. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта снижают количество или уровень активности КНК. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта снижают количество или уровень триглицерида (TG) (например, одного или нескольких TG или общего TG). В некоторых вариантах осуществления, у субъекта снижают количество или уровень глюкозы плазмы крови. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта снижают количественные показатели или уровень кровяного давления (например, систолического давления, диастолического давления, либо обоих). В некоторых вариантах осуществления, у субъекта снижают количество или уровень абдоминального жира. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта снижают количество или уровень холестерина (например, общего холестерина, LDL холестерина и/или HDL холестерина). В некоторых вариантах осуществления, у субъекта снижают количественные показатели или уровень стеатоза печени. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта снижают количественные показатели или уровень фиброза печени. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта изменяют соотношение общего холестерина к HDL холестерину. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта снижают или изменяют любую комбинацию следующих показателей: экспрессия КНК, количество или уровень КНК мРНК, количество или уровень белка КНК, количество или уровень активности КНК, количество или уровень глюкозы в крови, количества или уровня абдоминального жира, количественные показатели или уровень кровяного давления, количество или уровень TG, количество или уровень

холестерина и/или соотношение общего холестерина к HDL холестерину, количественные показатели или уровень стеатоза печени, и количественные показатели или уровень фиброза печени.

[0283] В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению, субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, связанное с КНК, вводят олигонуклеотид (например, олигонуклеотиды дцРНКи) по настоящему изобретению, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вследствие чего экспрессию КНК у субъекта снижают по меньшей мере на приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с экспрессией КНК до введения одного или нескольких олигонуклеотидов или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, экспрессию КНК у субъекта снижают по меньшей мере на приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с экспрессией КНК у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или олигонуклеотиды или фармацевтическую композицию, или получавшего контрольный олигонуклеотид или олигонуклеотиды, фармацевтическую композицию или лечение.

[0284] В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению, субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, вводят олигонуклеотид или олигонуклеотиды по настоящему изобретению, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид или олигонуклеотиды, вследствие чего количества или уровня КНК мРНК у субъекта снижают по меньшей мере на приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%,

приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%,
приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%,
приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с
5 количеством или уровнем КНК мРНК до введения олигонуклеотида или
фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления,
количества или уровня КНК мРНК у субъекта снижают по меньшей мере на
приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%,
приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%,
приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%,
10 приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%,
приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем
99% по сравнению с количеством или уровнем КНК мРНК у субъекта
(например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего
олигонуклеотид или олигонуклеотиды или фармацевтическую композицию, или
15 получавшего контрольный олигонуклеотид или олигонуклеотиды,
фармацевтическую композицию или лечение.

[0285] В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему
изобретению, субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние,
связанное с экспрессией КНК, вводят олигонуклеотид или олигонуклеотиды по
20 настоящему изобретению, или фармацевтическую композицию, содержащую
олигонуклеотид или олигонуклеотиды, вследствие чего количество или уровень
белка КНК у субъекта снижают по меньшей мере на приблизительно 30%,
приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%,
приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%,
25 приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%,
приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%,
приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с
количеством или уровнем белка КНК до введения олигонуклеотида или
фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления,
30 количества или уровня белка КНК у субъекта снижают по меньшей мере на
приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%,
приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%,
приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%,
приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%,

приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем белка КНК у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или олигонуклеотиды или фармацевтическую композицию, или получавшего контрольный олигонуклеотид, олигонуклеотиды или фармацевтическую композицию или лечение.

[0286] В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению, субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, связанное с КНК, вводят олигонуклеотид или олигонуклеотиды (например, олигонуклеотиды дцРНКи) по настоящему изобретению, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид или олигонуклеотиды, вследствие чего количество или уровень активности/экспрессии КНК у субъекта снижают по меньшей мере на приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем активности КНК до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, количество или уровень активности КНК у субъекта снижают по меньшей мере на приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем активности КНК у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию, или получавшего контрольный олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

[0287] В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению, субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, вводят олигонуклеотид по настоящему изобретению, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вследствие чего количество или уровень TG (например, одного

или нескольких TG или общего TG) у субъекта снижают по меньшей мере на приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, 5 приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем TG до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, количество или уровень TG у субъекта снижают по меньшей мере на 10 приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 15 99% по сравнению с количеством или уровнем TG у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию, или получавшего контрольный олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

[0288] Как правило, нормальный или целевой диапазон содержания TG 20 для пациента-человека составляет <150 мг/дл крови, при этом значение <100 считается идеальным. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который подлежит лечению или которого лечат, идентифицируют или определяют как имеющего количество или уровень TG ≥ 150 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который подлежит лечению или которого лечат, 25 идентифицируют или определяют как имеющего количество или уровень TG в диапазоне от 150 до 199 мг/дл, что считается пограничным высоким уровнем TG. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который подлежит лечению или которого лечат, идентифицируют или определяют как имеющего количество или уровень TG в диапазоне от 200 до 499 мг/дл, что считается высоким уровнем 30 TG. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который подлежит лечению или которого лечат, идентифицируют или определяют как имеющего количество или уровень TG в диапазоне от 500 мг/дл или выше (т.е. ≥ 500 мг/дл), что считается очень высоким уровнем TG. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который подлежит лечению или которого лечат,

идентифицируют или определяют как имеющего количество или уровень TG, которое(-ый) составляет ≥ 150 мг/дл, ≥ 200 мг/дл или ≥ 500 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который подлежит лечению или которого лечат, идентифицируют или определяют как имеющего количество или уровень TG от 200 до 499 мг/дл, или 500 мг/дл или выше. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который подлежит лечению или которого лечат, идентифицируют или определяют как имеющего количество или уровень TG, которое(-ый) составляет ≥ 200 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению, субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, вводят олигонуклеотид (например, олигонуклеотид дцРНКи) по настоящему изобретению, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вследствие чего количество или уровень холестерина (например, общего холестерина, LDL холестерина, и/или HDL холестерина) у субъекта снижают по меньшей мере на приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем холестерина до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, количество или уровень холестерина у субъекта снижают по меньшей мере на приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количеством или уровнем холестерин у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или фармацевтическую композицию, или получавшего контрольный олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

[0289] Как правило, нормальный или целевой диапазон содержания холестерина (общего холестерина) для взрослого пациента-человека составляет < 200 мг/дл крови. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который

подлежит лечению или которого лечат, идентифицируют или определяют как имеющего количество или уровень холестерина ≥ 200 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который подлежит лечению или которого лечат, идентифицируют или определяют как имеющего количество или уровень холестерина в диапазоне от 200 до 239 мг/дл, что считается пограничным высоким уровнем холестерина. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который подлежит лечению или которого лечат, идентифицируют или определяют как имеющего количество или уровень холестерина в диапазоне от 240 мг/дл и выше (т.е. ≥ 240 мг/дл), что считается высоким уровнем холестерина.

5 В некоторых вариантах осуществления, пациента, который подлежит лечению или которого лечат, идентифицируют или определяют как имеющего количество или уровень холестерина от 200 до 239 мг/дл, или 240 мг/дл или выше. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который подлежит лечению или которого лечат, идентифицируют или определяют как имеющего количество или

10 уровень холестерина, которое(-ый) составляет ≥ 200 мг/дл или ≥ 240 мг/дл или выше.

[0290] В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению, субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, вводят олигонуклеотид по настоящему изобретению, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вследствие чего количественные показатели или уровень фиброза печени у субъекта снижают по меньшей мере на приблизительно 30%,

20 приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%,

25 приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%,

приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количественными показателями или уровнем фиброза печени до введения олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах

30 осуществления, количественные показатели или уровня фиброза печени у субъекта снижают по меньшей мере на приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%,

приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%,
приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количественными
показателями или уровнем фиброза печени у субъекта (например, эталонного
или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или
5 фармацевтическую композицию, или получавшего контрольный
олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

[0291] В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему
изобретению, субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние,
связанное с экспрессией КНК, вводят олигонуклеотид по настоящему
10 изобретению, или фармацевтическую композицию, содержащую
олигонуклеотид, вследствие чего количественные показатели или уровень
стеатоза печени у субъекта снижают по меньшей мере на приблизительно 30%,
приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%,
приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%,
15 приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%,
приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%,
приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с
количественными показателями или уровнем стеатоза печени до введения
олигонуклеотида или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах
20 осуществления, количественные показатели или уровень стеатоза печени у
субъекта снижают по меньшей мере на приблизительно 30%, приблизительно
35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%,
приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%,
приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%,
25 приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%,
приблизительно 99% или более чем 99% по сравнению с количественными
показателями или уровнем стеатоза печени у субъекта (например, эталонного
или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид или
фармацевтическую композицию, или получавшего контрольный
30 олигонуклеотид, фармацевтическую композицию или лечение.

[0292] Подходящие способы определения экспрессии КНК, количества
или уровня КНК мРНК, белка КНК, активности КНК, количества или
активности ТГ, глюкозы или холестерина плазмы крови у субъекта или в
образце от субъекта, известны в данной области техники. Кроме того,

приведенные в данной заявке примеры иллюстрируют способы определения экспрессии КНК.

[0293] В некоторых вариантах осуществления, экспрессию КНК, количество или уровень КНК мРНК, белка КНК, активность КНК, TG, глюкозу плазмы или холестерин, снижают в клетке (например, гепатоците), популяции или группе клеток (например, органоиде), органе (например, печени), крови или ее фракции (например, плазме), ткани (например, ткани печени), образце (например, образце биопсии печени), или любом другом подходящем биологическом материале, выделенном или полученном от субъекта. В некоторых вариантах осуществления, экспрессию КНК, количество или уровень КНК мРНК, белка КНК, активность КНК, TG, глюкозу плазмы или холестерин или любую их комбинацию, снижают более чем в одном типе клеток (например, гепатоците и одном или нескольких другом(-их) типе(-ах) клеток), более чем в одной группе клеток, более чем в одном органе (например, печени и одном или нескольких другом(-их) органе(-ах)), более чем в одной фракции крови (например, плазме и одной или нескольких другой(-их) фракции(-ях) крови), более чем в одном типе ткани (например, ткани печени и одном или нескольких другом(-их) типе(-ах) ткани) или более чем в одном типе образца (например, образце биопсии печени и одном или нескольких других типе(-ах) образца биопсии).

[0294] Как правило, нормальный или целевой уровень сахара в крови для пациента-человека составляет < 140 мг/дл. Уровни сахара в крови от 140 до 199 мг/дл через два часа после еды указывает на предиабет, а >200 мг/дл указывает на сахарный диабет. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который подлежит лечению или которого лечат, идентифицируют или определяют как имеющего уровень сахара крови от приблизительно 140 мг/дл до приблизительно 199 мг/дл, что считается предиабетом. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который подлежит лечению или которого лечат, идентифицируют или определяют как имеющего уровень сахара крови ≥ 200 мг/дл, что считается сахарным диабетом. В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению, субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, вводят олигонуклеотид (например, олигонуклеотид дцРНКи) по настоящему изобретению, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, вследствие чего

количество или уровень сахара в крови снижается до нормального или предиабетного диапазона.

[0295] Примеры заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК, включают, но не ограничиваются перечисленными ниже:

5 нарушение толерантности к глюкозе, предиабет, диабет 1-го типа, диабет 2-го типа, метаболические заболевания печени, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), заболевания печени, вызванные лекарственными средствами, заболевания печени, вызванные алкоголем, заболевания печени, вызванные инфекционным агентом,

10 воспалительные заболевания печени, заболевания печени, опосредованные дисфункцией иммунной системы, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, рестеноз, синдром X, метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, гипертензия, хронические холангиопатии, такие как первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный холангит (PBC),

15 билиарная атрезия, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 3 типа (PFIC3), воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желудочно-кишечного тракта, рак желудка, колоректальный рак, фиброз или цирроз печени, вызванный метаболическим заболеванием, фиброз или цирроз печени, вызванный NAFLD,

20 фиброз или цирроз печени, вызванный NASH, фиброз или цирроз печени, вызванный алкоголем, фиброз или цирроз печени, вызванный лекарственными средствами, фиброз или цирроз печени, вызванный лучевой или химиотерапией, фиброз желчных протоков, фиброз или цирроз печени вследствие любого хронического холестатического заболевания, фиброз кишечника любой

25 этиологии, фиброз, вызванный болезнью Крона, фиброз, вызванный язвенным колитом, фиброз кишечника (например, тонкого кишечника), фиброз ободочной кишки, фиброз желудка, заболевание повышенного содержания мочевой кислоты (например гиперурикемия, подагра), пристрастие к сахару, влечение к алкоголю, дефицит альдолазы В, наследственная непереносимость фруктозы,

30 хроническое заболевание почек, диабетическая нефропатия, фиброз почек, печеночная недостаточность, потеря функции печени, коагулопатия, стеатогепатит, нарушения гликемического контроля и другие метаболические нарушения и заболевания, связанные с КНК. Особый интерес в рамках

настоящего изобретения представляют собой метаболический синдром, гипертриглицеридемия, NAFLD, NASH, ожирение или их комбинация.

[0296] Благодаря своей высокой специфичности, олигонуклеотиды по настоящему изобретению (например, олигонуклеотиды дцРНКи) специфически нацелены на мРНК генов-мишеней клеток и ткани(-ей) или органа(-ов) (например, печени). При предотвращении заболевания, ген-мишень может быть геном, который необходим для инициации или поддержания заболевания или который был идентифицирован как связанный с более высоким риском приобретения болезни. При лечении заболевания, олигонуклеотид можно привести в контакт с клетками, тканью(-ями) или органом(-ами) (например, печенью), демонстрирующими или ответственными за опосредование заболевания. Например, олигонуклеотид, по существу идентичный всему или части гена дикого типа (т.е. нативного) или мутированного гена, связанного с нарушением или состоянием, связанным с экспрессией КНК, может быть приведен в контакт с или введен в представляющий интерес тип клетки или ткани, например, гепатоцит или другую клетку печени.

[0297] В некоторых вариантах осуществления, ген-мишень может быть геном-мишенью любого млекопитающего, например человека. Любой ген можно подвергнуть сайленсингу в соответствии со способом, описанным в настоящей заявке.

[0298] Способы, описанные в настоящей заявке, типично включают введение субъекту эффективного количества олигонуклеотида по настоящему изобретению (например, олигонуклеотида дцРНКи), то есть количества, способного дать желаемый терапевтический результат. Терапевтически приемлемое количество может представлять собой количество, которое может терапевтически лечить заболевание или нарушение. Подходящая дозировка для любого отдельного субъекта будет зависеть от определенных факторов, таких как рост и пропорции субъекта, площадь поверхности тела, возраст, конкретная композиция, подлежащая введению, активный(-е) компонент(-ы) в композиции, время и путь введения, общее состояние здоровья, и другие препараты, вводимые одновременно.

[0299] В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят любую из композиций по настоящему изобретению либо энтерально (например, перорально, через желудочную трубку для кормления, через дуоденальную

трубку для кормления, через гастростому или ректально), парентерально (например, путем подкожной инъекции, внутривенной инъекции или инфузии, внутриартериальной инъекции или инфузии, внутрикостной инфузии, внутримышечной инъекции, интрацеребральной инъекции, интрацеребровентрикулярной инъекции, интратекального введения), местно (например, наочно, ингаляционно, посредством глазных капель, или через слизистую оболочку), или путем прямой инъекции в орган-мишень (например, печень субъекта). Типично, олигонуклеотиды по настоящему изобретению вводят внутривенно или подкожно.

10 **[0300]** В качестве неограничивающего набора примеров, олигонуклеотиды по настоящему изобретению (например, олигонуклеотиды дцРНКи) типично вводят ежеквартально (один раз каждые три месяца), через два месяца (один раз каждые два месяца), ежемесячно или еженедельно. Например, олигонуклеотиды можно вводить каждую неделю или с интервалом в две или
15 три недели. Альтернативно, олигонуклеотиды можно вводить ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят одну или несколько ударных доз олигонуклеотида, за которыми следует одна или несколько поддерживающих доз олигонуклеотида.

[0301] В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по
20 настоящему изобретению вводят по отдельности или в комбинации. В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотиды по настоящему изобретению вводят в комбинации одновременно, последовательно (в любом порядке), или периодически. Например, два олигонуклеотида можно вводить совместно одновременно. Альтернативно, можно ввести один олигонуклеотид, а затем
25 через какое-либо время (например, один час, один день, одну неделю или один месяц) ввести второй олигонуклеотид.

[0302] В некоторых вариантах осуществления, субъектом, подлежащим лечению, является человек или примат, не являющийся человеком, или другое млекопитающее. Примеры других субъектов включают домашних животных, таких как собаки и кошки; домашний скот, таких как лошади, крупный рогатый
30 скот, свиньи, овцы, козы и цыплята; и животных, таких как мыши, крысы, морские свинки и хомяки.

[0303] В некоторых вариантах осуществления, субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, вводят

однократную дозу одного или нескольких олигонуклеотидов (например, олигонуклеотидов дцРНКи) по настоящему изобретению, или фармацевтической композиции, содержащей олигонуклеотид(-ы), вследствие чего количество или уровень КНК мРНК и/или белка КНК, предпочтительно белка КНК, у субъекта снижают. Указанное снижение количества или уровня КНК мРНК и/или белка КНК можно определить путем сравнения с количеством или уровнем КНК мРНК и/или белка КНК у субъекта (например, эталонного или контрольного субъекта), не получавшего олигонуклеотид(-ы) или фармацевтическую композицию, или получавшего один или несколько контрольных олигонуклеотидов или фармацевтических композиций или лечений, или – предпочтительно - путем сравнения с количеством или уровнем КНК мРНК и/или белка КНК до введения олигонуклеотида(-ов) или фармацевтической композиции. Указанное(-ый) количество или уровень КНК мРНК и/или белка КНК можно определить по образцам биопсии печени субъекта. Указанную однократную дозу можно вводить подкожно. Указанная доза олигонуклеотида(-ов) может быть ниже 10 мг/кг массы тела субъекта, например, 6 мг/кг или ниже, в частности, от 0.01 мг/кг до 5 мг/кг. Указанное снижение количества или уровня КНК мРНК и/или белка КНК можно обнаружить более чем через 10 дней после введения однократной дозы олигонуклеотида(-ов), например, оно может оставаться обнаруживаемым на 28, 56 и/или 84 день после введения. Указанное снижение количества или уровня КНК мРНК и/или белка КНК может составлять, например, по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 99% или более чем 99%. В предпочтительном варианте осуществления, снижение количества или уровня КНК мРНК и/или белка КНК остается обнаруживаемым на 28 день, необязательно на 56 и/или 84 день, после подкожного введения однократной дозы одного или нескольких олигонуклеотидов (например, олигонуклеотидов дцРНКи) по настоящему изобретению, или фармацевтической композиции, содержащей олигонуклеотид(-ы).

Наборы

[0304] В некоторых вариантах осуществления, раскрытие предлагает набор, содержащий олигонуклеотид по настоящему изобретению, и инструкции для применения. В некоторых вариантах осуществления, набор содержит олигонуклеотид по настоящему изобретению и листок-вкладыш, содержащий инструкции для применения набора и/или любого его компонента. В некоторых вариантах осуществления, набор содержит, в подходящем контейнере, олигонуклеотид по настоящему изобретению, один или несколько контролей, и различные буферы, реагенты, ферменты и другие стандартные компоненты, хорошо известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления, контейнер содержит по меньшей мере один флакон, лунку, лабораторную пробирку, колбу, бутылку, шприц или другое контейнерное устройство, в которое помещают олигонуклеотид и, в некоторых случаях, разделяют его на аликвоты подходящим образом. В некоторых вариантах осуществления, в которых предусмотрен дополнительный компонент, набор содержит дополнительные контейнеры, в которые помещают этот компонент. Наборы также могут включать средства для содержания олигонуклеотида и любого другого реагента в изоляции для коммерческой продажи. Такие контейнеры могут включать изготовленные литьем под давлением или выдувным формованием пластиковые контейнеры, в которых сохраняются нужные флаконы. Контейнеры и/или наборы могут иметь маркировку с инструкциями по применению и/или предостережениями.

[0305] В некоторых вариантах осуществления, набор содержит олигонуклеотид по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, или фармацевтическую композицию, содержащую олигонуклеотид, и инструкции для лечения или задержки прогрессирования заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК у нуждающегося в этом субъекта.

Определения

[0306] Используемый в настоящей заявке термин “антисмысловой олигонуклеотид” охватывает молекулу на основе нуклеиновой кислоты, которая имеет последовательность, комплементарную всей или части мРНК-мишени, в частности, затравочную последовательность, тем самым способную образовывать дуплекс с мРНК. Таким образом, термин “антисмысловой

олигонуклеотид”, используемый в настоящей заявке, может называться “ингибитором на основе комплементарной нуклеиновой кислоты”.

[0307] Используемый в настоящей заявке термин “приблизительно”, применительно к одному или нескольким представляющим интерес значениям, 5 относится к значению, которое аналогично указанному эталонному значению. В определенных вариантах осуществления, “приблизительно” относится к диапазону значений, которые находятся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 10 менее в любом направлении ((больше или меньше) указанного эталонного значения, если иное не указано или иным образом не очевидно из контекста (за 15 исключением случаев, когда такое число превышает 100% возможного значения).

[0308] Используемый в настоящей заявке, термины “вводят”, “введение” и т.п. относится к обеспечению веществом (например, олигонуклеотидом) 15 субъекта фармакологически полезным образом (например, для лечения состояния у субъекта).

[0309] Используемый в настоящей заявке, термины “ослабление”, “смягчение” и т.п. относятся к уменьшению (силы) или эффективной остановке (процесса). В качестве неограничивающего примера, одна или несколько 20 способов лечения по настоящему изобретению могут уменьшить или эффективно остановить возникновение или прогрессирование дислипидемии/гипертриглицеридемии/гиперлипидемии, NAFLD, NASH, или нарушения толерантности к глюкозе у субъекта. Примером такого смягчения может служить, например, уменьшение одного или нескольких аспектов 25 (например, симптомов, характеристик тканей, и клеточной, воспалительной или иммунологической активности и т.д.) дислипидемии/гипертриглицеридемии/гиперлипидемии, NAFLD, NASH или нарушения толерантности к глюкозе, отсутствие выявляемого прогрессирования (ухудшения) одного или нескольких аспектов 30 дислипидемии/гипертриглицеридемии/гиперлипидемии, NAFLD, NASH или нарушения толерантности к глюкозе, или отсутствие выявляемых аспектов дислипидемии/гипертриглицеридемии/гиперлипидемии, NAFLD, NASH или нарушения толерантности к глюкозе у субъекта, когда их можно было бы ожидать в ином случае.

[0310] Используемый в настоящей заявке термин “комплементарный” относится к структурному взаимоотношению между двумя нуклеотидами (например, на двух противоположных нуклеиновых кислотах или на противоположных областях одной цепи нуклеиновой кислоты), которое 5 позволяет двум нуклеотидам образовывать пары оснований друг с другом. Например, пуриновый нуклеотид одной нуклеиновой кислоты, который комплементарен пиримидиновому нуклеотиду противоположной нуклеиновой кислоты, взаимодействуя с таковым, может образовывать пару оснований образуя водородные связи друг с другом. В некоторых вариантах 10 осуществления, комплементарный нуклеотиды могут образовывать пару оснований по Уотсону-Крику, или взаимодействовать любым другим способом, который позволяет образование стабильных дуплексов. В некоторых вариантах осуществления, две нуклеиновые кислоты могут иметь области из нескольких нуклеотидов, которые комплементарны друг другу, образуя области 15 комплементарности, как описано в данной заявке.

[0311] Используемый в настоящей заявке термин “дезоксирибонуклеотид” относится к нуклеотиду, который, по сравнению с рибонуклеотидом, во 2' положении его сахара пентозы содержит водород вместо гидроксила. Модифицированный дезоксирибонуклеотид представляет собой 20 дезоксирибонуклеотид, имеющий одну или несколько модификаций, или замен атомов, в положениях, отличных от положения 2', включая модификации или замены в сахаре, фосфатной группе или основании.

[0312] Используемый в настоящей заявке термин “двухцепочечный олигонуклеотид” или “дц олигонуклеотид” относится к олигонуклеотиду, 25 который по существу находится в дуплексной форме. В некоторых вариантах осуществления, комплементарное спаривание оснований дуплексной(-ых) области(-ей) двухцепочечного олигонуклеотида образуется между антипараллельными последовательностями нуклеотидов ковалентно разделенных цепей нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах 30 осуществления, комплементарное спаривание дуплексной(-ых) области(-ей) двухцепочечного олигонуклеотида образуется между антипараллельными последовательностями нуклеотидов цепей нуклеиновых кислот, которые связаны ковалентно. В некоторых вариантах осуществления, комплементарное спаривание дуплексной(-ых) области(-ей) двухцепочечного олигонуклеотида

формируется на одной цепи нуклеиновой кислоты, которая сворачивается (например, посредством шпильки) с образованием комплементарных антипараллельных последовательностей нуклеотидов, которые вместе образуют пару оснований. В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечный олигонуклеотид содержит две ковалентно разделенные цепи нуклеиновой кислоты, которые полностью дуплексированы друг с другом. Однако, в некоторых вариантах осуществления, двухцепочечный олигонуклеотид содержит две ковалентно разделенные цепи нуклеиновой кислоты, которые частично дуплексированы (например, имеют выступы на одном или обоих концах). В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечный олигонуклеотид содержит антипараллельные последовательности нуклеотидов, которые частично комплементарны и, таким образом, могут иметь одну или несколько ошибок спаривания, которые могут включать внутренние или концевые ошибки спаривания.

[0313] Используемый в настоящей заявке термин “дуплекс,” в отношении нуклеиновых кислот (например, олигонуклеотидов), относится к структуре, образованной путем комплементарного спаривания оснований двух антипараллельных последовательностей нуклеотидов.

[0314] Используемый в настоящей заявке термин “эксципиент” относится к нетерапевтическому средству, которое может быть включено в композицию, например, для обеспечения или придания желаемой консистенции или стабилизирующего эффекта.

[0315] Используемый в настоящей заявке, фраза “нарушение толерантности к глюкозе” относится к метаболическому состоянию, приводящему к более высоким, чем нормальный, уровням глюкозы в крови. Нарушение толерантности к глюкозе может включать сахарный диабет 1, 1.5 и 2 типа.

[0316] Используемый в настоящей заявке термин “гепатоцит” или “гепатоциты” относится к клеткам паренхиматозных тканей печени. Эти клетки составляют приблизительно 70%-85% массы печени и вырабатывают сывороточный альбумин, FBN и протромбиновую группу факторов свертывания крови (за исключением факторов 3 и 4). Маркеры клеток гепатоцитарной линии включают, но не ограничиваются перечисленными, транстиретин (Ttr), глутаминсинтетазу (Glul), ядерный фактор гепатоцитов 1a (Hnf1a) и ядерный

фактор гепатоцитов 4a (Hnf4a). Маркеры зрелых гепатоцитов могут включать, но не ограничиваются перечисленными, цитохром P450 (Cyp3a11), фумарилацетоацетатгидролазу (Fah), глюкоза-6-фосфат (G6p), альбумин (Alb) и ОС2-2F8. См., например, Huch *и др.* (2013) *Nature* 494:247-50.

5 **[0317]** Используемый в настоящей заявке термин “гепатотоксическое средство” относится к химическому соединению, вирусу или другому веществу, которое само по себе токсично для печени или может подвергаться превращениям с образованием метаболита, токсичного для печени. Гепатотоксические средства могут включать, но не ограничиваются
10 перечисленными, тетрахлорид углерода (CCl₄), ацетаминофен (парацетамол), винилхлорид, мышьяк, хлороформ, нестероидные противовоспалительные препараты (такие как аспирин и фенилбутазон).

[0318] Используемый в настоящей заявке термин “кетогексокиназа” или “КНК” относится к ферменту, в особенности, печеночной фруктокиназе,
15 который катализирует фосфорилирование фруктозы. Ген КНК кодирует две изоформы белка (КНК-А и КНК-С). Оба продукта образуются из одного и того же первичного транскрипта путем альтернативного сплайсинга. Термин “КНК” подразумевается как обозначающий обе изоформы, если не указано иное. ‘КНК’ также может относиться к гену, который кодирует белок.

20 **[0319]** Используемый в настоящей заявке термин “лабильный линкер” относится к линкеру, который может расщепляться (например, в условиях кислого рН). “Достаточно стабильный линкер” относится к линкеру, который не может быть расщеплен.

[0320] Используемый в настоящей заявке термин “воспаление печени” или “гепатит” относится к физическому состоянию, при котором печень
25 становится отекающей, дисфункциональной и/или болезненной, особенно в результате травмы или инфекции, что может быть вызвано воздействием гепатотоксического средства. Симптомы могут включать желтуху (пожелтение кожи или глаз), усталость, слабость, тошноту, рвоту, снижение аппетита и
30 потерю массы тела. Воспаление печени, если его не лечить, может прогрессировать до фиброза, цирроза печени, печеночной недостаточности или рака печени.

[0321] Используемый в настоящей заявке термин “фиброз печени” относится к чрезмерному накоплению в печени белков внеклеточного матрикса,

которые могут включать коллагены (I, III, и IV), FBN, ундулин, эластин, ламинин, гиалуронан и протеогликаны, образующиеся в результате воспаления и гибели клеток печени. Фиброз печени, если его не лечить, может прогрессировать до цирроза, печеночной недостаточности или рака печени.

5 **[0322]** Используемый в настоящей заявке термин “петля” относится к
неспаренной области нуклеиновой кислоты (например, олигонуклеотида),
которая фланкирована двумя антипараллельными областями нуклеиновой
кислоты, которые являются достаточно комплементарными друг другу, чтобы
10 при подходящих условиях гибридизации (например, в фосфатном буфере, в
клетке), две антипараллельные области, которые фланкируют неспаренную
область, гибридизовались с образованием дуплекса (называемого “стеблем”).

[0323] Используемый в настоящей заявке термин “метаболический
синдром” или “метаболическое заболевание печени” относится к нарушению,
характеризующемуся группой связанных медицинских состояний и связанных с
15 ними патологий, включая, но не ограничиваясь ими, следующие медицинские
состояния: абдоминальное ожирение, повышенное кровяное давление,
повышенный уровень глюкозы в плазме натощак, высокий уровень
триглицеридов в сыворотке, фиброз печени, и низкий уровень липопротеинов
высокой плотности (HDL). Используемый в настоящей заявке термин
20 “метаболический синдром” или “метаболическое заболевание печени” может
охватывать широкий спектр прямых и опосредованных проявлений, заболеваний
и патологий, связанных с метаболическим синдромом и метаболическим
заболеванием печени, с расширенным перечнем состояний, используемых по
всему документу.

25 **[0324]** Используемый в настоящей заявке термин “модифицированная
межнуклеотидная связь” относится к межнуклеотидной связи, имеющей одну
или несколько химических модификаций, по сравнению с эталонной
межнуклеотидной связью, содержащей фосфодиэфирную связь. В некоторых
вариантах осуществления, модифицированный нуклеотид содержит не
30 встречающуюся в природе связь. Типично, модифицированная межнуклеотидная
связь придает одно или несколько желаемых свойств нуклеиновой кислоте, в
которой присутствует модифицированная межнуклеотидная связь. Например,
модифицированная межнуклеотидная связь может улучшать термостабильность,

устойчивость к разложению, устойчивость к нуклеазам, растворимость, биодоступность, биоактивность, снижение иммуногенности и т.д.

[0325] Используемый в настоящей заявке, “модифицированный нуклеотид” относится к нуклеотиду, содержащему одну или несколько химических модификаций по сравнению с соответствующим эталонным нуклеотидом, выбранным из перечня: адениновый рибонуклеотид, гуаниновый рибонуклеотид, цитозинный рибонуклеотид, урациловый рибонуклеотид, адениновый дезоксирибонуклеотид, гуаниновый дезоксирибонуклеотид, цитозинный дезоксирибонуклеотид и тимидиновый дезоксирибонуклеотид. В некоторых вариантах осуществления, модифицированный нуклеотид представляет собой не встречающийся в природе нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления, модифицированный нуклеотид имеет одну или несколько химических модификаций в своей группе сахара, нуклеинового основания и/или фосфатной группе. В некоторых вариантах осуществления, модифицированный нуклеотид имеет один или несколько химических фрагментов, конъюгированных с соответствующим эталонным нуклеотидом. Типично, модифицированный нуклеотид придает одно или несколько желаемых свойств нуклеиновой кислоте, в которой присутствует модифицированный нуклеотид. Например, модифицированный нуклеотид может улучшать термостабильность, устойчивость к разложению, устойчивость к нуклеазам, растворимость, биодоступности, биоактивность, снижение иммуногенности и т.д.

[0326] Используемый в настоящей заявке термин “структура тетрапетли с разрывом” относится к структуре олигонуклеотида РНКи, которая характеризуется отдельными смысловой (пассажирской) и антисмысловой (направляющей) цепями, в которой смысловая цепь содержит область комплементарности с антисмысловой цепью, и в которой по меньшей мере одна из цепей, обычно смысловая цепь, содержит тетрапетлю, сконфигурированную для стабилизации прилегающей стеблевой области, образованной в пределах, по меньшей мере, одной из цепей.

[0327] Используемый в настоящей заявке термин “олигонуклеотид” относится к короткой нуклеиновой кислоте (например, длиной менее приблизительно 100 нуклеотидов). Олигонуклеотид может быть одноцепочечным (ss) или двухцепочечным (дц). Олигонуклеотид может

содержать или не содержать дуплексные области. В качестве перечня неограничивающих примеров, олигонуклеотид может представлять собой малую интерферирующую РНК (миРНК), микроРНК (мкРНК), короткую шпилечную РНК (кшРНК), дайсер субстратную интерферирующую РНК (дсиРНК), антисмысловой олигонуклеотид, короткую миРНК или ss миРНК. В некоторых вариантах осуществления, двухцепочечная (дцРНК) представляет собой олигонуклеотид РНКи.

[0328] Используемый в настоящей заявке термин “выступ” (или “последовательность выступа”) относится к концевому(-ым) неспаренному(-ым) нуклеотиду(-ам), образуемому(-имся) в результате того, что одна цепь или область выступает за пределы конца комплементарной цепи, с которой эта цепь или область образуют дуплекс. В некоторых вариантах осуществления, выступ содержит один или несколько неспаренных нуклеотидов, отходящих от дуплексной области на 5’ конце или 3’ конце дцРНК. В определенных вариантах осуществления, выступ представляет собой 3’ или 5’ выступ на антисмысловой цепи или смысловой цепи дцРНК.

[0329] Используемый в настоящей заявке термин “фосфатный аналог” относится к химическому фрагменту, который имитирует электростатические и/или стерические свойства фосфатной группы. В некоторых вариантах осуществления, фосфатный аналог расположен в положении 5’ концевого нуклеотида олигонуклеотида взамен 5’ фосфата, который часто подвержен ферментативному удалению. В некоторых вариантах осуществления, 5’ фосфатный аналог содержит устойчивую к фосфатазе связь. Примеры фосфатных аналогов включают, но не ограничиваются перечисленными, 5’ фосфонаты, такие как 5’ метилфосфонат (5’-MP) и 5’-(Е)-винилфосфонат (5’-VP). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид содержит фосфатный аналог в 4’ положении углерода сахара (называемый “4’-фосфатный аналог”) в 5’-концевом нуклеотид. Пример 4’-фосфатного аналога представляет собой оксиметилфосфонат, в которой атом кислорода оксиметильной группы связан с фрагментом сахара (например, по его 4’ углероду) или его аналогом. См., например, публикацию патента США № 2019-0177729. Другие модификации были разработаны для 5’ конца олигонуклеотидов (см., например, международную заявку на патент № WO 2011/133871; патент США № 8,927,513; и Prakash *и др.* (2015) NUCLEIC ACIDS RES. 43:2993-3011).

[0330] Используемый в настоящей заявке термин “сниженная экспрессия” гена (например, КНК) относится к уменьшению количества или уровня РНК-транскрипта (например, КНК мРНК) или белка, кодируемого геном, и/или снижению количественных показателей или уровня активности гена в клетке, популяции клеток, образце или субъекте, по сравнению с подходящим эталоном (например, эталонной клеткой, популяцией клеток, образцом или субъектом). Например, действие приведения в контакт клетки с олигонуклеотидом по настоящему изобретению (например, олигонуклеотидом, содержащим антисмысловую цепь, имеющую нуклеотидную последовательность, которая комплементарна нуклеотидной последовательности, содержащей КНК мРНК) может привести к снижению количественных показателей или уровня КНК мРНК, белка и/или активности (например, посредством разложения КНК мРНК по пути РНКи), по сравнению с клеткой, не обработанной дцРНК. Подобным образом, используемый в настоящей заявке термин “снижение экспрессии” относится к действию, которое приводит к сниженной экспрессии гена (например, КНК).

[0331] Используемый в настоящей заявке термин “снижение экспрессии КНК” относится к уменьшению количественных показателей или уровня КНК мРНК, белка КНК и/или активности КНК в клетке, популяции клеток, образце или субъекте по сравнению с подходящим эталоном (например, эталонной клеткой, популяцией клеток, образцом или субъектом).

[0332] Используемый в настоящей заявке термин “область комплементарности” относится к последовательности нуклеотидов нуклеиновой кислоты (например, дцРНК), которая в достаточной степени комплементарна антипараллельной последовательности нуклеотидов, чтобы обеспечить гибридизацию между двумя последовательностями нуклеотидов в подходящих условиях гибридизации (например, в фосфатном буфере, в клетке и т.д.). В некоторых вариантах осуществления, олигонуклеотид по настоящему изобретению содержит нацеливающую последовательность, содержащую область комплементарности к последовательности-мишени мРНК. В некоторых вариантах осуществления, область комплементарности является полностью комплементарной. В некоторых вариантах осуществления, область комплементарности является частично комплементарной (например, содержит вплоть до 3 ошибок спаривания нуклеотидов).

[0333] Используемый в настоящей заявке термин “рибонуклеотид” относится к нуклеотиду, содержащему рибозу в качестве сахара-пентозы, которая содержит гидроксильную группу в своем 2' положении. Модифицированный рибонуклеотид представляет собой рибонуклеотид, имеющий одну или несколько модификаций или замен атомов в положениях, отличных от положения 2', включая модификации в рибозе, фосфатной группе или основании, или их замены.

[0334] Используемый в настоящей заявке термин “олигонуклеотид РНКи” относится либо к (а) двухцепочечному олигонуклеотиду, содержащему смысловую цепь (пассажирская цепь) и антисмысловую цепь (направляющая цепь), в котором антисмысловая цепь или часть антисмысловой цепи используется эндонуклеазой Argonaute 2 (Ago2) для расщепления мРНК-мишени (например, КНК мРНК) или (б) одноцепочечному олигонуклеотиду, содержащему одну антисмысловую цепь, где эта антисмысловая цепь (или часть этой антисмысловой цепи) используется эндонуклеазой Ago2 для расщепления мРНК-мишени (например, КНК мРНК).

[0335] Используемый в настоящей заявке термин “цепь” относится к единой, непрерывной последовательности нуклеотидов, связанных вместе с помощью межнуклеотидных связей (например, фосфодиэфирных связей или фосфоротиоатных связей). В некоторых вариантах осуществления, цепь содержит два свободных конца (например, 5' конец и 3' конец).

[0336] Используемый в настоящей заявке термин “субъект” означает любое млекопитающее, включая мышей, кроликов и людей. В одном варианте осуществления, субъект представляет собой человека или НЧП. Более того термин “индивидуум” или “пациент” можно использовать взаимозаменяемо с термином “субъект.”

[0337] Используемый в настоящей заявке термин “синтетический” относится к нуклеиновой кислоте или другой молекуле, которая была синтезирована искусственно (например, с использованием аппарата (например, синтезатора нуклеиновых кислот на твердой фазе)), или которая иным образом не получена из природного источника (например, клетки или организма), который обычно продуцирует данную молекулу.

[0338] Используемый в настоящей заявке термин “нацеливающий лиганд” относится к молекуле (например, углеводу, аминсахару, холестерину,

полипептиду или липиду), которая селективно связывается с родственной молекулой (например, рецептором) ткани или клетки, представляющей интерес, и которая может конъюгироваться с другим веществом в целях нацеливания другого вещества на ткань или клетку, представляющую интерес. Например, в некоторых вариантах осуществления, нацеливающий лиганд можно конъюгировать с олигонуклеотидом в целях нацеливания олигонуклеотида на конкретную ткань или клетку, представляющую интерес. В некоторых вариантах осуществления, нацеливающий лиганд избирательно связывается с рецептором клеточной поверхности. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, нацеливающий лиганд в случае, если он конъюгирован с олигонуклеотидом, облегчает доставку олигонуклеотида в конкретную клетку посредством селективного связывания с рецептором, экспрессируемым на поверхности клетки, и эндосомальной интернализации клеткой комплекса, содержащего олигонуклеотид, нацеливающий лиганд и рецептор. В некоторых вариантах осуществления, нацеливающий лиганд конъюгирован с олигонуклеотидом через линкер, который расщепляется после или во время клеточной интернализации, вследствие чего олигонуклеотид высвобождается от нацеливающего лиганда в клетке.

[0339] Используемый в настоящей заявке термин “тетрапетля” относится к петле, которая повышает стабильность прилегающего дуплекса, образованного гибридизацией фланкирующих последовательностей нуклеотидов. Увеличение стабильности определяют как повышение температуры плавления (T_m) прилегающего стеблевого дуплекса, которая выше, чем ожидаемая T_m прилегающего стеблевого дуплекса, в среднем, для набора петель сопоставимой длины, состоящих из случайно выбранных последовательностей нуклеотидов. Например, тетрапетля может обеспечивать T_m по меньшей мере приблизительно 50°C , по меньшей мере приблизительно 55°C , по меньшей мере приблизительно 56°C , по меньшей мере приблизительно 58°C , по меньшей мере приблизительно 60°C , по меньшей мере приблизительно 65°C или по меньшей мере приблизительно 75°C в $10\text{ мМ Na}_2\text{HPO}_4$ для шпильки, содержащей дуплекс длиной по меньшей мере 2 пары оснований (п.о.). В некоторых вариантах осуществления, тетрапетля может обеспечивать T_m по меньшей мере приблизительно 50°C , по меньшей мере приблизительно 55°C , по меньшей мере приблизительно 56°C , по меньшей мере приблизительно 58°C , по меньшей мере

приблизительно 60°C, по меньшей мере приблизительно 65°C или по меньшей мере приблизительно 75°C в 10 мМ NaH₂PO₄ для шпильки, содержащей дуплекс длиной по меньшей мере 2 пары оснований (п.о.). В некоторых вариантах осуществления, тетрапетля может стабилизировать п.о. в прилежащем стеблевом дуплексе с помощью стэкинг-взаимодействий. Кроме того, взаимодействия между нуклеотидами в тетрапетле включают, но не ограничиваются перечисленными, спаривание оснований не по Уотсону-Крику, сстэкинг-взаимодействия, водородные связи и контактные взаимодействия (Cheong *и др.* (1990) NATURE 346:680-82; Neus & Pardi (1991) SCIENCE 253:191-94). В некоторых вариантах осуществления, тетрапетля содержит или состоит из 3 - 6 нуклеотидов, типично из 4 - 5 нуклеотидов. В определенных вариантах осуществления, тетрапетля содержит или состоит из 3, 4, 5 или 6 нуклеотидов, которые могут быть или не быть модифицированными (например, которые могут быть или не быть конъюгированными с нацеливающим фрагментом). В одном варианте осуществления, тетрапетля состоит из 4 нуклеотидов. В тетрапетле можно использовать любой нуклеотид, и для таких нуклеотидов можно использовать стандартные символы IUPAC-IUB, как описано в Cornish-Bowden (1985) *Nucleic Acids Res.* 13:3021-3030. Например, букву “N” можно использовать для обозначения того, что в данном положении может находиться любое основание, букву “R” можно использовать для обозначения того, что в данном положении могут находиться А (аденин) или G (гуанин), и “B” можно использовать для обозначения того, что в данном положении могут находиться C (цитозин), G (гуанин) или T (тимин). Примеры тетрапетель включают семейство тетрапетель UNCG (например, UUCG), семейство тетрапетель GNRA (например, GAAA) и тетрапетлю CUUG (Woese *и др.* (1990) PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 87:8467-8471; Antao *и др.* (1991) NUCLEIC ACIDS RES. 19:5901-5905). Примеры тетрапетель ДНК включают семейство тетрапетель d(GNNA) (например, d(GTTA)), семейство тетрапетель d(GNRA), семейство тетрапетель d(GNAB), семейство тетрапетель d(CNNG) и семейство тетрапетель d(TNCG) (например, d(TTCG)). См., например, Nakano *и др.* (2002) BIOSCHEM. 41:14281-92; Okabe *и др.* (2000) NIPPON KAGAKKAI KOEN YOKOSHU 78:731. В некоторых вариантах осуществления, тетрапетля содержится в структуре тетрапетли с разрывом.

[0340] Используемый в настоящей заявке термин “лечить” или “лечение” относится к акту оказания помощи субъекту, нуждающемуся в этом,

например, с помощью введения субъекту терапевтического средства (например, олигонуклеотида по настоящему изобретению), в целях улучшения здоровья и/или качества жизни субъекта по отношению к существующему состоянию (например, при существующем заболевании, нарушении) или для предотвращения или уменьшения вероятности возникновения нежелательного состояния. В некоторых вариантах осуществления, лечение включает уменьшение частоты или тяжести по меньшей мере одного признака, симптома или сопутствующего фактора состояния (например, заболевания, нарушения), испытываемого субъектом.

10

ПРИМЕРЫ

[0341] Несмотря на то, что настоящее раскрытие было описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, изложенные в следующих Примерах, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что могут быть внесены различные изменения, а эквиваленты могут быть заменены без отклонения от истинной сущности и объема настоящего раскрытия. Кроме того, следующие Примеры предложены в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего раскрытия каким-либо образом. Кроме того, могут быть осуществлены модификации для адаптации к ситуации, материалу, составу вещества, способу, стадии или стадиям способа, к цели, сущности и объему настоящего раскрытия. Предполагается, что все такие модификации находятся в пределах объема настоящего раскрытия. Использовали стандартные методики, хорошо известные в данной области техники, или методики, конкретно описанные ниже.

Средства РНКи, нацеленные на КНК, были описаны и протестированы *in vitro* (например, в WO 2015123264 и WO 2020060986). Следующие исследования описывают идентификацию новых средств дцРНКи, полезных для снижения или ингибирования экспрессии КНК, на основе скрининга *in vitro* и *in vivo*, включая исследования на приматах, не являющихся человеком. Новые средства дцРНКи содержат 36-мерные смысловые цепи и 22-мерные антисмысловые цепи со стеблевой петлей, имеющей тетрапетлю с разрывом, и конъюгированы с фрагментами GalNAc на 3' конце смысловой цепи для снижения КНК мРНК. Наличие разрыва внутри стеблевой петли обеспечивает предварительно разрезанную антисмысловую цепь с образованием предварительно процессированного связывающего субстрата для дайсер фермента, что позволяет

30

дайсер ферменту эффективно связывать и передавать двухцепочечную молекулу к Ago2. Тетрапетля обеспечивает термодинамически стабилизирующий элемент, предотвращающий раскрытие петли и экспонирование 5' конца антисмысловой цепи и 3' конца смысловой цепи, тем самым обеспечивая повышенную
5 устойчивость к нуклеазам. Соответственно, средства дцРНКи согласно изобретению особенно полезны для ингибирования экспрессии КНК *in vitro* и *in vivo*, как описано в следующих примерах.

По сравнению со средствами дцРНКи, описанными в предшествующем уровне техники, средства дцРНКи, представленные в настоящем изобретении
10 могут, в частности, демонстрировать *in vitro* и/или *in vivo* улучшенное снижение или ингибирование экспрессии КНК, что определяется по уровню КНК мРНК и/или белка КНК. Такое улучшение может быть связано с величиной и/или продолжительностью ингибирующего действия. Таким образом, например, для
15 медицинского применения средств дцРНКи в соответствии с настоящим изобретением, могут быть применимы более низкие дозы и/или более низкая частота приема. Кроме того, представленные в настоящем изобретении средства дцРНКи могут обладать преимуществами безопасности и переносимости, такими как высокая специфичность, низкий уровень побочных эффектов или сниженная иммуногенность.

20 **Пример 1: Получение олигонуклеотидов двухцепочечной РНКи**

Синтез и очистка олигонуклеотидов

[0342] Олигонуклеотиды двухцепочечной РНКи (дцРНК), описанные в
вышеприведенных Примерах, синтезируют химическим путем с использованием методов, описанных в настоящей заявке. Как правило, олигонуклеотиды дцРНКи
25 синтезируют с использованием методов твердофазного синтеза олигонуклеотидов, как описано для 19-23-мерных миРНК (см., например, Scaringe *и др.* (1990) NUCLEIC ACIDS RES. 18:5433-5441 и Usman *и др.* (1987) J. AM. CHEM. SOC. 109:7845-7845; см. также патенты США № 5,804,683; 5,831,071; 5,998,203; 6,008,400; 6,111,086; 6,117,657; 6,353,098; 6,362,323; 6,437,117 и
30 6,469,158), в дополнение к использованию известного фосфорамидитного синтеза (см., например Hughes и Ellington (2017) COLD SPRING HARB PERSPECT BIOL. 9(1):a023812; Beaucage S.L., Caruthers M.H., *Studies on Nucleotide Chemistry V: Deoxynucleoside Phosphoramidites—A New Class of Key Intermediates for Deoxynucleoside Synthesis*, TETRAHEDRON LETT. 1981; 22:1859–62. doi:

10.1016/S0040-4039(01)90461-7). Олигонуклеотиды дцРНКи, имеющие 19-мерную коровую последовательность форматировали в конструкции, имеющие 25-мерную смысловую цепь и 27-мерную антисмысловую цепь с целью обеспечения процессинга с помощью механизма РНКи. 19-Мерная коровая последовательность комплементарна области в КНК мРНК.

[0343] Отдельные цепи РНК синтезировали и очищали ВЭЖХ в соответствии со стандартными методами (Integrated DNA Technologies; Coralville, IA). Например, РНК олигонуклеотиды синтезировали с использованием твердофазной фосфорамидитной химии, снимали защиту и обессоливали на колонках NAP-5 (Amersham Pharmacia Biotech; Piscataway, NJ), используя стандартные методики (Damha & Olgvie (1993) METHODS MOL. BIOL. 20:81-114; Wincott *и др.* (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:2677-84). Олигомеры очищали с использованием ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ИО-ВЭЖХ) на колонке Amersham Source 15Q (1.0 см×25 см; Amersham Pharmacia Biotech) с использованием 15-минутного ступенчато-линейного градиента. Градиент варьировался от 90:10 буферов А:В до 52:48 буферов А:В, где буфер А представляет собой 100 мМ Tris pH 8.5 и буфер В представляет собой 100 мМ Tris pH 8.5, 1 М NaCl. Образцы контролировали при 260 нм и пики, соответствующие полноразмерным молекулам олигонуклеотидов, собирали, объединяли, обессоливали на колонках NAP-5, и лиофилизировали.

[0344] Чистоту каждого олигомера определяли с помощью капиллярного электрофореза (СЕ) на приборе Beckman PACE 5000 (Beckman Coulter, Inc.; Fullerton, CA). Капилляры СЕ имеют внутренний диаметр 100 мкм и содержат реагент ssDNA 100R Gel (Beckman-Coulter). Типично, приблизительно 0.6 нмоль олигонуклеотида вводили в капилляр, подвергали воздействию электрического поля 444 В/см, и детектировали по УФ-поглощению при 260 нм. Денатурирующий Трис-Борат-7 М-мочевинный подвижный буфер приобретали у Beckman-Coulter. Были получены олигорибонуклеотиды, которые, по оценке с помощью СЕ, имели чистоту по меньшей мере 90%, для применения в описанных ниже экспериментах. Идентичность соединений проверяли с помощью времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF) на приборе Voyager DE™ Biospectrometry Work Station (Applied Biosystems; Foster City, CA), в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем. Были получены

относительные молекулярные массы всех олигомеров, часто в пределах 0.2% от ожидаемой молекулярной массы.

Получение дуплексов

5 [0345] Олигомеры одноцепочечной РНК ресуспендировали (например, в концентрации 100 мкМ) в дуплексном буфере, состоящем из 100 мМ ацетата калия, 30 мМ HEPES, pH 7.5. Комплементарные смысловую и антисмысловую цепи смешивали в равных молярных количествах с получением конечного раствора, например, 50 мкМ дуплекса. Образцы нагревали до 100°C в течение 5 минут в РНК-буфере (IDT) и давали охладиться до комнатной температуры перед применением. Олигонуклеотиды дцРНК хранили при -20° С. Олигомеры одноцепочечной РНК хранили в лиофилизированном виде или в воде, не содержащей нуклеазы, при -80° С.

Пример 2: Получение КНК-нацеленных олигонуклеотидов двухцепочечных (ДЦ) РНКи

15 *Идентификация последовательностей КНК мРНК-мишеней*

[0346] Кетогексокиназа (КНК) представляет собой фермент, вовлеченный в метаболизм фруктозы. КНК имеет две изоформы, отличающиеся одним альтернативным экзоном, с разными субстратами и механизмами действия. Изоформа КНК-А кодируется экзоном 3А, тогда как изоформа КНК-С кодируется экзоном 3С. Для получения олигонуклеотидов РНКи - ингибиторов экспрессии КНК-А и КНК-С, использовали компьютерный алгоритм для компьютерной идентификации последовательностей КНК мРНК-мишеней, подходящих для анализа ингибирования экспрессии КНК по пути РНКи. Алгоритм предоставил последовательности направляющих (антисмысловых) цепей олигонуклеотида РНКи, каждая из которых имеет область комплементарности к подходящей КНК последовательности КНК мРНК-мишени человека (например, SEQ ID NO: 1; **Таблица 1**). Некоторые из последовательностей направляющей цепи, идентифицированные с помощью алгоритма, также были комплементарны к соответствующей последовательности КНК мРНК-мишени обезьяны и/или мыши (SEQ ID NO: 2 и 3, соответственно; **Таблица 1**). Предполагается, что олигонуклеотиды КНК РНКи, содержащие область комплементарности к гомологичным последовательностям КНК мРНК-мишеней со сходством нуклеотидных последовательностей обладают способностью нацеливаться на гомологичные КНК мРНК.

Таблица 1: Последовательности КНК мРНК человека, обезьяны и мыши

Вид	Ref Seq #	SEQ ID NO
Человек (Hs)	NM_006488.3	1
Яванский макак (Mf)	XM_005576322.2	2
Мышь (Mm)	NM_008439.4	3

[0347] Олигонуклеотиды РНКи (в формате олигонуклеотидов дсиРНК) для оценки *in vitro* получали, как описано в **Примере 1**. Каждую дсиРНК получали с одинаковой схемой модификации и, каждую, с уникальной направляющей цепью, содержащей область комплементарности к последовательности КНК-мишени, идентифицированной алгоритмом (**Таблица 2**). Модификации смысловой и антисмысловой дсиРНК включали следующие (X - любой нуклеотид; m - 2'-О-метил модифицированный нуклеотид; r - рибозил модифицированный нуклеотид):

Смысловая цепь:

rXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrXrXrXXX

Антисмысловая цепь:

mXmXmXmXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXrXrXmXrXmXmXmX

Клеточные анализы In vitro

[0348] Способность каждой из модифицированных дсиРНК, приведенных в **Таблице 2**, снижать КНК мРНК, оценивали с использованием клеточных анализов *in vitro*. Вкратце, клетки гепатомы человека (Нер3В), экспрессирующие эндогенный ген КНК человека, трансфицировали каждой из дсиРНК, перечисленных в **Таблице 2** (смысловая цепь SEQ ID NO: 4-387) при концентрации 1 нМ в отдельных лунках многолуночного планшета для культур клеток. Клетки выдерживали в течение 24 часов после трансфекции модифицированной дсиРНК, и затем количество оставшейся КНК мРНК из трансфицированных клеток определяли с использованием ПЦР анализов на основе TAQMAN®. Два ПЦР анализа, 3' анализ (прямой-1026; TGGAGGTGGAGAAGССА, обратный-1157; GACCАTACAAGССССТСАAG, зонд-1080; TGGTGTТTGTСAGСAAAGATGTGGC) и 5' анализ (прямой-496; AGGAAGСТСТGGGAGТА, обратный-596; ССТССТTAGGGТАСТТGTС, зонд-

518; ATGGAAGAGAAGCAGATCCTGTGCG) использовали для определения уровней КНК мРНК, проводя измерения с использованием ПЦР-зондов, конъюгированных с 6-карбоксихлорофлуоресцеином (FAM). Каждую пару праймеров (КНК-825 для изоформы КНК-С, NM_006488.3) и КНК-АII (обе изоформы) (КНК-F495, КНК-F1026 для КНК-АII (обе изоформы)) анализировали на оставшуюся РНК в %, как показано в **Таблице 2** и на **ФИГ. 1**. ДсиРНК, приводящие к тому, что в клетках, трансфицированных дсиРНК, оставалось менее чем или ровно 10% КНК мРНК по сравнению с ложно-трансфицированными клетками, считали “отобранными” дсиРНК. Анализ на основе клеток Нер3В, оценивающий способность дсиРНК, перечисленных в **Таблице 2**, ингибировать экспрессию КНК, выявил несколько кандидатов дсиРНК.

[0349] В совокупности эти результаты показывают, что дсиРНК, предназначенные для нацеливания на КНК мРНК человека, ингибируют экспрессию КНК в клетках, что определяется по сниженному количеству КНК мРНК в клетках, трансфицированных дсиРНК, по сравнению с контрольными клетками. Эти результаты демонстрируют, что нуклеотидные последовательности, содержащие дсиРНК, являются полезными для получения олигонуклеотидов РНКи для ингибирования экспрессии КНК. Кроме того, эти результаты демонстрируют, что разнообразные КНК мРНК последовательности-мишени являются подходящими для опосредованного РНКи ингибирования экспрессии КНК.

Таблица 2. Анализ КНК мРНК в клетках Нер3В

SEQ ID NO (смысловая цепь)	SEQ ID NO (антисмысловая цепь)	Название дсиРНК	КНК-F495		КНК-F1026		КНК-825		Среднее значение для всех анализов, %
			Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	
4	388	КНК-115-154	28.3	2.4	33.1	2.7	30.22	6.148	30.5
5	389	КНК-116-155	27.8	5.9	33.3	6.5	25.691	8.728	28.9
6	390	КНК-117-156	26.7	9.9	47.5	14.6	32.656	13.903	35.6
7	391	КНК-118-157	43.7	6.3	63.9	6.4	47.299	13.144	51.6
8	392	КНК-119-158	34.6	8.6	57.5	14.7	22.791	11.895	38.3
9	393	КНК-120-159	31.4	3.8	49.7	3.5	40.388	5.289	40.5
10	394	КНК-121-160	35.8	4.4	53.2	5.7	43.359	8.043	44.1
11	395	КНК-122-161	41.8	3.7	67.6	6.5	39.75	5.587	49.7
12	396	КНК-123-162	49.5	3.7	66.7	4.6	41.386	7.102	52.5
13	397	КНК-124-163	30.9	2.5	49.6	4.4	40.966	7.589	40.5
14	398	КНК-125-164	39.5	3.7	52.5	5.1	43.748	9.465	45.3

SEQ ID NO (смысловая цепь)	SEQ ID NO (антисмысловая цепь)	Название дсиРНК	КНК-F495		КНК-F1026		КНК-825		Среднее значение для всех анализов, %
			Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	
15	399	КНК-126-165	37.1	2.8	57.9	5.2	53.25	7.484	49.4
16	400	КНК-127-166	38.6	3.1	63.0	4.3	45.393	5.073	49.0
17	401	КНК-128-167	31.1	2.6	44.6	3.3	47.943	5.962	41.2
18	402	КНК-179	28.9	23.1	81.2	21.2	62.845	5.928	57.6
19	403	КНК-181-220	43.4	5.3	57.6	5.6	56.679	10.519	52.5
20	404	КНК-182-221	33.8	1.8	40.4	3.4	50.153	10.698	41.5
21	405	КНК-183-222	48.9	3.5	57.7	5.4	58.074	7.904	54.9
22	406	КНК-184-223	37.0	2.6	38.5	3.0	49.417	4.396	41.6
23	407	КНК-185-224	34.3	4.0	44.8	4.3	53.186	7.765	44.1
24	408	КНК-186-225	36.1	4.9	42.4	5.0	51.087	6.631	43.2
25	409	КНК-187-226	48.5	3.9	48.2	4.5	81.75	6.116	59.5
26	410	КНК-188-227	50.9	2.8	50.5	5.6	75.858	6.936	59.1
27	411	КНК-431-470	38.7	2.5	42.1	3.8	52.142	5.549	44.3
28	412	КНК-432-471	74.1	38.8	65.5	11.0	50.476	11.385	63.3
29	413	КНК-433-472	53.1	8.6	72.4	9.0	47.428	12.036	57.7
30	414	КНК-507-545-376-218	23.8	3.1	31.1	2.5	84.241	10.972	46.4
31	415	КНК-508-546-377-219	15.7	1.8	43.7	2.6	52.076	6.767	37.2
32	416	КНК-509-547-378-220	10.9	2.4	24.5	4.2	25.526	5.12	20.3
33	417	КНК-510-548-379-221	9.1	3.2	15.0	5.0	15.853	4.385	13.3
34	418	КНК-511-549-380-222	10.4	3.0	23.8	3.5	17.016	6.998	17.1
35	419	КНК-512-550-381-223	6.5	2.2	28.8	8.3	33.059	5.266	22.8
36	420	КНК-513-551-382-224	25.4	8.6	25.2	3.2	22.514	5.225	24.4
37	421	КНК-514-552-383-225	16.4	4.8	33.5	11.4	45.353	14.944	31.7
38	422	КНК-515-553-384-226	66.1	4.5	47.0	3.6	150.28	13.471	87.8
39	423	КНК-516-554-385-227	10.6	2.6	19.4	5.6	27.145	7.112	19.0
40	424	КНК-517-555-386-228	12.0	3.4	24.7	6.3	24.382	9.127	20.4
41	425	КНК-518-556-387-229	15.9	5.6	23.1	6.5	16.128	6.295	18.4
42	426	КНК-520-558-389-231	8.9	1.9	15.6	3.4	20.589	4.844	15.0
43	427	КНК-521-559-390-232	5.0	2.9	23.6	6.4	23.218	8.661	17.3
44	428	КНК-522-560-391-233	9.7	1.7	12.3	2.7	12.226	3.342	11.4
45	429	КНК-541-579	17.8	1.5	26.0	2.6	27.272	5.808	23.7
46	430	КНК-544-582	22.9	2.7	18.4	1.9	59.795	8.985	33.7
47	431	КНК-546-584	30.6	5.8	42.2	7.1	35.433	9.834	36.1
48	432	КНК-547-585	12.2	1.9	17.8	2.6	20.431	7.549	16.8
49	433	КНК-548-586	11.8	2.3	25.1	7.8	7.622	2.199	14.8

SEQ ID NO (смысловая цепь)	SEQ ID NO (антисмысловая цепь)	Название дсиРНК	КНК-F495		КНК-F1026		КНК-825		Среднее значение для всех анализов, %
			Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	
50	434	КНК-549-587	12.2	2.0	15.0	3.6	14.783	3.155	14.0
51	435	КНК-550-588	15.9	6.2	23.7	8.1	18.365	7.143	19.3
52	436	КНК-551-589	24.7	4.2	34.8	6.1	14.11	5.994	24.5
53	437	КНК-552-590	24.6	4.3	30.5	5.3	22.483	8.443	25.9
54	438	КНК-553-591	16.1	1.6	27.3	4.3	21.753	4.168	21.7
55	439	КНК-554-592	18.9	6.7	26.3	9.0	20.976	8.622	22.1
56	440	КНК-555-593	22.2	7.1	27.2	10.4	24.612	15.246	24.7
57	441	КНК-556-594	25.9	7.5	32.3	9.9	24.205	11.232	27.5
58	442	КНК-557-595	15.1	1.9	18.9	2.2	29.27	5.8	21.1
59	443	КНК-558-596	25.6	8.0	24.2	11.2	29.227	13.255	26.4
60	444	КНК-559-597	21.3	1.9	29.7	1.8	23.268	4.973	24.8
61	445	КНК-560-598	58.6	2.8	77.3	4.2	61.287	4.768	65.7
62	446	КНК-561-599	14.7	2.2	28.9	3.3	23.131	4.888	22.3
63	447	КНК-562-600	15.1	5.1	21.2	6.5	22.347	6.503	19.6
64	448	КНК-563-601	34.7	1.7	47.5	2.5	63.417	8.195	48.5
65	449	КНК-564-602	19.2	1.8	30.1	2.4	44.737	9.177	31.3
66	450	КНК-565-603	55.7	3.1	73.0	5.6	106.349	11.887	78.3
67	451	КНК-566-604	19.7	1.0	30.1	2.8	31.606	2.125	27.1
68	452	КНК-567-605	9.9	0.5	15.4	1.3	14.15	2.218	13.2
69	453	КНК-568-606	15.6	1.0	19.6	1.1	21.246	2.662	18.8
70	454	КНК-569-607	45.3	5.4	53.3	5.9	42.462	12.958	47.0
71	455	КНК-570-608	14.6	1.4	21.6	2.3	24.089	3.615	20.1
72	456	КНК-571-609	15.4	1.8	17.4	1.9	28.812	4.966	20.6
73	457	КНК-572-610	27.2	1.2	33.3	2.2	38.47	4.931	33.0
74	458	КНК-573-611	20.6	1.7	23.1	2.1	50.396	5.757	31.4
75	459	КНК-574-612	19.8	1.6	27.3	2.2	29.683	5.49	25.6
76	460	КНК-575-613	31.1	1.9	31.2	2.4	37.359	5.282	33.2
77	461	КНК-576-614	30.0	4.0	32.2	1.9	19.014	3.763	27.1
78	462	КНК-577-615	20.8	1.9	31.6	2.8	22.807	5.999	25.1
79	463	КНК-638-676	25.1	2.0	27.0	2.0	38.226	3.255	30.1
80	464	КНК-641-679	29.0	1.7	33.5	2.0	30.662	5.567	31.0
81	465	КНК-642-680	22.6	2.6	31.3	2.7	12.983	3.632	22.3
82	466	КНК-643-681	39.1	2.1	41.5	2.4	38.644	6.762	39.7
83	467	КНК-644-682	25.3	3.2	34.7	7.5	11.343	4.407	23.8
84	468	КНК-645-683	15.9	5.0	21.0	3.1	21.433	1.586	19.5
85	469	КНК-646-684	22.8	1.8	30.8	2.2	13.876	3.967	22.5
86	470	КНК-647-685	38.8	1.5	41.9	2.4	32.316	6.062	37.7
87	471	КНК-650-688	40.6	2.1	42.3	3.2	41.675	12.029	41.5
88	472	КНК-676-714	56.0	2.4	52.8	2.8	71.792	10.911	60.2
89	473	КНК-713-722	71.9	3.5	78.9	3.4	49.345	10.259	66.7
90	474	КНК-826-835	87.0	6.4	101.5	5.1	76.866	14.977	88.5
91	475	КНК-827-836	62.3	2.7	98.9	8.8	29.087	3.652	63.4
92	476	КНК-829-838	100.3	4.5	86.8	5.3	17.67	3.397	68.3
93	477	КНК-830-839	67.4	3.2	81.8	3.6	17.686	2.276	55.6

SEQ ID NO (смысловая цепь)	SEQ ID NO (антисмысловая цепь)	Название дсиРНК	КНК-F495		КНК-F1026		КНК-825		Среднее значение для всех анализов, %
			Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	
94	478	КНК-831-840	61.7	3.4	69.8	5.2	13.313	3.649	48.3
95	479	КНК-832-841	82.3	4.4	80.0	4.4	34.692	4.011	65.7
96	480	КНК-857-895	73.2	10.7	53.0	13.9	88.908	21.326	71.7
97	481	КНК-858-896	25.9	1.6	23.5	2.4	34.15	5.07	27.8
98	482	КНК-859-897	42.4	2.4	51.3	4.2	47.048	2.926	46.9
99	483	КНК-860-898-729-571	9.9	1.8	19.1	2.7	13.298	2.656	14.1
100	484	КНК-861-899-730-572	5.0	0.6	3.3	0.4	2.869	0.815	3.7
101	485	КНК-862-900	10.8	1.5	12.2	0.9	12.047	3.121	11.7
102	486	КНК-865	6.3	0.7	7.6	0.5	5.2	0.828	6.4
103	487	КНК-880	11.8	0.8	11.5	1.6	15.705	2.293	13.0
104	488	КНК-882-920	6.5	0.8	6.5	0.9	4.934	1.748	6.0
105	489	КНК-883-921	6.0	1.0	5.3	1.1	5.884	1.209	5.7
106	490	КНК-884-922	11.6	1.4	13.2	1.4	8.24	2.55	11.0
107	491	КНК-885-923	7.9	0.7	9.9	1.0	7.119	2.941	8.3
108	492	КНК-886-924	10.7	7.4	10.9	7.0	4.814	1.257	8.8
109	493	КНК-887-925	14.2	0.7	16.2	1.1	22.141	2.292	17.5
110	494	КНК-888-926	13.3	1.1	17.9	1.4	17.895	1.465	16.4
111	495	КНК-889-927	11.5	0.8	12.3	0.8	13.253	2.142	12.3
112	496	КНК-890-928	8.5	0.7	7.1	0.9	9.332	1.26	8.3
113	497	КНК-891-929	9.0	1.6	8.1	1.3	10.279	2.136	9.1
114	498	КНК-892-930	6.0	1.0	9.4	1.2	7.1	2.124	7.5
115	499	КНК-893-931	11.1	1.0	12.6	1.2	8.773	1.823	10.8
116	500	КНК-894-932	16.1	2.3	19.0	1.7	8.757	1.518	14.6
117	501	КНК-895-933	9.2	0.5	7.4	0.4	14.47	1.915	10.3
118	502	КНК-896-934	10.4	1.1	10.5	1.5	19.901	4.905	13.6
119	503	КНК-897-935	13.1	0.8	14.2	0.9	24.106	2.363	17.1
120	504	КНК-898-936	28.7	1.4	32.0	2.9	25.261	2.143	28.7
121	505	КНК-899-937	10.3	0.8	10.6	1.1	13.265	2.804	11.4
122	506	КНК-900-938	9.2	0.9	10.4	0.8	8.036	1.468	9.2
123	507	КНК-901-939	10.7	2.1	15.3	3.3	9.39	2.386	11.8
124	508	КНК-902-940	17.6	1.2	17.4	2.2	13.271	2.387	16.1
125	509	КНК-903-941	11.5	0.8	15.2	1.2	6.246	1.494	11.0
126	510	КНК-904-942	16.1	3.0	20.6	2.5	12.783	3.392	16.5
127	511	КНК-905-943	10.7	1.7	20.3	0.9	12.273	1.446	14.4
128	512	КНК-906-944	13.2	2.9	24.9	2.4	6.582	2.052	14.9
129	513	КНК-907-945	18.6	11.2	54.3	31.6	14.417	4.546	29.1
130	514	КНК-908-946-777-619	26.7	14.6	46.4	21.7	125.267	92.567	66.1
131	515	КНК-909-947-778-620	7.0	2.5	12.9	4.2	10.062	3.153	10.0
132	516	КНК-910-948-779-621	19.9	3.0	19.2	2.6	19.331	4.315	19.5
133	517	КНК-911-949-780-622	14.0	1.3	12.6	1.0	13.083	3.238	13.2
134	518	КНК-912-950-781-623	20.4	1.1	18.3	1.3	21.258	3.237	20.0

SEQ ID NO (смысловая цепь)	SEQ ID NO (антисмысловая цепь)	Название дсиРНК	КНК-F495		КНК-F1026		КНК-825		Среднее значение для всех анализов, %
			Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	
135	519	КНК-913-951-782-624	23.3	0.9	23.6	1.2	28.036	3.803	25.0
136	520	КНК-914-952-783-625	70.2	6.9	69.6	6.1	65.824	7.388	68.5
137	521	КНК-939-977	26.7	4.5	28.7	3.9	22.079	3.952	25.8
138	522	КНК-940-978	14.8	2.5	18.1	3.2	11.124	3.4	14.7
139	523	КНК-941-979	31.0	2.1	35.9	2.4	26.216	2.217	31.1
140	524	КНК-942-980	106.5	6.3	93.3	6.2	55.665	9.171	85.2
141	525	КНК-943-981	15.6	1.6	14.3	1.3	14.943	2.853	14.9
142	526	КНК-944-982	68.2	2.2	64.0	3.2	71.816	5.94	68.0
143	527	КНК-945-983	44.6	1.4	42.6	2.1	60.527	7.442	49.2
144	528	КНК-946-984	42.2	2.1	43.0	2.0	44.669	6.993	43.3
145	529	КНК-947-985	21.0	1.1	22.3	1.9	18.992	1.862	20.8
146	530	КНК-948-986-817	12.7	1.7	13.3	2.9	11.454	2.967	12.5
147	531	КНК-949-987-818	9.1	0.5	9.8	0.8	16.011	13.037	11.7
148	532	КНК-950-988-819	9.6	1.2	8.5	0.8	12.475	3.586	10.2
149	533	КНК-951-989-820	23.5	2.2	25.3	1.9	23.247	6.755	24.0
150	534	КНК-952-990-821	14.5	0.8	18.3	1.6	15.126	4.553	16.0
151	535	КНК-953-991-822	23.0	1.5	25.9	2.2	25.674	5.773	24.9
152	536	КНК-954-992-823	14.1	1.5	16.9	2.7	17.22	2.41	16.1
153	537	КНК-955-993-824	13.0	2.4	14.4	2.5	10.614	3.054	12.7
154	538	КНК-956-994	11.8	2.7	11.9	3.0	17.221	5.593	13.6
155	539	КНК-957-995	6.1	2.1	10.2	1.7	14.207	1.553	10.2
156	540	КНК-958-996	17.4	3.2	17.9	1.0	26.913	3.733	20.7
157	541	КНК-978-1016	43.0	3.9	50.1	4.1	41.716	3.912	45.0
158	542	КНК-982-1020	51.8	2.6	69.1	5.3	67.745	3.674	62.9
159	543	КНК-983-1021	57.0	6.9	60.3	7.5	60.141	8.62	59.2
160	544	КНК-984-1022	15.4	2.1	16.8	2.1	17.339	3.931	16.5
161	545	КНК-985-1023	17.4	2.3	22.7	7.7	16.976	8.222	19.0
162	546	КНК-991-1029	21.4	2.9	22.7	3.9	27.54	9.397	23.9
163	547	КНК-992-1030	11.2	1.3	11.7	1.4	18.836	2.724	13.9
164	548	КНК-993-1031	32.3	5.5	26.5	4.5	19.635	5.352	26.1
165	549	КНК-999-1037	20.8	1.8	24.4	1.8	26.652	2.248	24.0
166	550	КНК-1000-1038	15.3	0.8	20.9	2.4	15.57	2.369	17.3
167	551	КНК-1019-1057	29.8	4.4	29.5	4.4	36.461	4.748	31.9
168	552	КНК-1054-1092	17.3	2.7	14.9	1.9	19.554	3.963	17.2
169	553	КНК-1055-1093	21.0	1.7	22.2	2.4	20.314	4.35	21.2
170	554	КНК-1057-1095	8.8	1.5	8.0	1.4	12.267	1.962	9.7
171	555	КНК-1058-1096	51.6	3.0	52.5	4.1	54.022	5.889	52.7
172	556	КНК-1059-1097	22.0	2.3	13.9	1.9	23.814	3.884	19.9
173	557	КНК-1060-1098	14.7	0.7	10.4	0.8	26.531	6.527	17.2

SEQ ID NO (смысловая цепь)	SEQ ID NO (антисмысловая цепь)	Название дсиРНК	КНК-F495		КНК-F1026		КНК-825		Среднее значение для всех анализов, %
			Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	
174	558	КНК-1061-1099	28.3	1.7	22.1	1.5	40.784	3.797	30.4
175	559	КНК-1062-1100	11.6	0.7	12.0	1.1	20.499	2.193	14.7
176	560	КНК-1063-1101	12.6	0.8	9.8	1.2	15.613	1.439	12.7
177	561	КНК-1064-1102	12.7	2.2	9.7	2.5	18.761	3.098	13.7
178	562	КНК-1065-1103	15.2	2.3	13.0	2.0	29.056	2.117	19.1
179	563	КНК-1066-1104	14.0	1.4	13.8	2.9	16.23	2.914	14.7
180	564	КНК-1067-1105	13.7	1.2	10.0	1.2	8.155	3.486	10.6
181	565	КНК-1068-1106	14.0	0.8	11.4	1.1	28.373	4.283	17.9
182	566	КНК-1069-1107	11.8	0.6	9.8	0.7	17.654	3.053	13.1
183	567	КНК-1070-1108	20.2	2.0	14.4	2.7	30.393	6.07	21.7
184	568	КНК-1071-1109	30.0	3.2	22.0	1.5	39.098	8.12	30.4
185	569	КНК-1072-1110	14.5	0.7	12.9	0.8	41.196	15.367	22.8
186	570	КНК-1073-1111	17.7	1.3	14.6	1.7	23.629	3.262	18.6
187	571	КНК-1074-1112-943-785	25.1	2.1	23.0	2.4	34.784	6.555	27.6
188	572	КНК-1075-1113-944-786	12.4	2.5	8.4	1.9	9.594	2.863	10.1
189	573	КНК-1076-1114-945-787	9.8	1.0	7.5	1.0	11.44	3.242	9.6
190	574	КНК-1077-1115-946-788	13.8	1.6	11.9	1.4	19.983	4.226	15.2
191	575	КНК-1078-1116-947-789	12.2	1.4	10.2	1.5	19.236	3.613	13.9
192	576	КНК-1079-1117-948-790	23.0	1.6	20.2	1.4	36.758	3.387	26.6
193	577	КНК-1080-1118-949-791	12.4	0.7	10.3	0.9	23.489	2.532	15.4
194	578	КНК-1081-1119-950-792	19.0	2.8	15.4	1.4	35.094	5.069	23.2
195	579	КНК-1082-1120-951-793	51.6	12.7	36.2	7.1	79.445	13.29	55.8
196	580	КНК-1083-1121-952-794	12.4	0.9	7.6	1.6	29.815	4.341	16.6
197	581	КНК-1084-1122-953-795	17.8	1.5	15.4	1.3	34.538	5.134	22.6
198	582	КНК-1085-1123-954-796	20.4	2.5	19.1	2.4	28.082	3.898	22.5
199	583	КНК-1086-1124-955-797	9.8	1.4	9.1	1.9	22.862	5.973	13.9
200	584	КНК-1087-1125-956-798	25.1	2.4	26.2	5.9	60.678	13	37.3
201	585	КНК-1090-1128	15.7	2.5	14.2	4.3	47.765	6.748	25.9
202	586	КНК-1091-1129	17.1	1.5	16.0	1.2	47.935	10.554	27.0
203	587	КНК-1092-1130	59.1	13.1	81.9	15.1	116.084	17.529	85.7
204	588	КНК-1093-1131	68.9	6.5	72.1	6.2	135.298	14.786	92.1
205	589	КНК-1095-1133	39.3	2.2	34.2	2.9	49.369	9.398	41.0
206	590	КНК-1096-1134	54.0	3.8	58.2	5.6	107.545	13.331	73.2
207	591	КНК-1097-1135	26.5	3.4	22.1	3.0	39.738	6.746	29.5
208	592	КНК-1099-1137	19.4	2.2	21.9	2.9	37.312	8.866	26.2
209	593	КНК-1100-1138	31.5	3.9	31.8	4.6	86.882	29.059	50.1

SEQ ID NO (смысловая цепь)	SEQ ID NO (антисмысловая цепь)	Название дсиРНК	КНК-F495		КНК-F1026		КНК-825		Среднее значение для всех анализов, %
			Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	
210	594	КНК-1101-1139	60.8	5.1	65.8	3.9	89.898	14.227	72.2
211	595	КНК-1102-1140	29.8	1.9	25.1	2.9	49.962	4.639	34.9
212	596	КНК-1103-1141	9.9	1.3	5.7	0.9	14.357	4.377	10.0
213	597	КНК-1104-1142	7.9	0.5	5.3	0.7	14.498	2.508	9.2
214	598	КНК-1106-1144	12.0	2.1	6.8	2.4	17.615	5.575	12.1
215	599	КНК-1107-1145	7.6	1.5	3.5	1.2	12.097	3.884	7.7
216	600	КНК-1135-1173	9.8	2.7	6.3	2.1	20.368	5.935	12.2
217	601	КНК-1136-1174	55.0	8.2	57.6	8.7	51.67	14.619	54.8
218	602	КНК-1137-1175	6.9	1.5	5.5	0.9	14.082	4.459	8.8
219	603	КНК-1138-1176	3.4	1.2	2.7	1.0	20.618	4.034	8.9
220	604	КНК-1139-1177	14.2	4.2	10.3	2.6	45.243	8.325	23.2
221	605	КНК-1140-1178	22.3	7.0	14.9	4.7	58.511	10.307	31.9
222	606	КНК-1141-1179	16.8	4.6	18.2	4.1	34.609	7.425	23.2
223	607	КНК-1142-1180	10.0	4.1	8.0	2.3	33.362	7.336	17.1
224	608	КНК-1143-1181	13.7	2.2	12.5	4.2	28.204	4.236	18.1
225	609	КНК-1144-1182	11.7	2.1	14.6	4.6	49.769	18.354	25.3
226	610	КНК-1145-1183	19.0	6.3	22.7	6.7	51.464	20.568	31.1
227	611	КНК-1146-1184	16.8	4.7	14.7	5.5	71.937	37.067	34.5
228	612	КНК-1147-1185	9.0	1.6	9.1	1.1	11.22	4.674	9.7
229	613	КНК-1148-1186	8.8	1.7	6.0	1.8	18.481	8.166	11.1
230	614	КНК-1149-1187	20.1	3.1	18.3	2.8	36.481	11.397	24.9
231	615	КНК-1153-1191	24.4	3.7	20.5	3.0	29.434	6.394	24.8
232	616	КНК-1154-1192	11.9	2.5	8.9	2.2	22.093	6.996	14.3
233	617	КНК-1157-1195	14.5	2.2	11.9	2.2	26.024	4.864	17.5
234	618	КНК-1158-1196	9.3	1.4	5.0	1.5	8.547	5.09	7.6
235	619	КНК-1159-1197	7.3	1.3	11.6	1.3	18.971	4.052	12.6
236	620	КНК-1161-1199	9.9	1.0	4.8	0.7	16.083	3.57	10.3
237	621	КНК-1163-1201	13.7	1.3	11.9	1.4	28.564	6.393	18.0
238	622	КНК-1164-1202	14.6	2.9	10.0	2.5	17.654	4.993	14.1
239	623	КНК-1232-1270	12.0	2.4	13.2	2.6	29.824	4.644	18.4
240	624	КНК-1278-1316-1147-989	14.0	2.6	8.5	3.2	16.096	5.812	12.9
241	625	КНК-1279-1317-1148-990	9.4	2.2	8.2	2.0	23.969	10.352	13.9
242	626	КНК-1280-1318-1149-991	4.5	1.4	5.3	1.2	11.007	1.786	6.9
243	627	КНК-1281-1319-1150-992	4.0	1.3	7.4	2.3	30.368	6.698	13.9
244	628	КНК-1282-1320-1151-993	10.0	1.5	9.4	2.9	10.4	2.173	10.0
245	629	КНК-1283-1321	23.7	3.6	25.9	5.1	20.361	6.111	23.3
246	630	КНК-1284-1322	17.5	1.2	15.1	1.9	23.591	3.59	18.8
247	631	КНК-1285-1323	15.8	1.4	19.5	1.2	13.69	2.902	16.3
248	632	КНК-1286-1324	17.7	2.8	18.7	2.8	18.507	3.994	18.3
249	633	КНК-1287-1325	9.2	3.3	7.7	3.0	10.381	3.571	9.1
250	634	КНК-1288-1326	8.4	2.9	3.8	1.7	11.461	3.398	7.9
251	635	КНК-1289-1327	8.4	2.9	6.4	4.6	11.992	3.025	8.9

SEQ ID NO (смысловая цепь)	SEQ ID NO (антисмысловая цепь)	Название дсиРНК	КНК-F495		КНК-F1026		КНК-825		Среднее значение для всех анализов, %
			Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	
252	636	КНК-1290-1328	8.7	1.5	6.7	1.2	8.926	3.258	8.1
253	637	КНК-1291-1329	6.9	0.7	3.8	1.0	7.55	2.469	6.1
254	638	КНК-1292-1330	17.7	1.1	12.8	1.2	30.785	7.501	20.5
255	639	КНК-1293-1331	11.6	1.3	9.7	1.6	15.795	2.45	12.4
256	640	КНК-1294-1332	25.7	1.4	34.2	2.2	33.058	7.279	31.0
257	641	КНК-1295-1333	13.1	1.5	12.2	2.1	15.793	3.001	13.7
258	642	КНК-1297-1335	21.1	1.3	21.8	1.5	24.699	4.755	22.5
259	643	КНК-1323-1361	49.4	8.1	57.3	8.3	44.887	11.548	50.5
260	644	КНК-1325-1363	38.7	2.6	32.1	3.3	28.739	4.127	33.2
261	645	КНК-1326-1364	10.7	0.8	8.2	0.9	20.863	2.809	13.3
262	646	КНК-1327-1365	54.1	2.2	52.2	3.4	94.086	19.883	66.8
263	647	КНК-1328-1366	40.5	1.7	45.3	3.8	44.867	7.194	43.5
264	648	КНК-1329-1367	17.2	1.4	14.4	1.0	32.257	2.561	21.3
265	649	КНК-1330-1368	15.6	1.2	18.9	1.9	19.171	3.863	17.9
266	650	КНК-1331-1369	15.4	1.6	12.9	2.0	42.066	5.461	23.4
267	651	КНК-1332-1370	12.0	0.8	8.5	0.9	10.488	3.467	10.3
268	652	КНК-1333-1371	7.2	0.9	3.7	0.9	8.179	2.058	6.3
269	653	КНК-1334-1372	8.7	1.5	6.5	1.0	7.49	0.985	7.6
270	654	КНК-1335-1373	9.7	0.6	5.2	1.1	9.403	1.153	8.1
271	655	КНК-1336-1374	10.0	1.8	5.2	1.4	14.512	2.647	9.9
272	656	КНК-1385-1423	47.5	3.5	49.0	4.8	44.122	7.678	46.9
273	657	КНК-1387-1425	14.4	2.1	15.9	3.0	22.666	4.122	17.7
274	658	КНК-1388-1426	27.0	2.9	28.2	3.3	34.575	4.985	29.9
275	659	КНК-1389-1427	25.1	3.0	29.5	2.8	18.759	3.577	24.5
276	660	КНК-1538-1588	81.1	15.3	73.7	17.3	71.289	16.403	75.3
277	661	КНК-1540-1590	46.8	4.2	35.5	4.6	23.533	8.593	35.3
278	662	КНК-1542-1592	80.6	4.7	89.1	3.3	85.445	7.942	85.0
279	663	КНК-1665-1708	84.8	4.3	86.6	8.9	116.186	21.343	95.8
280	664	КНК-1666-1709	97.0	2.5	99.6	3.9	115.899	10.593	104.2
281	665	КНК-1667-1710	99.5	4.4	109.4	5.7	123.463	8.991	110.8
282	666	КНК-1707-1750	91.1	3.5	107.3	6.3	123.75	26.01	107.4
283	667	КНК-1708-1751	72.5	5.7	85.8	8.2	76.118	10.985	78.1
284	668	КНК-1709-1752	136.2	5.8	114.5	5.9	75.202	14.025	108.7
285	669	КНК-1869-1918	118.1	21.1	111.2	20.6	97.088	18.195	108.8
286	670	КНК-1870-1919	90.2	8.7	83.2	11.2	87.62	22.519	87.0
287	671	КНК-1871-1920	81.7	4.6	80.6	4.6	119.805	13.019	94.1
288	672	КНК-1872-1921	94.5	4.4	87.4	5.7	74.492	13.782	85.4
289	673	КНК-1873-1922	93.2	5.4	90.9	4.6	88.62	13.98	90.9
290	674	КНК-1874-1923	93.2	6.3	90.7	4.9	74.793	8.913	86.2
291	675	КНК-1875-1924	86.5	8.5	76.3	8.2	45.965	7.621	69.6
292	676	КНК-1876-1925	73.7	9.7	61.1	8.7	34.813	6.807	56.6
293	677	КНК-1877-1926	72.7	3.9	51.0	5.3	45.122	9.468	56.3
294	678	КНК-1878-1927	75.8	4.8	79.7	8.0	54.716	8.031	70.1
295	679	КНК-1879-1928	90.6	8.4	77.0	9.0	86.62	13.219	84.7
296	680	КНК-1880-1929	100.4	8.5	84.5	9.8	85.501	13.022	90.1
297	681	КНК-1900-1949	104.9	12.1	96.5	15.3	70.712	8.039	90.7

SEQ ID NO (смысловая цепь)	SEQ ID NO (антисмысловая цепь)	Название дспРНК	КНК-F495		КНК-F1026		КНК-825		Среднее значение для всех анализов, %
			Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	
298	682	КНК-1905-1954	71.4	17.0	71.0	22.1	35.273	14.001	59.2
299	683	КНК-1971-2025	77.5	25.4	128.3	28.3	34.399	9.559	80.1
300	684	КНК-1974-2028	74.2	6.0	64.4	7.7	50.763	6.122	63.1
301	685	КНК-1975-2029	80.8	7.8	80.5	7.1	55.779	10.606	72.3
302	686	КНК-1976-2030	69.2	6.8	73.5	8.5	53.873	16.663	65.5
303	687	КНК-1978-2032	73.7	10.3	73.6	10.0	57.334	7.876	68.2
304	688	КНК-1979-2033	81.2	9.5	95.1	13.6	43.016	8.767	73.1
305	689	КНК-2032-2086	94.2	6.3	124.6	9.4	99.842	10.374	106.2
306	690	КНК-2035-2089	66.5	6.2	72.2	14.5	47.134	6.316	61.9
307	691	КНК-2036-2090	82.4	9.1	110.4	15.5	56.532	12.458	83.1
308	692	КНК-2037-2091	88.9	8.1	72.5	7.9	48.451	10.859	70.0
309	693	КНК-2038-2092	74.2	3.6	58.7	4.7	44.437	4.32	59.1
310	694	КНК-2039-2093	75.1	5.3	76.3	8.1	51.597	6.117	67.7
311	695	КНК-2040-2094	75.9	8.5	70.0	11.2	57.499	6.477	67.8
312	696	КНК-2041-2095	80.5	4.1	78.1	3.5	78.593	10.192	79.1
313	697	КНК-2042-2096	79.1	5.2	84.7	4.0	88.699	8.352	84.2
314	698	КНК-2043-2097	72.0	3.8	70.0	2.7	83.791	8.891	75.3
315	699	КНК-2044-2098	37.6	12.9	32.3	13.4	30.83	15.258	33.6
316	700	КНК-2045-2099	101.3	8.7	87.4	11.3	54.839	12.261	81.2
317	701	КНК-2067-2121	88.2	5.1	78.4	2.6	75.916	8.438	80.8
318	702	КНК-2069-2123	83.1	3.7	84.9	5.2	63.679	10.343	77.2
319	703	КНК-2091-2145	83.8	5.4	87.1	8.9	53.463	10.34	74.8
320	704	КНК-2092-2146	85.4	6.2	89.7	7.8	68.656	5.01	81.3
321	705	КНК-2093-2147	102.7	21.4	65.4	19.9	71.693	14.857	79.9
322	706	КНК-2094-2148	88.8	6.4	94.1	6.7	53.85	10.392	78.9
323	707	КНК-2095-2149	76.2	21.4	97.2	25.9	47.372	14.735	73.6
324	708	КНК-2096-2150	87.9	16.4	78.6	13.2	49.454	14.398	72.0
325	709	КНК-2105	92.1	7.7	90.8	11.5	97.683	10.156	93.5
326	710	КНК-2148-2197	86.5	5.8	79.3	16.0	76.198	8.142	80.7
327	711	КНК-2149-2198	71.3	3.7	73.8	4.2	55.558	6.731	66.9
328	712	КНК-2150-2199	92.1	7.1	97.5	4.9	75.703	6.126	88.4
329	713	КНК-2151-2200	96.2	3.7	108.0	10.3	91.908	5.852	98.7
330	714	КНК-2152-2201	78.7	6.5	74.7	9.6	42.766	6.332	65.4
331	715	КНК-2153-2202	95.2	14.8	73.9	13.1	47.169	10.902	72.1
332	716	КНК-2154-2203	114.1	11.9	92.3	7.2	61.728	10.943	89.4
333	717	КНК-2155-2204	92.1	8.4	83.1	3.8	119.537	11.18	98.2
334	718	КНК-2156-2205	104.7	5.4	91.6	4.7	148.445	15.208	114.9
335	719	КНК-2157-2206	94.2	8.4	92.0	10.4	68.735	7.132	85.0
336	720	КНК-2159-2208	85.4	4.5	78.4	6.2	62.397	10.642	75.4
337	721	КНК-2160-2209	72.7	1.9	81.8	5.3	56.483	11.255	70.3
338	722	КНК-2161-2210	93.7	14.6	74.3	10.9	18.252	5.102	62.1
339	723	КНК-2162-2211	106.7	11.3	127.3	17.9	53.455	15.254	95.8
340	724	КНК-2163-2212	79.5	8.2	91.6	6.4	49.199	6.236	73.5

SEQ ID NO (смысловая цепь)	SEQ ID NO (антисмысловая цепь)	Название дсиРНК	КНК-F495		КНК-F1026		КНК-825		Среднее значение для всех анализов, %
			Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	
341	725	КНК-2164-2213	101.1	13.4	115.2	20.4	84.893	29.662	100.4
342	726	КНК-2165-2214	97.0	10.8	102.1	9.9	76.079	10.525	91.7
343	727	КНК-2166-2215	91.6	20.4	89.3	22.7	55.353	11.894	78.8
344	728	КНК-2170-2219	75.9	4.5	89.7	4.6	68.461	8.991	78.0
345	729	КНК-2196-2245	60.3	2.9	65.1	4.4	43.35	5.951	56.3
346	730	КНК-2197-2246	85.4	8.4	98.9	9.4	65.81	6.865	83.4
347	731	КНК-2198-2247	89.4	15.0	108.1	10.3	44.371	7.323	80.6
348	732	КНК-2199-2248	97.2	14.8	91.3	16.1	49.493	8.874	79.3
349	733	КНК-2200-2249	104.7	10.7	111.8	13.5	47.327	5.488	87.9
350	734	КНК-2201-2250	100.3	11.7	102.7	13.8	52.984	11.652	85.3
351	735	КНК-2205	96.9	17.0	88.0	10.9	55.021	8.208	80.0
352	736	КНК-2238	89.1	8.0	99.6	8.2	113.917	11.636	100.9
353	737	КНК-2260-2309	111.5	13.2	110.2	11.9	95.452	20.407	105.7
354	738	КНК-2261-2310	103.6	9.1	106.9	12.4	97.581	15.894	102.7
355	739	КНК-2262-2311	141.3	14.6	132.9	11.8	112.052	19.366	128.7
356	740	КНК-2263-2312	104.0	10.5	80.5	11.4	59.852	7.342	81.4
357	741	КНК-2264-2313	100.7	17.1	88.6	15.5	53.023	12.056	80.8
358	742	КНК-2265-2314	103.2	11.2	103.8	11.9	60.929	8.309	89.3
359	743	КНК-2266-2315	119.8	8.9	110.3	8.5	66.846	9.19	99.0
360	744	КНК-2299	77.7	3.2	72.0	5.9	69.804	11.442	73.2
361	745	КНК-2317-2366	81.2	3.0	84.4	7.7	66.04	7.299	77.2
362	746	КНК-2318-2367	86.6	3.7	97.0	5.2	66.519	4.573	83.4
363	747	КНК-2319-2368	127.5	12.5	102.9	8.9	82.338	11.524	104.2
364	748	КНК-2320-2369	98.9	11.1	94.2	15.6	59.154	17.115	84.1
365	749	КНК-2321-2370	127.6	13.8	127.6	16.5	81.979	19.313	112.4
366	750	КНК-2322-2371	83.3	9.1	68.5	8.6	78.252	14.344	76.7
367	751	КНК-2323-2372	83.2	7.3	79.8	7.7	57.202	9.062	73.4
368	752	КНК-2324-2373	95.0	3.0	101.4	5.2	118.194	16.285	104.9
369	753	КНК-2325-2374	123.0	15.6	153.7	23.1	188.498	24.768	155.1
370	754	КНК-2326-2375	94.5	12.0	101.2	8.2	110.056	29.627	101.9
371	755	КНК-2332	96.2	11.9	122.2	10.2	120.096	15.829	112.8
372	756	КНК-2333	97.9	12.7	73.0	9.9	50.041	16.617	73.7
373	757	КНК-2335	104.4	9.0	81.2	7.5	33.77	6.814	73.1
374	758	КНК-2340	64.4	14.3	45.7	12.3	34.661	10.468	48.2
375	759	КНК-2341	61.9	10.6	53.7	6.9	43.579	8.14	53.1
376	760	КНК-2346	104.5	9.2	92.5	12.6	104.386	32.315	100.4
377	761	КНК-2352	78.5	6.7	83.6	8.0	97.544	18.168	86.6
378	762	КНК-2358	78.8	7.0	75.7	9.9	64.974	13.327	73.1
379	763	КНК-2359	89.5	9.0	91.8	8.2	71.314	7.358	84.2
380	764	КНК-2360	132.4	26.2	82.8	8.7	159.973	15.729	125.0
381	765	КНК-2361	110.4	8.5	87.7	7.8	87.634	7.799	95.3
382	766	КНК-2362	92.5	12.8	72.7	7.2	84.427	12.833	83.2
383	767	КНК-2363	100.4	9.2	76.1	14.4	52.066	18.068	76.2
384	768	КНК-2364	116.4	9.8	88.5	8.3	120.931	26.855	108.6
385	769	КНК-2365	100.5	5.7	92.9	5.2	132.668	7.14	108.7
386	770	КНК-2366	129.3	7.2	113.5	5.7	135.163	16.2	126.0

SEQ ID NO (смысловая цепь)	SEQ ID NO (антисмысловая цепь)	Название дсиРНК	КНК-F495		КНК-F1026		КНК-825		Среднее значение для всех анализов, %
			Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	Оставшаяся, %	SEM	
387	771	КНК-2367	123.3	9.0	105.9	9.2	136.356	9.025	121.9

Пример 3: Ингибирование олигонуклеотидами РНКи обеих изоформ КНК *In vivo*

[0350] Скрининговый анализ *in vitro* в **Примере 2** подтвердил способность КНК дсиРНК осуществлять нокдаун обеих изоформ КНК (КНК-All). Чтобы подтвердить способность олигонуклеотидов РНКи осуществлять нокдаун обеих изоформ КНК-А и КНК-С, использовали прямую HDI мышиную модель. Во-первых, нуклеотидные последовательности, содержащие подмножество из 384 дсиРНК, идентифицированных в **Примере 2**, которые распознают консервативный КНК человека/НЧП, использовали для получения соответствующих двухцепочечных олигонуклеотидов РНКи, содержащих GalNAc-конъюгированную структуру с разрывом тетрапетли (называемые в настоящей заявке “GalNAc-конъюгированные КНК олигонуклеотиды” или “GalNAc-КНК конструкции”), имеющую 36-мерную пассажирскую цепь и 22-мерную направляющую цепь (**Таблица 3**). В частности, для получения 22-мерной направляющей цепи, 19-мерные коровые последовательности антисмысловой цепи, использованные в **Примере 2** (например, SEQ ID NO: 948-953), модифицировали так, чтобы они содержали фосфорилированный урацил на 5’ конце и два гуанина на 3’ конце. Для получения 36-мерной пассажирской цепи, аденин, соответствующий фосфорилированному урацилу в антисмысловой цепи, и 16-мерную стеблевую петлю (SEQ ID NO: 871) добавляли к 3’ концу 19-мерных коровых последовательностей смысловой цепи, использованных в **Примере 2** (например, SEQ ID NO: 942-947). Кроме того, нуклеотидные последовательности, содержащие пассажирскую цепь и направляющую цепь GalNAc-конъюгированных КНК олигонуклеотидов, имеют четкую схему модифицированных нуклеотидов и фосфоротиоатных связей (например, см. **ФИГ. 2А, ФИГ. 2В** и **Таблицу 3** со схематическими изображениями родовой структуры и ключом к химическим модификациям; обозначаемым в настоящей заявке низк.-2’-фтор (3PS) и низк.-2’-фтор (2PS), соответственно, и вместе как низк.-2’-фтор схема для GalNAc-конъюгированных КНК олигонуклеотидов).

Каждый из трех аденозиновых нуклеотидов, содержащих тетрапетлю, конъюгирован с фрагментом GalNAc (CAS#: 14131-60-3). Схема модификации представлена ниже в виде двух взаимозаменяемых ключей модификации.

5 *Низк.-2'-фтор (3PS) схема модификации для конструкций GalNAc-КНК (5'-антисмысловая 3PS)*

Смысловая цепь: 5'-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX- 3'.

10

Гибризованная с:

Антисмысловая цепь: 5'-[MeФосфонат-4O-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3'

(Ключ модификации: **Таблица 3**).

15

Или представленная как:

Смысловая цепь:

[mXs][mX][mX][mX][mX][mX][fX][fX][fX][fX][mX][mX][mX]
[mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][ademA-
20 GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mX][mX][mX][mX][mX]

Гибризованная с:

Антисмысловая цепь: [MeФосфонат-4O-
mXs][fXs][fXs][fX][fX][mX][fX][mX][mX][fX]

25

[mX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mXs][mXs][mX]

(Ключ модификации: **Таблица 3**).

Низк.-2'-фтор (2PS) схема модификации для конструкции GalNAc-КНК (5'-антисмысловая 2PS)

30

Смысловая цепь: 5'-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX- 3'.

Гибризованная с:

Антисмысловая цепь: 5'-[MeФосфонат-4O-mX]-S-fX-S-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3'

(Ключ модификации: **Таблица 3**).

5

Или представленная как:

Смысловая цепь:

[mXs][mX][mX][mX][mX][mX][mX][fX][fX][fX][fX][mX][mX][mX]
 [mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][ademA-
 10 GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mX][mX][mX][mX][mX][mX]

Гибридная с:

Антисмысловую цепь: [MeФосфонат-4O-

mXs][fXs][fX][fX][fX][mX][fX][mX][mX][fX]

15

[mX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mXs][mXs][mX]

Таблица 3. Ключ модификации

Символ	Модификация/связь
Ключ 1	
mX	2'-O-метил модифицированный нуклеотид
fX	2'-фтор модифицированный нуклеотид
-S-	фосфоротиоатная связь
-	фосфодиэфирная связь
[MeФосфонат-4O-mX]	5'-метоксифосфонат-4'-окси модифицированный нуклеотид
ademA-GalNAc	GalNAc, присоединенный к адениновому нуклеотиду
Ключ 2	
[mXs]	2'-O-метил модифицированный нуклеотид с фосфоротиоатной связью к соседнему нуклеотиду
[fXs]	2'-фтор модифицированный нуклеотид с фосфоротиоатной связью к соседнему нуклеотиду
[mX]	2'-O-метил модифицированный нуклеотид с фосфодиэфирными связями к соседним нуклеотидам
[fX]	2'-фтор модифицированный нуклеотид с фосфодиэфирными связями к соседнему нуклеотиду

[0351] Затем конструкции GalNAc-КНК использовали для оценки
 20 эффективности ингибирования на мышах. В частности, 6-8-недельным самкам
 мышей CD-1 (n = 5) подкожно вводили указанные GalNAc-конъюгированные

КНК олигонуклеотиды (**Таблица 4**) в дозе 2 мг/кг, приготовленные в PBS. Контрольной группе мышей (n = 5) вводили только PBS. Через три дня (72 часа), мышам гидродинамически инъецировали (HDI) либо ДНК-плазмиду (pCMV6-КНК-С, Кат.#: RC223488, OriGene), кодирующую полный ген КНК человека (NM_006488.3) (25 мкг), либо плазмиду (pCMV6-КНК-А, Кат.#:RC202424, OriGene), кодирующая полный ген КНК-А человека (NM_000221), под контролем универсальной промоторной последовательности цитомегаловируса (CMV). Через день после введения ДНК-плазмиды, собирали образцы печени мышей HDI. Значения нормировали по эффективности трансфекции с использованием гена NeoR, включенного в ДНК-плазмиду.

[0352] Суммарную РНК, выделенную из печени мышей, использовали для определения относительной экспрессии КНК мРНК с помощью кРВ-ПЦР. Для оценки использовали зонды TaqMan РВ-кПЦР от Life Technologies [3' анализ (прямой-1026; TGGAGGTGGAGAAGCCA (SEQ ID NO: 865), обратный-1157; GACCATACAAGCCCCTCAAG (SEQ ID NO:866), зонд-1080; TGGTGTTTGTTCAGCAAAGATGTGGC (SEQ ID NO:867)) и 5' анализ (прямой-496; AGGAAGCTCTGGGAGTA (SEQ ID NO: 868), обратный-596; CCTCCTTAGGGTACTTGTC (SEQ ID NO: 869), зонд-518; ATGGAAGAGAAGCAGATCCTGTGCG (SEQ ID NO: 870))]. Значения нормировали по эффективности трансфекции с использованием гена NeoR, включенного в ДНК-плазмиду. Мышей HDI получали в соответствии с описанием выше, но с использованием КНК-А плазмиды человека или плазмиды КНК-С человека. Мышей обрабатывали группами по 5 особей конструкциями GalNAc-КНК, приведенными **Таблице 4** (со схемой модификации низк.-2'-фтор). Образцы печени собирали и мРНК определяли с использованием пар праймеров, распознающих КНК-All, КНК-С или КНК-А. Результаты подтвердили, что конструкции GalNAc-КНК, предназначенные для нацеливания на все транскрипты КНК, демонстрируют успешный нокдаун на HDI мышинных моделях как КНК-А, так и КНК-С человека (**ФИГ. 3**).

Таблица 4. Конструкции GalNAc-КНК, оцененные на HDI мышинных моделях КНК-С и КНК-А

Название	Немодифицированная смысловая цепь SEQ ID NO	Немодифицированная антисмысловая цепь SEQ ID NO	Модифицированная смысловая цепь SEQ ID NO	Модифицированная антисмысловая цепь SEQ ID NO
КНК-516	39	423	775	820
КНК-865	102	486	779	824
КНК-882	104	488	780	825
КНК-885	107	491	782	827
КНК-1078	191	575	785	830
КНК-1334	269	653	804	849

5 Пример 4: Изменения в схеме модификации КНК-нацеленных олигонуклеотидов РНКи поддерживают эффективность ингибирования мРНК

[0353] Чтобы оценить, могут ли схемы модификации влиять на эффективность нацеливания и стабильность конструкции GalNAc-КНК, на HDI мышах были проанализированы две уникальных схемы. В частности, использованными схемами модификации были схема низк.-2'-фтор, описанная в **Примере 3** (см. **ФИГ. 2А** и **ФИГ. 2В**) и схема средн.-2'-фтор (см. **ФИГ. 4А**).

Схема модификации средн.-2'-фтор для конструкции GalNAc-КНК

Смысловая цепь: 5'-mX-S-mX-fX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-mX-fX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]- [ademA-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX- 3'.

Гибридная с:

Антисмысловая цепь: 5'-[MeФосфонат-4O-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX-3'

(Ключ модификации: **Таблица 3**).

Или представленная как:

Смысловая цепь:

[mXs][mX][fX][mX][mX][mX][mX][fX][fX][fX][mX][fX][fX][mX]

[mX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][ademA-

5 GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mX][mX][mX][mX][mX][mX]

Гибридная с:

Антисмысловая цепь: [MeФосфонат-4O-

mXs][fXs][fXs][fX][fX][mX][fX][fX][mX][fX]

10 [mX][mX][mX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mXs][mXs][mX] (Ключ
модификации: **Таблица 3**).

[0354] Мышей HDI получали, как описано в **Примере 3**. Мышам вводили конструкции КНК, модифицированные низк.-2'-фтор или средн.-2'-фтор (**Таблица 5**). Через 72 часа после введения, мышам гидродинамически инъецировали [pcDNA3.1-КНК-С, кодирующую полный ген КНК человека (NM_006488)]. Образцы печени собирали и обрабатывали, как описано в **Примере 3**. Группу конструкций GalNAc-КНК (КНК-0861, -0865, -0882, -0883, -0885) смешивали вместе и использовали в качестве положительного контроля для ингибирования. Обе схемы модификации приводили к ингибированию КНК мРНК у мышей (**ФИГ. 4В-4Е**). Эти результаты демонстрируют, что обе схемы модификации обеспечивали нокдаун мРНК-мишени.

Таблица 5: Конструкции GalNAc-КНК для анализа схем модификации

Название	Схема модификации	Немодифицированная смысловая цепь, SEQ ID NO	Немодифицированная антисмысловая цепь, SEQ ID NO	Модифицированная смысловая цепь, SEQ ID NO	Модифицированная антисмысловая цепь, SEQ ID NO
КНК-861	Низк.-2'F	100	484	778	823
КНК-861	Средн.-2'F	100	484	808	853
КНК-865	Низк.-2'F	102	486	779	824
КНК-865	Средн.-2'F	102	486	809	854
КНК-882	Низк.-2'F	104	488	780	820
КНК-882	Средн.-2'F	104	488	810	855
КНК-883	Низк.-2'F	105	489	781	826
КНК-883	Средн.-2'F	105	489	811	856
КНК-885	Низк.-2'F	107	491	782	827
КНК-885	Средн.-2'F	107	491	812	857
КНК-1288	Низк.-2'F	250	634	787	832
КНК-1288	Средн.-2'F	250	634	816	861
КНК-1290	Низк.-2'F	252	636	788	833

КНК-1290	Средн.-2`F	252	636	817	862
КНК-1334	Низк.-2`F	269	653	804	849
КНК-1334	Средн.-2`F	269	653	818	863
КНК-516	Средн.-2`F	39	423	805	850
КНК-804	Средн.-2`F	Н/Д	Н/Д	806	851
КНК-829	Средн.-2`F	92	476	807	852
КНК-1076	Средн.-2`F	189	573	814	859
КНК-1078	Средн.-2`F	191	575	815	860

Пример 5: Ингибирование олигонуклеотидами РНКи экспрессии КНК

In vivo

Скрининговые исследования нокдауна КНК у HDI мыши

5 [0355] GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды КНК, перечисленные в **Таблице 6**, оценивали на мышцах HDI, как описано в **Примере 3**. Введение конструкции GalNAc-КНК эффективно снижало КНК-All мРНК (**ФИГ. 5**). При использовании праймеров, специфичных для КНК-С изоформы, конструкции GalNAc-КНК были по-прежнему эффективны в снижении мРНК
10 (**ФИГ. 5**).

Таблица 6. Конструкции GalNAc-КНК, проанализированные в HDI модели

Название	Модифицированная смысловая цепь, SEQ ID NO	Модифицированная антисмысловая цепь, SEQ ID NO
КНК-885	782	827
КНК-869	795	840
КНК-873	796	841
КНК-879	797	842
КНК-881	798	843
КНК-896	799	844
КНК-1064	800	845
КНК-1075	784	829
КНК-1077	801	846
КНК-1080	802	847
КНК-1106	803	848
КНК-1147	794	839
КНК-1148	789	834
КНК-1152	790	835
КНК-1154	791	836
КНК-1155	792	837
КНК-1277	793	838

15 [0356] Дополнительные конструкции (**Таблица 7**) анализировали с использованием тех же методов, и был обнаружен эффективный нокдаун для КНК-All и КНК-С (**ФИГ. 6А** и **6В**). Подобным образом, эндогенная КНК мыши снижалась с помощью конструкций GalNAc-КНК, которые соответствуют мРНК

КНК мыши (ФИГ. 6С). В целом, оба HDI исследования позволили выявить конструкции GalNAc-КНК, эффективные для снижения КНК мРНК *in vivo*.

Таблица 7. Конструкции GalNAc-КНК, проанализированные в HDI модели

Название	Модифицированная смысловая цепь, SEQ ID NO	Модифицированная антисмысловая цепь, SEQ ID NO
КНК-1054	783	828
КНК-510	774	819
КНК-516	775	820
КНК-829	776	821
КНК-860	777	822
КНК-861	778	823
КНК-865	779	824
КНК-882	780	825
КНК-883	781	826
КНК-885	782	827
КНК-1075	784	829
КНК-1078	785	830
КНК-1281	786	831
КНК-1288	787	832
КНК-1290	788	833
КНК-1334	804	849

5 **Пример 6: Ингибирование экспрессии КНК олигонуклеотидами РНКи, и исследования на приматах, не являющихся человеком**

Исследования на приматах, не являющихся человеком (НЧП), с однократным введением дозы

10 [0357] Эффективные конструкции GalNAc-КНК, идентифицированные в исследованиях на мышах HDI, анализировали на эффективность нацеливания на приматов, не являющихся человеком. В частности, GalNAc-конъюгированные КНК олигонуклеотиды, перечисленные в **Таблице 8**, оценивали на «не наивных» яванских макаках (*Macaca fascicularis*). В этом исследовании обезьяны были сгруппированы таким образом, чтобы их средняя масса тела (приблизительно 5.4 кг) была сопоставима между контрольной и экспериментальной группами. В 15 каждой когорте в качестве субъектов было по меньшей мере две самки и по меньшей мере две самца. GalNAc-конъюгированные КНК олигонуклеотиды вводили подкожно в дозе 6 мг/кг в день исследования 0. Образцы крови собирали за неделю до введения дозы (день -7), в день введения дозы (день 0) и 20 на 28, 56 и 84 дни после введения дозы. Под ультразвуковым контролем пункционную биопсию печени выполняли в дни исследования -7, 28, 56 и 84. В каждый момент времени, суммарную РНК, полученную из образцов биопсии печени, подвергали анализу кРВ-ПЦР для измерения КНК мРНК у обезьян,

получавших олигонуклеотид, для сравнения с обезьянами, которым вводили сопоставимый объем PBS. Для нормирования данных, измерения проводили относительно среднего геометрического двух эталонных генов, PPIB и 18S рРНК. Следующие кПЦР зонды TaqMan приобретенные у Life Technologies, Inc, использовали для определения экспрессии генов: прямой – TGCCTTCATGGGCTCAATG (SEQ ID NO: 772); обратный – TCGGCCACCAGGAAGTCA (SEQ ID NO: 773); Fam зонд- CCCTGGCCATGTTG (SEQ ID NO:864)). Как показано на **ФИГ. 7А** (день 28), введение НЧП GalNAc-конъюгированных КНК олигонуклеотидов, перечисленных в **Таблице 8**, ингибировало экспрессию КНК в печени, что определяется по сниженному количеству КНК мРНК в образцах печени от получавших олигонуклеотид НЧП по сравнению с НЧП, которым вводили PBS. Среднее процентное снижение КНК мРНК в образцах печени получавших олигонуклеотид НЧП, указано над набором точек данных для каждой группы лечения. Также выполнял измерения в дни 56 и 84 (**ФИГ. 7В и 7С**), причем график средних значений для каждого момента времени показан на **ФИГ. 7D**. Для всех оцененных моментов времени, почти все протестированные GalNAc-конъюгированные КНК олигонуклеотиды значительно ингибировали экспрессию КНК мРНК. В тех же образцах, уровни белка КНК определяли с использованием антитела кролика к кетогексокиназе (Abcam, AB197593) и антикроличьего модуля обнаружения для Sally Sue (Protein Simple, кат.#DM-001). Как показано на **ФИГ. 8А-8С**, на 28-день исследования, конструкции GalNAc-КНК ингибировали экспрессию КНК белка, нормированную к винкулиновому контролю, причем ингибирование медленно повышается к дню 86. Эти результаты демонстрируют, что введение НЧП GalNAc-конъюгированных олигонуклеотидов КНК снижает количество КНК мРНК в печени и одновременно снижает количество белка КНК в печени. Однако, эта корреляция снижается со временем после введения начальной дозы (**ФИГ. 9А-9С**).

[0358] В совокупности эти результаты показывают, что GalNAc-конъюгированные олигонуклеотиды КНК, предназначенные для нацеливания на суммарную КНК мРНК человека, ингибируют общую экспрессию КНК *in vivo* (что определяется по снижению количества КНК мРНК и белка).

Таблица 8. Исследование на НЧП с однократным введением дозы - конструкции GalNAc-КНК

Название	SEQ ID NO смысловой цепи	SEQ ID NO антисмысловой цепи
КНК-516	775	820
КНК-865	779	824
КНК-882	780	825
КНК-885	782	827
КНК-1078	785	830
КНК-1334	804	849

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Название	Описание Вид (Hs-Mf- Ms-Rn (крыса))	Цепь	Последовательность	SEQ ID NO
Нуклеотидная последовательность КНК человека (Hs) NM_006488.3	Человек (Hs)	Н/Д	AGGCAGGGCTGCAGATGCGAGGCCAGCTGTAC CTCGCGTGTCCCGGGTCGGGAGTCGGAGACGCA GGTGCAGGAGAGTGCGGGGCAAGTAGCGCATTT TCTCTTTGCATTCTCGAGATCGCTTAGCCGCGCTT TAAAAAGGTTTGCATCAGCTGTGAGTCCATCTGA CAAGCGAGGAAACTAAGGCTGAGAAGTGGGAGG CGTTGCCATCTGCAGGCCAGGCAACCTGCTACG GGAAGACCGGGGACCAAGACCTCTGGGTTGGCT TTCTAGACCCGCTCGGGTCTTCGGGTGTCGCGA GGAAGGGCCCTGCTCCTTTCGTTCCCTGCACCCC TGGCCGCTGCAGGTGGCTCCCTGGAGGAGGAGC TCCCACGCGGAGGAGGAGCCAGGGCAGCTGGGA GCGGGGACACCATCCTCCTGGATAAGAGGCAGA GGCCGGGAGGAACCCCGTCAGCCGGGCGGGCAG GAAGCTCTGGGAGTAGCCTCATGGAAGAGAAGC AGATCCTGTGCGTGGGGCTAGTGGTGCTGGACGT CATCAGCCTGGTGGACAAGTACCCTAAGGAGGA CTCGGAGATAAGGTGTTTGTCCCAGAGATGGCA GCGCGGAGGCAACGCGTCCAACCTGCACCGTT CTCTCCCTGCTCGGAGCCCCCTGTGCCTTCATGG GCTCAATGGCTCCTGGCCATGTTGCTGACTTCCT GGTGGCCGACTTCAGGCGGCGGGGCGTGGACGT GTCTCAGGTGGCCTGGCAGAGCAAGGGGGACAC CCCCAGCTCCTGCTGCATCATCAACAACCTCCAAT GGCAACCGTACCATTGTGCTCCATGACACGAGCC TGCCAGATGTGTCTGCTACAGACTTTGAGAAGGT TGATCTGACCCAGTTCAAGTGGATCCACATTGAG GGCCGGAACGCATCGGAGCAGGTGAAGATGCTG CAGCGGATAGACGCACACAACACCAGGCAGCCT CCAGAGCAGAAGATCCGGGTGTCCGTGGAGGTTG GAGAAGCCACGAGAGGAGCTCTTCCAGCTGTTT GGCTACGGAGACGTGGTGTTTGTGACAAAGAT GTGGCCAAGCACTTGGGGTTCCAGTCAGCAGAG GAAGCCTTGAGGGGCTTGTATGGTCGTGTGAGG AAAGGGGCTGTGCTTGTCTGTGCCTGGGCTGAGG AGGGCGCCGACGCCCTGGGCCCTGATGGCAAAT TGCTCCACTCGGATGCTTTCCCGCCACCCGCGT GGTGGATACACTGGGAGCTGGAGACACCTTCAA TGCTCCGTCATCTTACGCTCTCCAGGGGAGG AGCGTGCAGGAAGCACTGAGATTCCGGGTGCCAG GTGGCCGGCAAGAAGTGTGGCCTGCAGGGCTTT	1

			<p>GATGGCATCGTGTGAGAGCAGGTGCCGGCTCCTC ACACACCATGGAGACTACCATTGCGGGCTGCATCG CCTTCTCCCCTCCATCCAGCCTGGCGTCCAGGTT GCCCTGTTACAGGGGACAGATGCAAGCTGTGGGG AGGACTCTGCCTGTGTCTGTGTTCCCCACAGGG AGAGGCTCTGGGGGGATGGCTGGGGGATGCAGA GCCTCAGAGCAAATAAATCTTCTCAGAGCCAGC TTCTCTCTCAATGTCTGAACTGCTCTGGCTGGG CATTCCTGAGGCTCTGACTCTTCGATCCTCCCTCT TTGTGTCCATTCCCCAAATTAACCTCTCCGCCCA GGCCAGAGGAGGGGGCTGCCTGGGCTAGAGCAG CGAGAAGTGCCTGGGCTTGCACCAGCTCTGCC CTGGCTGGGGAGGACACTCGGTGCCCCACACC AGTGAACCTGCCAAAGAAACCGTGAGAGCTTT CGGGGCCCTGCGTTGTGCAGACTCTATCCACA GCTCAGAAGCTGGGAGTCCACACCGCTGAGCTG AACTGACAGGCCAGTGGGGGGCAGGGGTGCGCC TCCTCTGCCCTGCCACCAGCCTGTGATTTGATG GGGTCTTCATTGTCCAGAAATACCTCTCCCGCT GACTGCCCCAGAGCCTGAAAGTCTCACCTTGA GCCACCTTGAATTAAGGGCGTGCCTCAGCCAC AAATGTGACCCAGGATACAGAGTGTGCTGTCT CAGGGAGGTCCGATCTGGAACACATATTGGAAT TGGGGCCAACCTCAATATAGGGTGGGTAAGGCC TTATAATGTAAGAGCATATAATGTAAGGGCTT TAGAGTGAGACAGACCTGGATTAATACTGCCA TTTAATTAGCTGCATATCACCTTAGGGTACAGCA CTTAACGCAATCTGCCTCAATTTCTTCATCTGTCA AATGGAACCAATTCTGCTTGGCTACAGAATTATT GTGAGGATAAAATCATATATAAAATGCCAGCA TGATGCCTGATGTGTA</p>	
<p>Нуклеотидная последователь ность КНК яванского макака (Mf) XM_00557632 2.2</p>	<p>Яванский макак (Mf)</p>	<p>Н/Д</p>	<p>GGGGCCGGGCAGCCGCGACCACGGTCTTCAGGC AGGGCTGCAGATGCAGGCCAGCTCTACCTCGC GGGTCCAGGGTCCGGAGTCCGAGACGCAGGTGC AGCAGAGGGCGGGGCACGTAGCGCATTTCCAGC GCATTTTCTCTTTGCATTCTCGAGATCGTTAGCC GCGCTTTAGAAGGGTTTGCATCAGTCCGAGTCC ATCTGACAAGCGAGGAACTGAGGCTGAGAAGT GGGAGGCGTTGCCATCTGCAGGCCAGGCAACC TGCTACGGGAAGACCGGGGGCCAAGACCTCCGG GTTGGCTTTCCAGGCCAGCTTGGGTCTTCGGGT GTCGGGAGCAAAGGCCAGCTCCTTTCGTTTCT GCACCCCTCGCCGCTGCAGGTGGCTCCCCGGAGG AGGAGCTCCACGCGGAGGAGGAGCCAGGGCAG CTGGGAGCGAGGACACCATCCTCCTGGATAACA GGCAGAGGCCGGGAGGAACCCGTCAGTCGGGCG GGCAGGAAGCTCTGGGATCAGCCTCATGGAAGA GAAGCAGATCCTGTGCGTGGGGCTAGTGGTGCT GGACGTCATCAGCCTGGTGGACAAGTACCCTAA GGAGGACTCAGAGATAAGGTGCTTGTCCCAGAG ATGGCAACGCGGAGGCAACGCGTCCAACCTCTG CACCGTTCTCTCCCTGCTCGGAGCCCCCTGTGCC TTCATGGGCTCAATGGCCCTGGCCATGTTGCTG ACTTCTGGTGGCCGACTTCAGGCGGCGGGGTGT GGACGTGTCTCAGGTGGCCTGGCAGAGCAAGGG GGACACCCCCAGCTCCTGCTGCATCATCAACAAC TCCAATGGCAACCGTACCATTGTGCTCCATGACA CGAGCCTGCCAGATGTGTCTGCTACGGACTTTGA GAAGGTTGATCTGACCCAGTTCAAGTGGATCCAC ATTGAGGGCCGGAATGCATCGGAGCAGGTGAAG</p>	<p>2</p>

			<p>ATGCTGCAGCGGATAGACGCGCACAAACACCAGG CAGCCTCCAGAGCAGAAGATCCGGGTGTCCGTG GAGGTGGAGAAGCCACAAGAGGAGCTCTTTCAG CTGTTTGGCTACGGAGACGTGGTGTGTTGTCAGCA AAGATGTGGCCAAGCACTTGGGGTTCCAGTCAG CAGGGGAAGCCCTGAGGGGCTTGTATGGTCGTG TGAGGAAAGGGGCTGTGCTTGTCTGTGCCTGGGC TGAGGAGGGCGCCGACGCCCTGGGCCCTGATGG CAAACCTGATCCACTCGGATGCTTTCCCGCCACCC CGCGTGGTGGATACCCTGGGGGCTGGAGACACC TTCAATGCCTCCGTCATCTTCAGCCTCTCCCAGG GGAGGAGCGTGCAGGAAGCACTGAGATTCCGAT GCCAGGTGGCCGGCAAGAAGTGTGGCCAGCAGG GCTTTGATGGCATCGTGTGTCAGAGCCGGTGCAGTA GGAGGTGCCGGCTCCCCGCACACTATGGAGGCT GACATTGCGGCTGCATCGCCTTCTCCCCTCCATC CAGCCTGGCATCCAGGTTGCCCTGCTCAGGGGAC AGATGCAGGCTGTGGGGAGGACTCCGCTGTGT CCTGTGTTCCCCACACGTCTCTCCCTGCAGAGCC TCAGAGCGAATAAATCTTCCTCGGAGCCAGCTTC CCCTGGCAGCTTCTGTCTCGATGTCTGAACTGC TCTGGCTGGGCATTCTGAGGCTCTGACTCTCCA GTCCTCCCTCCTCGTGTGCATTCCCCAAATTAAC CTCTCCACCCAGGCCAGAGGAGGGGCTGCCTG GGCTATAGCAGCAAGAAGTGCCCCAGGCTTGCC GCCAGCTCTGCCCTGGCTGGGGAGGACACTCAGT GCCCCATACCCAGCGAACCTGCCAAAGAACCAG AAGCCATGAGAGCTCTTGGGGCCCTGCGTTGTG CAGACTCTATTCCCATAGCTCAGAAGCTGGGAGT CCACACGGCTGAGCCAACTGACAGGCCAGTGG GGGGCGAGGGGGTGGGGCGCCTCCTCTGCCCTG CCCACCAGCCTGTGATTTGGTGGCGTCTTTGTTG TCCAAAAATATCTCCTCCCGCTGACTGCCCCAGA GCCTGAAAGTCTCACCCGTGGAGCCCACTTGGA ATTAAGGGGATGCCTCAGCCACAAATGTGACCC AAGATAGAGTGTTGTCCTCAGGGAGGTCGGATCT GGAACACATATTGGAATTGGGGCCAACCTCCAAT ATAGAGTGGATAAGGCCTTATAATGTAAGAGC ACATAAGGTAAAGGGCTTTAGAGTCAGACAGAC CTAGATTCAAATCTGCCATTTAATTAGCTGCATG TCACCTGAGGGTACAGCGCTTAACACAATCCGCC TCAATTTCTTCATCTGTCAAATGGAGCCAATTCT GCCTGGCTACAGAATTATTGCGAGGATAAAAATC ATGTA</p>	
<p>Нуклеотидная последователь ность КНК мышы (Mm) NM_008439.4</p>	<p>Мышь (Mm)</p>	<p>Н/Д</p>	<p>GAGGGAGAGAACGCTTGCTTCTGTGCTCCGCCTG CGAAGGCGAAGTTTCTGTTGCCAGACTGTGCTAG TCCGGGTGGTCCAGGGTCTGCAGCAGGCGCAGA GGGATCGGAAAGGCGATGCATTACTAGTGCCT TTCGCTTTGACAGCTGAGGCGGAAAAGTGAGAG GGCCTGCCATTGGCCGGGCTAGGTAACCCACCCT TGCAAAGCAGAAAGCTCCCTGCGGGAGGAGTTC TGCACGCAGAGGAGGAGCCAAGGTAGCCAGTGA GAAGTTGGGACACGGTCCTCCAGTAGATAAGAG GCAGAGCCCAGCAGGAACCCCTCTGCTTGCGG GTAGGAAGCTTGGGGAGCAGCCTCATGGAAGAG AAGCAGATCCTGTGCGTGGGGCTGGTGGTGCTG GACATCATCAATGTGGTGGACAAATACCCAGAG GAAGACACGGATCGCAGGTGCCTGTCCCAGAGA TGGCAGCGTGAGGCAACGCATCCAACCTCTGC ACTGTCCTTTCCTTGCTTGGAGCCCGCTGTGCCT</p>	<p>3</p>

			CATGGGCTCTTTGGCCCCTGGCCACGTTGCCGAC TTCTGGTGGCTGACTTCAGGCAGAGGGGCGTGG ATGTGTCTCAAGTGACTTGGCAGAGCCAGGGAG ATACCCCTTGCTCTTGCTGCATCGTCAACAACCTC CAATGGCTCCCGTACCATTATACTCTACGACACG AACCTGCCAGATGTGTCTGCTAAGGACTTTGAGA AGGTCGATCTGACCCGGTTC AAGTGGATCCACAT TGAGGGCCGGAATGCATCGGAACAGGTGAAGAT GCTGCAGCGGATAGAGGAGCACAAATGCCAAGCA GCCTCTGCCACAGAAGGTCCGGGTGTCGGTGGA GATAGAGAAGCCCCGTGAGGAGCTCTTCCAGTT GTTTAGCTATGGTGAGGTGGTGTGTTGTCAGCAAA GATGTGGCCAAGCACCTGGGGTTCCAGTCAGCA GTGGAGGCCCTGAGGGGCTTGTACAGTCGAGTG AAGAAAGGGGCTACGCTTGTCTGTGCCTGGGCTG AGGAGGGTGCCGATGCCCTGGGCCCCGATGGTC AGCTGCTCCACTCAGATGCCTTCCCACCGCCCCG AGTAGTAGACACTCTTGGGGCTGGAGACACCTTC AATGCCTCTGTCATCTTCAGCCTCTCGAAGGGAA ACAGCATGCAAGAGGCCCTGAGATTCGGGTGCC AGGTGGCTGGCAAGAAGTGTGGCTTGCAGGGGT TTGATGGCATTGTGTGAGAGGCAAGCGGCACCA GCTCGATACCTCAGAGGCTGGCACCATGCCTGCC ACTGCCTTCTCTACTTCCCTCCAGCTTAGCATCCAG CTGCCATTCCCCGGCAGGTGTGGGATGTGGGACA GCCTCTGTCTGTGTCTGCGTCTCTGTATACCTATC TCCTCTCTGCAGATACCTGGAGCAAATAAATCTT CCCCTGAGCCAGC	
КНК-115-154	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGCGCAUUUUCUCUUUGCAUUCUCG	4
КНК-116-155	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCGCAUUUUCUCUUUGCAUUCUCGA	5
КНК-117-156	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CGCAUUUUCUCUUUGCAUUCUCGAG	6
КНК-118-157	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCAUUUUCUCUUUGCAUUCUCGAGA	7
КНК-119-158	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAUUUUCUCUUUGCAUUCUCGAGAT	8
КНК-120-159	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUUUUCUCUUUGCAUUCUCGAGATC	9
КНК-121-160	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUUUCUCUUUGCAUUCUCGAGAUCG	10
КНК-122-161	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUUCUCUUUGCAUUCUCGAGAUCGC	11
КНК-123-162	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUCUCUUUGCAUUCUCGAGAUCGCT	12
КНК-124-163	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCUCUUUGCAUUCUCGAGAUCGCTT	13
КНК-125-164	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая	CUCUUUGCAUUCUCGAGAUCGCUTA	14

		цепь		
КНК-126-165	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCUUUGCAUUCUCGAGAUCGCUUAG	15
КНК-127-166	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUUUGCAUUCUCGAGAUCGCUUAGC	16
КНК-128-167	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUUGCAUUCUCGAGAUCGCUUAGCC	17
КНК-179	Hs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	GUGAGUCCAUCUGACAAGCGAGGAA	18
КНК-181-220	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAGUCCAUCUGACAAGCGAGGAAAC	19
КНК-182-221	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGUCCAUCUGACAAGCGAGGAAACT	20
КНК-183-222	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUCCAUCUGACAAGCGAGGAAACTA	21
КНК-184-223	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCCAUCUGACAAGCGAGGAAACUAA	22
КНК-185-224	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCAUCUGACAAGCGAGGAAACUAAG	23
КНК-186-225	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAUCUGACAAGCGAGGAAACUAAGG	24
КНК-187-226	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUCUGACAAGCGAGGAAACUAAGGC	25
КНК-188-227	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCUGACAAGCGAGGAAACUAAGGCT	26
КНК-431-470	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGACACCAUCCUCCUGGAUAAGAGG	27
КНК-432-471	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GACACCAUCCUCCUGGAUAAGAGGC	28
КНК-433-472	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACACCAUCCUCCUGGAUAAGAGGCA	29
КНК-507-545-376-218	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	AGCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAUC	30
КНК-508-546-377-219	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GCCUCAUGGAAGAGAAGCAGAUCCT	31
КНК-509-547-378-220	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	CCUCAUGGAAGAGAAGCAGAUCCTG	32
КНК-510-548-379-221	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	CUCAUGGAAGAGAAGCAGAUCCTGT	33
КНК-511-549-	Hs-Mf-Mm-	25-мерная	UCAUGGAAGAGAAGCAGAUCCTGTG	34

380-222	Rn общ.	смысловая цепь		
КНК-512-550-381-223	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	CAUGGAAGAGAAGCAGAUCUGUGC	35
КНК-513-551-382-224	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	AUGGAAGAGAAGCAGAUCUGUGCG	36
КНК-514-552-383-225	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGAAGAGAAGCAGAUCUGUGCGT	37
КНК-515-553-384-226	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GGAAGAGAAGCAGAUCUGUGCGTG	38
КНК-516-554-385-227	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GAAGAGAAGCAGAUCUGUGCGUGG	39
КНК-517-555-386-228	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	AAGAGAAGCAGAUCUGUGCGUGGG	40
КНК-518-556-387-229	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	AGAGAAGCAGAUCUGUGCGUGGGG	41
КНК-520-558-389-231	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	AGAAGCAGAUCUGUGCGUGGGGCT	42
КНК-521-559-390-232	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GAAGCAGAUCUGUGCGUGGGGGCTA	43
КНК-522-560-391-233	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	AAGCAGAUCUGUGCGUGGGGGCUAG	44
КНК-541-579	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGCUAGUGGUGCUGGACGUCAUCAG	45
КНК-544-582	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UAGUGGUGCUGGACGUCAUCAGCCT	46
КНК-546-584	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUGGUGCUGGACGUCAUCAGCCUGG	47
КНК-547-585	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGUGCUGGACGUCAUCAGCCUGGT	48
КНК-548-586	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGUGCUGGACGUCAUCAGCCUGGTG	49
КНК-549-587	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUGCUGGACGUCAUCAGCCUGGUGG	50
КНК-550-588	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGCUGGACGUCAUCAGCCUGGUGGA	51
КНК-551-589	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCUGGACGUCAUCAGCCUGGUGGAC	52
КНК-552-590	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUGGACGUCAUCAGCCUGGUGGACA	53

КНК-553-591	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGACGUCAUCAGCCUGGUGGACAA	54
КНК-554-592	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGACGUCAUCAGCCUGGUGGACAAG	55
КНК-555-593	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GACGUCAUCAGCCUGGUGGACAAGT	56
КНК-556-594	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACGUCAUCAGCCUGGUGGACAAGTA	57
КНК-557-595	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CGUCAUCAGCCUGGUGGACAAGUAC	58
КНК-558-596	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUCAUCAGCCUGGUGGACAAGUACC	59
КНК-559-597	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCAUCAGCCUGGUGGACAAGUACCC	60
КНК-560-598	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAUCAGCCUGGUGGACAAGUACCCCT	61
КНК-561-599	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUCAGCCUGGUGGACAAGUACCCCTA	62
КНК-562-600	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCAGCCUGGUGGACAAGUACCCUAA	63
КНК-563-601	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAGCCUGGUGGACAAGUACCCUAAG	64
КНК-564-602	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGCCUGGUGGACAAGUACCCUAAGG	65
КНК-565-603	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCCUGGUGGACAAGUACCCUAAGGA	66
КНК-566-604	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCUGGUGGACAAGUACCCUAAGGAG	67
КНК-567-605	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUGGUGGACAAGUACCCUAAGGAGG	68
КНК-568-606	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGUGGACAAGUACCCUAAGGAGGA	69
КНК-569-607	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGUGGACAAGUACCCUAAGGAGGAC	70
КНК-570-608	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUGGACAAGUACCCUAAGGAGGACT	71
КНК-571-609	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGACAAGUACCCUAAGGAGGACTC	72
КНК-572-610	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая	GGACAAGUACCCUAAGGAGGACUCG	73

		цепь		
КНК-573-611	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GACAAGUACCCUAAGGAGGACUCGG	74
КНК-574-612	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACAAGUACCCUAAGGAGGACUCGGA	75
КНК-575-613	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAAGUACCCUAAGGAGGACUCGGAG	76
КНК-576-614	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AAGUACCCUAAGGAGGACUCGGAGA	77
КНК-577-615	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGUACCCUAAGGAGGACUCGGAGAT	78
КНК-638-676	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CGCGUCCAACUCCUGCACCGUUCTC	79
КНК-641-679	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUCCAACUCCUGCACCGUUCUCUCC	80
КНК-642-680	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCCAACUCCUGCACCGUUCUCUCCC	81
КНК-643-681	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCAACUCCUGCACCGUUCUCUCCT	82
КНК-644-682	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAACUCCUGCACCGUUCUCUCCTG	83
КНК-645-683	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AACUCCUGCACCGUUCUCUCCCUGC	84
КНК-646-684	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACUCCUGCACCGUUCUCUCCCUGCT	85
КНК-647-685	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUCCUGCACCGUUCUCUCCCUGCTC	86
КНК-650-688	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUGCACCGUUCUCUCCCUGCUCGGA	87
КНК-676-714	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCCCUGUGCCUUCAUGGGCUC AAT	88
КНК-713-722	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGUUGCUGACUCCUGGUGGCCGAC	89
КНК-826-835	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUGGCAACCGUACCAUUGUGCUGCA	90
КНК-827-836	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGCAACCGUACCAUUGUGCUCAT	91
КНК-829-838	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCAACCGUACCAUUGUGCUGCAUGA	92
КНК-830-839	Hs-Mf общ.	25-мерная	CAACCGUACCAUUGUGCUGCAUGAC	93

		смысловая цепь		
КНК-831-840	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AACCGUACCAUUGUGCUCCAUGACA	94
КНК-832-841	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACCGUACCAUUGUGCUCCAUGACAC	95
КНК-857-895	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAGCCUGCCAGAUGUGUCUGCUACA	96
КНК-858-896	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGCCUGCCAGAUGUGUCUGCUACAG	97
КНК-859-897	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCCUGCCAGAUGUGUCUGCUACAGA	98
КНК-860-898-729-571	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	CCUGCCAGAUGUGUCUGCUACAGAC	99
КНК-861-899-730-572	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	CUGCCAGAUGUGUCUGCUACAGACT	100
КНК-862-900	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGCCAGAUGUGUCUGCUACAGACTT	101
КНК-865	Hs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	CAGAUGUGUCUGCUACAGACUUUGA	102
КНК-880	Hs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	CAGACUUUGAGAAGGUUGAUCUGAC	103
КНК-882-920	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GACUUUGAGAAGGUUGAUCUGACCC	104
КНК-883-921	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACUUUGAGAAGGUUGAUCUGACCCA	105
КНК-884-922	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUUUGAGAAGGUUGAUCUGACCCAG	106
КНК-885-923	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUUGAGAAGGUUGAUCUGACCCAGT	107
КНК-886-924	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUGAGAAGGUUGAUCUGACCCAGTT	108
КНК-887-925	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGAGAAGGUUGAUCUGACCCAGUTC	109
КНК-888-926	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUCA	110
КНК-889-927	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGAAGGUUGAUCUGACCCAGUUCAA	111
КНК-890-928	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAAGGUUGAUCUGACCCAGUUCAAG	112

КНК-891-929	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AAGGUUGAUCUGACCCAGUUCAAGT	113
КНК-892-930	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGGUUGAUCUGACCCAGUUCAAGTG	114
КНК-893-931	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUGG	115
КНК-894-932	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUUGAUCUGACCCAGUUCAAGUGGA	116
КНК-895-933	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUGAUCUGACCCAGUUCAAGUGGAT	117
КНК-896-934	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGAUCUGACCCAGUUCAAGUGGATC	118
КНК-897-935	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAUCUGACCCAGUUCAAGUGGAUCC	119
КНК-898-936	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUCUGACCCAGUUCAAGUGGAUCCA	120
КНК-899-937	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCUGACCCAGUUCAAGUGGAUCCAC	121
КНК-900-938	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUGACCCAGUUCAAGUGGAUCCACA	122
КНК-901-939	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGACCCAGUUCAAGUGGAUCCACAT	123
КНК-902-940	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GACCCAGUUCAAGUGGAUCCACATT	124
КНК-903-941	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACCCAGUUCAAGUGGAUCCACAUTG	125
КНК-904-942	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCCAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGA	126
КНК-905-943	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGAG	127
КНК-906-944	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAGUUCAAGUGGAUCCACAUUGAGG	128
КНК-907-945	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGUUCAAGUGGAUCCACAUUGAGGG	129
КНК-908-946-777-619	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GUUCAAGUGGAUCCACAUUGAGGGC	130
КНК-909-947-778-620	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	UUCAAGUGGAUCCACAUUGAGGGCC	131
КНК-910-948-779-621	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая	UCAAGUGGAUCCACAUUGAGGGCCG	132

		цепь		
КНК-911-949-780-622	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	CAAGUGGAUCCACAUUGAGGGCCGG	133
КНК-912-950-781-623	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	AAGUGGAUCCACAUUGAGGGCCGGA	134
КНК-913-951-782-624	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	AGUGGAUCCACAUUGAGGGCCGGAA	135
КНК-914-952-783-625	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GUGGAUCCACAUUGAGGGCCGGAAC	136
КНК-939-977	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCAUCGGAGCAGGUGAAGAUGCUGC	137
КНК-940-978	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAUCGGAGCAGGUGAAGAUGCUGC	138
КНК-941-979	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUCGGAGCAGGUGAAGAUGCUGCAG	139
КНК-942-980	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCGGAGCAGGUGAAGAUGCUGCAGC	140
КНК-943-981	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CGGAGCAGGUGAAGAUGCUGCAGCG	141
КНК-944-982	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGAGCAGGUGAAGAUGCUGCAGCGG	142
КНК-945-983	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAGCAGGUGAAGAUGCUGCAGCGGA	143
КНК-946-984	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGCAGGUGAAGAUGCUGCAGCGGAT	144
КНК-947-985	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCAGGUGAAGAUGCUGCAGCGGATA	145
КНК-948-986-817	Hs-Mf-Mm общ.	25-мерная смысловая цепь	CAGGUGAAGAUGCUGCAGCGGAUAG	146
КНК-949-987-818	Hs-Mf-Mm общ.	25-мерная смысловая цепь	AGGUGAAGAUGCUGCAGCGGAUAGA	147
КНК-950-988-819	Hs-Mf-Mm общ.	25-мерная смысловая цепь	GGUGAAGAUGCUGCAGCGGAUAGAC	148
КНК-951-989-820	Hs-Mf-Mm общ.	25-мерная смысловая цепь	GUGAAGAUGCUGCAGCGGAUAGACG	149
КНК-952-990-821	Hs-Mf-Mm общ.	25-мерная смысловая цепь	UGAAGAUGCUGCAGCGGAUAGACGC	150
КНК-953-991-822	Hs-Mf-Mm общ.	25-мерная смысловая цепь	GAAGAUGCUGCAGCGGAUAGACGCA	151
КНК-954-992-	Hs-Mf-Mm	25-мерная	AAGAUGCUGCAGCGGAUAGACGCAC	152

823	общ.	смысловая цепь		
КНК-955-993-824	Hs-Mf-Mm общ.	25-мерная смысловая цепь	AGAUGCUGCAGCGGAUAGACGCACA	153
КНК-956-994	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAUGCUGCAGCGGAUAGACGCACAC	154
КНК-957-995	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUGCUGCAGCGGAUAGACGCACACA	155
КНК-958-996	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGCUGCAGCGGAUAGACGCACACAA	156
КНК-978-1016	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CACAACACCAGGCAGCCUCCAGAGC	157
КНК-982-1020	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACACCAGGCAGCCUCCAGAGCAGAA	158
КНК-983-1021	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CACCAGGCAGCCUCCAGAGCAGAAG	159
КНК-984-1022	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACCAGGCAGCCUCCAGAGCAGAAGA	160
КНК-985-1023	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCAGGCAGCCUCCAGAGCAGAAGAT	161
КНК-991-1029	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGCCUCCAGAGCAGAAGAUAUCCGGGT	162
КНК-992-1030	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCCUCCAGAGCAGAAGAUAUCCGGGTG	163
КНК-993-1031	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCUCCAGAGCAGAAGAUAUCCGGGUGT	164
КНК-999-1037	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAGCAGAAGAUAUCCGGGUGUCCGUGG	165
КНК-1000-1038	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGCAGAAGAUAUCCGGGUGUCCGUGGA	166
КНК-1019-1057	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CGUGGAGGUGGAGAAGCCACGAGAG	167
КНК-1054-1092	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGCUGUUUGGCUACGGAGACGUGGT	168
КНК-1055-1093	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCUGUUUGGCUACGGAGACGUGGTG	169
КНК-1057-1095	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGUUUGGCUACGGAGACGUGGUGTT	170
КНК-1058-1096	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUUUGGCUACGGAGACGUGGUGUTT	171

КНК-1059-1097	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUUGGCUACGGAGACGUGGUGUUTG	172
КНК-1060-1098	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUGGCUACGGAGACGUGGUGUUUGT	173
КНК-1061-1099	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGCUACGGAGACGUGGUGUUUGTC	174
КНК-1062-1100	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGCUACGGAGACGUGGUGUUUGUCA	175
КНК-1063-1101	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCUACGGAGACGUGGUGUUUGUCAG	176
КНК-1064-1102	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUACGGAGACGUGGUGUUUGUCAGC	177
КНК-1065-1103	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UACGGAGACGUGGUGUUUGUCAGCA	178
КНК-1066-1104	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACGGAGACGUGGUGUUUGUCAGCAA	179
КНК-1067-1105	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CGGAGACGUGGUGUUUGUCAGCAAAA	180
КНК-1068-1106	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGAGACGUGGUGUUUGUCAGCAAAG	181
КНК-1069-1107	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAGACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGA	182
КНК-1070-1108	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAT	183
КНК-1071-1109	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGATG	184
КНК-1072-1110	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGT	185
КНК-1073-1111	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CGUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGTG	186
КНК-1074-1112-943-785	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GUGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUGG	187
КНК-1075-1113-944-786	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUGGC	188
КНК-1076-1114-945-787	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GGUGUUUGUCAGCAAAGAUGUGGCC	189
КНК-1077-1115-946-788	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGUGGCCA	190
КНК-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	UGUUUGUCAGCAAAGAUGUGGCCAA	191

		цепь		
КНК-1079-1117-948-790	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GUUUGUCAGCAAAGAUGUGGCCAAG	192
КНК-1080-1118-949-791	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	UUUGUCAGCAAAGAUGUGGCCAAGC	193
КНК-1081-1119-950-792	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	UUGUCAGCAAAGAUGUGGCCAAGCA	194
КНК-1082-1120-951-793	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	UGUCAGCAAAGAUGUGGCCAAGCAC	195
КНК-1083-1121-952-794	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GUCAGCAAAGAUGUGGCCAAGCACT	196
КНК-1084-1122-953-795	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	UCAGCAAAGAUGUGGCCAAGCACTT	197
КНК-1085-1123-954-796	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	CAGCAAAGAUGUGGCCAAGCACUTG	198
КНК-1086-1124-955-797	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	AGCAAAGAUGUGGCCAAGCACUUGG	199
КНК-1087-1125-956-798	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GCAAAGAUGUGGCCAAGCACUUGGG	200
КНК-1090-1128	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AAGAUGUGGCCAAGCACUUGGGGTT	201
КНК-1091-1129	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGAUGUGGCCAAGCACUUGGGGUTC	202
КНК-1092-1130	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAUGUGGCCAAGCACUUGGGGUUCC	203
КНК-1093-1131	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUGUGGCCAAGCACUUGGGGUUCCA	204
КНК-1095-1133	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUGGCCAAGCACUUGGGGUUCCAGT	205
КНК-1096-1134	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGCCAAGCACUUGGGGUUCCAGTC	206
КНК-1097-1135	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGCCAAGCACUUGGGGUUCCAGUCA	207
КНК-1099-1137	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCAAGCACUUGGGGUUCCAGUCAGC	208
КНК-1100-1138	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAAGCACUUGGGGUUCCAGUCAGCA	209
КНК-1101-1139	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AAGCACUUGGGGUUCCAGUCAGCAG	210
КНК-1102-	Hs-Mf общ.	25-мерная	AGCACUUGGGGUUCCAGUCAGCAGA	211

1140		смысловая цепь		
КНК-1103-1141	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCACUUGGGGUUCCAGUCAGCAGAG	212
КНК-1104-1142	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CACUUGGGGUUCCAGUCAGCAGAGG	213
КНК-1106-1144	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUUGGGGUUCCAGUCAGCAGAGGAA	214
КНК-1107-1145	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUGGGGUUCCAGUCAGCAGAGGAAG	215
КНК-1135-1173	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGAGGGGCUUGUAUGGUCGUGUGAG	216
КНК-1136-1174	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAGGGGCUUGUAUGGUCGUGUGAGG	217
КНК-1137-1175	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGGGGCUUGUAUGGUCGUGUGAGGA	218
КНК-1138-1176	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGGGCUUGUAUGGUCGUGUGAGGAA	219
КНК-1139-1177	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGGCUUGUAUGGUCGUGUGAGGAAA	220
КНК-1140-1178	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGCUUGUAUGGUCGUGUGAGGAAAG	221
КНК-1141-1179	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCUUGUAUGGUCGUGUGAGGAAAGG	222
КНК-1142-1180	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUUGUAUGGUCGUGUGAGGAAAGGG	223
КНК-1143-1181	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUGUAUGGUCGUGUGAGGAAAGGGG	224
КНК-1144-1182	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGUAUGGUCGUGUGAGGAAAGGGGC	225
КНК-1145-1183	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUAUGGUCGUGUGAGGAAAGGGGCT	226
КНК-1146-1184	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UAUGGUCGUGUGAGGAAAGGGGCTG	227
КНК-1147-1185	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUGGUCGUGUGAGGAAAGGGGCUGT	228
КНК-1148-1186	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGUCGUGUGAGGAAAGGGGCUGTG	229
КНК-1149-1187	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGUCGUGUGAGGAAAGGGGCUGUGC	230

КНК-1153-1191	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUGUGAGGAAAGGGGCUGUGCUUGT	231
КНК-1154-1192	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGUGAGGAAAGGGGCUGUGCUUGTC	232
КНК-1157-1195	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAGGAAAGGGGCUGUGCUUGUCUGT	233
КНК-1158-1196	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGGAAAGGGGCUGUGCUUGUCUGTG	234
КНК-1159-1197	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGAAAGGGGCUGUGCUUGUCUGUGC	235
КНК-1161-1199	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AAAGGGGCUGUGCUUGUCUGUGCCT	236
КНК-1163-1201	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGGGGCUGUGCUUGUCUGUGCCUGG	237
КНК-1164-1202	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGGGCUGUGCUUGUCUGUGCCUGGG	238
КНК-1232-1270	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCACUCGGAUGCUUCCCCGCCACCC	239
КНК-1278-1316-1147-989	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GCUGGAGACACCUUCA AUGCCUCCG	240
КНК-1279-1317-1148-990	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	CUGGAGACACCUUCA AUGCCUCCGT	241
КНК-1280-1318-1149-991	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGAGACACCUUCA AUGCCUCCGTC	242
КНК-1281-1319-1150-992	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GGAGACACCUUCA AUGCCUCCGUCA	243
КНК-1282-1320-1151-993	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	25-мерная смысловая цепь	GAGACACCUUCA AUGCCUCCGUCAT	244
КНК-1283-1321	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGACACCUUCA AUGCCUCCGUCATC	245
КНК-1284-1322	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GACACCUUCA AUGCCUCCGUCAUCT	246
КНК-1285-1323	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACACCUUCA AUGCCUCCGUCAUCTT	247
КНК-1286-1324	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CACCUUCA AUGCCUCCGUCAUCUTC	248
КНК-1287-1325	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACCUUCA AUGCCUCCGUCAUCUUCA	249
КНК-1288-1326	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCUUCA AUGCCUCCGUCAUCUUCAG	250

		цепь		
КНК-1289-1327	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUUCA AUGCCUCCGUCAUCUUCAGC	251
КНК-1290-1328	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUCA AUGCCUCCGUCAUCUUCAGCC	252
КНК-1291-1329	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCA AUGCCUCCGUCAUCUUCAGCCT	253
КНК-1292-1330	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAAUGCCUCCGUCAUCUUCAGCCTC	254
КНК-1293-1331	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AAUGCCUCCGUCAUCUUCAGCCUCT	255
КНК-1294-1332	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUGCCUCCGUCAUCUUCAGCCUCTC	256
КНК-1295-1333	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGCCUCCGUCAUCUUCAGCCUCUCC	257
КНК-1297-1335	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCUCCGUCAUCUUCAGCCUCUCCCA	258
КНК-1323-1361	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGGAGGAGCGUGCAGGAAGCACUGA	259
КНК-1325-1363	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAGGAGCGUGCAGGAAGCACUGAGA	260
КНК-1326-1364	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGGAGCGUGCAGGAAGCACUGAGAT	261
КНК-1327-1365	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGAGCGUGCAGGAAGCACUGAGATT	262
КНК-1328-1366	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAGCGUGCAGGAAGCACUGAGAUTC	263
КНК-1329-1367	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGCGUGCAGGAAGCACUGAGAUUCG	264
КНК-1330-1368	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCGUGCAGGAAGCACUGAGAUUCGG	265
КНК-1331-1369	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CGUGCAGGAAGCACUGAGAUUCGGG	266
КНК-1332-1370	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUGCAGGAAGCACUGAGAUUCGGGT	267
КНК-1333-1371	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGCAGGAAGCACUGAGAUUCGGGTG	268
КНК-1334-1372	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCAGGAAGCACUGAGAUUCGGGUGC	269
КНК-1335-	Нs-Mf общ.	25-мерная	CAGGAAGCACUGAGAUUCGGGUGCC	270

1373		смысловая цепь		
КНК-1336-1374	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGGAAGCACUGAGAUUCGGGUGCCA	271
КНК-1385-1423	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCAGGGCUUUGAUGGCAUCGUGUGA	272
КНК-1387-1425	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGGGCUUUGAUGGCAUCGUGUGAGA	273
КНК-1388-1426	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGGCUUUGAUGGCAUCGUGUGAGAG	274
КНК-1389-1427	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGCUUUGAUGGCAUCGUGUGAGAGC	275
КНК-1538-1588	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCCUGUGUCCUGUGUUCACACAGG	276
КНК-1540-1590	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUGUGUCCUGUGUUCACACAGGGA	277
КНК-1542-1592	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUGUCCUGUGUUCACACAGGAGAGA	278
КНК-1665-1708	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAUCCUGAGGCUCUGACUCUUCGA	279
КНК-1666-1709	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUCCUGAGGCUCUGACUCUUCGAT	280
КНК-1667-1710	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCCUGAGGCUCUGACUCUUCGATC	281
КНК-1707-1750	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAUCCCCAAAUUAACCUCUCGCC	282
КНК-1708-1751	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUCCCCAAAUUAACCUCUCGCC	283
КНК-1709-1752	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCCCCAAAUUAACCUCUCGCCCA	284
КНК-1869-1918	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGCCCCUGCGUUGUGCAGACUCUAT	285
КНК-1870-1919	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGCCCUGCGUUGUGCAGACUCUATT	286
КНК-1871-1920	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCCCUGCGUUGUGCAGACUCUAUTC	287
КНК-1872-1921	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCCUGCGUUGUGCAGACUCUAUCC	288
КНК-1873-1922	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCUGCGUUGUGCAGACUCUAUCCC	289

КНК-1874-1923	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUGCGUUGUGCAGACUCUAUUCCCA	290
КНК-1875-1924	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGCGUUGUGCAGACUCUAUUCCAC	291
КНК-1876-1925	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCGUUGUGCAGACUCUAUUCCCACA	292
КНК-1877-1926	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CGUUGUGCAGACUCUAUUCCCACAG	293
КНК-1878-1927	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GUUGUGCAGACUCUAUUCCCACAGC	294
КНК-1879-1928	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUGUGCAGACUCUAUUCCCACAGCT	295
КНК-1880-1929	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGUGCAGACUCUAUUCCCACAGCTC	296
КНК-1900-1949	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGCUCAGAAGCUGGGAGUCCACACC	297
КНК-1905-1954	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGAAGCUGGGAGUCCACACCGCUGA	298
КНК-1971-2025	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUGCCCUGCCCACCAGCCUGUGATT	299
КНК-1974-2028	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCUGCCCACCAGCCUGUGAUUUGA	300
КНК-1975-2029	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCUGCCCACCAGCCUGUGAUUUGAT	301
КНК-1976-2030	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUGCCCACCAGCCUGUGAUUUGATG	302
КНК-1978-2032	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCCCACCAGCCUGUGAUUUGAUGGG	303
КНК-1979-2033	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCCACCAGCCUGUGAUUUGAUGGGG	304
КНК-2032-2086	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCUGACUGCCCCAGAGCCUGAAAGT	305
КНК-2035-2089	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GACUGCCCCAGAGCCUGAAAGUCTC	306
КНК-2036-2090	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACUGCCCCAGAGCCUGAAAGUCUCA	307
КНК-2037-2091	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUGCCCCAGAGCCUGAAAGUCUCAC	308
КНК-2038-2092	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая	UGCCCCAGAGCCUGAAAGUCUCACC	309

		цепь		
КНК-2039-2093	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCCCCAGAGCCUGAAAGUCUCACCC	310
КНК-2040-2094	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCCAGAGCCUGAAAGUCUCACCCT	311
КНК-2041-2095	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCCAGAGCCUGAAAGUCUCACCCTT	312
КНК-2042-2096	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCAGAGCCUGAAAGUCUCACCCUTG	313
КНК-2043-2097	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAGAGCCUGAAAGUCUCACCCUUGG	314
КНК-2044-2098	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGAGCCUGAAAGUCUCACCCUUGGA	315
КНК-2045-2099	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAGCCUGAAAGUCUCACCCUUGGAG	316
КНК-2067-2121	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAGCCCACCUUGGAAUUAAGGGCGT	317
КНК-2069-2123	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCCCACCUUGGAAUUAAGGGCGUGC	318
КНК-2091-2145	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGCCUCAGCCACAAAUGUGACCCAG	319
КНК-2092-2146	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCCUCAGCCACAAAUGUGACCCAGG	320
КНК-2093-2147	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCUCAGCCACAAAUGUGACCCAGGA	321
КНК-2094-2148	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUCAGCCACAAAUGUGACCCAGGAT	322
КНК-2095-2149	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCAGCCACAAAUGUGACCCAGGATA	323
КНК-2096-2150	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAGCCACAAAUGUGACCCAGGAUAC	324
КНК-2105	Hs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	AUGUGACCCAGGAUACAGAGUGUTG	325
КНК-2148-2197	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAUCUGGAACACAUAUUGGAAUUGG	326
КНК-2149-2198	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUCUGGAACACAUAUUGGAAUUGGG	327
КНК-2150-2199	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCUGGAACACAUAUUGGAAUUGGGG	328
КНК-2151-	Hs-Mf общ.	25-мерная	CUGGAACACAUAUUGGAAUUGGGGC	329

2200		смысловая цепь		
КНК-2152-2201	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGAACACAUAUUGGAAUUGGGGCC	330
КНК-2153-2202	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGAACACAUAUUGGAAUUGGGGCCA	331
КНК-2154-2203	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAACACAUAUUGGAAUUGGGGCCAA	332
КНК-2155-2204	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AACACAUAUUGGAAUUGGGGCCAAC	333
КНК-2156-2205	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	ACACAUAUUGGAAUUGGGGCCAACT	334
КНК-2157-2206	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CACAUAUUGGAAUUGGGGCCAACTC	335
КНК-2159-2208	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAUAUUGGAAUUGGGGCCAACUCCA	336
КНК-2160-2209	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUAUUGGAAUUGGGGCCAACUCCA	337
КНК-2161-2210	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UAUUGGAAUUGGGGCCAACUCCAAT	338
КНК-2162-2211	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUUGGAAUUGGGGCCAACUCCAATA	339
КНК-2163-2212	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUGGAAUUGGGGCCAACUCCAUAUT	340
КНК-2164-2213	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGAAUUGGGGCCAACUCCAUAUTA	341
КНК-2165-2214	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGAAUUGGGGCCAACUCCAUAUAG	342
КНК-2166-2215	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GAAUUGGGGCCAACUCCAUAUAGG	343
КНК-2170-2219	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGGGGCCAACUCCAUAUAGGGUGG	344
КНК-2196-2245	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UAAGGCCUUAUAAUGUAAAGAGCAT	345
КНК-2197-2246	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AAGGCCUUAUAAUGUAAAGAGCATA	346
КНК-2198-2247	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AGGCCUUAUAAUGUAAAGAGCAUAT	347
КНК-2199-2248	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GGCCUUAUAAUGUAAAGAGCAUATA	348

КНК-2200-2249	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCCUUAUAAUGUAAAGAGCAUAUAA	349
КНК-2201-2250	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCUUAUAAUGUAAAGAGCAUAUAAT	350
КНК-2205	Hs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	AUAAUGUAAAGAGCAUAUAAUGUAA	351
КНК-2238	Hs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	AGAGUGAGACAGACCUGGAUUAAAA	352
КНК-2260-2309	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AAAUCUGCCAUUUAAUUAGCUGCAT	353
КНК-2261-2310	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AAUCUGCCAUUUAAUUAGCUGCATA	354
КНК-2262-2311	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUCUGCCAUUUAAUUAGCUGCAUAT	355
КНК-2263-2312	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCUGCCAUUUAAUUAGCUGCAUATC	356
КНК-2264-2313	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUGCCAUUUAAUUAGCUGCAUAUCA	357
КНК-2265-2314	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UGCCAUUUAAUUAGCUGCAUAUCAC	358
КНК-2266-2315	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCCAUUUAAUUAGCUGCAUAUCACC	359
КНК-2299	Hs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	CAGCACUUAACGCAAUCUGCCUCA	360
КНК-2317-2366	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	GCCUCAAUUCUUCAUCUGUCAAAAT	361
КНК-2318-2367	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CCUCAAUUCUUCAUCUGUCAAAATG	362
КНК-2319-2368	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CUCAAUUCUUCAUCUGUCAAAUGG	363
КНК-2320-2369	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCAAUUCUUCAUCUGUCAAAUGGA	364
КНК-2321-2370	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	CAAUUCUUCAUCUGUCAAAUGGAA	365
КНК-2322-2371	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AAUUCUUCAUCUGUCAAAUGGAAC	366
КНК-2323-2372	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	AUUCUUCAUCUGUCAAAUGGAACC	367
КНК-2324-2373	Hs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUUCUUCAUCUGUCAAAUGGAACCA	368

		цепь		
КНК-2325-2374	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UUCUUCAUCUGUCAAAUGGAACCAA	369
КНК-2326-2375	Нs-Mf общ.	25-мерная смысловая цепь	UCUUCAUCUGUCAAAUGGAACCAAT	370
КНК-2332	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	UCUGUCAAAUGGAACCAAUUCUGCT	371
КНК-2333	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	CUGUCAAAUGGAACCAAUUCUGCTT	372
КНК-2335	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	GUCAAAUGGAACCAAUUCUGCUUGG	373
КНК-2340	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	AUGGAACCAAUUCUGCUUGGCUACA	374
КНК-2341	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	UGGAACCAAUUCUGCUUGGCUACAG	375
КНК-2346	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	CCAAUUCUGCUUGGCUACAGAAUTA	376
КНК-2352	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	CUGCUUGGCUACAGAAUUAUUGUGA	377
КНК-2358	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	GGCUACAGAAUUAUUGUGAGGAUAA	378
КНК-2359	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	GCUACAGAAUUAUUGUGAGGAUAAA	379
КНК-2360	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	CUACAGAAUUAUUGUGAGGAUAAAA	380
КНК-2361	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	UACAGAAUUAUUGUGAGGAUAAAAT	381
КНК-2362	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	ACAGAAUUAUUGUGAGGAUAAAATC	382
КНК-2363	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	CAGAAUUAUUGUGAGGAUAAAAUCA	383
КНК-2364	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	AGAAUUAUUGUGAGGAUAAAAUCAT	384
КНК-2365	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	GAAUUAUUGUGAGGAUAAAAUCATA	385
КНК-2366	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	AAUUAUUGUGAGGAUAAAAUCAUAT	386
КНК-2367	Нs уникальн.	25-мерная смысловая цепь	AUUAUUGUGAGGAUAAAAUCAUATA	387
КНК-115-154	Нs-Mf общ.	27-мерная	CGAGAAUGCAAAGAGAAAAUGCGCUAC	388

		антисмыс- ловая цепь		
КНК-116-155	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	UCGAGAAUGCAAAGAGAAAUGCGCUA	389
КНК-117-156	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	CUCGAGAAUGCAAAGAGAAAUGCGCU	390
КНК-118-157	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	UCUCGAGAAUGCAAAGAGAAAUGCGC	391
КНК-119-158	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	AUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAAUGCG	392
КНК-120-159	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	GAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAAUGC	393
КНК-121-160	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	CGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAAUG	394
КНК-122-161	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	GCGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAAU	395
КНК-123-162	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	AGCGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAA	396
КНК-124-163	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	AAGCGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAA	397
КНК-125-164	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	UAAGCGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAA	398
КНК-126-165	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	CUAAGCGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGA	399
КНК-127-166	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	GCUAAGCGAUCUCGAGAAUGCAAAGAG	400
КНК-128-167	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	GGCUAAGCGAUCUCGAGAAUGCAAAGA	401
КНК-179	Hs уникальн.	27-мерная антисмыслова я цепь	UUCUCGCUUGUCAGAUGGACUCACAG	402
КНК-181-220	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	GUUCCUCGCUUGUCAGAUGGACUCAC	403
КНК-182-221	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	AGUUCCUCGCUUGUCAGAUGGACUCA	404
КНК-183-222	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	UAGUUCCUCGCUUGUCAGAUGGACUC	405
КНК-184-223	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	UUAGUUCCUCGCUUGUCAGAUGGACU	406
КНК-185-224	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	CUUAGUUCCUCGCUUGUCAGAUGGAC	407

КНК-186-225	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыс- ловая цепь	CCUUAGUUUCCUCGCUUGUCAGAUGGA	408
КНК-187-226	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCCUUAGUUUCCUCGCUUGUCAGAUGG	409
КНК-188-227	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGCCUUAGUUUCCUCGCUUGUCAGAUG	410
КНК-431-470	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCUCUUAUCCAGGAGGAUGGUGUCCCC	411
КНК-432-471	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCCUCUUAUCCAGGAGGAUGGUGUCCC	412
КНК-433-472	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGCCUCUUAUCCAGGAGGAUGGUGUCC	413
КНК-507-545- 376-218	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGAUCUGCUUCUCUCCAUGAGGCUAC	414
КНК-508-546- 377-219	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGGAUCUGCUUCUCUCCAUGAGGCUA	415
КНК-509-547- 378-220	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CAGGAUCUGCUUCUCUCCAUGAGGCU	416
КНК-510-548- 379-221	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACAGGAUCUGCUUCUCUCCAUGAGGC	417
КНК-511-549- 380-222	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CACAGGAUCUGCUUCUCUCCAUGAGG	418
КНК-512-550- 381-223	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCACAGGAUCUGCUUCUCUCCAUGAG	419
КНК-513-551- 382-224	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CGCACAGGAUCUGCUUCUCUCCAUGA	420
КНК-514-552- 383-225	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACGCACAGGAUCUGCUUCUCUCCAUG	421
КНК-515-553- 384-226	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CACGCACAGGAUCUGCUUCUCUCCAU	422
КНК-516-554- 385-227	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCACGCACAGGAUCUGCUUCUCUCCA	423
КНК-517-555- 386-228	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCCACGCACAGGAUCUGCUUCUCUCC	424
КНК-518-556- 387-229	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCCCACGCACAGGAUCUGCUUCUCUUC	425
КНК-520-558- 389-231	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGCCCCACGCACAGGAUCUGCUUCUCU	426
КНК-521-559- 390-232	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова	UAGCCCCACGCACAGGAUCUGCUUCUC	427

		я цепь		
КНК-522-560-391-233	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUAGCCCCACGCACAGGAUCUGCUUCU	428
КНК-541-579	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUGAUGACGUCCAGCACCACUAGCCCC	429
КНК-544-582	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGGCUGAUGACGUCCAGCACCACUAGC	430
КНК-546-584	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCAGGCUGAUGACGUCCAGCACCACUA	431
КНК-547-585	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACCAGGCUGAUGACGUCCAGCACCACU	432
КНК-548-586	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CACCAGGCUGAUGACGUCCAGCACCAC	433
КНК-549-587	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCACCAGGCUGAUGACGUCCAGCACCA	434
КНК-550-588	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCCACCAGGCUGAUGACGUCCAGCACC	435
КНК-551-589	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUCCACCAGGCUGAUGACGUCCAGCAC	436
КНК-552-590	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGUCCACCAGGCUGAUGACGUCCAGCA	437
КНК-553-591	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UUGUCCACCAGGCUGAUGACGUCCAGC	438
КНК-554-592	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUUGUCCACCAGGCUGAUGACGUCCAG	439
КНК-555-593	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACUUGUCCACCAGGCUGAUGACGUCCA	440
КНК-556-594	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UACUUGUCCACCAGGCUGAUGACGUCC	441
КНК-557-595	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUACUUGUCCACCAGGCUGAUGACGUC	442
КНК-558-596	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGUACUUGUCCACCAGGCUGAUGACGU	443
КНК-559-597	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGGUACUUGUCCACCAGGCUGAUGACG	444
КНК-560-598	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGGGUACUUGUCCACCAGGCUGAUGAC	445
КНК-561-599	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UAGGGUACUUGUCCACCAGGCUGAUGA	446
КНК-562-600	Hs-Mf общ.	27-мерная	UUAGGGUACUUGUCCACCAGGCUGAUG	447

		антисмыслова я цепь		
КНК-563-601	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUUAGGGUACUUGUCCACCAGGCUGAU	448
КНК-564-602	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCUUAGGGUACUUGUCCACCAGGCUGA	449
КНК-565-603	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCCUUAGGGUACUUGUCCACCAGGCUG	450
КНК-566-604	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUCCUUAGGGUACUUGUCCACCAGGCU	451
КНК-567-605	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCUCCUUAGGGUACUUGUCCACCAGGC	452
КНК-568-606	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCCUCCUUAGGGUACUUGUCCACCAGG	453
КНК-569-607	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUCCUCCUUAGGGUACUUGUCCACCAG	454
КНК-570-608	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGUCCUCCUUAGGGUACUUGUCCACCA	455
КНК-571-609	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GAGUCCUCCUUAGGGUACUUGUCCACC	456
КНК-572-610	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CGAGUCCUCCUUAGGGUACUUGUCCAC	457
КНК-573-611	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCGAGUCCUCCUUAGGGUACUUGUCCA	458
КНК-574-612	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCCGAGUCCUCCUUAGGGUACUUGUCC	459
КНК-575-613	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUCCGAGUCCUCCUUAGGGUACUUGUC	460
КНК-576-614	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCUCCGAGUCCUCCUUAGGGUACUUGU	461
КНК-577-615	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUCUCCGAGUCCUCCUUAGGGUACUUG	462
КНК-638-676	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GAGAACGGUGCAGGAGUUGGACGCGUU	463
КНК-641-679	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGAGAGAACGGUGCAGGAGUUGGACGC	464
КНК-642-680	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGGAGAGAACGGUGCAGGAGUUGGACG	465
КНК-643-681	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGGGAGAGAACGGUGCAGGAGUUGGAC	466

КНК-644-682	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CAGGGAGAGAACGGUGCAGGAGUUGGA	467
КНК-645-683	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCAGGGAGAGAACGGUGCAGGAGUUGG	468
КНК-646-684	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGCAGGGAGAGAACGGUGCAGGAGUUG	469
КНК-647-685	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GAGCAGGGAGAGAACGGUGCAGGAGUU	470
КНК-650-688	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCCGAGCAGGGAGAGAACGGUGCAGGA	471
КНК-676-714	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUUGAGCCCAUGAAGGCACAGGGGGCU	472
КНК-713-722	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUCGGCCACCAGGAAGUCAGCAACAUG	473
КНК-826-835	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGGAGCACAAUGGUACGGUUGCCAUG	474
КНК-827-836	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUGGAGCACAAUGGUACGGUUGCCAUU	475
КНК-829-838	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCAUGGAGCACAAUGGUACGGUUGCCA	476
КНК-830-839	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUCAUGGAGCACAAUGGUACGGUUGCC	477
КНК-831-840	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGUCAUGGAGCACAAUGGUACGGUUGC	478
КНК-832-841	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUGUCAUGGAGCACAAUGGUACGGUUG	479
КНК-857-895	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGUAGCAGACACAUCUGGCAGGCUCGU	480
КНК-858-896	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUGUAGCAGACACAUCUGGCAGGCUCG	481
КНК-859-897	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCUGUAGCAGACACAUCUGGCAGGCUC	482
КНК-860-898- 729-571	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUCUGUAGCAGACACAUCUGGCAGGCU	483
КНК-861-899- 730-572	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGUCUGUAGCAGACACAUCUGGCAGGC	484
КНК-862-900	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AAGUCUGUAGCAGACACAUCUGGCAGG	485
КНК-865	Hs уникальн.	27-мерная антисмыслова	UCAAAGUCUGUAGCAGACACAUCUGGC	486

		я цепь		
КНК-880	Нs уникальн.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUCAGAUCAACCUUCUCAAAAGUCUGUA	487
КНК-882-920	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGGUCAGAUCAACCUUCUCAAAAGUCUG	488
КНК-883-921	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGGGUCAGAUCAACCUUCUCAAAAGUCU	489
КНК-884-922	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUGGGUCAGAUCAACCUUCUCAAAAGUC	490
КНК-885-923	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACUGGGUCAGAUCAACCUUCUCAAAAGU	491
КНК-886-924	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AACUGGGUCAGAUCAACCUUCUCAAAAG	492
КНК-887-925	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GAACUGGGUCAGAUCAACCUUCUCAAA	493
КНК-888-926	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGAACUGGGUCAGAUCAACCUUCUCAAA	494
КНК-889-927	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UUGAACUGGGUCAGAUCAACCUUCUCA	495
КНК-890-928	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUUGAACUGGGUCAGAUCAACCUUCUC	496
КНК-891-929	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACUUGAACUGGGUCAGAUCAACCUUCU	497
КНК-892-930	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CACUUGAACUGGGUCAGAUCAACCUUC	498
КНК-893-931	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCACUUGAACUGGGUCAGAUCAACCUU	499
КНК-894-932	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCCACUUGAACUGGGUCAGAUCAACCU	500
КНК-895-933	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUCCACUUGAACUGGGUCAGAUCAACC	501
КНК-896-934	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GAUCCACUUGAACUGGGUCAGAUCAAC	502
КНК-897-935	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGAUCCACUUGAACUGGGUCAGAUCAA	503
КНК-898-936	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGGAUCCACUUGAACUGGGUCAGAUCA	504
КНК-899-937	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUGGAUCCACUUGAACUGGGUCAGAUC	505
КНК-900-938	Нs-Mf общ.	27-мерная	UGUGGAUCCACUUGAACUGGGUCAGAU	506

		антисмысловая цепь		
КНК-901-939	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AUGUGGAUCCACUUGAACUGGGUCAGA	507
КНК-902-940	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AAUGUGGAUCCACUUGAACUGGGUCAG	508
КНК-903-941	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CAAUGUGGAUCCACUUGAACUGGGUCA	509
КНК-904-942	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCA AUGUGGAUCCACUUGAACUGGGUC	510
КНК-905-943	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CUC AAUGUGGAUCCACUUGAACUGGGU	511
КНК-906-944	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CCUCA AUGUGGAUCCACUUGAACUGGG	512
КНК-907-945	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CCCUCA AUGUGGAUCCACUUGAACUGG	513
КНК-908-946-777-619	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GCCUCA AUGUGGAUCCACUUGAACUG	514
КНК-909-947-778-620	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GGCCUCA AUGUGGAUCCACUUGAACU	515
КНК-910-948-779-621	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CGGCCUCA AUGUGGAUCCACUUGAAC	516
КНК-911-949-780-622	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CCGGCCUCA AUGUGGAUCCACUUGAA	517
КНК-912-950-781-623	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCCGGCCUCA AUGUGGAUCCACUUGA	518
КНК-913-951-782-624	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCCGGCCUCA AUGUGGAUCCACUUG	519
КНК-914-952-783-625	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GUCCGGCCUCA AUGUGGAUCCACUU	520
КНК-939-977	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GCAGCAUCUUCACCUGCUCCGAUGCGU	521
КНК-940-978	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UGCAGCAUCUUCACCUGCUCCGAUGCG	522
КНК-941-979	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CUGCAGCAUCUUCACCUGCUCCGAUGC	523
КНК-942-980	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GCUGCAGCAUCUUCACCUGCUCCGAUG	524
КНК-943-981	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CGCUGCAGCAUCUUCACCUGCUCCGAU	525

КНК-944-982	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCGCUGCAGCAUCUUCACCUGCUCGGA	526
КНК-945-983	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCCGCUGCAGCAUCUUCACCUGCUCGG	527
КНК-946-984	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUCCGCUGCAGCAUCUUCACCUGCUC	528
КНК-947-985	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UAUCCGCUGCAGCAUCUUCACCUGCUC	529
КНК-948-986- 817	Нs-Mf-Mm общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUAUCCGCUGCAGCAUCUUCACCUGCUC	530
КНК-949-987- 818	Нs-Mf-Mm общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCUAUCCGCUGCAGCAUCUUCACCUGC	531
КНК-950-988- 819	Нs-Mf-Mm общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUCUAUCCGCUGCAGCAUCUUCACCUG	532
КНК-951-989- 820	Нs-Mf-Mm общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CGUCUAUCCGCUGCAGCAUCUUCACCU	533
КНК-952-990- 821	Нs-Mf-Mm общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCGUCUAUCCGCUGCAGCAUCUUCACC	534
КНК-953-991- 822	Нs-Mf-Mm общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGCGUCUAUCCGCUGCAGCAUCUUCAC	535
КНК-954-992- 823	Нs-Mf-Mm общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUGCGUCUAUCCGCUGCAGCAUCUUCA	536
КНК-955-993- 824	Нs-Mf-Mm общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGUGCGUCUAUCCGCUGCAGCAUCUUC	537
КНК-956-994	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUGUGCGUCUAUCCGCUGCAGCAUCUU	538
КНК-957-995	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGUGUGCGUCUAUCCGCUGCAGCAUCU	539
КНК-958-996	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UUGUGUGCGUCUAUCCGCUGCAGCAUC	540
КНК-978-1016	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCUCUGGAGGCUGCCUGGUGUUGUGUG	541
КНК-982-1020	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UUCUGCUCUGGAGGCUGCCUGGUGUUG	542
КНК-983-1021	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUUCUGCUCUGGAGGCUGCCUGGUGUU	543
КНК-984-1022	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCUUCUGCUCUGGAGGCUGCCUGGUGU	544
КНК-985-1023	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова	AUCUUCUGCUCUGGAGGCUGCCUGGUG	545

		я цепь		
КНК-991-1029	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACCCGGAUCUUCUGCUCUGGAGGCUGC	546
КНК-992-1030	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CACCCGGAUCUUCUGCUCUGGAGGCUG	547
КНК-993-1031	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACACCCGGAUCUUCUGCUCUGGAGGCU	548
КНК-999-1037	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCACGGACACCCGGAUCUUCUGCUCUG	549
КНК-1000-1038	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCCACGGACACCCGGAUCUUCUGCUCU	550
КНК-1019-1057	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUCUCGUGGCUUCUCCACCUCACGGA	551
КНК-1054-1092	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACCACGUCUCCGUAGCCAAACAGCUGG	552
КНК-1055-1093	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CACCACGUCUCCGUAGCCAAACAGCUG	553
КНК-1057-1095	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AACACCACGUCUCCGUAGCCAAACAGC	554
КНК-1058-1096	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AAACACCACGUCUCCGUAGCCAAACAG	555
КНК-1059-1097	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CAAACACCACGUCUCCGUAGCCAAACA	556
КНК-1060-1098	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACAAACACCACGUCUCCGUAGCCAAAC	557
КНК-1061-1099	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GACAAACACCACGUCUCCGUAGCCAAA	558
КНК-1062-1100	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGACAAACACCACGUCUCCGUAGCCAA	559
КНК-1063-1101	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUGACAAACACCACGUCUCCGUAGCCA	560
КНК-1064-1102	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCUGACAAACACCACGUCUCCGUAGCC	561
КНК-1065-1103	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGCUGACAAACACCACGUCUCCGUAGC	562
КНК-1066-1104	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UUGCUGACAAACACCACGUCUCCGUAG	563
КНК-1067-1105	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UUUGCUGACAAACACCACGUCUCCGUA	564
КНК-1068-	Нs-Mf общ.	27-мерная	CUUUGCUGACAAACACCACGUCUCCGU	565

1106		антисмыслова я цепь		
КНК-1069- 1107	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCUUUGCUGACAAACACCACGUCUCCG	566
КНК-1070- 1108	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUCUUUGCUGACAAACACCACGUCUCC	567
КНК-1071- 1109	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CAUCUUUGCUGACAAACACCACGUCUC	568
КНК-1072- 1110	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACAUCUUUGCUGACAAACACCACGUCU	569
КНК-1073- 1111	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CACAUCUUUGCUGACAAACACCACGUC	570
КНК-1074- 1112-943-785	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCACAUCUUUGCUGACAAACACCACGU	571
КНК-1075- 1113-944-786	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCCACAUCUUUGCUGACAAACACCACG	572
КНК-1076- 1114-945-787	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGCCACAUCUUUGCUGACAAACACCAC	573
КНК-1077- 1115-946-788	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGGCCACAUCUUUGCUGACAAACACCA	574
КНК-1078- 1116-947-789	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UUGGCCACAUCUUUGCUGACAAACACC	575
КНК-1079- 1117-948-790	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUUGGCCACAUCUUUGCUGACAAACAC	576
КНК-1080- 1118-949-791	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCUUGGCCACAUCUUUGCUGACAAACA	577
КНК-1081- 1119-950-792	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGCUUGGCCACAUCUUUGCUGACAAAC	578
КНК-1082- 1120-951-793	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUGCUUGGCCACAUCUUUGCUGACAAA	579
КНК-1083- 1121-952-794	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGUGCUUGGCCACAUCUUUGCUGACAA	580
КНК-1084- 1122-953-795	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AAGUGCUUGGCCACAUCUUUGCUGACA	581
КНК-1085- 1123-954-796	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CAAGUGCUUGGCCACAUCUUUGCUGAC	582
КНК-1086- 1124-955-797	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCAAGUGCUUGGCCACAUCUUUGCUGA	583
КНК-1087- 1125-956-798	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCCAAGUGCUUGGCCACAUCUUUGCUG	584

КНК-1090-1128	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AACCCCAAGUGCUUGGCCACAUCUUUG	585
КНК-1091-1129	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GAACCCCAAGUGCUUGGCCACAUCUUU	586
КНК-1092-1130	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GGAACCCCAAGUGCUUGGCCACAUCUU	587
КНК-1093-1131	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UGGAACCCCAAGUGCUUGGCCACAUCU	588
КНК-1095-1133	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	ACUGGAACCCCAAGUGCUUGGCCACAU	589
КНК-1096-1134	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GACUGGAACCCCAAGUGCUUGGCCACA	590
КНК-1097-1135	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UGACUGGAACCCCAAGUGCUUGGCCAC	591
КНК-1099-1137	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GCUGACUGGAACCCCAAGUGCUUGGCC	592
КНК-1100-1138	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UGCUGACUGGAACCCCAAGUGCUUGGC	593
КНК-1101-1139	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CUGCUGACUGGAACCCCAAGUGCUUGG	594
КНК-1102-1140	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCUGCUGACUGGAACCCCAAGUGCUUG	595
КНК-1103-1141	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CUCUGCUGACUGGAACCCCAAGUGCUU	596
КНК-1104-1142	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CCUCUGCUGACUGGAACCCCAAGUGCU	597
КНК-1106-1144	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCCUCUGCUGACUGGAACCCCAAGUG	598
КНК-1107-1145	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CUCCUCUGCUGACUGGAACCCCAAGU	599
КНК-1135-1173	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CUCACACGACCAUACAAGCCCCUCAAG	600
КНК-1136-1174	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CCUCACACGACCAUACAAGCCCCUCA	601
КНК-1137-1175	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCCUCACACGACCAUACAAGCCCCUCA	602
КНК-1138-1176	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCCUCACACGACCAUACAAGCCCCUC	603
КНК-1139-1177	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UUCCUCACACGACCAUACAAGCCCCU	604

		я цепь		
КНК-1140-1178	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUUUCCUCACACGACCAUACAAGCCCC	605
КНК-1141-1179	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCUUUCCUCACACGACCAUACAAGCCC	606
КНК-1142-1180	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCCUUUCCUCACACGACCAUACAAGCC	607
КНК-1143-1181	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCCCUUUCCUCACACGACCAUACAAGC	608
КНК-1144-1182	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCCCCUUUCCUCACACGACCAUACAAG	609
КНК-1145-1183	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGCCCCUUUCCUCACACGACCAUACAA	610
КНК-1146-1184	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CAGCCCCUUUCCUCACACGACCAUACA	611
КНК-1147-1185	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACAGCCCCUUUCCUCACACGACCAUAC	612
КНК-1148-1186	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CACAGCCCCUUUCCUCACACGACCAUA	613
КНК-1149-1187	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCACAGCCCCUUUCCUCACACGACCAU	614
КНК-1153-1191	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACAAGCACAGCCCCUUUCCUCACACGA	615
КНК-1154-1192	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GACAAGCACAGCCCCUUUCCUCACACG	616
КНК-1157-1195	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACAGACAAGCACAGCCCCUUUCCUCAC	617
КНК-1158-1196	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CACAGACAAGCACAGCCCCUUUCCUCA	618
КНК-1159-1197	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCACAGACAAGCACAGCCCCUUUCCUC	619
КНК-1161-1199	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGGCACAGACAAGCACAGCCCCUUUCC	620
КНК-1163-1201	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCAGGCACAGACAAGCACAGCCCCUUU	621
КНК-1164-1202	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCCAGGCACAGACAAGCACAGCCCCUU	622
КНК-1232-1270	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGGUGGCGGGAAAGCAUCCGAGUGGAG	623
КНК-1278-	Нs-Mf-Mm-	27-мерная	CGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCCAGCUC	624

1316-1147-989	Rn общ.	антисмысловая цепь		
КНК-1279-1317-1148-990	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	27-мерная антисмысловая цепь	ACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCCAGCU	625
КНК-1280-1318-1149-991	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCCAGC	626
КНК-1281-1319-1150-992	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UGACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCCAG	627
КНК-1282-1320-1151-993	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AUGACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCCA	628
КНК-1283-1321	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUCC	629
КНК-1284-1322	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGUCUC	630
КНК-1285-1323	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AAGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGUCU	631
КНК-1286-1324	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GAAGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGUC	632
КНК-1287-1325	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UGAAGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUGU	633
КНК-1288-1326	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CUGAAGAUGACGGAGGCAUUGAAGGUG	634
КНК-1289-1327	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GCUGAAGAUGACGGAGGCAUUGAAGGU	635
КНК-1290-1328	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GGCUGAAGAUGACGGAGGCAUUGAAGG	636
КНК-1291-1329	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AGGCUGAAGAUGACGGAGGCAUUGAAG	637
КНК-1292-1330	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GAGGCUGAAGAUGACGGAGGCAUUGAA	638
КНК-1293-1331	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AGAGGCUGAAGAUGACGGAGGCAUUGA	639
КНК-1294-1332	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GAGAGGCUGAAGAUGACGGAGGCAUUG	640
КНК-1295-1333	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GGAGAGGCUGAAGAUGACGGAGGCAUU	641
КНК-1297-1335	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UGGAGAGGCUGAAGAUGACGGAGGCA	642
КНК-1323-1361	Hs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCAGUGCUCUCCUGCACGCUCUCCUCCCU	643

КНК-1325-1363	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCUCAGUGCUUCCUGCACGCUCCUCCC	644
КНК-1326-1364	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AUCUCAGUGCUUCCUGCACGCUCCUCC	645
КНК-1327-1365	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AAUCUCAGUGCUUCCUGCACGCUCCUC	646
КНК-1328-1366	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GAAUCUCAGUGCUUCCUGCACGCUCCU	647
КНК-1329-1367	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CGAAUCUCAGUGCUUCCUGCACGCUCC	648
КНК-1330-1368	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CCGAAUCUCAGUGCUUCCUGCACGCUC	649
КНК-1331-1369	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CCCGAAUCUCAGUGCUUCCUGCACGCU	650
КНК-1332-1370	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	ACCCGAAUCUCAGUGCUUCCUGCACGC	651
КНК-1333-1371	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CACCCGAAUCUCAGUGCUUCCUGCACG	652
КНК-1334-1372	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GCACCCGAAUCUCAGUGCUUCCUGCAC	653
КНК-1335-1373	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GGCACCCGAAUCUCAGUGCUUCCUGCA	654
КНК-1336-1374	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UGGCACCCGAAUCUCAGUGCUUCCUGC	655
КНК-1385-1423	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCACACGAUGCCAUCAAAAGCCCUGCAG	656
КНК-1387-1425	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCUCACACGAUGCCAUCAAAAGCCCUGC	657
КНК-1388-1426	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CUCUCACACGAUGCCAUCAAAAGCCCUG	658
КНК-1389-1427	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GCUCUCACACGAUGCCAUCAAAAGCCCU	659
КНК-1538-1588	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CCUGUGGGGAACACAGGACACAGGCAG	660
КНК-1540-1590	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCCCUGUGGGGAACACAGGACACAGGC	661
КНК-1542-1592	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCUCCCUGUGGGGAACACAGGACACAG	662
КНК-1665-1708	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCGAAGAGUCAGAGCCUCAGGAAUGCC	663

		я цепь		
КНК-1666-1709	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUCGAAGAGUCAGAGCCUCAGGAAUGC	664
КНК-1667-1710	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GAUCGAAGAGUCAGAGCCUCAGGAAUG	665
КНК-1707-1750	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGCGGAGAGGUUAAUUUGGGGAAUGGA	666
КНК-1708-1751	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGCGGAGAGGUUAAUUUGGGGAAUGG	667
КНК-1709-1752	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGGCGGAGAGGUUAAUUUGGGGAAUG	668
КНК-1869-1918	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUAGAGUCUGCACAACGCAGGGCCCCG	669
КНК-1870-1919	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AAUAGAGUCUGCACAACGCAGGGCCCC	670
КНК-1871-1920	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GAAUAGAGUCUGCACAACGCAGGGCCC	671
КНК-1872-1921	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGAAUAGAGUCUGCACAACGCAGGGCC	672
КНК-1873-1922	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGGAAUAGAGUCUGCACAACGCAGGGC	673
КНК-1874-1923	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGGGAAUAGAGUCUGCACAACGCAGGG	674
КНК-1875-1924	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUGGGAAUAGAGUCUGCACAACGCAGG	675
КНК-1876-1925	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGUGGGAAUAGAGUCUGCACAACGCAG	676
КНК-1877-1926	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUGUGGGAAUAGAGUCUGCACAACGCA	677
КНК-1878-1927	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCUGUGGGAAUAGAGUCUGCACAACGC	678
КНК-1879-1928	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGCUGUGGGAAUAGAGUCUGCACAACG	679
КНК-1880-1929	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GAGCUGUGGGAAUAGAGUCUGCACAAC	680
КНК-1900-1949	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGUGUGGACUCCCAGCUUCUGAGCUGU	681
КНК-1905-1954	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCAGCGGUGUGGACUCCCAGCUUCUGA	682
КНК-1971-	Нs-Mf общ.	27-мерная	AAUCACAGGCUGGUGGGCAGGGCAGAG	683

2025		антисмыслова я цепь		
КНК-1974- 2028	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCAAUAUCACAGGCUGGUGGGCAGGGCA	684
КНК-1975- 2029	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUCAAUAUCACAGGCUGGUGGGCAGGGC	685
КНК-1976- 2030	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CAUCAAUAUCACAGGCUGGUGGGCAGGG	686
КНК-1978- 2032	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCCAUCAAUAUCACAGGCUGGUGGGCAG	687
КНК-1979- 2033	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCCCAUCAAUAUCACAGGCUGGUGGGCA	688
КНК-2032- 2086	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACUUUCAGGCUCUGGGGCAGUCAGCGG	689
КНК-2035- 2089	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GAGACUUUCAGGCUCUGGGGCAGUCAG	690
КНК-2036- 2090	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGAGACUUUCAGGCUCUGGGGCAGUCA	691
КНК-2037- 2091	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUGAGACUUUCAGGCUCUGGGGCAGUC	692
КНК-2038- 2092	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGUGAGACUUUCAGGCUCUGGGGCAGU	693
КНК-2039- 2093	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGUGAGACUUUCAGGCUCUGGGGCAG	694
КНК-2040- 2094	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGGGUGAGACUUUCAGGCUCUGGGGCA	695
КНК-2041- 2095	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AAGGGUGAGACUUUCAGGCUCUGGGGC	696
КНК-2042- 2096	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CAAGGGUGAGACUUUCAGGCUCUGGGG	697
КНК-2043- 2097	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCAAGGGUGAGACUUUCAGGCUCUGGG	698
КНК-2044- 2098	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCCAAGGGUGAGACUUUCAGGCUCUGG	699
КНК-2045- 2099	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUCAAGGGUGAGACUUUCAGGCUCUG	700
КНК-2067- 2121	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	ACGCCCUUAAUCCAAGGUGGGCUCCA	701
КНК-2069- 2123	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GCACGCCCUUAAUCCAAGGUGGGCUC	702

КНК-2091-2145	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CUGGGUCACAUUUGUGGCUGAGGCACG	703
КНК-2092-2146	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CCUGGGUCACAUUUGUGGCUGAGGCAC	704
КНК-2093-2147	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UCCUGGGUCACAUUUGUGGCUGAGGCA	705
КНК-2094-2148	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AUCCUGGGUCACAUUUGUGGCUGAGGC	706
КНК-2095-2149	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UAUCCUGGGUCACAUUUGUGGCUGAGG	707
КНК-2096-2150	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GUAUCCUGGGUCACAUUUGUGGCUGAG	708
КНК-2105	Нs уникальн.	27-мерная антисмысловая цепь	CAACACUCUGUAUCCUGGGUCACAUU	709
КНК-2148-2197	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CCAAUCCAAUAUGUGUCCAGAUCGG	710
КНК-2149-2198	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CCCAAUCCAAUAUGUGUCCAGAUCG	711
КНК-2150-2199	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	CCCCAAUCCAAUAUGUGUCCAGAUC	712
КНК-2151-2200	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GCCCCAAUCCAAUAUGUGUCCAGAU	713
КНК-2152-2201	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GGCCCCAAUCCAAUAUGUGUCCAGA	714
КНК-2153-2202	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UGGCCCCAAUCCAAUAUGUGUCCAG	715
КНК-2154-2203	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UUGGCCCCAAUCCAAUAUGUGUCCA	716
КНК-2155-2204	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GUUGGCCCCAAUCCAAUAUGUGUCC	717
КНК-2156-2205	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AGUUGGCCCCAAUCCAAUAUGUGUUC	718
КНК-2157-2206	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	GAGUUGGCCCCAAUCCAAUAUGUGUU	719
КНК-2159-2208	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UGGAGUUGGCCCCAAUCCAAUAUGUG	720
КНК-2160-2209	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	UUGGAGUUGGCCCCAAUCCAAUAUGU	721
КНК-2161-2210	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмысловая цепь	AUUGGAGUUGGCCCCAAUCCAAUAUG	722

		я цепь		
КНК-2162-2211	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UAUUGGAGUUGGCCCCAAUUCCAAUAU	723
КНК-2163-2212	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUAUUGGAGUUGGCCCCAAUUCCAAUA	724
КНК-2164-2213	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UAUAUUGGAGUUGGCCCCAAUUCCAAU	725
КНК-2165-2214	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUAUAUUGGAGUUGGCCCCAAUUCCAA	726
КНК-2166-2215	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCUAUAUUGGAGUUGGCCCCAAUUCCA	727
КНК-2170-2219	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCACCCUAUAUUGGAGUUGGCCCCAAU	728
КНК-2196-2245	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUGCUCUUACAUAUAAGGCCUUACC	729
КНК-2197-2246	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UAUGCUCUUACAUAUAAGGCCUUAC	730
КНК-2198-2247	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUAUGCUCUUACAUAUAAGGCCUUA	731
КНК-2199-2248	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UAUAUGCUCUUACAUAUAAGGCCUU	732
КНК-2200-2249	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UUAUAUGCUCUUACAUAUAAGGCCU	733
КНК-2201-2250	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUUAUAUGCUCUUACAUAUAAGGCC	734
КНК-2205	Нs уникальн.	27-мерная антисмыслова я цепь	UUACAUAUAUGCUCUUACAUAUAA	735
КНК-2238	Нs уникальн.	27-мерная антисмыслова я цепь	UUUAAUCCAGGUCUGUCUCACUCUAA	736
КНК-2260-2309	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUGCAGCUAAUAAAUGGCAGAUUUUA	737
КНК-2261-2310	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UAUGCAGCUAAUAAAUGGCAGAUUUU	738
КНК-2262-2311	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUAUGCAGCUAAUAAAUGGCAGAUUU	739
КНК-2263-2312	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GAUAUGCAGCUAAUAAAUGGCAGAUU	740
КНК-2264-2313	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGAUAUGCAGCUAAUAAAUGGCAGAU	741
КНК-2265-	Нs-Mf общ.	27-мерная	GUGAUAUGCAGCUAAUAAAUGGCAGA	742

2314		антисмыслова я цепь		
КНК-2266- 2315	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGUGAU AUGCAGCUAAUAAA AUGGCAG	743
КНК-2299	Нs уникальн.	27-мерная антисмыслова я цепь	UUGAGGCAGAUUGCGUUAAGUGCUGUA	744
КНК-2317- 2366	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUUUGACAGAUGAAGAAAUUGAGGCAG	745
КНК-2318- 2367	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CAUUUGACAGAUGAAGAAAUUGAGGCA	746
КНК-2319- 2368	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCAUUUGACAGAUGAAGAAAUUGAGGC	747
КНК-2320- 2369	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCCAUUUGACAGAUGAAGAAAUUGAGG	748
КНК-2321- 2370	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCCAUUUGACAGAUGAAGAAAUUGAG	749
КНК-2322- 2371	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GUCCAUUUGACAGAUGAAGAAAUUGA	750
КНК-2323- 2372	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	GGUCCAUUUGACAGAUGAAGAAAUUG	751
КНК-2324- 2373	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGGUCCAUUUGACAGAUGAAGAAAU	752
КНК-2325- 2374	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	UUGGUCCAUUUGACAGAUGAAGAAA	753
КНК-2326- 2375	Нs-Mf общ.	27-мерная антисмыслова я цепь	AUUGGUCCAUUUGACAGAUGAAGAAA	754
КНК-2332	Нs уникальн.	27-мерная антисмыслова я цепь	AGCAGAAUUGGUCCAUUUGACAGAUG	755
КНК-2333	Нs уникальн.	27-мерная антисмыслова я цепь	AAGCAGAAUUGGUCCAUUUGACAGAU	756
КНК-2335	Нs уникальн.	27-мерная антисмыслова я цепь	CCAAGCAGAAUUGGUCCAUUUGACAG	757
КНК-2340	Нs уникальн.	27-мерная антисмыслова я цепь	UGUAGCCAAGCAGAAUUGGUCCAUU	758
КНК-2341	Нs уникальн.	27-мерная антисмыслова я цепь	CUGUAGCCAAGCAGAAUUGGUCCAUU	759
КНК-2346	Нs уникальн.	27-мерная антисмыслова я цепь	UAAUUCUGUAGCCAAGCAGAAUUGGUU	760
КНК-2352	Нs уникальн.	27-мерная антисмыслова я цепь	UCACAAUAAUUCUGUAGCCAAGCAGAA	761

КНК-2358	Нs уникальн.	27-мерная антисмысловая цепь	UUAUCCUCACAAUAAUUCUGUAGCCAA	762
КНК-2359	Нs уникальн.	27-мерная антисмысловая цепь	UUUAUCCUCACAAUAAUUCUGUAGCCA	763
КНК-2360	Нs уникальн.	27-мерная антисмысловая цепь	UUUUUCCUCACAAUAAUUCUGUAGCC	764
КНК-2361	Нs уникальн.	27-мерная антисмысловая цепь	AUUUUUCCUCACAAUAAUUCUGUAGC	765
КНК-2362	Нs уникальн.	27-мерная антисмысловая цепь	GAUUUUUCCUCACAAUAAUUCUGUAG	766
КНК-2363	Нs уникальн.	27-мерная антисмысловая цепь	UGAUUUUCCUCACAAUAAUUCUGUA	767
КНК-2364	Нs уникальн.	27-мерная антисмысловая цепь	AUGAUUUUCCUCACAAUAAUUCUGU	768
КНК-2365	Нs уникальн.	27-мерная антисмысловая цепь	UAUGAUUUUCCUCACAAUAAUUCUG	769
КНК-2366	Нs уникальн.	27-мерная антисмысловая цепь	AUAUGAUUUUCCUCACAAUAAUUCU	770
КНК-2367	Нs уникальн.	27-мерная антисмысловая цепь	UAUAUGAUUUUCCUCACAAUAAUUC	771
Прямой Праймер	НЧП КНК	Н/Д	TGCCTTCATGGGCTCAATG	772
Обратный Праймер	НЧП КНК	Н/Д	TCGGCCACCAGGAAGTCA	773
КНК-510-548- 379-221	Нs-Mf-Mm- Rn общ.	Модифициро- ванная смысловая цепь со схемой низк.- 2'-фтор	[mCs][mU][mC][mA][mU][mG][mG][fA][fA][fG][fA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mA][mA][mG][mC]][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	774
КНК-516-554- 385-227	Нs-Mf-Mm- Rn общ.	Модифициро- ванная смысловая цепь со схемой низк.- 2'-фтор	[mGs][mA][mA][mG][mA][mG][mA][fA][fG][fC][fA][mG][mA][mU][mC][mC][mU][mG][mU][mA][mG][mC]][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	775
КНК-829-838	Нs-Mf общ.	Модифициро- ванная смысловая цепь со схемой низк.- 2'-фтор	[mGs][mC][mA][mA][mC][mC][mG][fU][fA][fC][fC][m A][mU][mU][mG][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	776
КНК-860-898- 729-571	Нs-Mf-Mm- Rn общ.	Модифициро- ванная смысловая цепь со схемой низк.- 2'-фтор	[mCs][mC][mU][mG][mC][mC][mA][fG][fA][fU][fG][m U][mG][mU][mC][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	777
КНК-861-899- 730-572	Нs-Mf-Mm- Rn общ.	Модифициро- ванная	[mCs][mU][mG][mC][mC][mA][mG][fA][fU][fG][fU][mG][mU][mC][mU][mG][mC][mU][mA][mA][mG][mC]	778

		смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
КНК-865	Hs уникальн.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mCs][mA][mG][mA][mU][mG][mU][fG][fU][fC][fU][mG][mC][mU][mA][mC][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	779
КНК-882-920	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mGs][mA][mC][mU][mU][mU][mG][fA][fG][fA][fA][mG][mG][mU][mU][mG][mA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	780
КНК-883-921	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mAs][mC][mU][mU][mU][mG][mA][fG][fA][fA][fG][mG][mU][mU][mG][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	781
КНК-885-923	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mUs][mU][mU][mG][mA][mG][mA][fA][fG][fG][fU][mU][mG][mA][mU][mC][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	782
КНК-1054-1092	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mAs][mG][fC][mU][mG][mU][mU][fU][fG][fG][mC][fU][fA][mC][mG][mG][fA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	783
КНК-1075-1113-944-786	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mUs][mG][mG][mU][mG][mU][mU][fU][fG][fU][fC][mA][mG][mC][mA][mA][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	784
КНК-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mUs][mG][mU][mU][mU][mG][mU][fC][fA][fG][fC][mA][mA][mA][mG][mA][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	785
КНК-1281-1319-1150-992	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mGs][mG][mA][mG][mA][mC][mA][fC][fC][fU][fU][mC][mA][mA][mU][mG][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	786
КНК-1288-1326	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mCs][mC][mU][mU][mC][mA][mA][fU][fG][fC][fC][mU][mC][mC][mG][mU][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	787
КНК-1290-1328	Hs-Mf общ.	Модифицированная	[mUs][mU][mC][mA][mA][mU][mG][fC][fC][fU][fC][mC][mG][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][788

		смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
КНК-1148-1186	Нs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mUs][mG][mG][mU][mC][mG][mU][fG][fU][fG][fA][mG][mG][mA][mA][mG][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	789
КНК-1152-1190	Нs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mCs][mG][mU][mG][mU][mG][mA][fG][fG][fA][fA][mA][mG][mG][mG][mG][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	790
КНК-1154-1192	Нs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mUs][mG][mU][mG][mA][mG][mG][fA][fA][fA][fG][mG][mG][mG][mC][mU][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	791
КНК-1155-1193	Нs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mGs][mU][mG][mA][mG][mG][mA][fA][fA][fG][fG][mG][mG][mC][mU][mG][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	792
КНК-1277	Нs уникальн.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mAs][mG][mC][mU][mG][mG][mA][fG][fA][fC][fA][mC][mC][mU][mU][mC][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	793
КНК-1147-1185	Нs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mAs][mU][mG][mG][mU][mC][mG][fU][fG][fU][fG][mA][mG][mG][mA][mA][mA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	794
КНК-869-934	Нs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mUs][mG][mU][mG][mU][mC][mU][fG][fC][fU][fA][mC][mA][mG][mA][mC][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	795
КНК-873	Нs уникальн.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mUs][mC][mU][mG][mC][mU][mA][fC][fA][fG][fA][mC][mU][mU][mU][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	796
КНК-879	Нs уникальн.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mAs][mC][mA][mG][mA][mC][mU][fU][fU][fG][fA][mG][mA][mA][mG][mG][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	797
КНК-881	Нs уникальн.	Модифицированная	[mAs][mG][mA][mC][mU][mU][mU][fG][fA][fG][fA][mA][mG][mG][mU][mU][mG][mA][mU][mA][mG][mC]	798

		смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
КНК-896-934	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mUs][mG][mA][mU][mC][mU][mG][fA][fC][fC][fC][mA][mG][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	799
КНК-1064-1102	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mCs][mU][mA][mC][mG][mG][mA][fG][fA][fC][fG][mU][mG][mG][mU][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	800
КНК-1077-1115-946-788	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mGs][mU][mG][mU][mU][mU][mG][fU][fC][fA][fG][mC][mA][mA][mA][mG][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	801
КНК-1080-1118-949-791	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mUs][mU][mU][mG][mU][mC][mA][fG][fC][fA][fA][mA][mG][mA][mU][mG][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	802
КНК-1106-1144	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mCs][mU][mU][mG][mG][mG][mG][fU][fU][fC][fC][mA][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	803
КНК-1334-1372	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[mGs][mC][mA][mG][mG][mA][mA][fG][fC][fA][fC][mU][mG][mA][mG][mA][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	804
КНК-516-554-385-227	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[mGs][mA][fA][mG][mA][mG][mA][fA][fG][fC][mA][fG][fA][mU][mC][mC][fU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	805
КНК-804	Hs уникальн.	Модифицированная смысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[mUs][mG][fC][mU][mG][mC][mA][fU][fC][fA][mU][fC][fA][mA][mC][mA][fA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	806
КНК-829-838	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[mGs][mC][fA][mA][mC][mC][mG][fU][fA][fC][mC][fA][fU][mU][mG][mU][fG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	807

		фтор		
КНК-861-899-730-572	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[mCs][mU][fG][mC][mC][mA][mG][fA][fU][fG][mU][fG][fU][mC][mU][mG][fC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	808
КНК-865	Hs уникальн.	Модифицированная смысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[mCs][mA][fG][mA][mU][mG][mU][fG][fU][fC][mU][fG][fC][mU][mA][mC][fA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	809
КНК-882-920	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[mGs][mA][fC][mU][mU][mU][mG][fA][fG][fA][mA][fG][fG][mU][mU][mG][fA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	810
КНК-883-921	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[mAs][mC][fU][mU][mU][mG][mA][fG][fA][fA][mG][fG][fU][mU][mG][mA][fU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	811
КНК-885-923	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[mUs][mU][fU][mG][mA][mG][mA][fA][fG][fG][mU][fU][fG][mA][mU][mC][fU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	812
КНК-1054-1092	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[mAs][mG][fC][mU][mG][mU][mU][fU][fG][fG][mC][fU][fA][mC][mG][mG][fA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	813
КНК-1076-1114-945-787	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[mGs][mG][fU][mG][mU][mU][mU][fG][fU][fC][mA][fG][fC][mA][mA][mA][fG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	814
КНК-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная смысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[mUs][mG][fU][mU][mU][mG][mU][fC][fA][fG][mC][fA][fA][mA][mG][mA][fU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	815
КНК-1288-1326	Hs-Mf общ.	Модифицированная смысловая	[mCs][mC][fU][mU][mC][mA][mA][fU][fG][fC][mC][fU][fC][mC][mG][mU][fC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-	816

		цепь со схемой средн.-2'- фтор	GalNAc][ademA- GalNAc][mG][mC][mU][mG][mC]	
КНК-1290-1328	Hs-Mf общ.	Модифициро- ванная смысловая цепь со схемой средн.-2'- фтор	[mUs][mU][fC][mA][mA][mU][mG][fC][fC][fU][mC][fC][fG][mU][mC][mA][fU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	817
КНК-1334-1372	Hs-Mf общ.	Модифициро- ванная смысловая цепь со схемой средн.-2'- фтор	[mGs][mC][fA][mG][mG][mA][mA][fG][fC][fA][mC][fU][fG][mA][mG][mA][fU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	818
КНК-510-548-379-221	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифициро- ванная антисмыслова я цепь со схемой низк.- 2'-фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fUs][fCs][fU][fG][mC][fU][mU][mC][fU][mC][mU][mU][fC][mC][mA][mU][mG][mA][mGs][mGs][mG]	819
КНК-516-554-385-227	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифициро- ванная антисмыслова я цепь со схемой низк.- 2'-фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fAs][fC][fA][fG][mG][fA][mU][mC][fU][mG][mC][mU][fU][mC][mU][mC][mU][mU][mCs][mGs][mG]	820
КНК-829-838	Hs-Mf общ.	Модифициро- ванная антисмыслова я цепь со схемой низк.- 2'-фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fAs][fG][fC][fA][mC][fA][mA][mU][fG][mG][mU][mA][fC][mG][mG][mU][mU][mG][mCs][mGs][mG]	821
КНК-860-898-729-571	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифициро- ванная антисмыслова я цепь со схемой низк.- 2'-фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fAs][fGs][fC][fA][mG][fA][mC][mA][fC][mA][mU][mC][fU][mG][mG][mC][mA][mG][mGs][mGs][mG]	822
КНК-861-899-730-572	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифициро- ванная антисмыслова я цепь со схемой низк.- 2'-фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fUs][fAs][fG][fC][mA][fG][mA][mC][fA][mC][mA][mU][fC][mU][mG][mG][mC][mA][mGs][mGs][mG]	823
КНК-865	Hs уникальн.	Модифициро- ванная антисмыслова я цепь со схемой низк.- 2'-фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fUs][fCs][fU][fG][mU][fA][mG][mC][fA][mG][mA][mC][fA][mC][mA][mU][mC][mU][mGs][mGs][mG]	824
КНК-882-920	Hs-Mf общ.	Модифициро- ванная антисмыслова я цепь со схемой низк.- 2'-фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fGs][fAs][fU][fC][mA][fA][mC][mC][fU][mU][mC][mU][fC][mA][mA][mA][mG][mU][mCs][mGs][mG]	825

КНК-883-921	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mC][fA][mA][mC][fC][mU][mU][mC][fU][mC][mA][mA][mA][mG][mUs][mGs][mG]	826
КНК-885-923	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fG][mA][fU][mC][mA][fA][mC][mC][mU][fU][mC][mU][mC][mA][mA][mAs][mGs][mG]	827
КНК-1054-1092	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fUs][mCs][mU][fC][mC][fG][fU][mA][fG][mC][fC][mA][fA][mA][fC][mA][mG][fC][mUs][mGs][mG]	828
КНК-1075-1113-944-786	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fU][mU][fG][mC][mU][fG][mA][mC][mA][fA][mA][mC][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	829
КНК-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fC][fA][fU][mC][fU][mU][mU][fG][mC][mU][mG][fA][mC][mA][mA][mA][mC][mAs][mGs][mG]	830
КНК-1281-1319-1150-992	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fGs][fG][fC][mA][fU][mU][mG][fA][mA][mG][mG][fU][mG][mU][mC][mU][mC][mCs][mGs][mG]	831
КНК-1288-1326	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fA][mC][fG][mG][mA][fG][mG][mC][mA][fU][mU][mG][mA][mA][mG][mGs][mGs][mG]	832
КНК-1290-1328	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fA][mC][mG][fG][mA][mG][mG][fC][mA][mU][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG]	833
КНК-1148-1186	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fCs][fCs][fC][fU][mU][fU][mC][mC][fU][mC][mA][mC][fA][mC][mG][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	834
КНК-1152-1190	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fCs][fAs][fG][fC][mC][fC][mC][mU][fU][mU][mC][mC][fU][mC][mA][mC][mA][mC][mGs][mGs][mG]	835

КНК-1154-1192	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fA][mG][fC][mC][fC][mU][mU][mU][fC][mC][mU][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG]	836
КНК-1155-1193	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fGs][fCs][fA][fC][mA][fG][mC][mC][fC][mC][mU][mU][fU][mC][mC][mU][mC][mA][mCs][mGs][mG]	837
КНК-1277	Hs уникальн.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fG][mA][fA][mG][mG][fU][mG][mU][mC][fU][mC][mC][mA][mG][mC][mUs][mGs][mG]	838
КНК-1147-1185	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fCs][fCs][fU][fU][mU][fC][mC][mU][fC][mA][mC][mA][fC][mG][mA][mC][mC][mA][mUs][mGs][mG]	839
КНК-869-934	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fG][mU][fC][mU][mG][fU][mA][mG][mC][fA][mG][mA][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG]	840
КНК-873	Hs уникальн.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fC][mA][fA][mA][mG][fU][mC][mU][mG][fU][mA][mG][mC][mA][mG][mAs][mGs][mG]	841
КНК-879	Hs уникальн.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fC][mC][fU][mU][mC][fU][mC][mA][mA][fA][mG][mU][mC][mU][mG][mUs][mGs][mG]	842
КНК-881	Hs уникальн.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fA][mA][fC][mC][mU][fU][mC][mU][mC][fA][mA][mA][mG][mU][mC][mUs][mGs][mG]	843
КНК-896-934	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fCs][fUs][fU][fG][mA][fA][mC][mU][fG][mG][mG][mU][fC][mA][mG][mA][mU][mC][mAs][mGs][mG]	844
КНК-1064-1102	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fC][mA][fC][mC][mA][fC][mG][mU][mC][fU][mC][mC][mG][mU][mA][mGs][mGs][mG]	845

КНК-1077-1115-946-788	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fCs][fAs][fU][fC][mU][fU][mU][mG][fC][mU][mG][mA][fC][mA][mA][mC][mA][mCs][mGs][mG]	846
КНК-1080-1118-949-791	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fC][mA][fU][mC][mU][fU][mU][mG][mC][fU][mG][mA][mC][mA][mA][mAs][mGs][mG]	847
КНК-1106-1144	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fUs][fGs][fC][fU][mG][fA][mC][mU][fG][mG][mA][mA][fC][mC][mC][mC][mA][mA][mGs][mGs][mG]	848
КНК-1334-1372	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой низк.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fU][mC][fU][mC][mA][fG][mU][mG][mC][fU][mU][mC][mC][mU][mG][mCs][mGs][mG]	849
КНК-516-554-385-227	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fG][mG][fA][fU][mC][fU][mG][mC][mU][fU][mC][fU][mC][mU][fU][mCs][mGs][mG]	850
КНК-804	Hs уникальн.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fU][mG][fU][fU][mG][fA][mU][mG][mA][fU][mG][fC][mA][mG][fC][mAs][mGs][mG]	851
КНК-829-838	Hs-Mf общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fA][mC][fA][fA][mU][fG][mG][mU][mA][fC][mG][fG][mU][mU][fG][mCs][mGs][mG]	852
КНК-861-899-730-572	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fC][mA][fG][fA][mC][fA][mC][mA][mU][fC][mU][fG][mG][mC][fA][mGs][mGs][mG]	853
КНК-865	Hs уникальн.	Модифицированная антисмысловая цепь со схемой средн.-2'-фтор	[MeФосфонат-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fG][mU][fA][fG][mC][fA][mG][mA][mC][fA][mC][fA][mU][mC][fU][mGs][mGs][mG]	854
КНК-882-920	Hs-Mf общ.	Модифициров	[MeФосфонат-4O-	855

		анная антисмыслова я цепь со схемой средн.-2'- фтор	mUs][fGs][fAs][fU][fC][mA][fA][fC][mC][fU][mU][mC][mU][fC][mA][fA][mA][mG][fU][mCs][mGs][mG]	
КНК-883-921	Hs-Mf общ.	Модифициро анная антисмыслова я цепь со схемой средн.-2'- фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fAs][fGs][fA][fU][mC][fA][fA][mC][fC][mU][mU][mC][fU][mC][fA][mA][mA][fG][mUs][mGs][mG]	856
КНК-885-923	Hs-Mf общ.	Модифициро анная антисмыслова я цепь со схемой средн.-2'- фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fUs][fCs][fA][fG][mA][fU][fC][mA][fA][mC][mC][mU][fU][mC][fU][mC][mA][fA][mAs][mGs][mG]	857
КНК-1054-1092	Hs-Mf общ.	Модифициро анная антисмыслова я цепь со схемой средн.-2'- фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fUs][mCs][mU][fC][mC][fG][fU][mA][fG][mC][fC][mA][fA][mA][fC][mA][mG][fC][mUs][mGs][mG]	858
КНК-1076-1114-945-787	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифициро анная антисмыслова я цепь со схемой средн.-2'- фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fAs][fUs][fC][fU][mU][fU][fG][mC][fU][mG][mA][mC][fA][mA][fA][mC][mA][fC][mCs][mGs][mG]	859
КНК-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	Модифициро анная антисмыслова я цепь со схемой средн.-2'- фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fAs][fCs][fA][fU][mC][fU][fU][mU][fG][mC][mU][mG][fA][mC][fA][mA][mA][fC][mAs][mGs][mG]	860
КНК-1288-1326	Hs-Mf общ.	Модифициро анная антисмыслова я цепь со схемой средн.-2'- фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fAs][fUs][fG][fA][mC][fG][fG][mA][fG][mG][mC][mA][fU][mU][fG][mA][mA][fG][mGs][mGs][mG]	861
КНК-1290-1328	Hs-Mf общ.	Модифициро анная антисмыслова я цепь со схемой средн.-2'- фтор	[MeФосфонат-4O- mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fA][fC][mG][fG][mA][mG][mG][fC][mA][fU][mU][mG][fA][mAs][mGs][mG]	862
КНК-1334-1372	Hs-Mf общ.	Модифициро анная антисмыслова я цепь со схемой	[MeФосфонат-4O- mUs][fGs][fAs][fA][fU][mC][fU][fC][mA][fG][mU][mG][mC][fU][mU][fC][mC][mU][fG][mCs][mGs][mG]	863

		средн.-2'-фтор		
Fam зонд	Fam зонд к НЧП КНК праймерам	Н/Д	CCCTGGCCATGTTG	864
Прямой-1026 Праймер	КНК мыши	Н/Д	TGGAGGTGGAGAAGCCA	865
Обратный-1157 Праймер	КНК мыши	Н/Д	GACCATACAAGCCCCCTCAAG	866
Зонд-1080	Зонд к КНК праймерам мыши	Н/Д	TGGTGTTTGTCAGCAAAGATGTGGC	867
Прямой-496 Праймер	5' Анализ	Н/Д	AGGAAGCTCTGGGAGTA	868
Обратный-596 Праймер	5' Анализ	Н/Д	CCTCCTTAGGGTACTTGTC	869
Зонд-518	Зонд для 5' анализа	Н/Д	ATGGAAGAGAAGCAGATCCTGTGCG	870
Стеблевая петля	Немодифицированная последовательность стеблевой петли	Н/Д	GCAGCCGAAAGGCUGC	871
КНК-1277	Нs уникальн.	36-мерная смысловая цепь	AGCUGGAGACACCUUCAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	872
КНК-1155-1193	Нs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	GUGAGGAAAGGGGCUGUGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	873
КНК-1152-1190	Нs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	CGUGUGAGGAAAGGGGCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	874
КНК-881	Нs уникальн.	36-мерная смысловая цепь	AGACUUUGAGAAGGUUGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	875
КНК-879	Нs уникальн.	36-мерная смысловая цепь	ACAGACUUUGAGAAGGUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	876
КНК-869	Нs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	UGUGUCUGCUACAGACUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	877
КНК-873	Нs уникальн.	36-мерная смысловая цепь	UCUGCUACAGACUUUGAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	878
КНК-1277	Нs уникальн.	22-мерная антисмысловая цепь	UAUUGAAGGUGUCUCCAGCUGG	879
КНК-1155-1193	Нs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UGCACAGCCCCUUUCCUCACGG	880
КНК-1152-1190	Нs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UCAGCCCCUUUCCUCACACGGG	881
КНК-881	Нs уникальн.	22-мерная антисмысловая цепь	UAUCAACCUUCUCAAGUCUGG	882
КНК-879	Нs уникальн.	22-мерная антисмысловая цепь	UCAACCUUCUCAAGUCUGG	883

		я цепь		
КНК-869	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмыслова я цепь	UAAAGUCUGUAGCAGACACAGG	884
КНК-873	Hs уникальн.	22-мерная антисмыслова я цепь	UUCUCAAGUCUGUAGCAGAGG	885
КНК-510-548- 379-221	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	36-мерная смысловая цепь	CUCAUGGAAGAGAAGCAGAAGCAGCCGAAAGG CUGC	886
КНК-516-554- 385-227	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	36-мерная смысловая цепь	GAAGAGAAGCAGAUCCUGUAGCAGCCGAAAGG CUGC	887
КНК-829-838	Hs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	GCAACCGUACCAUUGUGCUAGCAGCCGAAAGGC UGC	888
КНК-860-898- 729-571	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	36-мерная смысловая цепь	CCUGCCAGAUGUGUCUGCUAGCAGCCGAAAGGC UGC	889
КНК-861-899- 730-572	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	36-мерная смысловая цепь	CUGCCAGAUGUGUCUGCUAAGCAGCCGAAAGG CUGC	890
КНК-865	Hs уникальн.	36-мерная смысловая цепь	CAGAUGUGUCUGCUACAGAAGCAGCCGAAAGG CUGC	891
КНК-882-920	Hs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	GACUUUGAGAAGGUUGAUCAGCAGCCGAAAGG CUGC	892
КНК-883-921	Hs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	ACUUUGAGAAGGUUGAUCUAGCAGCCGAAAGG CUGC	893
КНК-885-923	Hs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	UUUGAGAAGGUUGAUCUGAAGCAGCCGAAAGG CUGC	894
КНК-1054- 1092	Hs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	AGCUGUUUGGCUACGGAGAAGCAGCCGAAAGG CUGC	895
КНК-1075- 1113-944-786	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	36-мерная смысловая цепь	UGGUGUUUGUCAGCAAAGAAGCAGCCGAAAGG CUGC	896
КНК-1078- 1116-947-789	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	36-мерная смысловая цепь	UGUUUGUCAGCAAAGAUGUAGCAGCCGAAAGG CUGC	897
КНК-1281- 1319-1150-992	Hs-Mf-Mm- Rn общ.	36-мерная смысловая цепь	GGAGACACCUUCA AUGCCUAGCAGCCGAAAGGC UGC	898
КНК-1288- 1326	Hs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	CCUCAAUGCCUCCGUCAUAGCAGCCGAAAGGC UGC	899
КНК-1290- 1328	Hs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	UUCA AUGCCUCCGUCAUCUAGCAGCCGAAAGGC UGC	900
КНК-1148- 1186	Hs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	UGGUCGUGUGAGGAAAGGGAGCAGCCGAAAGG CUGC	901
КНК-1154- 1192	Hs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	UGUGAGGAAAGGGCUGUGAGCAGCCGAAAGG CUGC	902
КНК-1147-	Hs-Mf общ.	36-мерная	AUGGUCGUGUGAGGAAAGGAGCAGCCGAAAGG	903

1185		смысловая цепь	CUGC	
КНК-896-934	Hs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	UGAUCUGACCCAGUUCAAGAGCAGCCGAAAGG CUGC	904
КНК-1064-1102	Hs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	CUACGGAGACGUGGUGUUAGCAGCCGAAAGG CUGC	905
КНК-1077-1115-946-788	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	36-мерная смысловая цепь	GUGUUUGUCAGCAAAGAUGAGCAGCCGAAAGG CUGC	906
КНК-1080-1118-949-791	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	36-мерная смысловая цепь	UUUGUCAGCAAAGAUGUGGAGCAGCCGAAAGG CUGC	907
КНК-1106-1144	Hs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	CUUGGGGUUCCAGUCAGCAAGCAGCCGAAAGG CUGC	908
КНК-1334-1372	Hs-Mf общ.	36-мерная смысловая цепь	GCAGGAAGCACUGAGAUUCAGCAGCCGAAAGG CUGC	909
КНК-804	Hs уникальн.	36-мерная смысловая цепь	UGCUGCAUCAUCAACAACUAGCAGCCGAAAGGC UGC	910
КНК-1076-1114-945-787	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	36-мерная смысловая цепь	GGUGUUUGUCAGCAAAGAUAGCAGCCGAAAGG CUGC	911
КНК-510-548-379-221	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UUCUGCUUCUCUCCAUGAGGG	912
КНК-516-554-385-227	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UACAGGAUCUGCUUCUCUUCGG	913
КНК-829-838	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UAGCACA AUGGUACGGUUGCGG	914
КНК-860-898-729-571	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UAGCAGACACAUCUGGCAGGGG	915
КНК-861-899-730-572	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UUAGCAGACACAUCUGGCAGGG	916
КНК-865	Hs уникальн.	22-мерная антисмысловая цепь	UUCUGUAGCAGACACAUCUGGG	917
КНК-882-920	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UGAUCAACCUUCUCAAGUCGG	918
КНК-883-921	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UAGAUCAACCUUCUCAAGUGG	919
КНК-885-923	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UUCAGAUCAACCUUCUCAAGG	920
КНК-1054-1092	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UUCUCCGUAGCCAAACAGCUGG	921
КНК-1075-1113-944-786	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UUCUUUGCUGACAAACACCAGG	922

КНК-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UACAUCUUUGCUGACAAACAGG	923
КНК-1281-1319-1150-992	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UAGGCAUUGAAGGUGUCUCCGG	924
КНК-1288-1326	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UAUGACGGAGGCAUUGAAGGGG	925
КНК-1290-1328	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UAGAUGACGGAGGCAUUGAAGG	926
КНК-1148-1186	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UCCCUUCCUCACACGACCAGG	927
КНК-1154-1192	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UCACAGCCCUUCCUCACAGG	928
КНК-1147-1185	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UCCUUCCUCACACGACCAUGG	929
КНК-873	Hs уникальн.	22-мерная антисмысловая цепь	UUCUCAAGUCUGUAGCAGAGG	930
КНК-896-934	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UCUUGAACUGGGUCAGAUCAGG	931
КНК-1064-1102	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UAAACACCACGUCUCCGUAGGG	932
КНК-1077-1115-946-788	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UCAUCUUUGCUGACAAACACGG	933
КНК-1080-1118-949-791	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UCCACAUCUUUGCUGACAAAGG	934
КНК-1106-1144	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UUGCUGACUGGAACCCCAAGGG	935
КНК-1334-1372	Hs-Mf общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UGAAUCUCAGUGCUUCCUGCGG	936
КНК-804	Hs уникальн.	22-мерная антисмысловая цепь	UAGUUGUUGAUGAUGCAGCAGG	937
КНК-1076-1114-945-787	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	22-мерная антисмысловая цепь	UAUCUUUGCUGACAAACACCGG	938
МмКНК-ALL-5-6	Прямой	Н/Д	GCTCTCCAGTTGTTTAGCTATGGT	939
МмКНК-ALL-5-6	Обратный	Н/Д	CAGGTGCTTGGCCACATCTT	940
МмКНК-ALL-5-6	Зонд	Н/Д	AGGTGGTGTTCAGC	941
КНК-516-554-385-227	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	19-мерная смысловая цепь	GAAGAGAAGCAGAUCCUGU	942
КНК-865	Hs уникальн.	19-мерная смысловая	CAGAUGUGUCUGCUACAGA	943

		цепь		
КНК-882-920	Hs-Mf общ.	19-мерная смысловая цепь	GACUUUGAGAAGGUUGAUC	944
КНК-885-923	Hs-Mf общ.	19-мерная смысловая цепь	UUUGAGAAGGUUGAUCUGA	945
КНК-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	19-мерная смысловая цепь	UGUUUGUCAGCAAAGAUGU	946
КНК-1334-1372	Hs-Mf общ.	19-мерная смысловая цепь	GCAGGAAGCACUGAGAUC	947
КНК-516-554-385-227	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	19-мерная антисмысловая цепь	ACAGGAUCUGCUUCUCUUC	948
КНК-865	Hs уникальн.	19-мерная антисмысловая цепь	UCUGUAGCAGACACAUCUG	949
КНК-882-920	Hs-Mf общ.	19-мерная антисмысловая цепь	GAUCAACCUUCUCAAGUC	950
КНК-885-923	Hs-Mf общ.	19-мерная антисмысловая цепь	UCAGAUCAACCUUCUCAA	951
КНК-1078-1116-947-789	Hs-Mf-Mm-Rn общ.	19-мерная антисмысловая цепь	ACAUCUUUGCUGACAAACA	952
КНК-1334-1372	Hs-Mf общ.	19-мерная антисмысловая цепь	GAAUCUCAGUGCUUCCUGC	953

Отдельные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения описаны со ссылкой на следующие пункты:

1. Олигонуклеотид двухцепочечной РНКи для снижения экспрессии кетогексокиназы (КНК), причем олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, где антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют дуплексную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, или его фармацевтически приемлемая соль.
2. Олигонуклеотид РНКи по пункту 1, где смысловая цепь содержит последовательность, приведенную в любой из SEQ ID NO: 4-387.
3. Олигонуклеотид РНКи по пункту 1 или 2, где антисмысловая цепь содержит последовательность, приведенную в любой из SEQ ID NO: 388-771.
4. Олигонуклеотид двухцепочечной РНКи для ингибирования экспрессии КНК, где указанный олигонуклеотид двухцепочечной РНКи содержит

смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие дуплексную область, где указанная смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:4-387, и указанная антисмысловая цепь
5 содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 388-771, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-4, где длина смысловой цепи составляет 15 - 50 нуклеотидов.

10 6. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-4, где длина смысловой цепи составляет 18 - 36 нуклеотидов.

7. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-4, где длина смысловой цепи составляет 15 - 30 нуклеотидов.

15 8. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-7, где длина антисмысловой цепи составляет 15 - 30 нуклеотидов.

9. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-8, где антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют дуплексную область длиной по меньшей мере 19 нуклеотидов, необязательно по меньшей мере 20 нуклеотидов.

20 10. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-3 и 5-9, где длина области комплементарности составляет по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов, необязательно по меньшей мере 20 нуклеотидов.

11. Олигонуклеотид двухцепочечной РНКи для снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит:

25 (i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности выбирают из SEQ ID NO: 948-953, и

30 (ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи, где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

12. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-11, где смысловая цепь содержит на своем 3' конце стеблевую петлю, представленную как: S1-L-S2, где

S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов.

13. Олигонуклеотид РНКи по пункту 12, где L представляет собой трипетлю или тетрапетлю.

5 14. Олигонуклеотид РНКи по пункту 13, где L представляет собой тетрапетлю.

15. Олигонуклеотид РНКи по пункту 14, где тетрапетля содержит последовательность 5'-GAAA-3'.

10 16. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 12-15, где S1 и S2 имеют одинаковую длину, составляющую 1 - 10 нуклеотидов.

17. Олигонуклеотид РНКи по пункту 16, где S1 и S2 имеют длину 1 нуклеотид, 2 нуклеотида, 3 нуклеотида, 4 нуклеотида, 5 нуклеотидов, 6 нуклеотидов, 7 нуклеотидов, 8 нуклеотидов, 9 нуклеотидов или 10 нуклеотидов.

15 18. Олигонуклеотид РНКи по пункту 17, где S1 и S2 имеют длину 6 нуклеотидов.

19. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 12-18, где стеблевая петля содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 871).

20 20. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-19, содержащий структуру тетрапетли с разрывом.

21. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-19, содержащий разрыв между 3' концом смысловой цепи и 5' концом антисмысловой цепи.

22. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-21, где антисмысловая и смысловая цепи ковалентно не связаны.

25 23. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-10 и 12-22, где антисмысловая цепь содержит выступ длиной в один или несколько нуклеотидов на 3' конце.

24. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 11-23, где выступ содержит пуриновые нуклеотиды.

30 25. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 11-24, где длина выступа составляет 2 нуклеотида.

26. Олигонуклеотид РНКи по пункту 25, где 3' выступ выбирают из AA, GG, AG и GA.

27. Олигонуклеотид РНКи по пункту 26, где выступ представляет собой GG или AA.

28. Олигонуклеотид РНКи по пункту 26, где выступ представляет собой GG.

29. Олигонуклеотид РНКи по любому из предыдущих пунктов, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид.

5 30. Олигонуклеотид РНКи по пункту 29, где модифицированный нуклеотид содержит 2'-модификацию.

31. Олигонуклеотид РНКи по пункту 30, где 2'-модификация представляет собой модификацию, выбранную из 2'-аминоэтила, 2'-фтора, 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила и 2'-дезоксид-2'-фтор-β-d-арабинонуклеиновой кислоты.

10 32. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 29-31, где приблизительно 10-15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% нуклеотидов смысловой цепи содержат модификацию 2'-фтор.

15 33. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 29-32, где приблизительно 25-35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов антисмысловой цепи содержат модификацию 2'-фтор.

34. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 29-33, где приблизительно 25-35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% или 35% нуклеотидов олигонуклеотида содержат модификацию 2'-фтор.

20 35. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 29-34, где все нуклеотиды олигонуклеотида являются модифицированными.

36. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 29-34, где смысловая цепь содержит 36 нуклеотидов с положениями 1-36, пронумерованными от 5' до 3', где положения 8, 9, 10 и 11 смысловой цепи являются модифицированными.

25 37. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 29-34, где смысловая цепь содержит 36 нуклеотидов с положениями 1-36, пронумерованными от 5' до 3', где положения 3, 8, 9, 10, 12, 13 и 17 смысловой цепи являются модифицированными.

30 38. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 29-34, где антисмысловая цепь содержит 22 нуклеотида с положениями 1-22, пронумерованными от 5' до 3', и где положения 2, 3, 4, 5, 7, 10 и 14 антисмысловой цепи являются модифицированными.

39. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 29-34, где антисмысловая цепь содержит 22 нуклеотида с положениями 1-22, пронумерованными от 5' до

3', и где положения 2-5, 7, 8, 10, 14, 16 и 19 антисмысловой цепи являются модифицированными.

40. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 36-39, где модификация представляет собой 2'-фтор.

5 41. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 32-34 и 36-40, где оставшиеся нуклеотиды содержат модификацию 2'-О-метил.

42. Олигонуклеотид РНКи по любому из предыдущих пунктов, где олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеотидную связь.

10 43. Олигонуклеотид РНКи по пункту 42, где по меньшей мере одна модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь.

15 44. Олигонуклеотид РНКи по пункту 43, где антисмысловая цепь содержит фосфоротиоатную связь (i) между положениями 1 и 2, и между положениями 2 и 3; или (ii) между положениями 1 и 2, между положениями 2 и 3, и между положениями 3 и 4, где положения пронумерованы 1 - 4 от 5' до 3'.

20 45. Олигонуклеотид РНКи по пункту 43 или 44, где длина антисмысловой цепи составляет 22 нуклеотида, и где антисмысловая цепь содержит фосфоротиоатную связь между положениями 20 и 21 и между положениями 21 и 22, где положения пронумерованы 1 - 22 от 5' до 3'.

46. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-45, где антисмысловая цепь содержит фосфорилированный нуклеотид на 5' конце, где фосфорилированный нуклеотид выбирают из уридина и аденозина.

25 47. Олигонуклеотид РНКи по пункту 46, где фосфорилированный нуклеотид представляет собой уридин.

48. Олигонуклеотид РНКи по любому из предыдущих пунктов, где 4'-углерод сахара 5'-концевого нуклеотида антисмысловой цепи содержит фосфатный аналог.

30 49. Олигонуклеотид РНКи по пункту 48, где фосфатный аналог представляет собой оксиметилфосфонат, винилфосфонат или малонилфосфонат, где, необязательно, фосфатный аналог представляет собой 4'-фосфатный аналог, содержащий 5'-метоксифосфонат-4'-окси.

50. Олигонуклеотид РНКи по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один нуклеотид олигонуклеотида конъюгирован с одним или несколькими нацеливающими лигандами.

51. Олигонуклеотид РНКи по пункту 50, где каждый нацеливающий лиганд
5 содержит углевод, аминоксахар, холестерин, полипептид или липид.

52. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 11-51, где стеблевая петля содержит один или несколько нацеливающих лигандов, конъюгированных с одним или несколькими нуклеотидами стеблевой петли.

53. Олигонуклеотид РНКи по пункту 52, где один или несколько
10 нацеливающих лигандов конъюгированы с одним или несколькими нуклеотидами петли.

54. Олигонуклеотид РНКи по пункту 53, где петля содержит 4 нуклеотида, пронумерованных 1-4 от 5' до 3', где нуклеотиды в положениях 2, 3 и 4, каждый, содержат один или несколько нацеливающих лигандов, где нацеливающие
15 лиганды являются одинаковыми или разными.

55. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 50-54, где каждый нацеливающий лиганд содержит N-ацетилгалактозаминный (GalNAc) фрагмент.

56. Олигонуклеотид РНКи по пункту 55, где GalNAc фрагмент представляет собой одновалентный GalNAc фрагмент, двухвалентный GalNAc фрагмент,
20 трехвалентный GalNAc фрагмент или четырехвалентный GalNAc фрагмент.

57. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 11-56, где вплоть до 4 нуклеотидов L стеблевой петли, каждый, конъюгированы с моновалентным GalNAc фрагментом.

58. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-57, где область
25 комплементарности, которую содержит антисмысловая цепь, полностью комплементарна КНК мРНК последовательности-мишени в нуклеотидных положениях 2 - 8 антисмысловой цепи, где нуклеотидные положения пронумерованы от 5' до 3'.

59. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-57, где область
30 комплементарности, которую содержит антисмысловая цепь, полностью комплементарна КНК мРНК последовательности-мишени в нуклеотидных положениях 2 - 11 антисмысловой цепи, где нуклеотидные положения пронумерованы от 5' до 3'.

60. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911.

5 61. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-60, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 879-884 и 912-938.

62. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-61, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- 10 (a) SEQ ID NO: 886 и 912, соответственно;
(b) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;
(c) SEQ ID NO: 910 и 937, соответственно;
(d) SEQ ID NO: 888 и 914, соответственно;
(e) SEQ ID NO: 889 и 915, соответственно;
- 15 (f) SEQ ID NO: 890 и 916, соответственно;
(g) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно;
(h) SEQ ID NO: 877 и 884, соответственно;
(i) SEQ ID NO: 878 и 930, соответственно;
(j) SEQ ID NO: 876 и 883, соответственно;
- 20 (k) SEQ ID NO: 875 и 882, соответственно;
(l) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
(m) SEQ ID NO: 893 и 919, соответственно;
(n) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
(o) SEQ ID NO: 904 и 931, соответственно;
- 25 (p) SEQ ID NO: 895 и 921, соответственно;
(q) SEQ ID NO: 905 и 932, соответственно;
(r) SEQ ID NO: 896 и 922, соответственно;
(s) SEQ ID NO: 911 и 938, соответственно;
(t) SEQ ID NO: 906 и 933, соответственно;
- 30 (u) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
(v) SEQ ID NO: 907 и 934, соответственно;
(w) SEQ ID NO: 908 и 935, соответственно;
(x) SEQ ID NO: 903 и 929, соответственно;
(y) SEQ ID NO: 901 и 927, соответственно;

- (z) SEQ ID NO: 874 и 881, соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 902 и 928, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 873 и 880, соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 872 и 879, соответственно;
- 5 (dd) SEQ ID NO: 898 и 924, соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 899 и 925, соответственно;
- (ff) SEQ ID NO: 900 и 926, соответственно; и
- (gg) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

10 63. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-62, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

64. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-62, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно.

15 65. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-62, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно.

20 66. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-62, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно.

67. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-62, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно.

25 68. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-62, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно.

69. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59, где длина антисмысловой цепи составляет 22 нуклеотида.

30 70. Олигонуклеотид РНКи по пункту 69, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 913, 917, 918, 920, 923 и 936.

71. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 69-70, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 942-947.

72. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 69-71, где длина смысловой цепи составляет 36 нуклеотидов.

73. Олигонуклеотид РНКи по пункту 72, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 887, 891, 892, 894, 897 и 909.

74. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 60-73, где смысловая цепь и антисмысловая цепь являются модифицированными, где антисмысловая цепь и смысловая цепь содержат один или несколько 2'-фтор и 2'-О-метил модифицированных нуклеотидов и по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь, где 4'-углерод сахара 5'-нуклеотида антисмысловой цепи содержит фосфатный аналог.

75. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 774-804.

76. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 75, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 819-849.

77. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 75-76, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 774 и 819, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 775 и 820, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 776 и 821, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 777 и 822, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 778 и 823, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 779 и 824, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 780 и 825, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 781 и 826, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 782 и 827, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 783 и 828, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 784 и 829, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 785 и 830, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 786 и 831, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 787 и 832, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 788 и 833, соответственно;

- (p) SEQ ID NO: 789 и 834, соответственно;
(q) SEQ ID NO: 790 и 835, соответственно;
(r) SEQ ID NO: 791 и 836, соответственно;
(s) SEQ ID NO: 792 и 837, соответственно;
5 (t) SEQ ID NO: 793 и 838, соответственно;
(u) SEQ ID NO: 794 и 839, соответственно;
(v) SEQ ID NO: 795 и 840, соответственно;
(w) SEQ ID NO: 796 и 841, соответственно;
(x) SEQ ID NO: 797 и 842, соответственно;
10 (y) SEQ ID NO: 798 и 843, соответственно;
(z) SEQ ID NO: 799 и 844, соответственно;
(aa) SEQ ID NO: 800 и 845, соответственно;
(bb) SEQ ID NO: 801 и 846, соответственно;
(cc) SEQ ID NO: 802 и 847, соответственно;
15 (dd) SEQ ID NO: 803 и 848, соответственно; и
(ee) SEQ ID NO: 804 и 849, соответственно.

78. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 75-76, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 804 и 849, соответственно.

20 79. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 75-76, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 782 и 827, соответственно.

80. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 75-76, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 775 и 820, соответственно.

25 81. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 75-76, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 779 и 824, соответственно.

82. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 75-76, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 780 и 825, соответственно.

30 83. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 75-76, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 785 и 830, соответственно.

84. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59, где смысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 805-818.

5 85. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 84, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 850-863

86. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 84-85, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 805 и 850, соответственно;
- 10 (b) SEQ ID NO: 806 и 851, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 807 и 852, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 808 и 853, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 809 и 854, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 810 и 855, соответственно;
- 15 (g) SEQ ID NO: 811 и 856, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 812 и 857, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 813 и 858, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 814 и 859, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 815 и 860, соответственно;
- 20 (l) SEQ ID NO: 816 и 861, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 817 и 862, соответственно и;
- (n) SEQ ID NO: 818 и 863, соответственно.

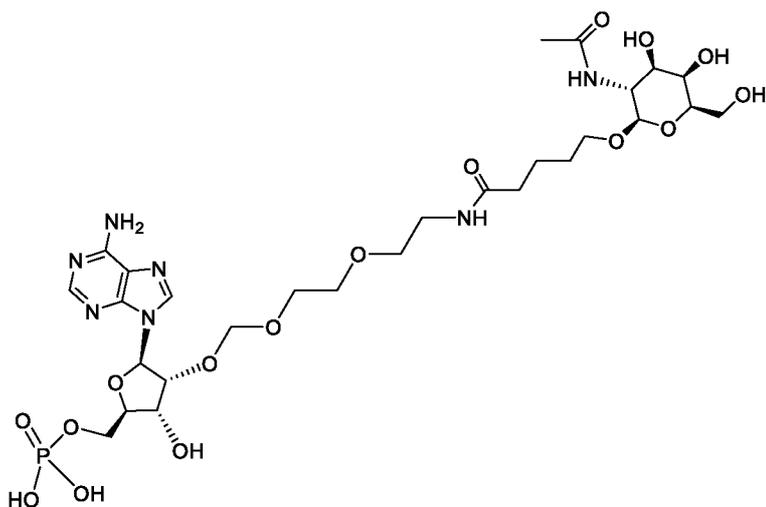
25 87. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 84-86, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 805 и 850, соответственно.

88. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 84-86, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 809 и 854, соответственно.

30 89. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 84-86, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 810 и 855, соответственно.

90. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-59 и 84-86, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 812 и 857, соответственно.

mU-mG-mA-mG-mA-fA-fG-fG-fU-mU-mG-mA-mU-mC-mU-mG-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 782), и где антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5' [MeФосфонат-4O-mU]-S-fU-S-fC-S-fA-fG-mA-fU-mC-mA-fA-mC-mC-mU-fU-mC-mU-mC-mA-mA-mA-S-mG-S-mG-3' (SEQ ID NO: 827), где mC, mA, mG, mU=2'-ОМе рибонуклеозиды; fA, fC, fG, fU=2'F рибонуклеозиды; “-“=фосфодиэфирная связь, “-S-“=фосфоротиоатная связь, и где ademA-GalNAc =



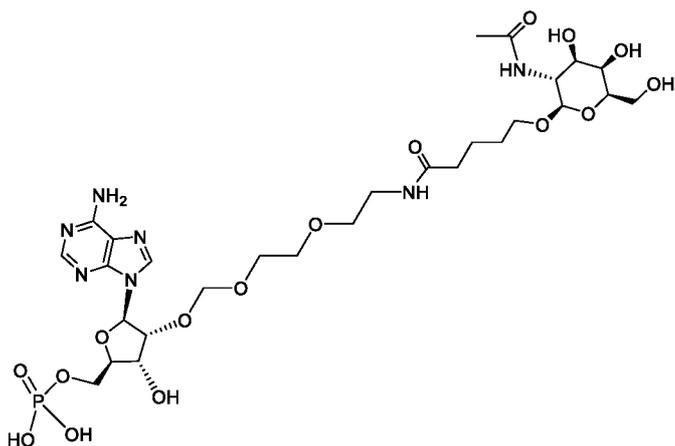
, или его

10 фармацевтически приемлемая соль.

95. Олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНКи содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-mG-S-mA-mA-mG-mA-mG-mA-fA-fG-fC-fA-mG-mA-mU-mC-mC-mU-mG-mU-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3` (SEQ ID NO: 775), и где антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-[MeФосфонат-4O-mU]-S-fA-S-fC-fA-fG-mG-fA-mU-mC-fU-mG-mC-mU-fU-mC-mU-mC-mU-mU-mC-S-mG-S-mG-3` (SEQ ID NO: 820), где mC, mA, mG, mU=2'-ОМе рибонуклеозиды; fA, fC, fG, fU=2'F рибонуклеозиды; “-“=фосфодиэфирная связь, “-S-“=фосфоротиоатная связь, и где ademA-GalNAc =

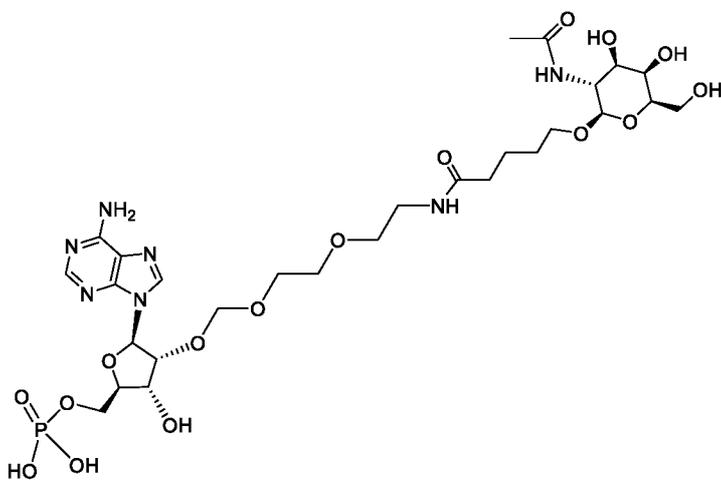
15

20



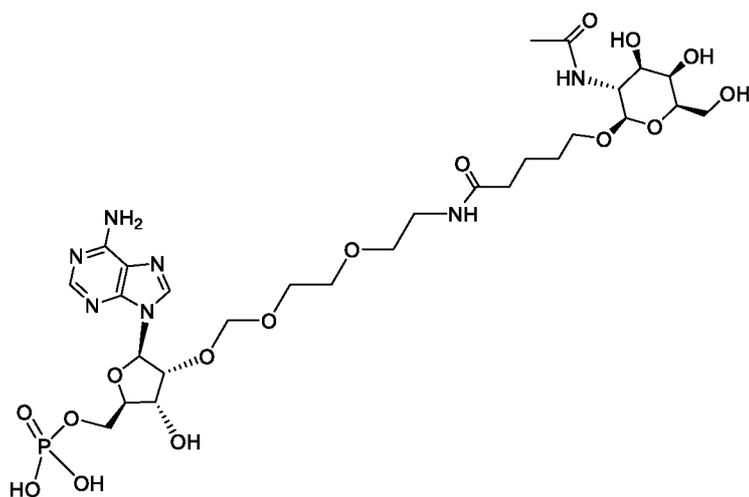
, или его фармацевтически приемлемая соль.

96. Олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНКи содержит смысловую цепь и
5 антисмысловую цепь, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-mC-S-mA-mG-mA-mU-mG-mU-fG-fU-fC-fU-mG-mC-mU-mA-mC-mA-mG-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-
10 mG-mC-mU-mG-mC-3` (SEQ ID NO: 779), и где антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-[MeФосфонат-4O-mU]-S-fU-S-fC-S-fU-fG-mU-fA-mG-mC-fA-mG-mA-mC-fA-mC-mA-mU-mC-mU-mG-S-mG-S-mG-3` (SEQ ID NO: 824), где mC, mA, mG, mU=2'-ОМе рибонуклеозиды; fA, fC, fG, fU=2'F рибонуклеозиды; “-“=фосфодиэфирная связь, “-S-“=фосфоротиоатная
15 связь, и где ademA-GalNAc =



, или его фармацевтически приемлемая соль.

97. Олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНКи содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-mG-S-mA-mC-mU-mU-mU-mG-fA-fG-fA-fA-mG-mG-mU-mU-mG-mA-mU-mC-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3` (SEQ ID NO: 780), и где антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-[MeФосфонат-4О-mU]-S-fG-S-fA-S-fU-fC-mA-fA-mC-mC-fU-mU-mC-mU-fC-mA-mA-mA-mG-mU-mC-S-mG-S-mG-3` (SEQ ID NO: 825), где mC, mA, mG, mU=2'-ОМе рибонуклеозиды; fA, fC, fG, fU=2'F рибонуклеозиды; “-“=фосфодиэфирная связь, “-S-“=фосфоротиоатная связь, и где ademA-GalNAc =



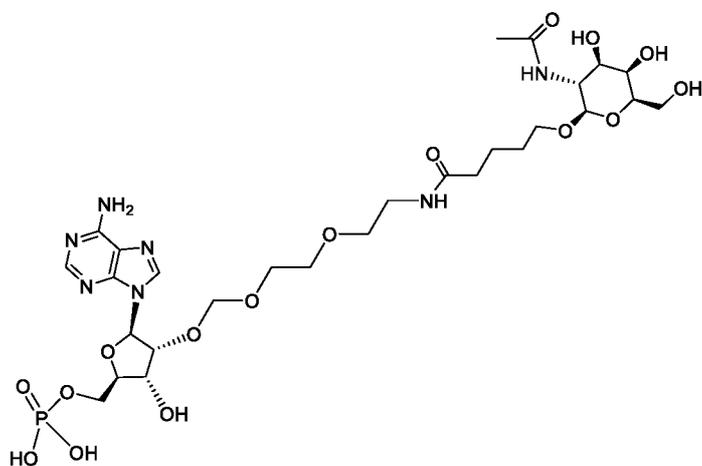
, или его

15 фармацевтически приемлемая соль.

98. Олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНКи содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-mU-S-mG-mU-mU-mU-mG-mU-fC-fA-fG-fC-mA-mA-mA-mG-mA-mU-mG-mU-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3` (SEQ ID NO: 785), и где антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5`-[MeФосфонат-4О-mU]-S-fA-S-fC-fA-fU-mC-fU-mU-mU-fG-mC-mU-mG-fA-mC-mA-mA-mA-mC-mA-S-mG-S-mG-3`

25

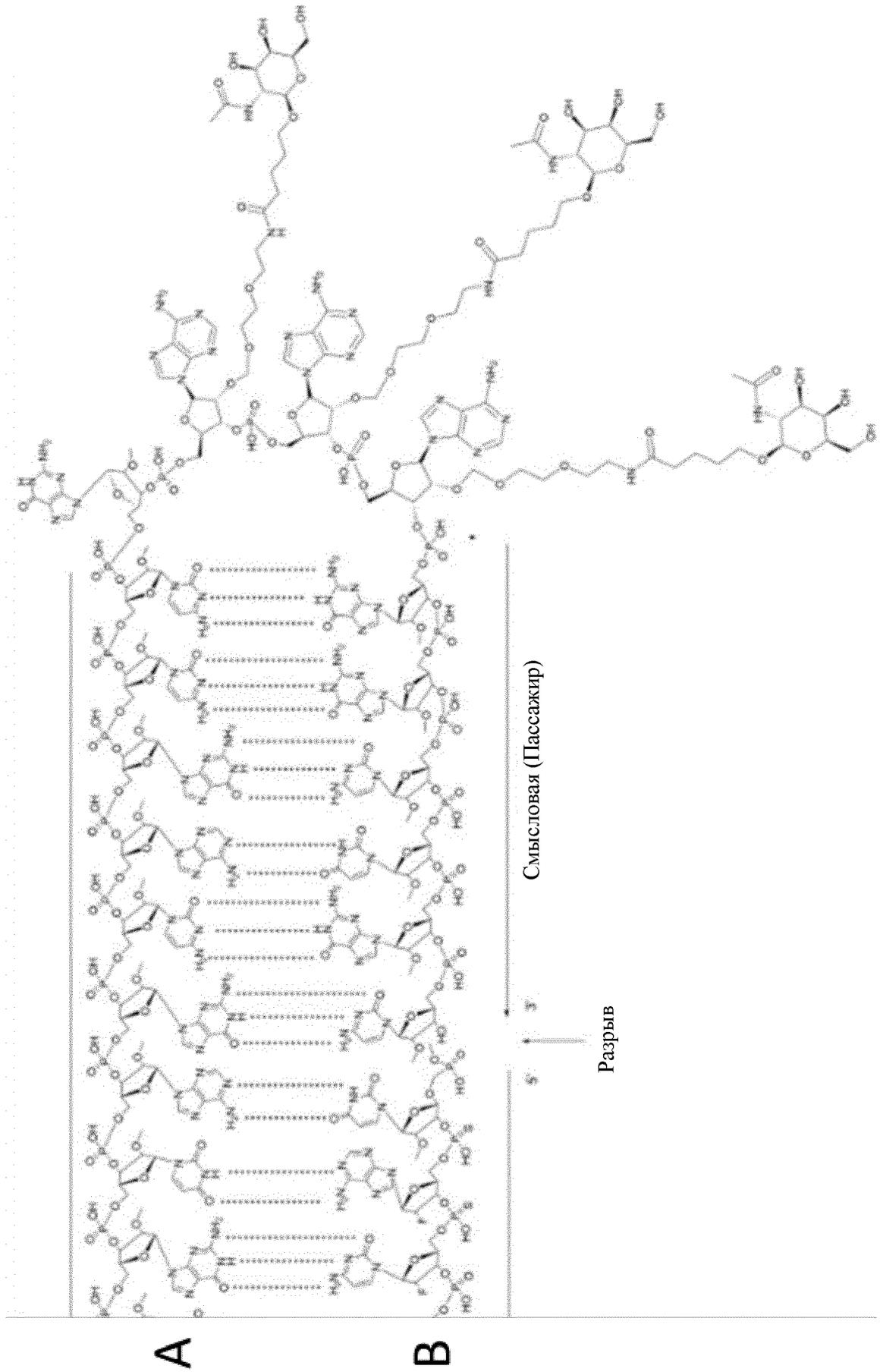
(SEQ ID NO: 830), где mC, mA, mG, mU=2'-ОМе рибонуклеозиды; fA, fC, fG, fU=2'F рибонуклеозиды; “-“=фосфодиэфирная связь, “-S-“=фосфоротиоатная связь, и где ademA-GalNAc =

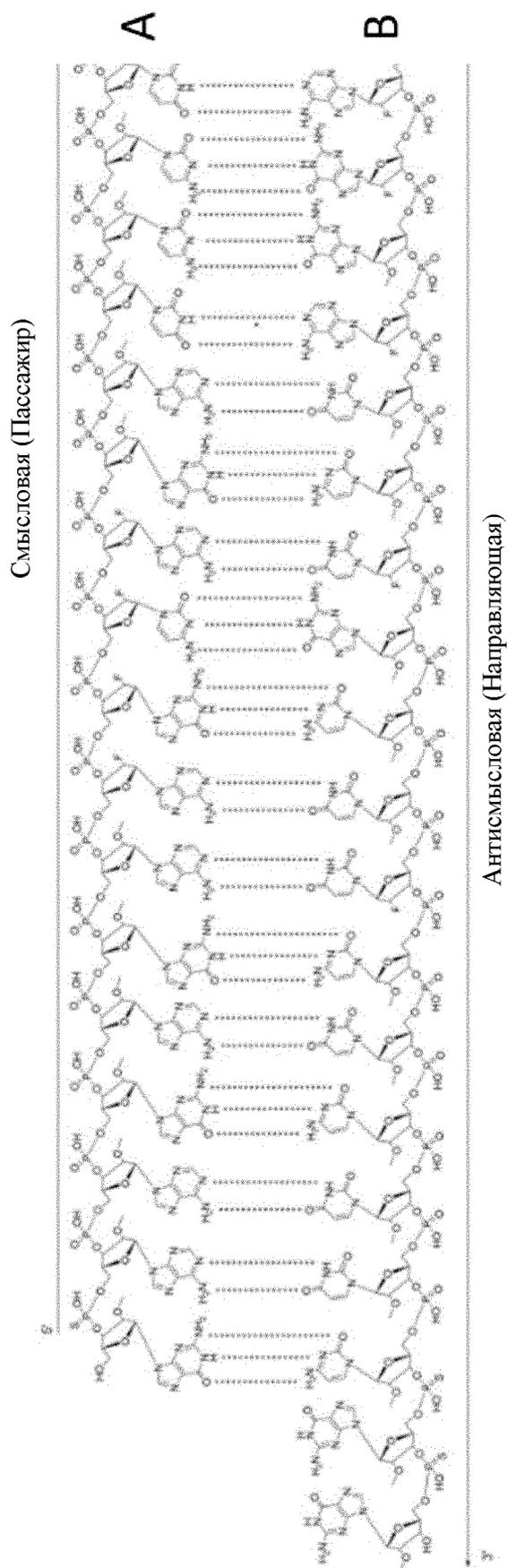


, или его фармацевтически

5 приемлемая соль.

99. Олигонуклеотид дцРНКи для ингибирования экспрессии КНК, где
указанная дцРНКи содержит смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 775, и
антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 820, причем антисмысловая цепь
содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК
10 мРНК, где указанная дцРНКи находится в форме конъюгата, имеющего
структуру:

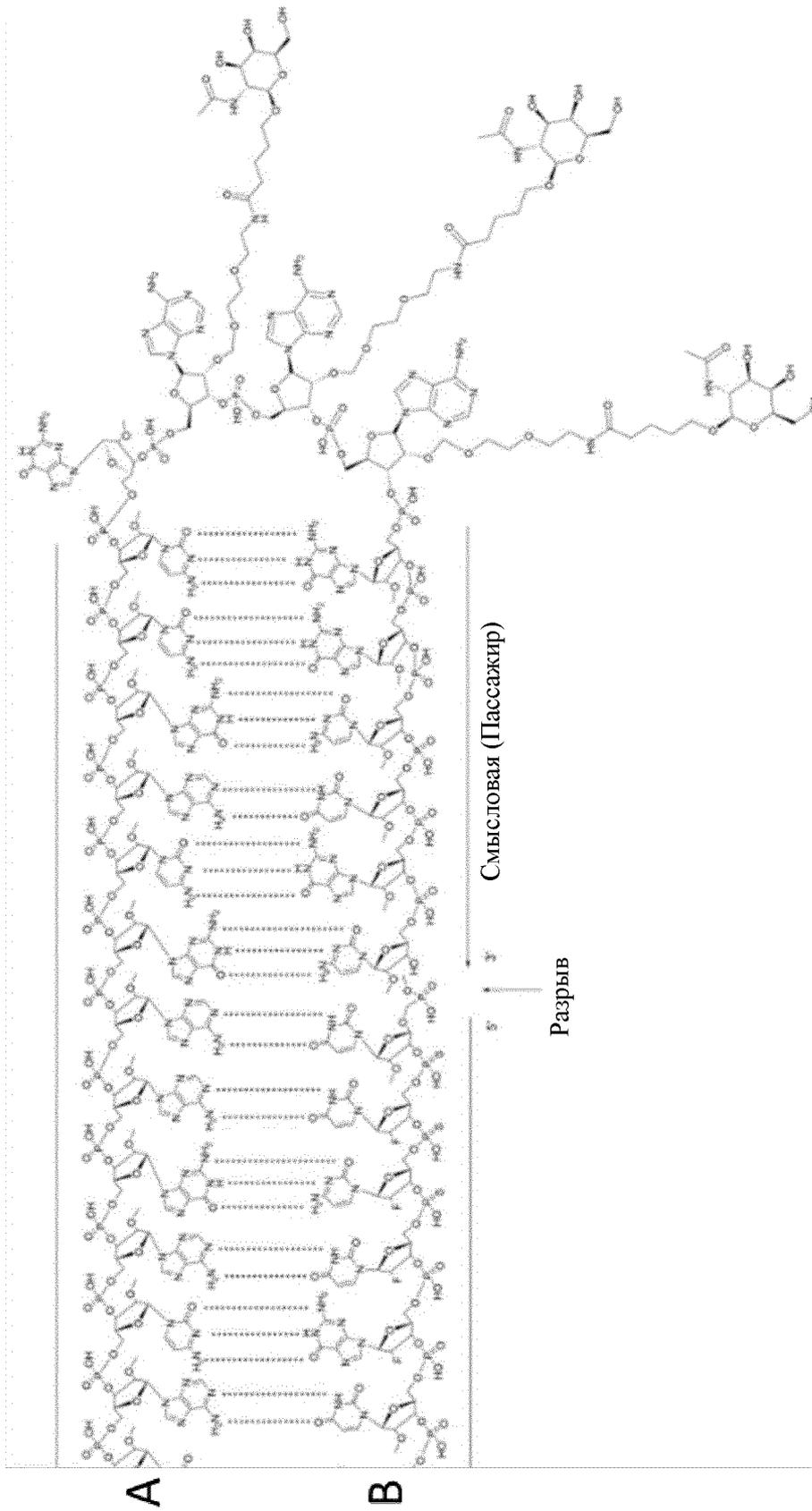




или его фармацевтически приемлемая соль.

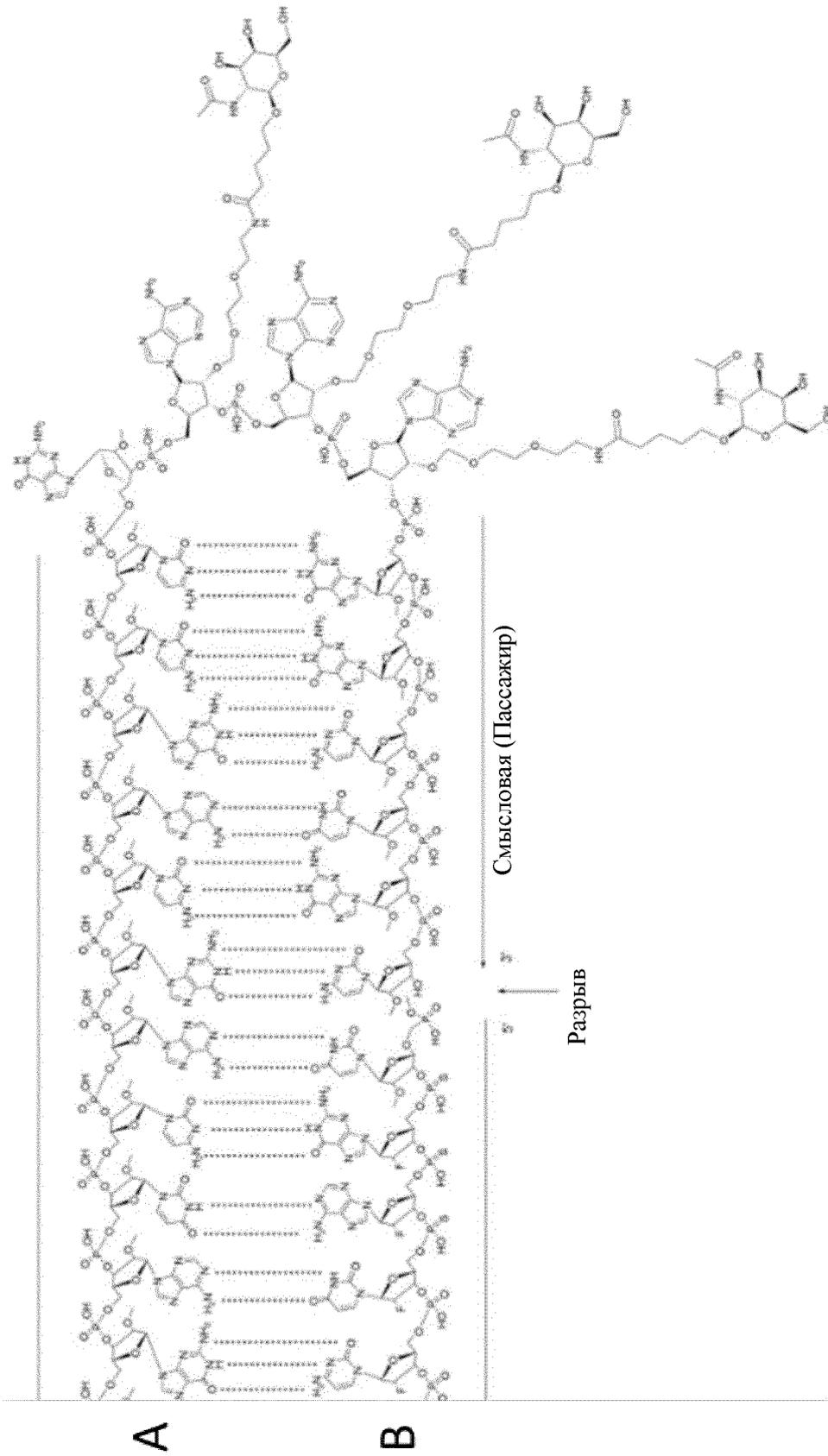
100. Олигонуклеотид дцРНКи для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНКи содержит смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 779, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 824, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где указанная дцРНКи находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

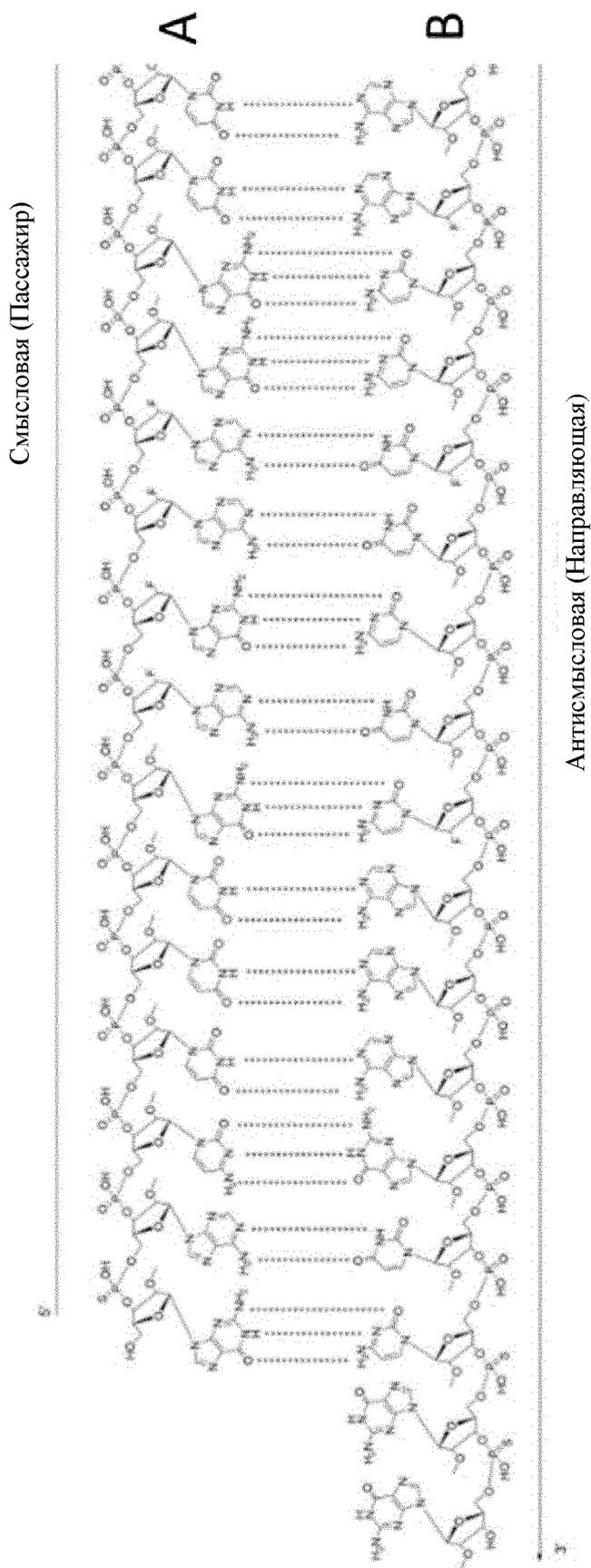
5



101. Олигонуклеотид дцРНКи для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНКи содержит смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 780, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 825, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где указанная дцРНКи находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

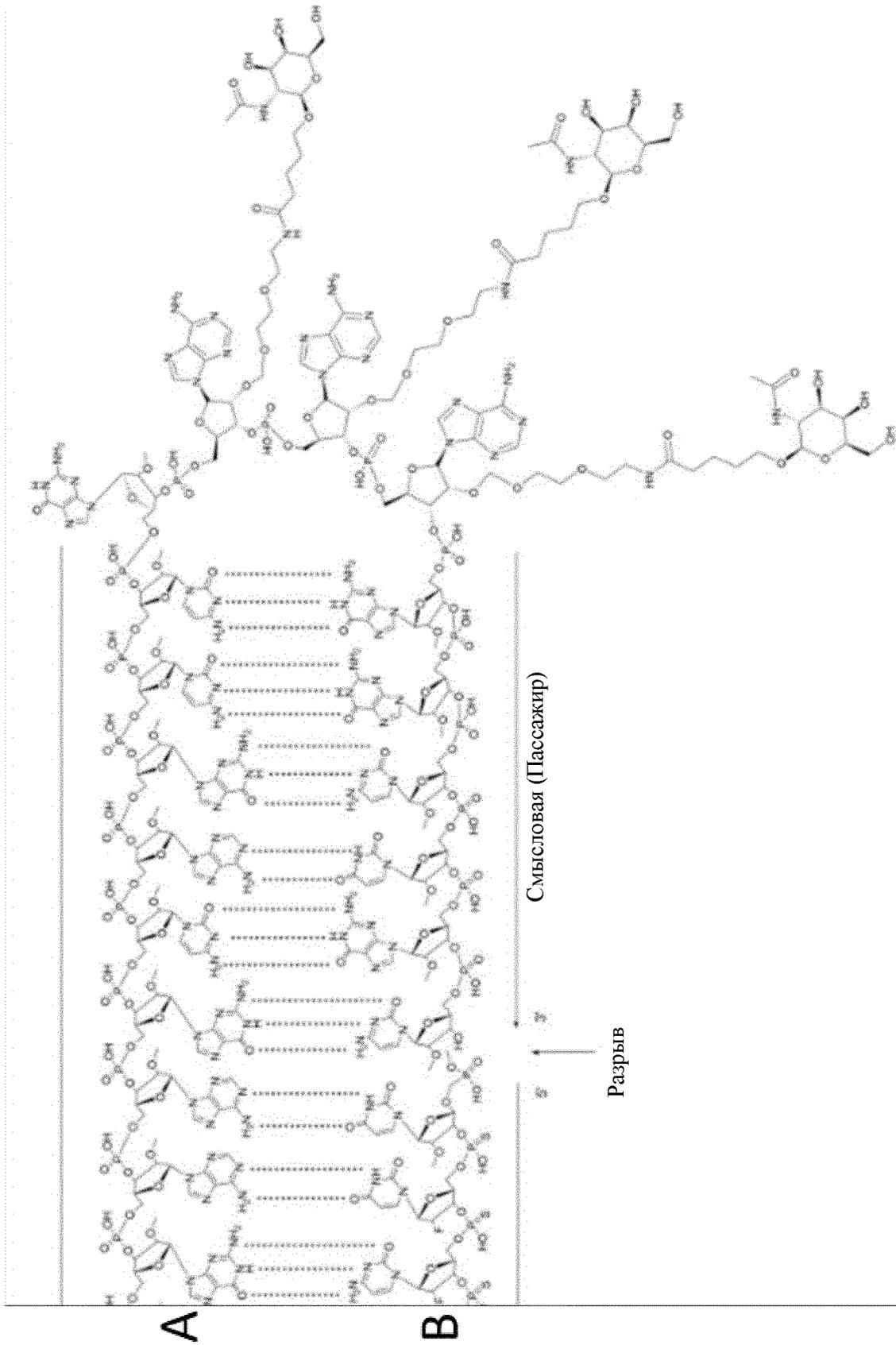
5

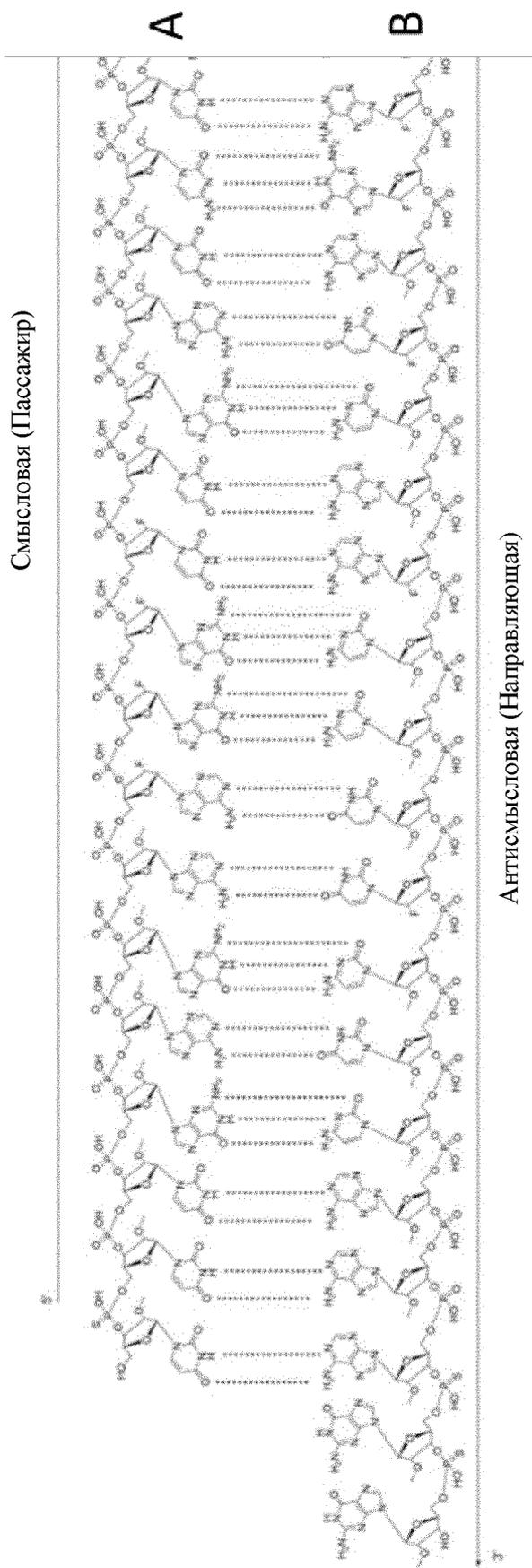




или его фармацевтически приемлемая соль.

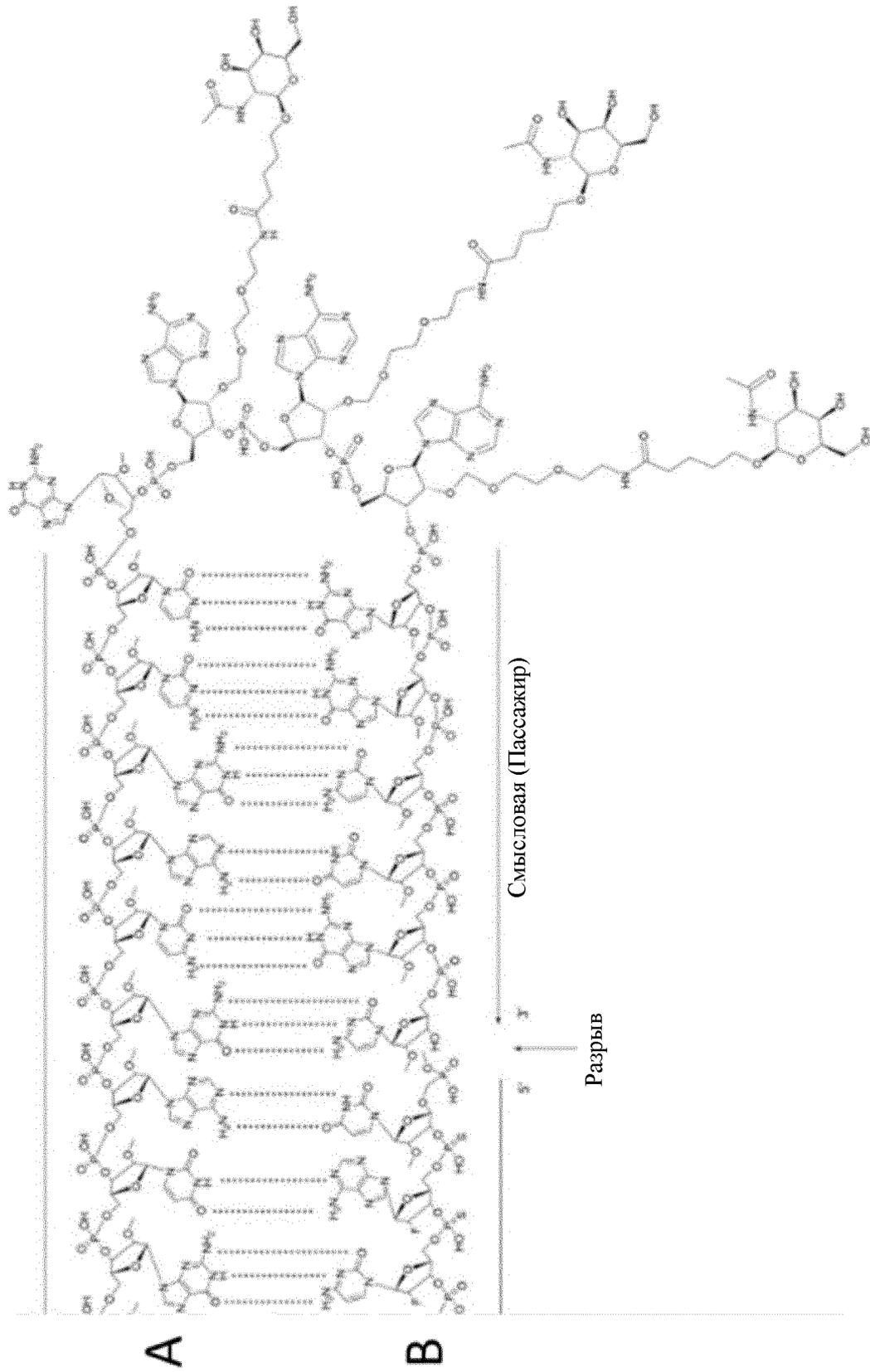
102. Олигонуклеотид дцРНКи для ингибирования экспрессии КНК, где
указанная дцРНКи содержит смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 782, и
антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 827, причем антисмысловая цепь
5 содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК
мРНК, где указанная дцРНКи находится в форме конъюгата, имеющего
структуру:

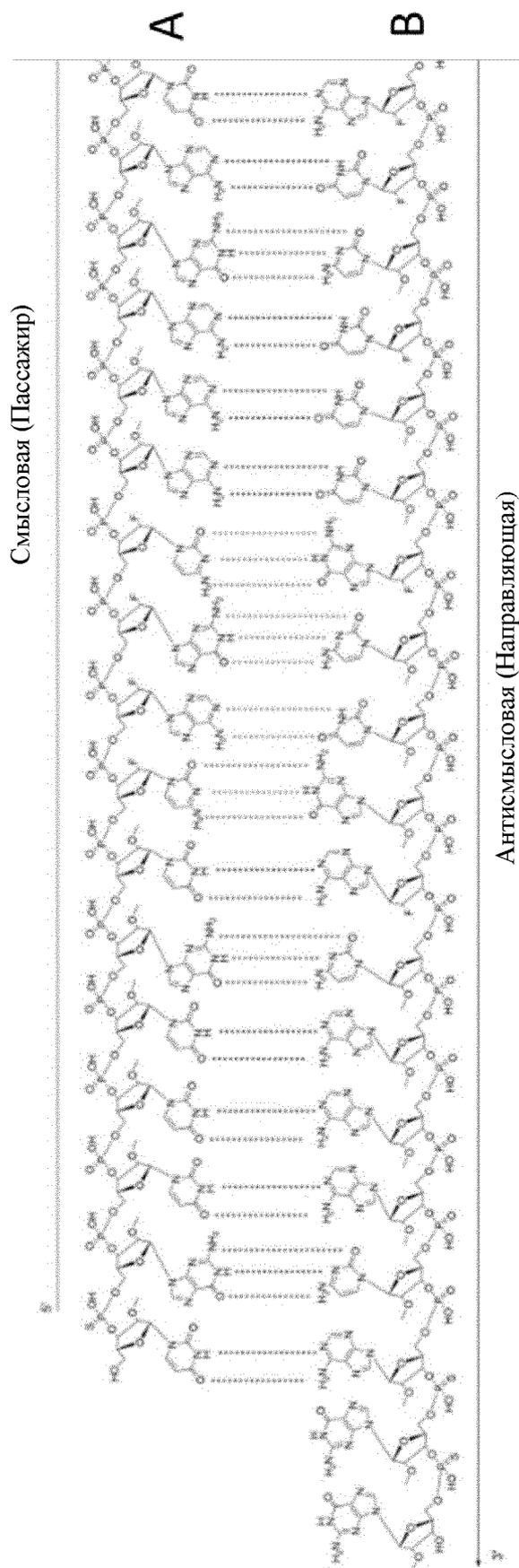




или его фармацевтически приемлемая соль.

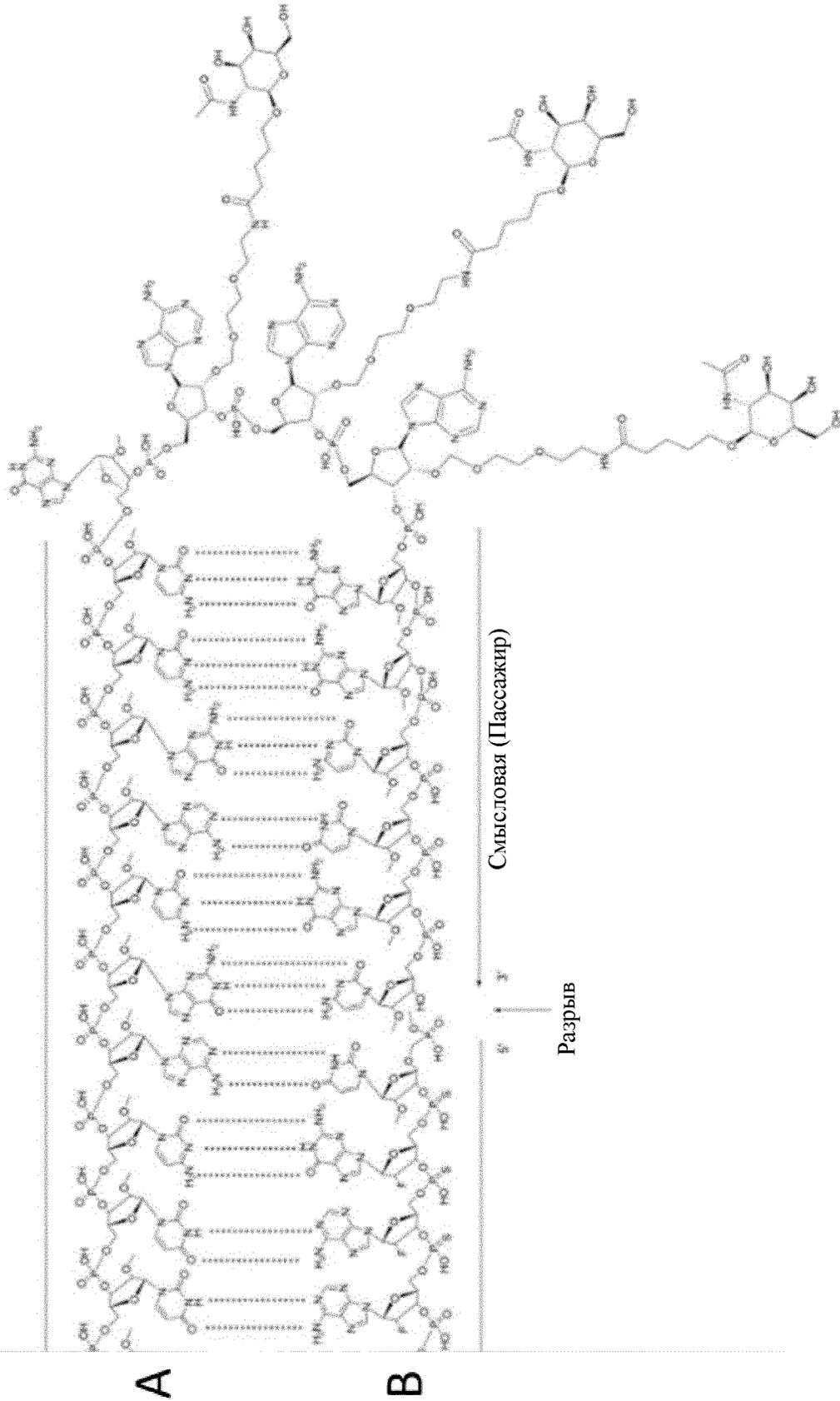
103. Олигонуклеотид дцРНКи для ингибирования экспрессии КНК, где
указанная дцРНКи содержит смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 785, и
антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 830, причем антисмысловая цепь
5 содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК
мРНК, где указанная дцРНКи находится в форме конъюгата, имеющего
структуру:

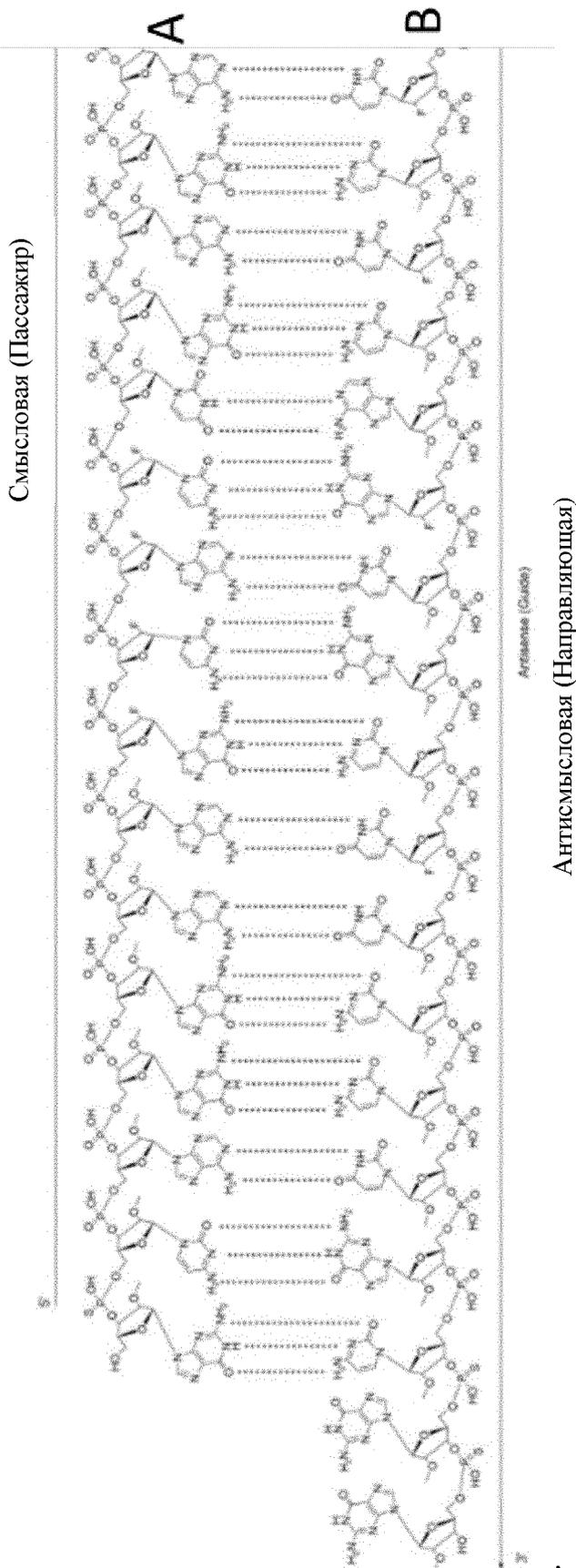




или его фармацевтически приемлемая соль.

104. Олигонуклеотид дцРНКи для ингибирования экспрессии КНК, где
указанная дцРНКи содержит смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 804, и
антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 849, причем антисмысловая цепь
5 содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК
мРНК, где указанная дцРНКи находится в форме конъюгата, имеющего
структуру:





или его фармацевтически приемлемая соль.

105. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-104, где экспрессию КНК снижают или ингибируют *in vivo*.

106. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-105, где олигонуклеотид представляет собой дайсер-субстрат.

5 107. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-105, где олигонуклеотид представляет собой дайсер-субстрат, который при эндогенном дайсер-процессинге дает двухцепочечные нуклеиновые кислоты длиной 19 - 23 нуклеотида, способные снижать экспрессию КНК в клетке млекопитающего.

10 108. Клетка, содержащая олигонуклеотид РНКи по любому из предыдущих пунктов.

109. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида РНКи по любому из пунктов 1-107, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, тем самым осуществляя лечение субъекта.

15 110. Фармацевтическая композиция, содержащая олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-107, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один(-но) фармацевтически приемлемый носитель, средство доставки или эксципиент.

20 111. Способ доставки олигонуклеотида субъекту, причем способ включает введение субъекту фармацевтической композиции по пункту 110.

25 112. Способ *in vitro* или *in vivo* модуляции, например, ингибирования или снижения, экспрессии КНК в клетке-мишени, экспрессирующей КНК, причем способ включает введение в клетку-мишень фармацевтической композиции по пункту 110 в эффективном количестве.

113. Способ снижения экспрессии КНК в клетке, популяции клеток или субъекте, причем способ включает стадию:

30 i. приведения клетки или популяции клеток в контакт с олигонуклеотидом РНКи или его фармацевтически приемлемой солью по любому из пунктов 1-107, или фармацевтической композицией по пункту 110; или

ii. введения субъекту олигонуклеотида РНКи или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-107, или фармацевтической композиции по пункту 110.

114. Способ по пункту 113, где снижение экспрессии КНК включает снижение количества или уровня КНК мРНК, количества или уровня белка КНК, или того и другого.

5 115. Способ по любому из пунктов 111 и 113-114, где у субъекта имеется заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК.

116. Способ по пункту 115, где заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

10 117. Способ по любому из пунктов 109 и 111-116, где олигонуклеотид РНКи или фармацевтическую композицию вводят в комбинации со второй композицией или терапевтическим средством.

15 118. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида РНКи, содержащего смысловую цепь и антисмысловую цепь, или его фармацевтически приемлемой соли, где смысловая цепь и антисмысловая цепь содержат нуклеотидные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 886 и 912, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно;
- 20 (c) SEQ ID NO: 910 и 937, соответственно;
- (d) SEQ ID NO: 888 и 914, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 889 и 915, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 890 и 916, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно;
- 25 (h) SEQ ID NO: 877 и 884, соответственно;
- (i) SEQ ID NO: 878 и 930, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 876 и 883, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 875 и 882, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно;
- 30 (m) SEQ ID NO: 893 и 919, соответственно;
- (n) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 904 и 931, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 895 и 921, соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 905 и 932, соответственно;

- (r) SEQ ID NO: 896 и 922, соответственно;
- (s) SEQ ID NO: 911 и 938, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 906 и 933, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно;
- 5 (v) SEQ ID NO: 907 и 934, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 908 и 935, соответственно;
- (x) SEQ ID NO: 903 и 929, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 901 и 927, соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 874 и 881, соответственно;
- 10 (aa) SEQ ID NO: 902 и 928, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 873 и 880, соответственно;
- (cc) SEQ ID NO: 872 и 879, соответственно;
- (dd) SEQ ID NO: 898 и 924, соответственно;
- (ee) SEQ ID NO: 899 и 925, соответственно;
- 15 (ff) SEQ ID NO: 900 и 926, соответственно; и
- (gg) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

119. Способ по пункту 118, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

20 120. Способ по пункту 118, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно.

25 121. Способ по пункту 118, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно.

122. Способ по пункту 118, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно.

30 123. Способ по пункту 118, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно.

124. Способ по пункту 118, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно.

125. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида РНКи, содержащего смысловую цепь и антисмысловую цепь, или его фармацевтически приемлемой соли, где смысловую цепь и антисмысловую цепи выбирают из группы, состоящей из:

- (a) SEQ ID NO: 774 и 819, соответственно;
- (b) SEQ ID NO: 775 и 820, соответственно;
- (c) SEQ ID NO: 776 и 821, соответственно;
- 10 (d) SEQ ID NO: 777 и 822, соответственно;
- (e) SEQ ID NO: 778 и 823, соответственно;
- (f) SEQ ID NO: 779 и 824, соответственно;
- (g) SEQ ID NO: 780 и 825, соответственно;
- (h) SEQ ID NO: 781 и 826, соответственно;
- 15 (i) SEQ ID NO: 782 и 827, соответственно;
- (j) SEQ ID NO: 783 и 828, соответственно;
- (k) SEQ ID NO: 784 и 829, соответственно;
- (l) SEQ ID NO: 785 и 830, соответственно;
- (m) SEQ ID NO: 786 и 831, соответственно;
- 20 (n) SEQ ID NO: 787 и 832, соответственно;
- (o) SEQ ID NO: 788 и 833, соответственно;
- (p) SEQ ID NO: 789 и 834, соответственно;
- (q) SEQ ID NO: 790 и 835, соответственно;
- (r) SEQ ID NO: 791 и 836, соответственно;
- 25 (s) SEQ ID NO: 792 и 837, соответственно;
- (t) SEQ ID NO: 793 и 838, соответственно;
- (u) SEQ ID NO: 794 и 839, соответственно;
- (v) SEQ ID NO: 795 и 840, соответственно;
- (w) SEQ ID NO: 796 и 841, соответственно;
- 30 (x) SEQ ID NO: 797 и 842, соответственно;
- (y) SEQ ID NO: 798 и 843, соответственно;
- (z) SEQ ID NO: 799 и 844, соответственно;
- (aa) SEQ ID NO: 800 и 845, соответственно;
- (bb) SEQ ID NO: 801 и 846, соответственно;

(cc) SEQ ID NO: 802 и 847, соответственно;

(dd) SEQ ID NO: 803 и 848, соответственно; и

(ee) SEQ ID NO: 804 и 849, соответственно.

5 126. Способ по пункту 125, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 804 и 849, соответственно.

127. Способ по пункту 125 где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 782 и 827, соответственно.

10 128. Способ по пункту 125, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 775 и 820, соответственно.

15 129. Способ по пункту 125, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 779 и 824, соответственно.

130. Способ по пункту 125, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 780 и 825, соответственно.

20 131. Способ по пункту 125, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 785 и 830, соответственно.

25 132. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида РНКи, содержащего смысловую цепь и антисмысловую цепь, или его фармацевтически приемлемой соли, где смысловую цепь и антисмысловую цепи выбирают из группы, состоящей из:

(a) SEQ ID NO: 805 и 850, соответственно;

(b) SEQ ID NO: 806 и 851, соответственно;

30 (c) SEQ ID NO: 807 и 852, соответственно;

(d) SEQ ID NO: 808 и 853, соответственно;

(e) SEQ ID NO: 809 и 854, соответственно;

(f) SEQ ID NO: 810 и 855, соответственно;

(g) SEQ ID NO: 811 и 856, соответственно;

(h) SEQ ID NO: 812 и 857, соответственно;

(i) SEQ ID NO: 813 и 858, соответственно;

(j) SEQ ID NO: 814 и 859, соответственно;

(k) SEQ ID NO: 815 и 860, соответственно;

5 (l) SEQ ID NO: 816 и 861, соответственно;

(m) SEQ ID NO: 817 и 862, соответственно и;

(n) SEQ ID NO: 818 и 863, соответственно.

10 133. Способ по пункту 132, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 805 и 850, соответственно.

134. Способ по пункту 132, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 809 и 854, соответственно.

15 135. Способ по пункту 132, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 810 и 855, соответственно.

136. Способ по пункту 132, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 812 и 857, соответственно.

20 137. Способ по пункту 132, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 815 и 860, соответственно.

25 138. Способ по пункту 132, где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 818 и 863, соответственно.

139. Способ по любому из пунктов 118-138, где заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

30 140. Способ по любому из пунктов 109, 111 и 113-132, где дцРНК вводят в концентрации 0.01 мг/кг - 5 мг/кг массы тела субъекта.

141. Применение олигонуклеотида РНКи по любому из пунктов 1-107, или фармацевтической композиции по пункту 110, при производстве лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с

экспрессией КНК, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

5 142. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-107, или фармацевтическая композиция по пункту 110, для применения, или адаптируемый(-ая) для применения, для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

10 143. Набор, содержащий олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-107, необязательный фармацевтически приемлемый носитель и листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК.

15 144. Применение по пункту 141, олигонуклеотид РНКи или фармацевтическая композиция для применения, или адаптируемый(-ая) для применения, по пункту 142, или набор по пункту 143, где заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

20 145. Олигонуклеотид для снижения экспрессии КНК, причем олигонуклеотид содержит нуклеотидную последовательность длиной 15-50 нуклеотидов, где нуклеотидная последовательность содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где область комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов.

25 146. Олигонуклеотид по пункту 145, где олигонуклеотид является одноцепочечным.

147. Олигонуклеотид по пункту 145 или 146, где олигонуклеотид представляет собой антисмысловой олигонуклеотид.

30 148. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-147, где длина нуклеотидной последовательности составляет 15 - 30 нуклеотидов.

149. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-148, где длина нуклеотидной последовательности составляет 20-25 нуклеотидов.

150. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-149, где длина нуклеотидной последовательности составляет 22 нуклеотида.

151. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-150, где длина области комплементарности составляет 19 смежных нуклеотидов.

152. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-150, где длина области комплементарности составляет 20 смежных нуклеотидов.

5 153. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-152, где нуклеотидная последовательность содержит по меньшей мере одну модификацию.

154. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-153, где нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 879-884 и 912-938.

10 155. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-153, где нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 909.

15 156. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-153, где нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 894.

157. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-153, где нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 897.

20 158. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-153, где нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 892.

159. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-153, где нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 891.

25 160. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-153, где нуклеотидная последовательность содержит нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 887.

161. Клетка, содержащая олигонуклеотид по любому из пунктов 145-160.

30 162. Фармацевтическая композиция, содержащая олигонуклеотид по любому из пунктов 145-160, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один(-но) фармацевтически приемлемый носитель, средство доставки или эксципиент.

163. Способ лечения субъекта, имеющего заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, причем способ включает введение

субъекту терапевтически эффективного количества олигонуклеотида по любому из пунктов 145-160, или фармацевтической композиции по пункту 162.

164. Способ доставки олигонуклеотида субъекту, причем способ включает введение субъекту фармацевтической композиции по пункту 162.

5 165. Способ снижения экспрессии КНК в клетке, популяции клеток или субъекте, причем способ включает стадию:

i. приведения клетки или популяции клеток в контакт с олигонуклеотидом по любому из пунктов 145-160, или фармацевтической композиции по пункту 162; или

10 ii. введения субъекту олигонуклеотида по любому из пунктов 145-160, или фармацевтической композиции по пункту 162.

166. Способ по пункту 165, где снижение экспрессии КНК включает снижение количества или уровня КНК мРНК, количества или уровня белка КНК, или того и другого.

15 167. Способ по любому из пунктов 164-166, где у субъекта имеется заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК.

168. Способ по пункту 167, где заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

20 169. Способ по любому из пунктов 163-168, где олигонуклеотид или фармацевтическую композицию вводят в комбинации со второй композицией или терапевтическим средством.

25 170. Применение олигонуклеотида по любому из пунктов 145-160, или фармацевтической композиции по пункту 161, при производстве лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

30 171. Олигонуклеотид по любому из пунктов 145-160, или фармацевтическая композиция по пункту 161, для применения, или адаптируемый(-ая) для применения, для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК, необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

172. Набор, содержащий олигонуклеотид по любому из пунктов 145-160, необязательный фармацевтически приемлемый носитель и листок-вкладыш,

содержащий инструкции по введению субъекту, имеющему заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК.

5 173. Применение по пункту 170, олигонуклеотид РНКи или фармацевтическая композиция для применения, или адаптируемый(-ая) для применения, по пункту 171, или набор по пункту 172, где заболевание, нарушение или состояние, связанное с экспрессией КНК, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

10 174. Средство на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии КНК, где дцРНК средство содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие дуплексную область, где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 4-387, и антисмысловая цепь
15 содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 388-771, или его фармацевтически приемлемая соль.

20 175. Средство на основе двухцепочечной рибонуклеиновой кислоты (дцРНК) для ингибирования экспрессии КНК, где дцРНК средство содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие дуплексную область, где смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 872-878 и 886-911, и
25 антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от нуклеотидной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 879-884 и 912-938, или его фармацевтически приемлемая соль.

30 176. Фармацевтическая композиция, содержащая дцРНК средство по пункту 174 или 175, и фармацевтически приемлемый разбавитель, растворитель, носитель, соль и/или адъювант.

177. Способ *in vitro* или *in vivo* снижения или ингибирования экспрессии КНК в клетке-мишени, экспрессирующей КНК, причем способ включает введение в клетку-мишень фармацевтической композиции по пункту 176 в эффективном количестве.

178. Способ лечения или предотвращения заболевания, связанного с экспрессией КНК, включающий введение терапевтически или профилактически эффективного количества фармацевтической композиции по пункту 176 субъекту, страдающему от заболевания или восприимчивому к нему.

5 179. Способ по любому из пунктов 109 и 113-140, где вводят однократную дозу одного или нескольких олигонуклеотидов РНКи по любому из пунктов 1-107, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции по любому из пунктов 110, 162 или 176, вследствие чего количество или уровень КНК мРНК и/или белка КНК у субъекта снижается по сравнению с экспрессией КНК до введения одного или нескольких олигонуклеотидов РНКи, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции, и/или по сравнению с экспрессией КНК у субъекта, не получавшего один или несколько олигонуклеотидов РНКи, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции, или получавшего один или несколько
10 контрольных олигонуклеотидов, фармацевтических композиций или лечений, и где указанное снижение остается обнаруживаемым на 28, 56 и/или 84 день после введения однократной дозы.

180. Способ по пункту 179, где количество или уровень КНК мРНК и/или белка КНК снижается по меньшей мере приблизительно на 30 %, по меньшей мере
20 мере приблизительно на 50 %, или по меньшей мере приблизительно на 70 %.

181. Способ по любому из пунктов 179-180, где дозу вводят подкожно.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Олигонуклеотид двухцепочечной РНКи для снижения экспрессии кетогексокиназы (КНК), причем олигонуклеотид содержит антисмысловую цепь и смысловую цепь, где антисмысловая цепь и смысловая цепь образуют дуплексную область, где антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени любой из SEQ ID NO: 4-387, и где длина области комплементарности составляет по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, или его фармацевтически приемлемая соль, где предпочтительно смысловая цепь содержит последовательность, приведенную в любой из SEQ ID NO: 4-387, и/или антисмысловая цепь содержит последовательность, приведенную в любой из SEQ ID NO: 388-771.

2. Олигонуклеотид двухцепочечной РНКи для ингибирования экспрессии КНК, где указанный олигонуклеотид двухцепочечной РНКи содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, образующие дуплексную область, где указанная смысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO:4-387, и указанная антисмысловая цепь содержит по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов, отличающихся не более чем на 3 нуклеотида от любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 388-771, или его фармацевтически приемлемая соль, где предпочтительно длина смысловой цепи составляет 18 - 36 нуклеотидов и/или длина антисмысловой цепи составляет 15 - 30 нуклеотидов.

3. Олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для снижения или ингибирования экспрессии кетогексокиназы (КНК), причем олигонуклеотид содержит:

(i) антисмысловую цепь длиной 19 - 30 нуклеотидов, где антисмысловая цепь содержит нуклеотидную последовательность, содержащую область комплементарности к КНК мРНК последовательности-мишени, где область комплементарности выбирают из SEQ ID NO: 948-953; и

(ii) смысловую цепь длиной 19 - 50 нуклеотидов, содержащую область комплементарности к антисмысловой цепи,

5 где антисмысловая и смысловая цепи представляют собой отдельные цепи, которые образуют асимметричную дуплексную область, имеющую выступ из 1-4 нуклеотидов на 3' конце антисмысловой цепи.

10 4. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1 или 3, где длина области комплементарности, содержащей антисмысловую цепь, составляет по меньшей мере 19 смежных нуклеотидов, предпочтительно 19 нуклеотидов.

15 5. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-4, где длина дуплексной области составляет по меньшей мере 20 нуклеотидов, предпочтительно 20 нуклеотидов.

20 6. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-5, где смысловая цепь содержит на своем 3' конце стеблевую петлю, представленную как: S1-L-S2, где S1 комплементарна S2, и где L образует петлю между S1 и S2 длиной 3 - 5 нуклеотидов, предпочтительно стеблевая петля содержит последовательность 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 871).

25 7. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-6, где по меньшей мере один нуклеотид олигонуклеотида конъюгирован с одним или несколькими нацеливающими лигандами, где предпочтительно каждый нацеливающий лиганд содержит N-ацетилгалактозаминный (GalNAc) фрагмент, где более предпочтительно один или несколько нацеливающих лигандов конъюгированы с одним или несколькими нуклеотидами петли по пункту 6.

30 8. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-7, где длина выступа составляет 2 нуклеотида, предпочтительно выбранных из AA, GG, AG и GA, более предпочтительно выступ представляет собой GG.

9. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-8,
где все нуклеотиды олигонуклеотида являются модифицированными,
предпочтительно 10-15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% нуклеотидов
5 смысловой цепи содержат модификацию 2'-фтор,
и/или приблизительно 25-35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%,
33%, 34% или 35% нуклеотидов антисмысловой цепи содержат модификацию 2'-
фтор.
- 10 10. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-9,
где олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную
связь,
предпочтительно между положениями 1 и 2, между положениями 2 и 3, и
между положениями 3 и 4,
15 где положения пронумерованы 1 - 4 от 5' до 3'.
11. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-10,
где 4'-углерод сахара 5'-концевого нуклеотида антисмысловой цепи
содержит фосфатный аналог,
20 предпочтительно 4'-фосфатный аналог, содержащий 5'-метоксифосфонат-
4'-окси.
12. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-11,
где длина антисмысловой цепи составляет 22 нуклеотида и/или
25 где длина смысловой цепи составляет 36 нуклеотидов.
13. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-12,
где смысловая и антисмысловая цепи содержат нуклеотидные
последовательности, приведенные в
30 (a) SEQ ID NO: 887 и 913, соответственно, или
(b) SEQ ID NO: 891 и 917, соответственно, или
(c) SEQ ID NO: 892 и 918, соответственно, или
(d) SEQ ID NO: 894 и 920, соответственно, или
(e) SEQ ID NO: 897 и 923, соответственно, или

(f) SEQ ID NO: 909 и 936, соответственно.

14. Олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНКи содержит смысловую цепь и антисмысловую цепь, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где

(a) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-mG-S-mA-mA-mG-mA-mG-mA-fA-fG-fC-fA-mG-mA-mU-mC-mC-mU-mG-mU-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 775), и

антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-[MeФосфонат-4O-mU]-S-fA-S-fC-fA-fG-mG-fA-mU-mC-fU-mG-mC-mU-fU-mC-mU-mC-mU-mU-mC-S-mG-S-mG-3' (SEQ ID NO: 820); или

(b) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-mC-S-mA-mG-mA-mU-mG-mU-fG-fU-fC-fU-mG-mC-mU-mA-mC-mA-mG-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 779), и

антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-[MeФосфонат-4O-mU]-S-fU-S-fC-S-fU-fG-mU-fA-mG-mC-fA-mG-mA-mC-fA-mC-mA-mU-mC-mU-mG-S-mG-S-mG-3' (SEQ ID NO: 824); или

(c) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-mG-S-mA-mC-mU-mU-mU-mG-fA-fG-fA-fA-mG-mG-mU-mU-mG-mA-mU-mC-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 780), и

антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-[MeФосфонат-4O-mU]-S-fG-S-fA-S-fU-fC-mA-fA-mC-mC-fU-mU-mC-mU-fC-mA-mA-mA-mG-mU-mC-S-mG-S-mG-3' (SEQ ID NO: 825); или

(d) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-mU-S-mU-mU-mG-mA-mG-mA-fA-fG-fG-fU-mU-mG-mA-mU-mC-mU-mG-mA-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 782), и

антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-[MeФосфонат-4O-mU]-S-fU-S-fC-S-fA-fG-mA-fU-mC-mA-fA-mC-mC-mU-fU-mC-mU-mC-mA-mA-mA-S-mG-S-mG-3' (SEQ ID NO: 827); или

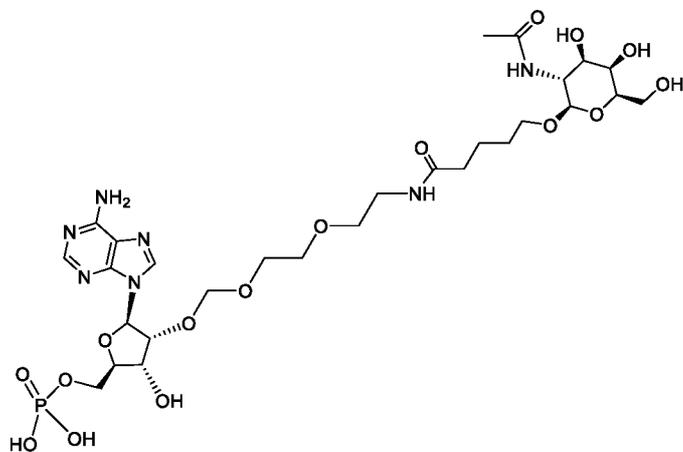
(e) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-mU-S-mG-mU-mU-mU-mG-mU-fC-fA-fG-fC-mA-mA-mA-mG-mA-mU-mG-mU-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 785), и

5 антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-[MeФосфонат-4O-mU]-S-fA-S-fC-fA-fU-mC-fU-mU-mU-fG-mC-mU-mG-fA-mC-mA-mA-mA-mC-mA-S-mG-S-mG-3' (SEQ ID NO: 830); или

10 (f) смысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-mG-S-mC-mA-mG-mG-mA-mA-fG-fC-fA-fC-mU-mG-mA-mG-mA-mU -mU-mC-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC-3' (SEQ ID NO: 804), и

антисмысловая цепь содержит последовательность и все модификации 5'-[MeФосфонат-4O-mU]-S-fG-S-fA-S-fA-fU-mC-fU-mC-mA-fG-mU-mG-mC-fU-mU-mC-mC-mU-mG-mC-S-mG-S-mG-3' (SEQ ID NO: 849);

15 где mC, mA, mG, mU=2'-ОМе рибонуклеозиды; fA, fC, fG, fU=2'F рибонуклеозиды; “-“=фосфодиэфирная связь, “-S-“=фосфоротиоатная связь, и где ademA-GalNAc =

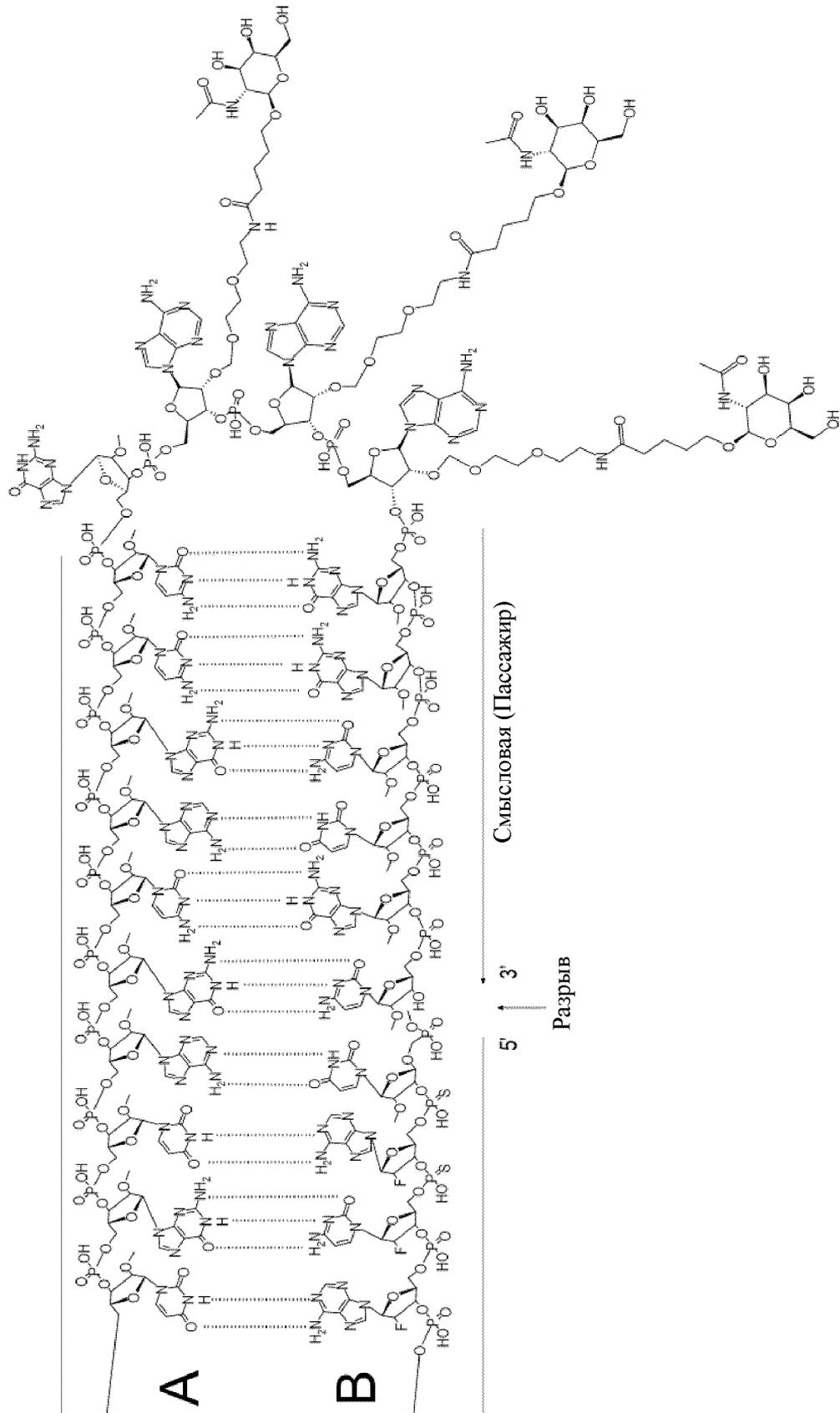


или его фармацевтически приемлемая соль.

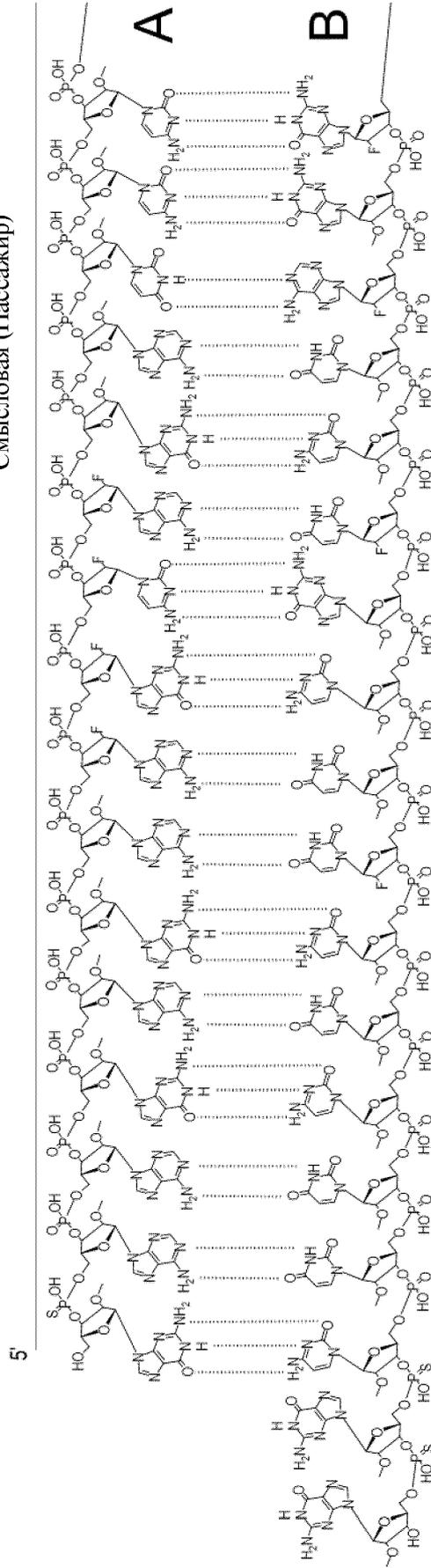
20

15. Олигонуклеотид двухцепочечной РНКи (дцРНКи) для ингибирования экспрессии КНК, где указанная дцРНКи содержит

25 (a) смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 775, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 820, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где указанная дцРНКи находится в форме конъюгата, имеющего структуру:



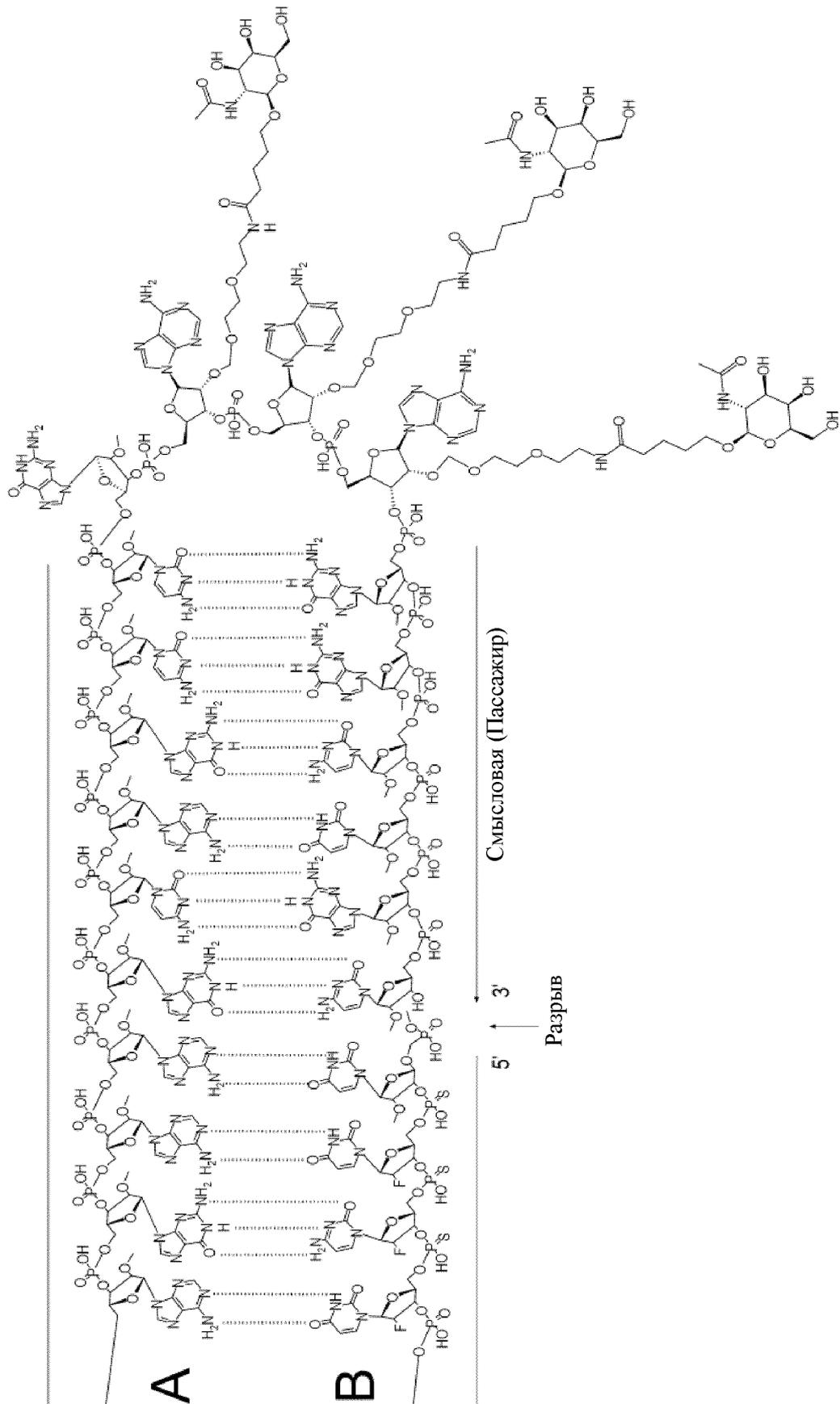
Смысловая (Пассажир)



Антисмысловая (Направляющая)

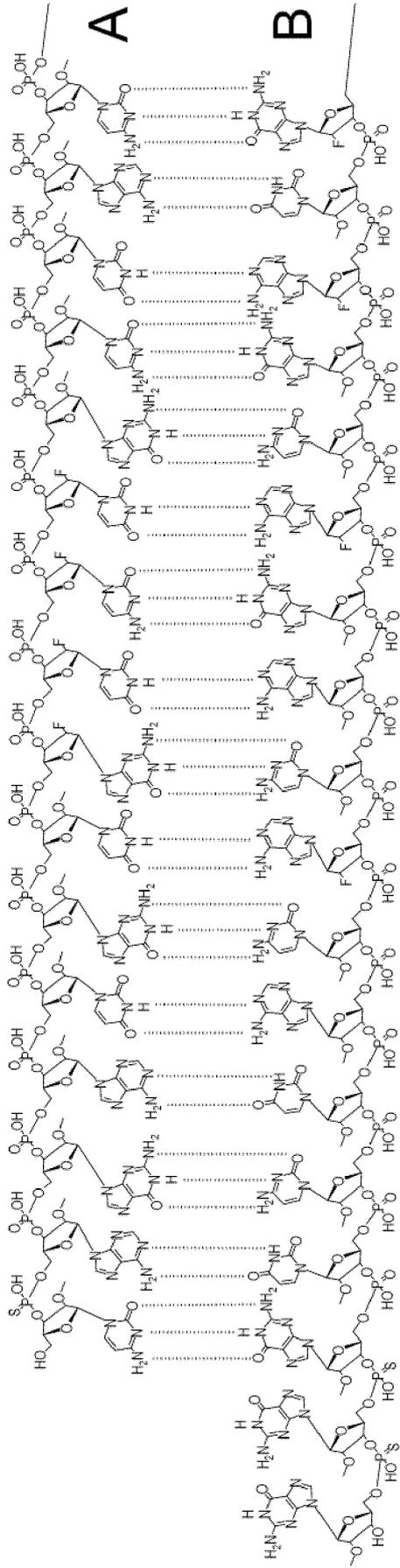
ИЛИ

(b) смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 779, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 824, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где указанная дцРНКи находится в форме конъюгата, имеющего структуру:



Смысловая (Пассажиры)

5'



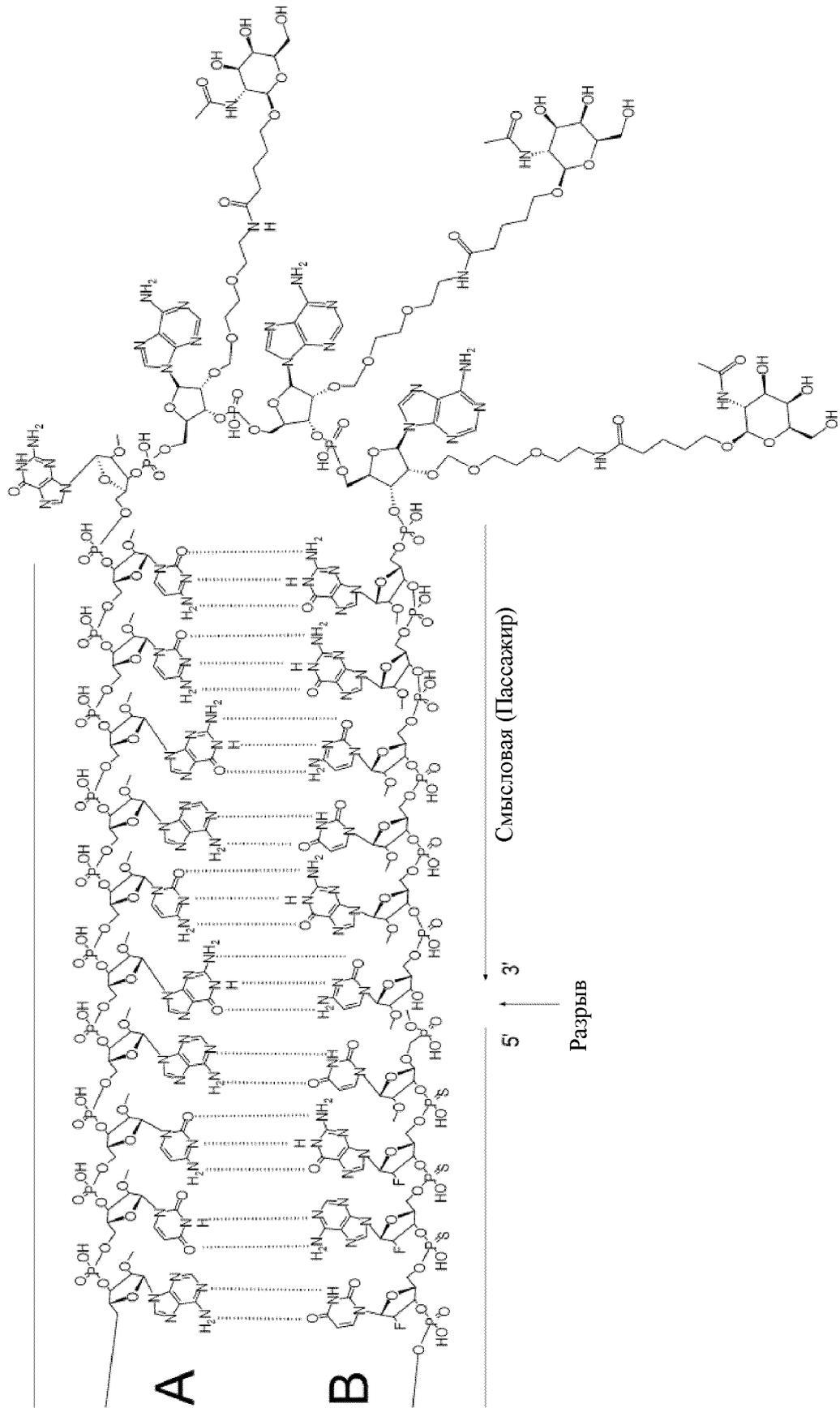
3'

Антисмысловая (Направляющая)

или

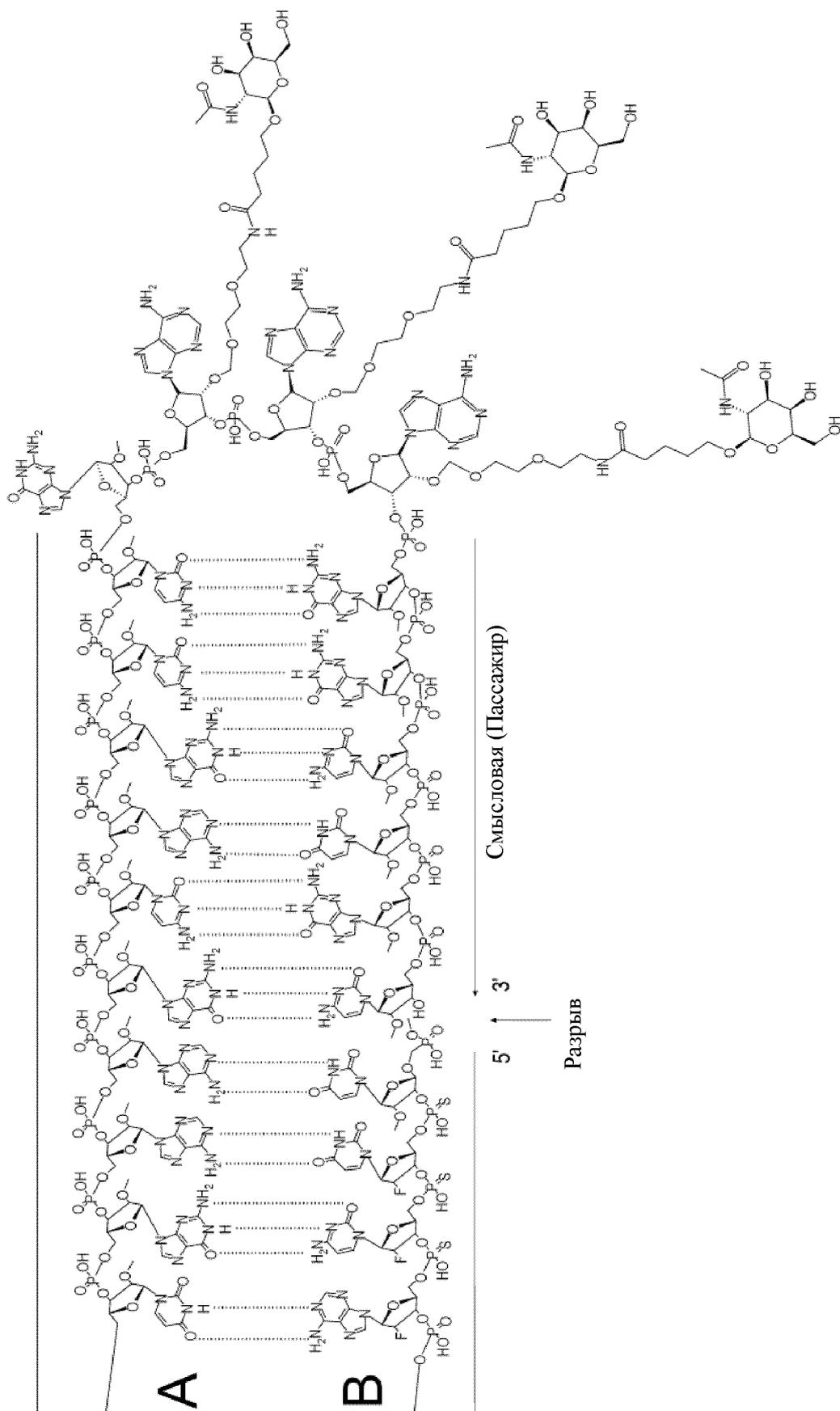
(с) смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 780, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 825, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где

5 указанная дцРНКи находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

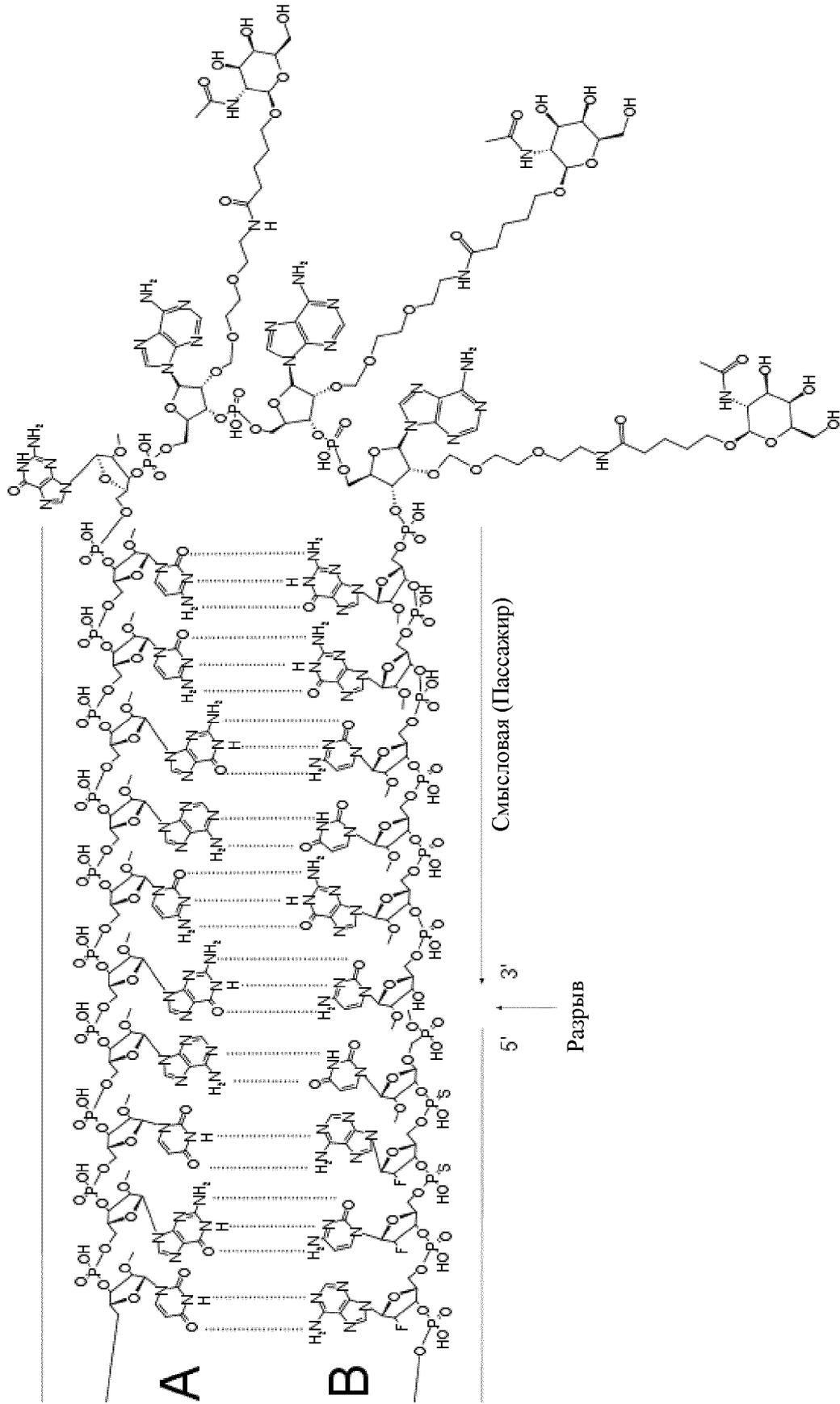


или

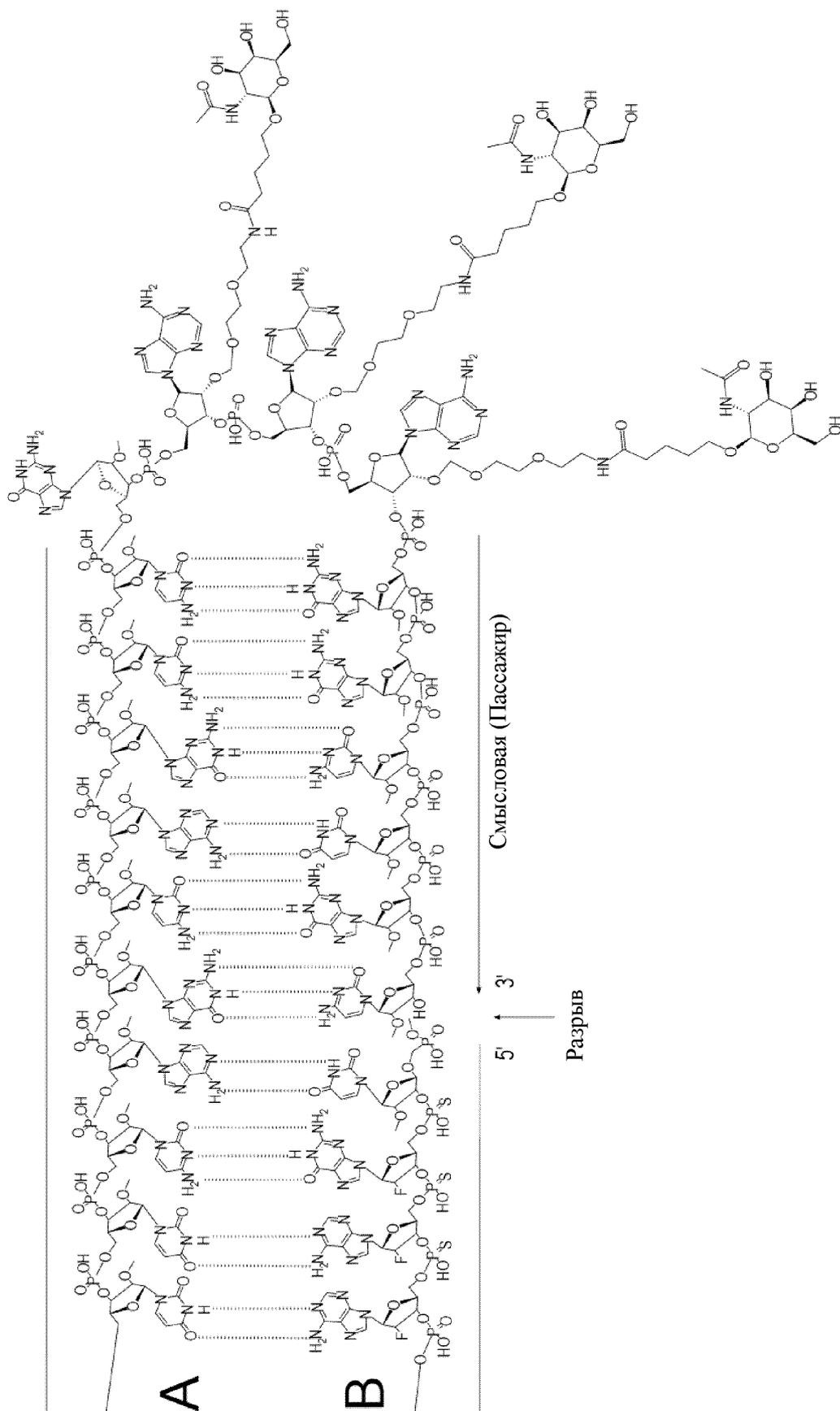
(d) смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 782, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 827, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где
5 указанная дцРНКи находится в форме конъюгата, имеющего структуру:



(e) смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 785, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 830, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где указанная дцРНКи находится в форме конъюгата, имеющего структуру:

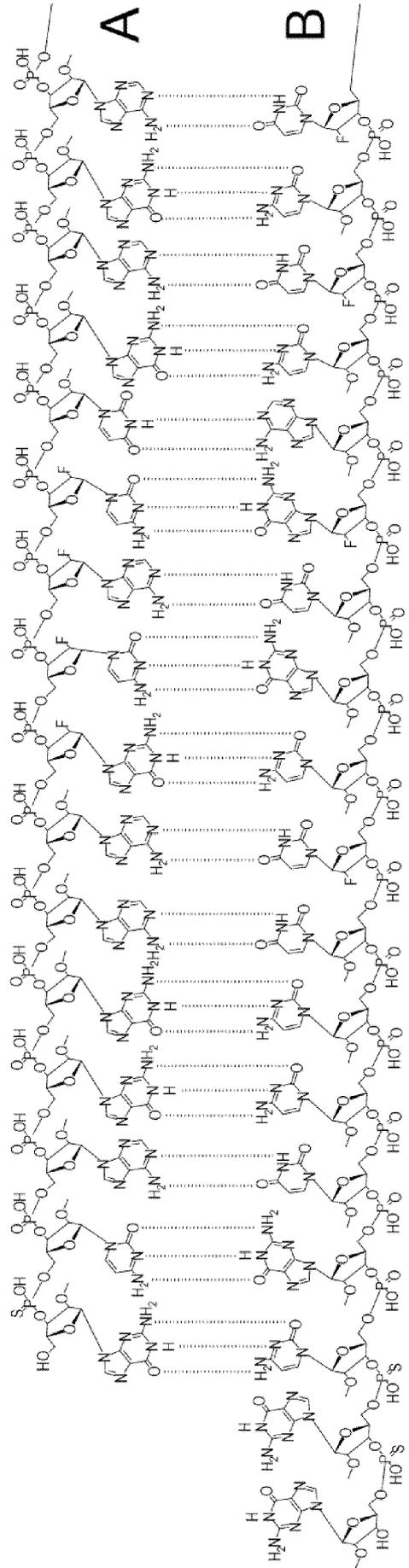


(f) смысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 804, и антисмысловую цепь, содержащую SEQ ID NO: 849, причем антисмысловая цепь содержит область комплементарности к КНК РНК-транскрипту, например КНК мРНК, где указанная дцРНКи находится в форме конъюгата, имеющего структуру:



Смысловая (Пассажиры)

5'



Антисмысловая (Направляющая)

3'

или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая олигонуклеотид дцРНКи по
любому из пунктов 1-15, или его фармацевтически приемлемую соль, и по
5 меньшей мере один(-но) фармацевтически приемлемый носитель, средство
доставки или эксципиент.

17. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-15, или
фармацевтическая композиция по пункту 16, для применения в качестве
10 лекарственного средства.

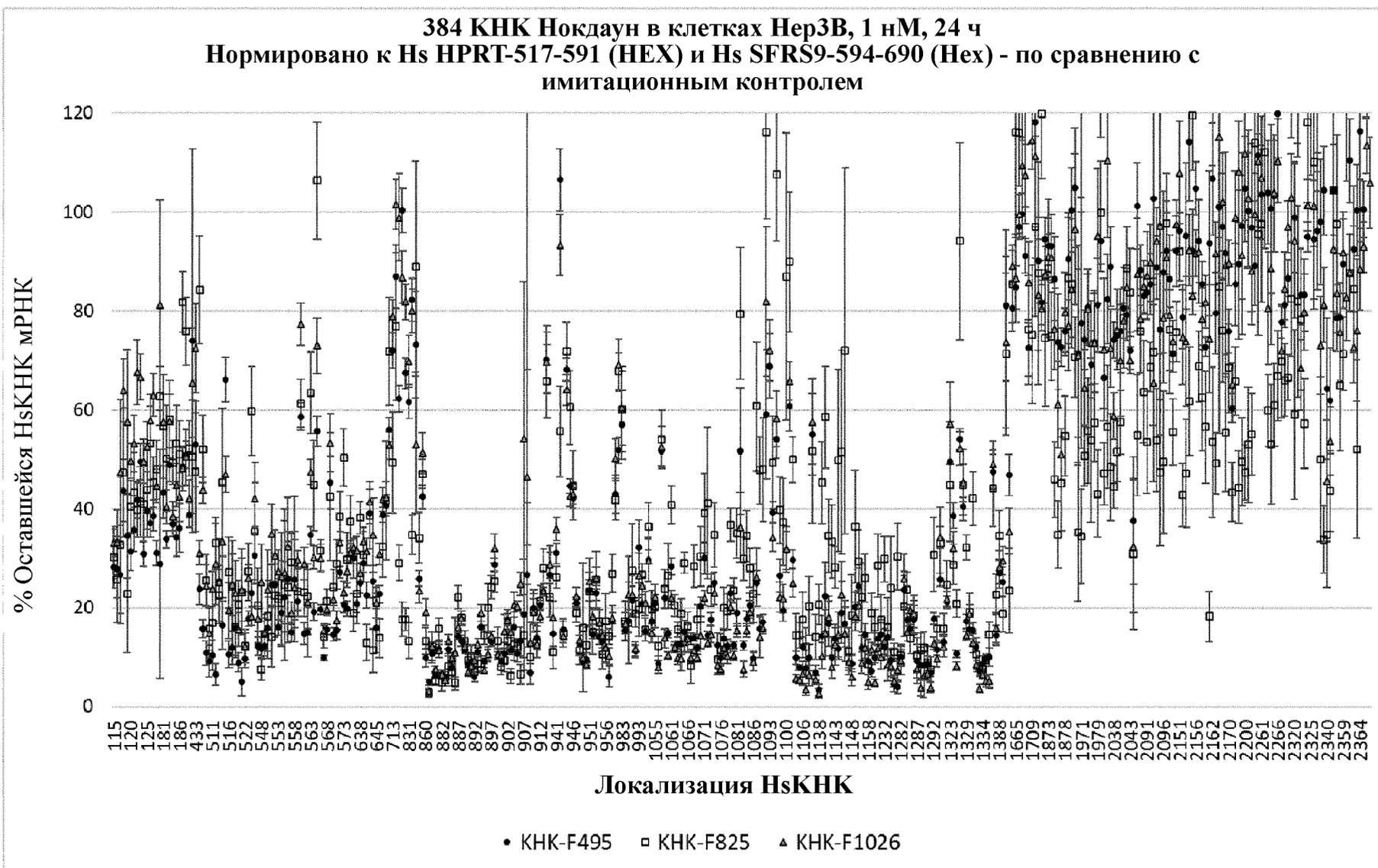
18. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-15, или
фармацевтическая композиция по пункту 16, для применения для лечения
заболевания, нарушения или состояния, связанного с экспрессией КНК,
15 необязательно для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и
неалкогольного стеатогепатита (NASH).

19. Олигонуклеотид РНКи по любому из пунктов 1-15, или
фармацевтическая композиция по пункту 16, для применения по пункту 18, где
20 олигонуклеотид РНКи или фармацевтическую композицию вводят в комбинации
со второй композицией или терапевтическим средством.

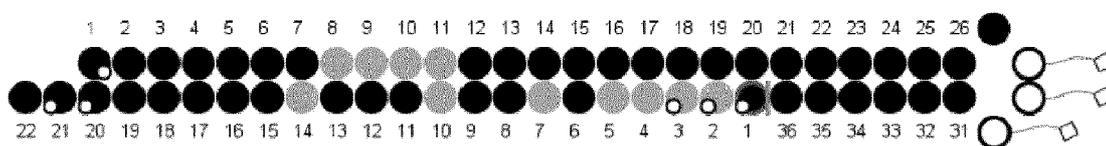
20. Способ снижения экспрессии КНК в клетке, популяции клеток или
субъекте, причем способ включает стадию:

25 i. приведения клетки или популяции клеток в контакт с
олигонуклеотидом РНКи или его фармацевтически приемлемой солью по
любому из пунктов 1-16, или фармацевтической композицией по пункту 17; или

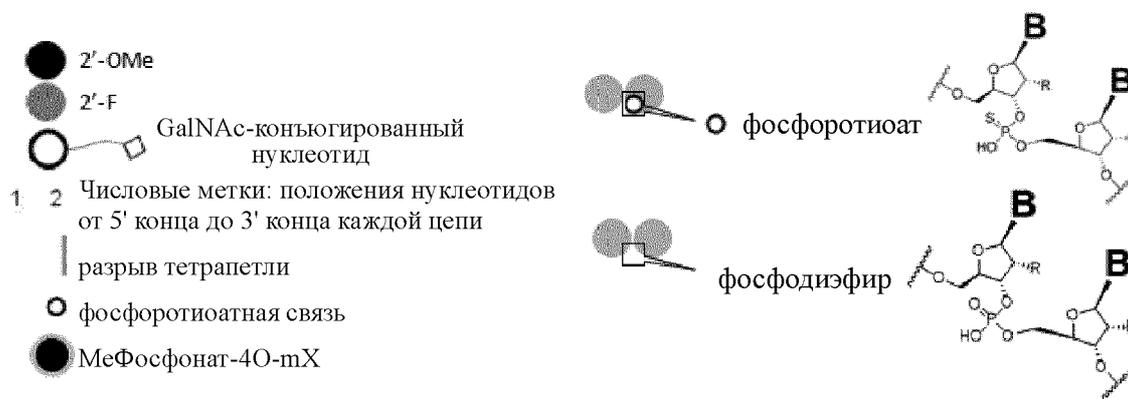
ii. введения субъекту олигонуклеотида РНКи или его
фармацевтически приемлемой соли по любому из пунктов 1-16, или
30 фармацевтической композиции по пункту 17.



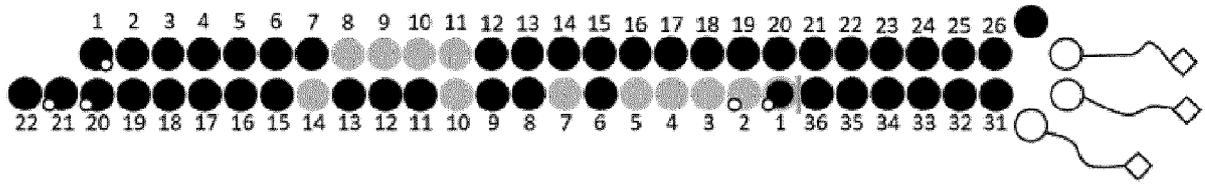
ФИГ. 1



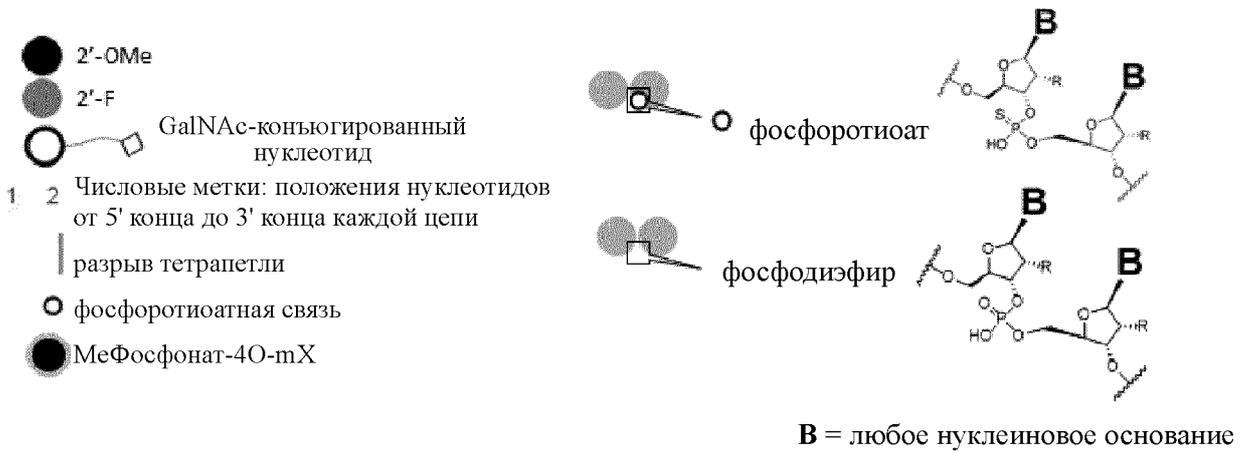
Низк.-2'-фтор (3PS)



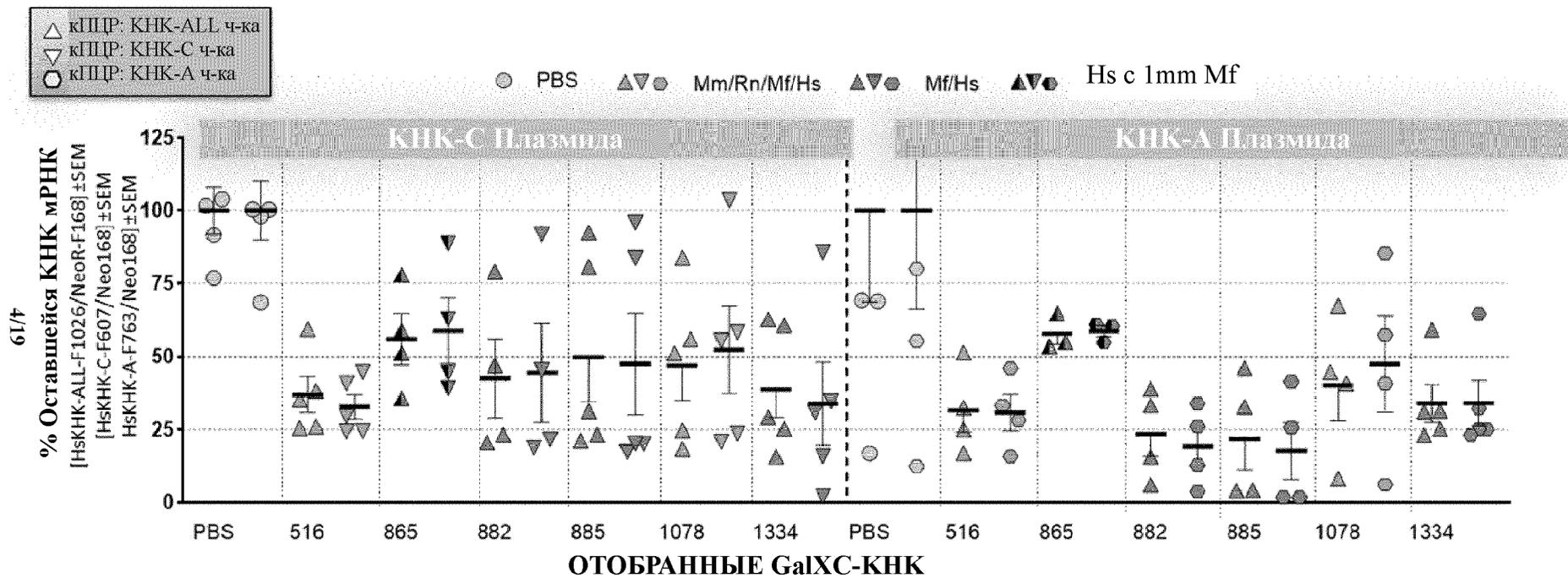
ФИГ. 2А



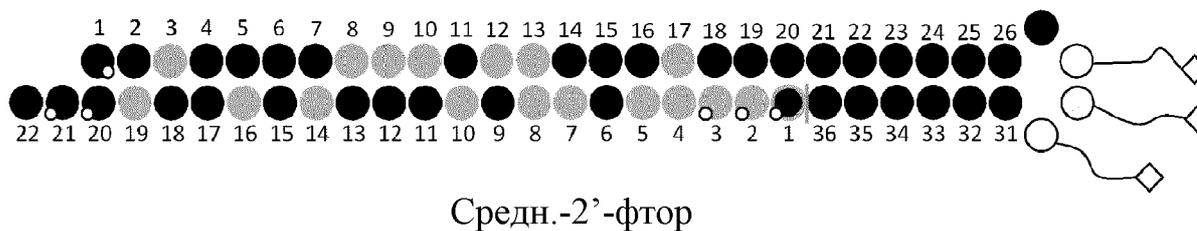
Низк.-2'-фтор (2PS)



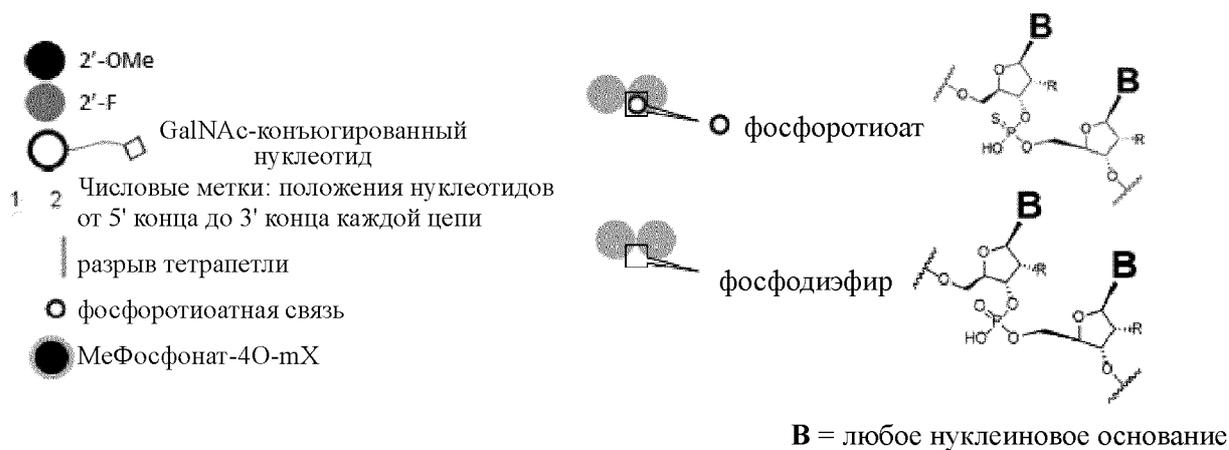
ФИГ. 2В



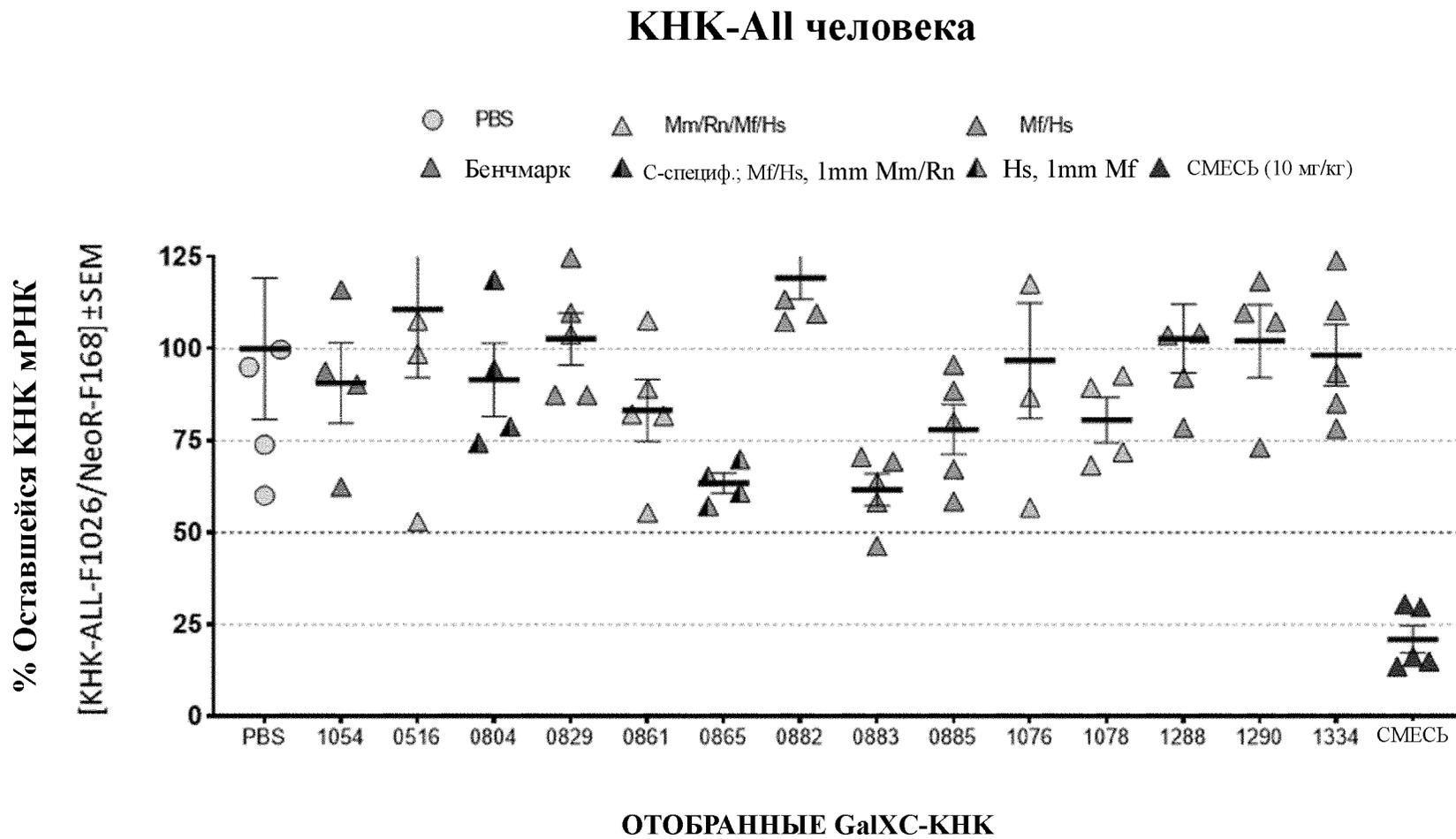
ФИГ. 3



Средн.-2'-фтор



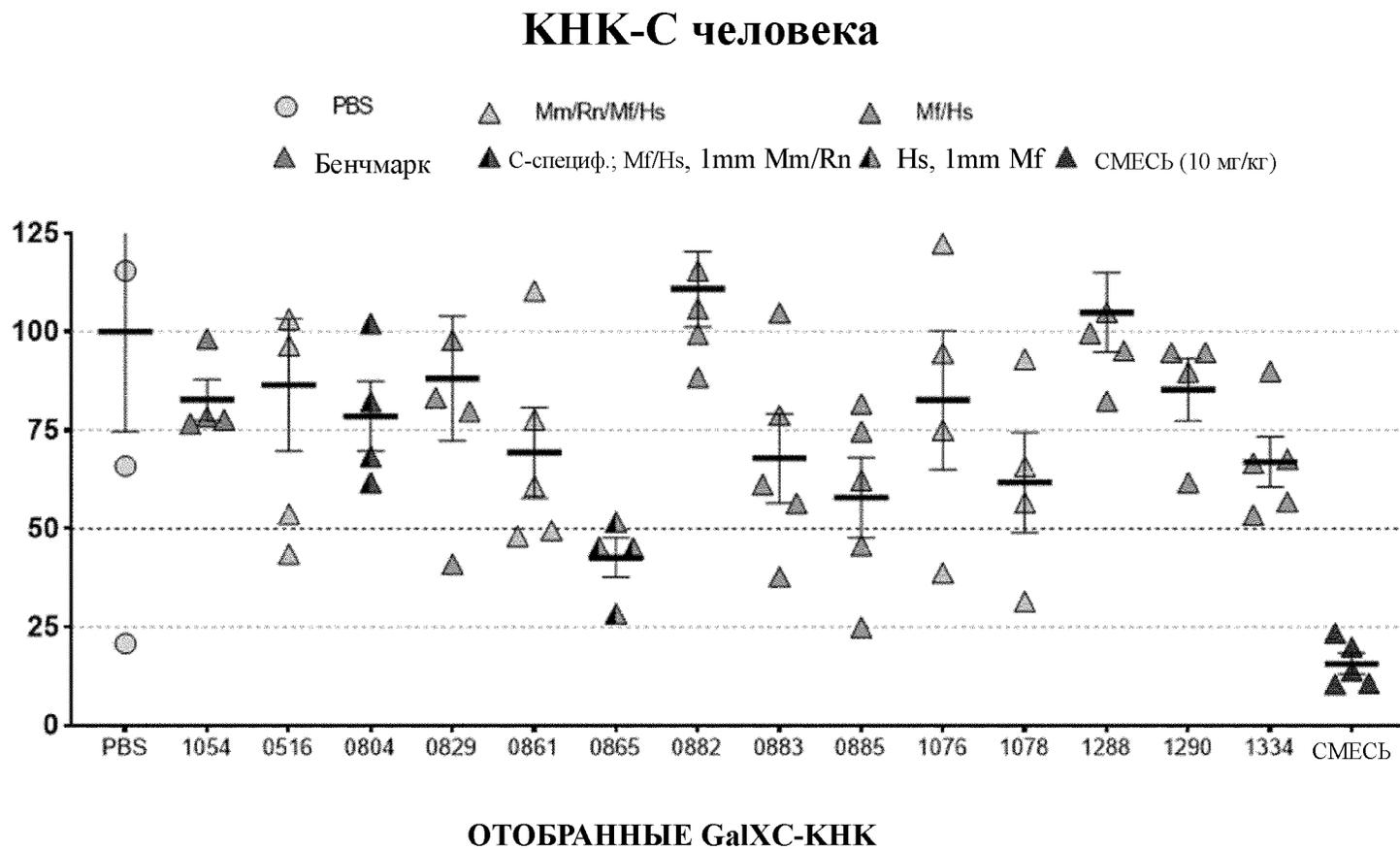
ФИГ. 4А



ФИГ. 4В

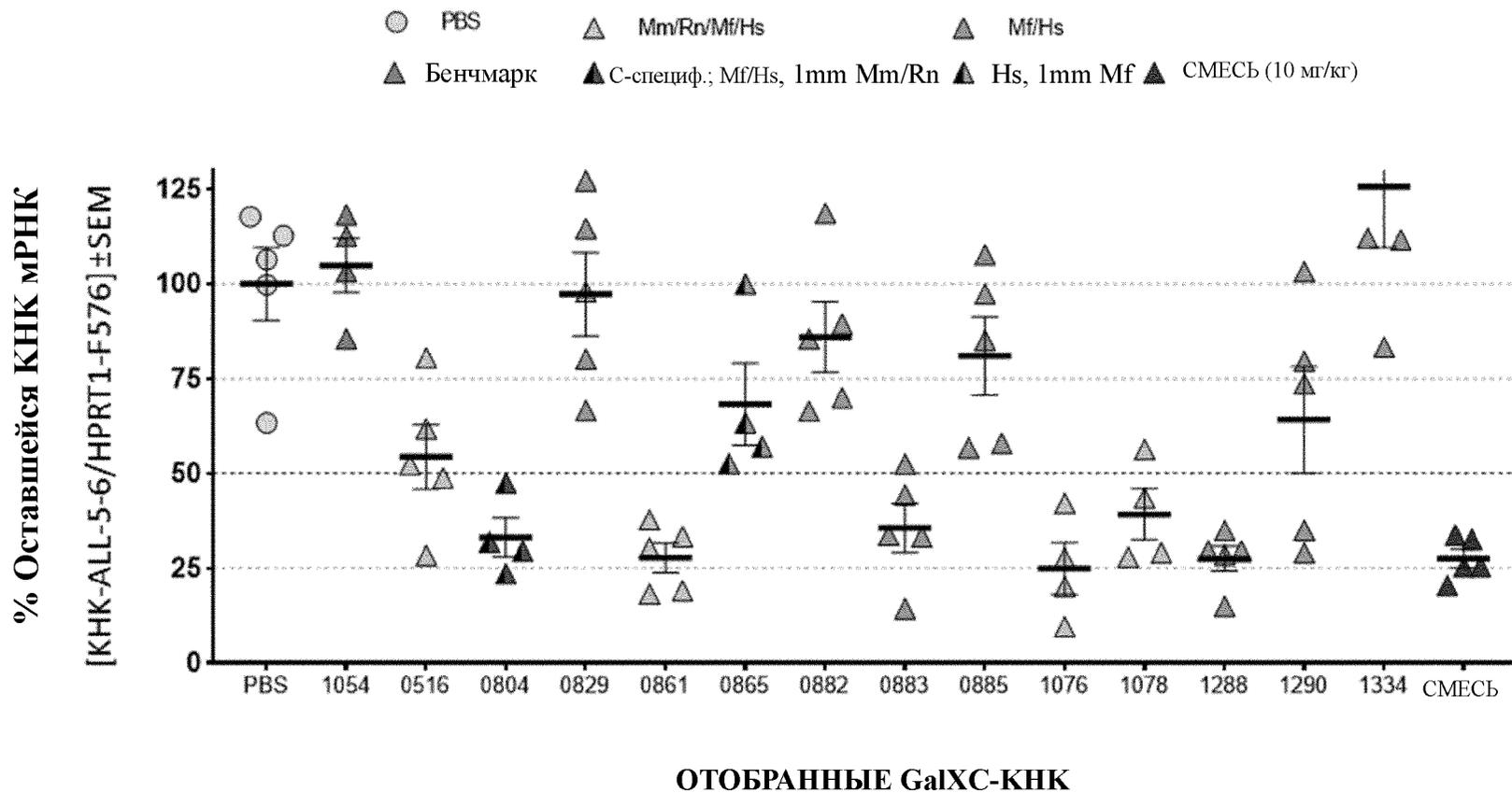
% Оставшейся КНК мРНК

[КНК-С-F607/Нео-168] ± SEM

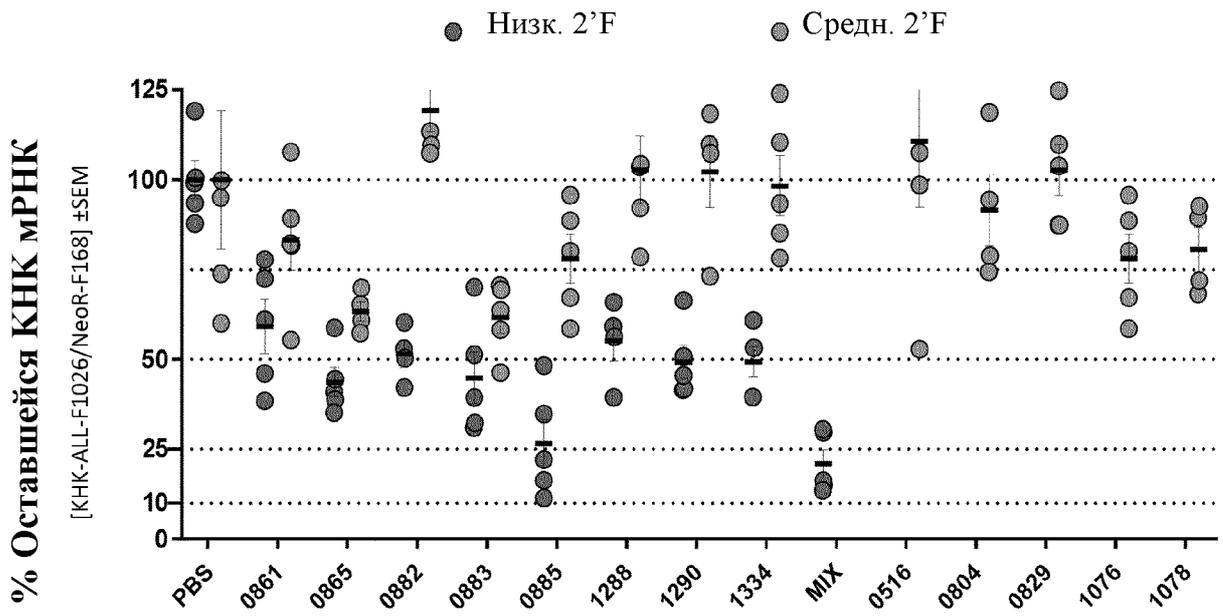


ФИГ. 4С

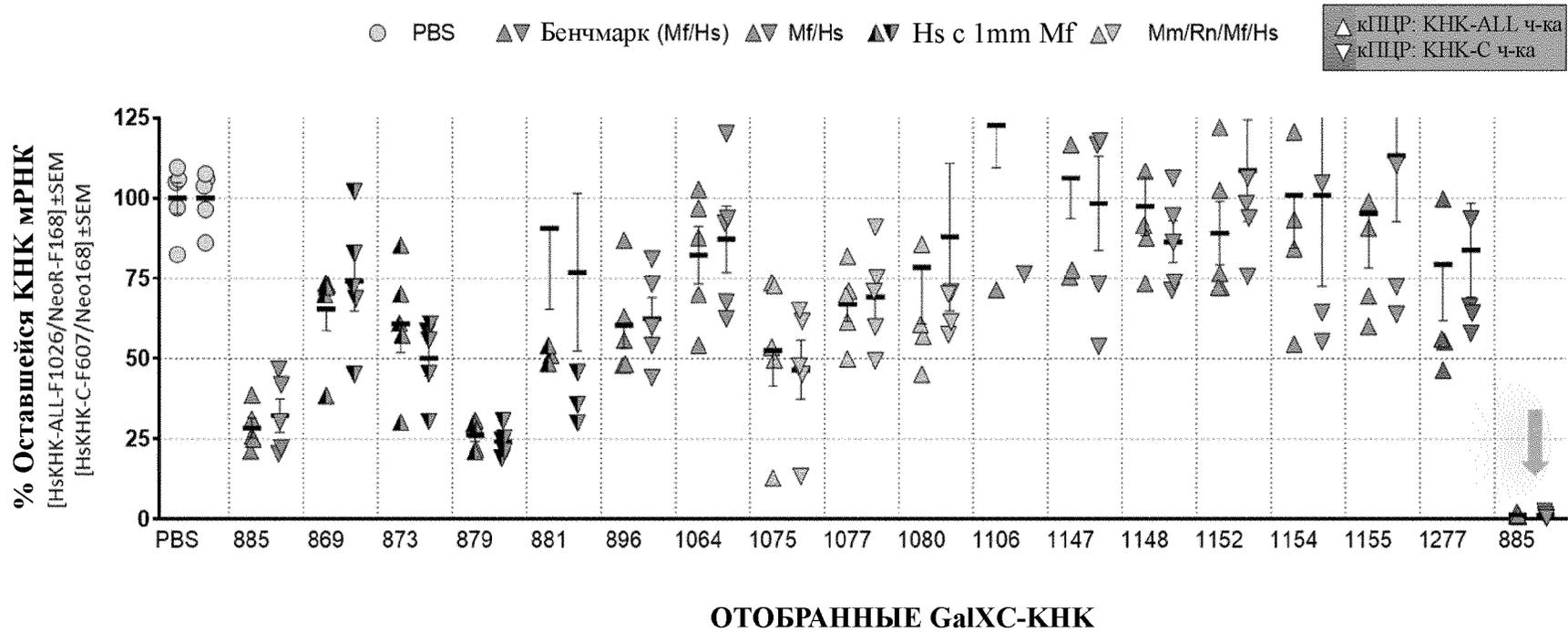
КНК-С мыши



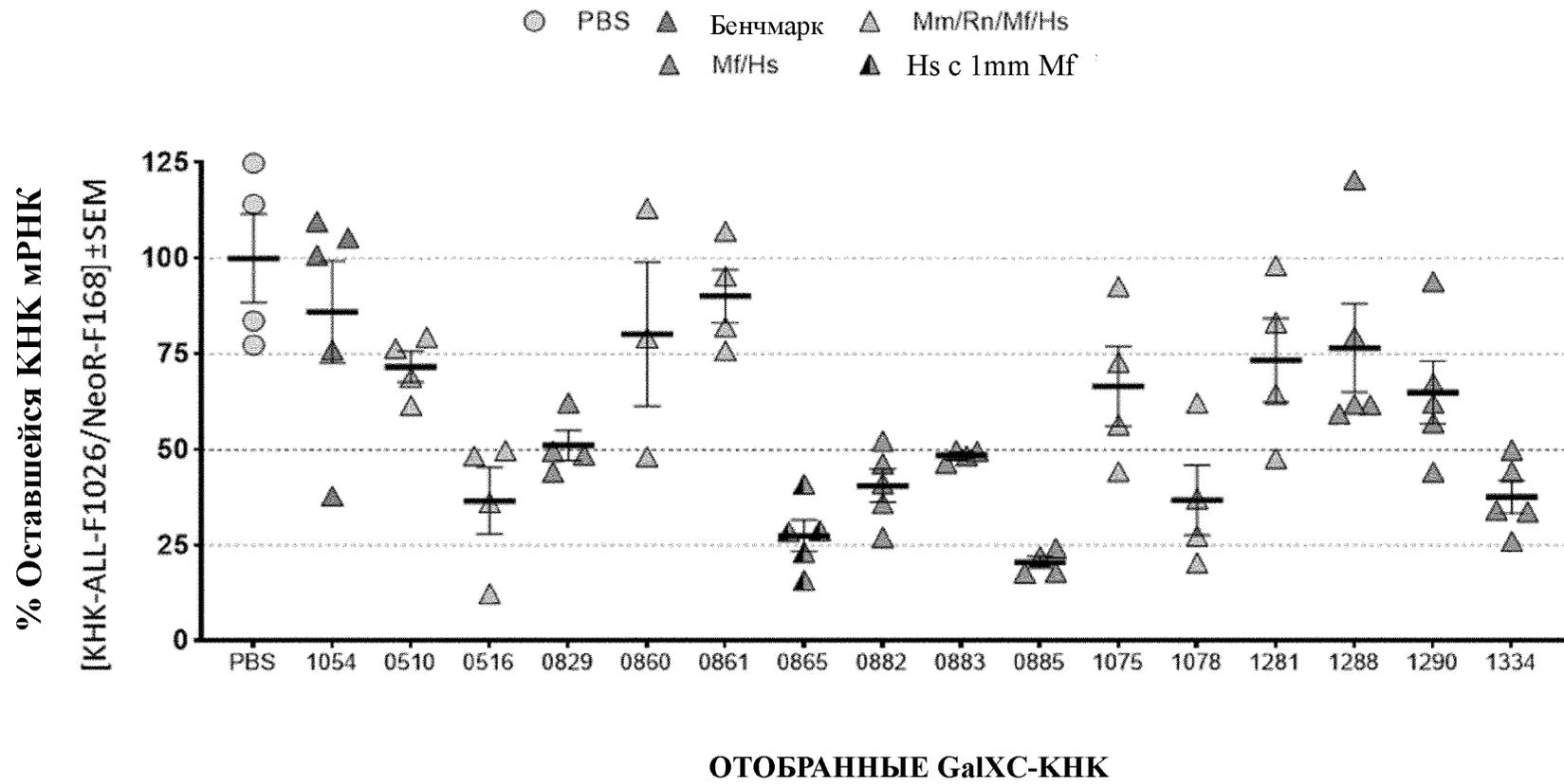
ФИГ. 4D



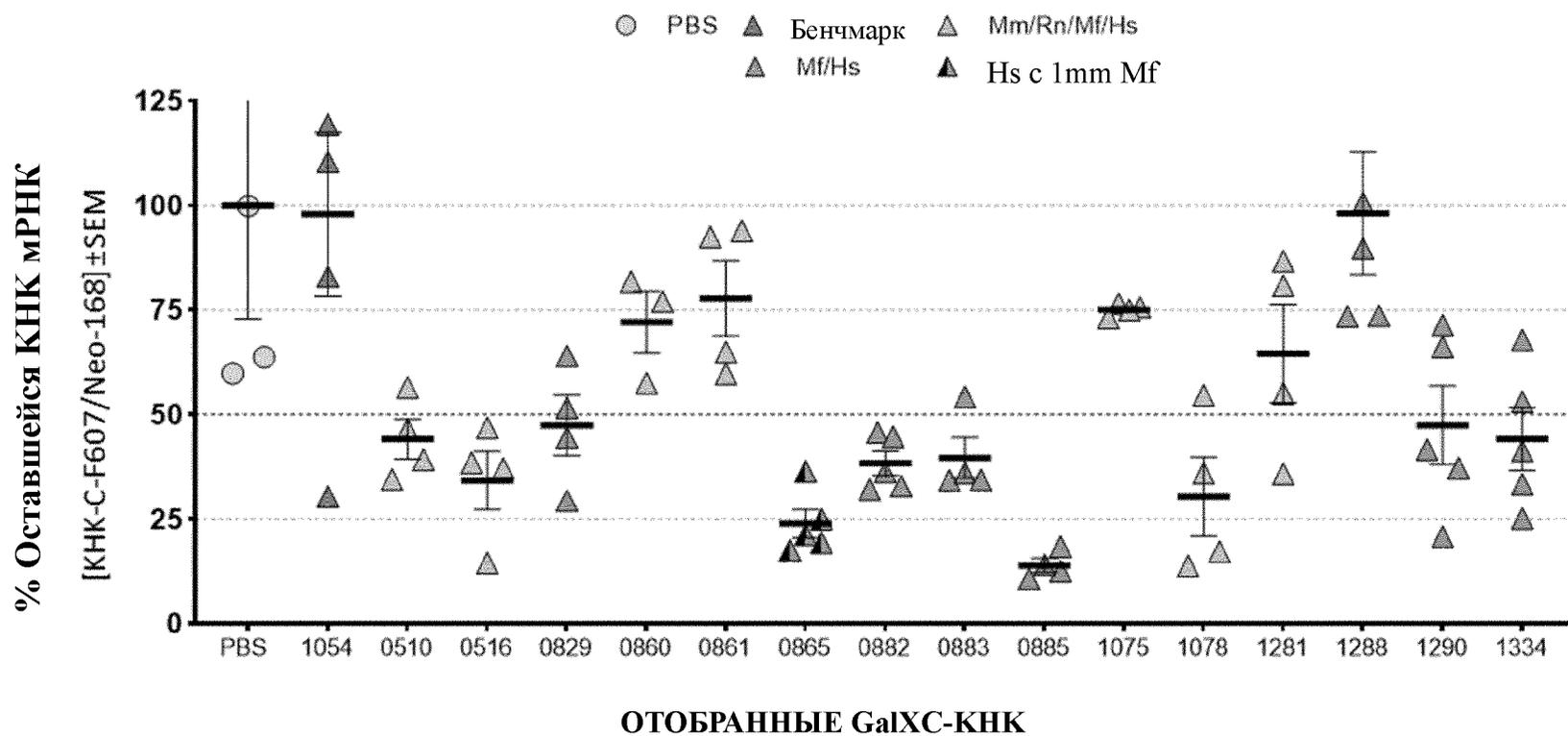
ФИГ. 4Е



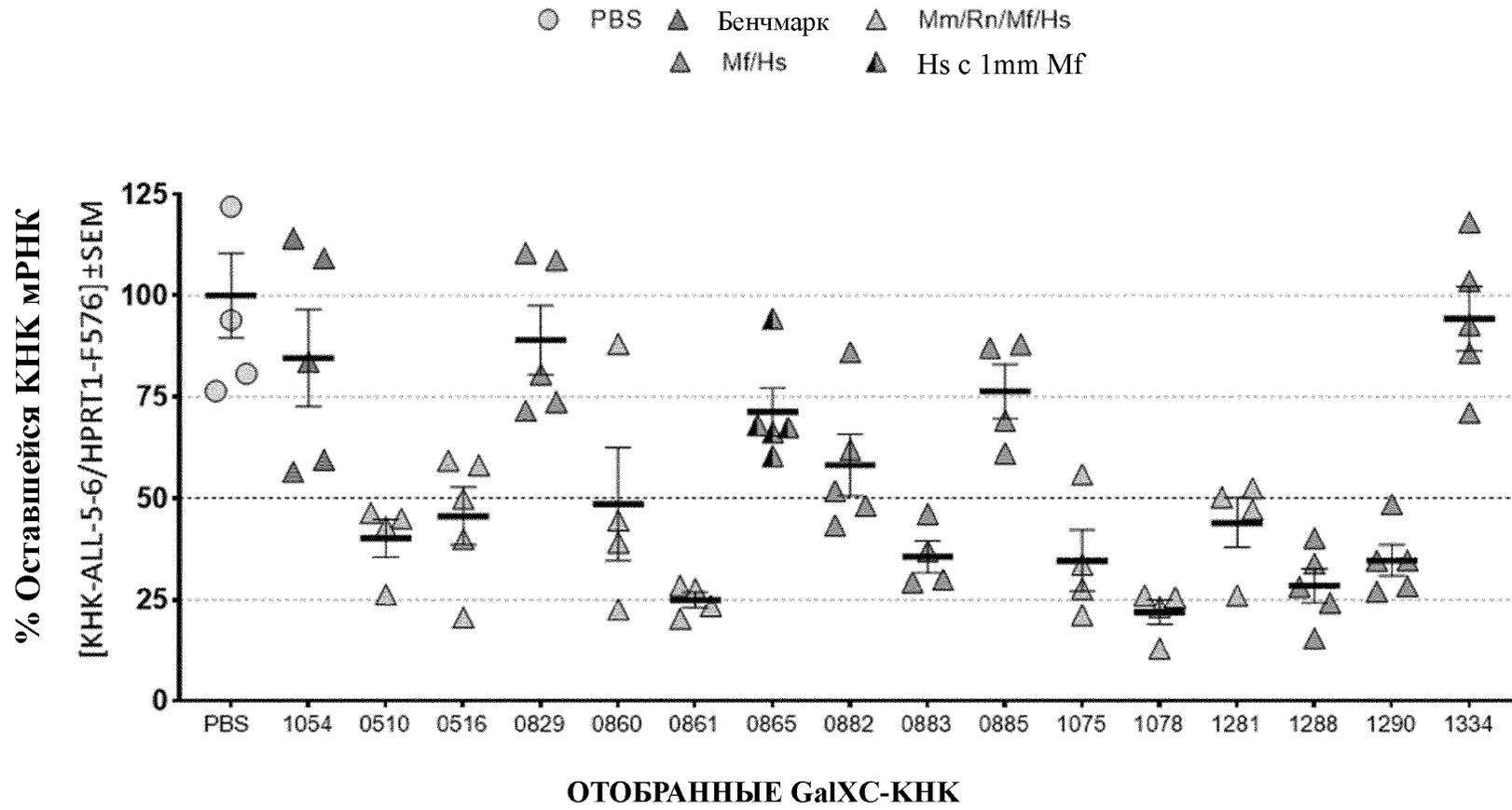
ФИГ. 5



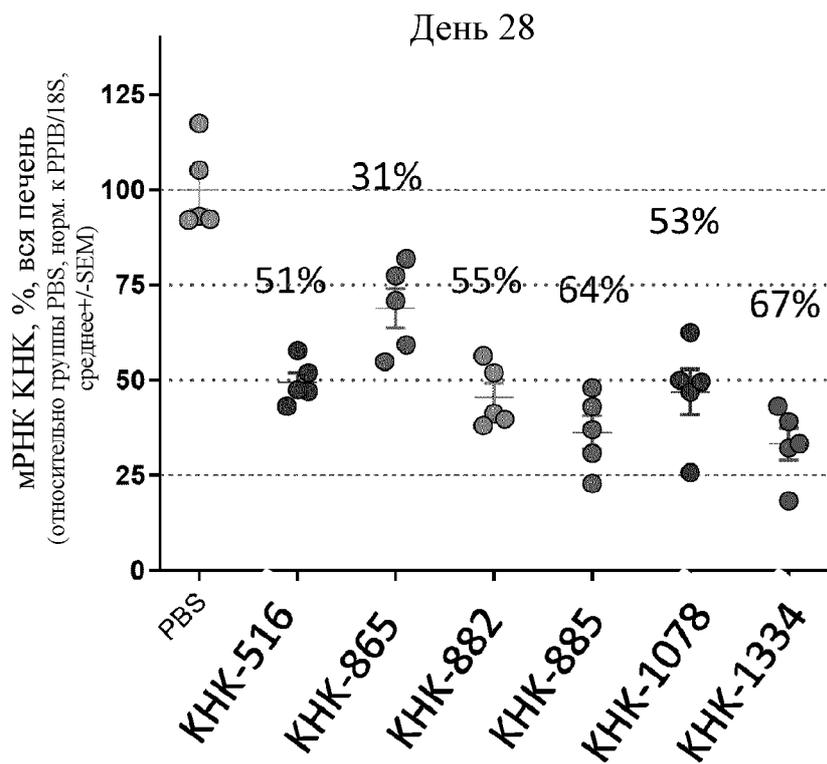
ФИГ. 6А



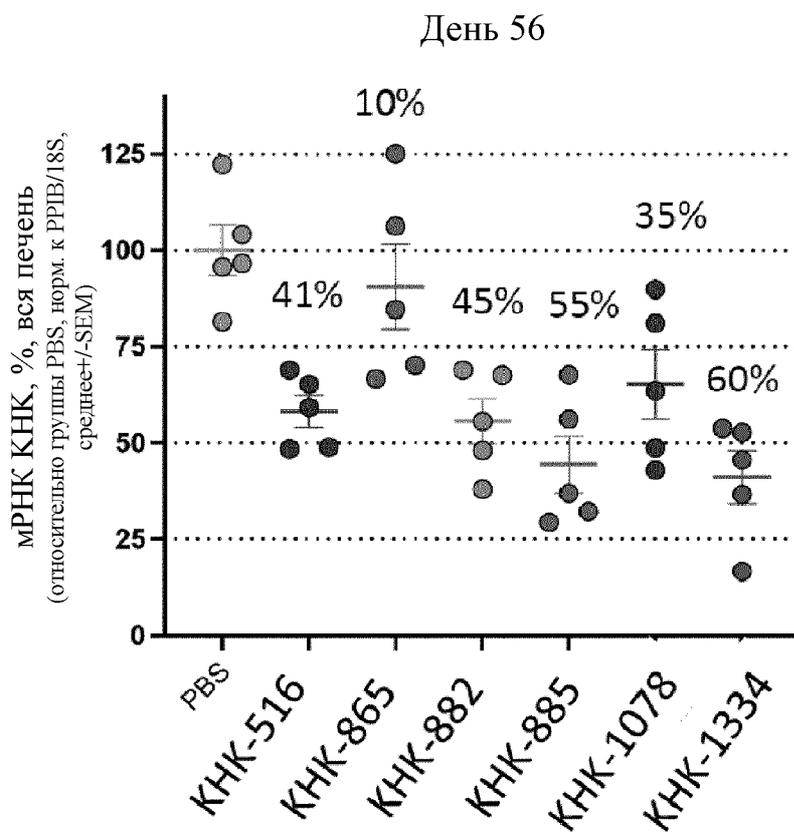
ФИГ. 6В



ФИГ. 6С

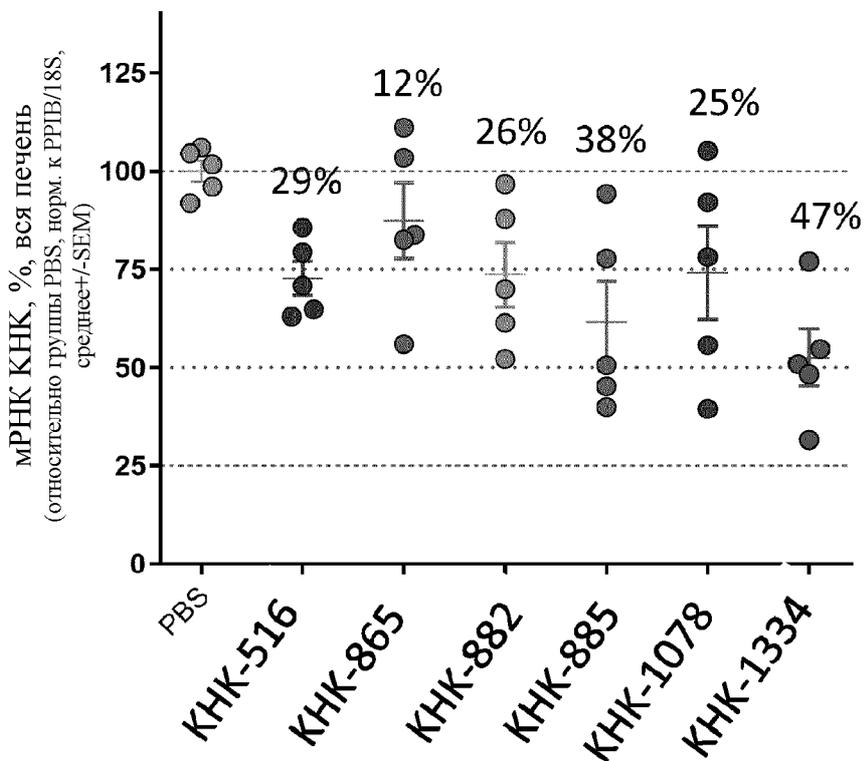


ФИГ. 7А

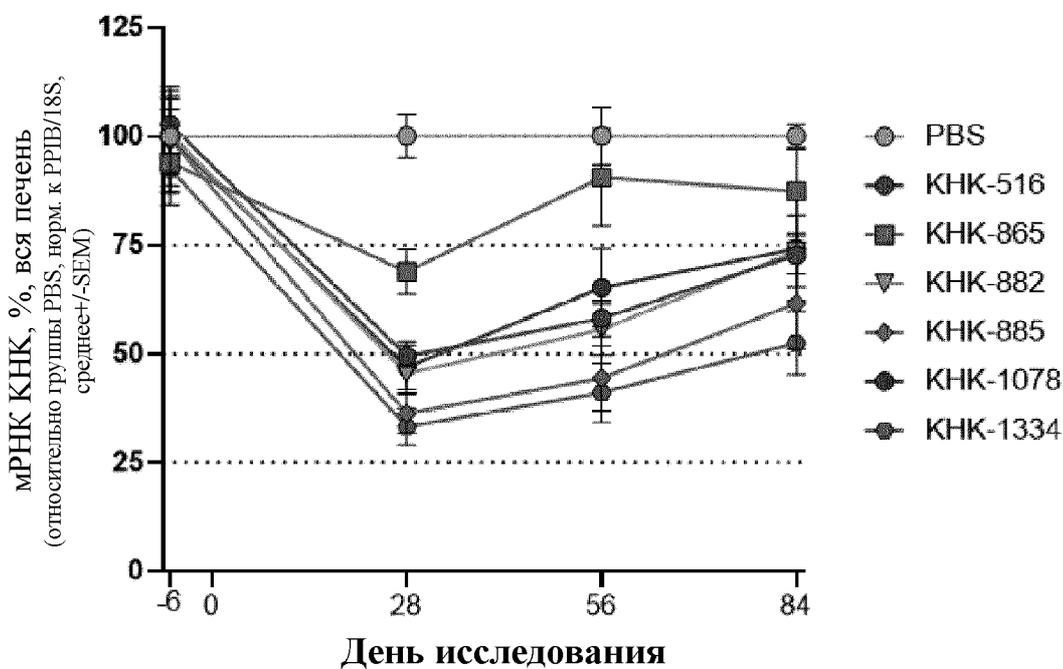


ФИГ. 7В

День 84

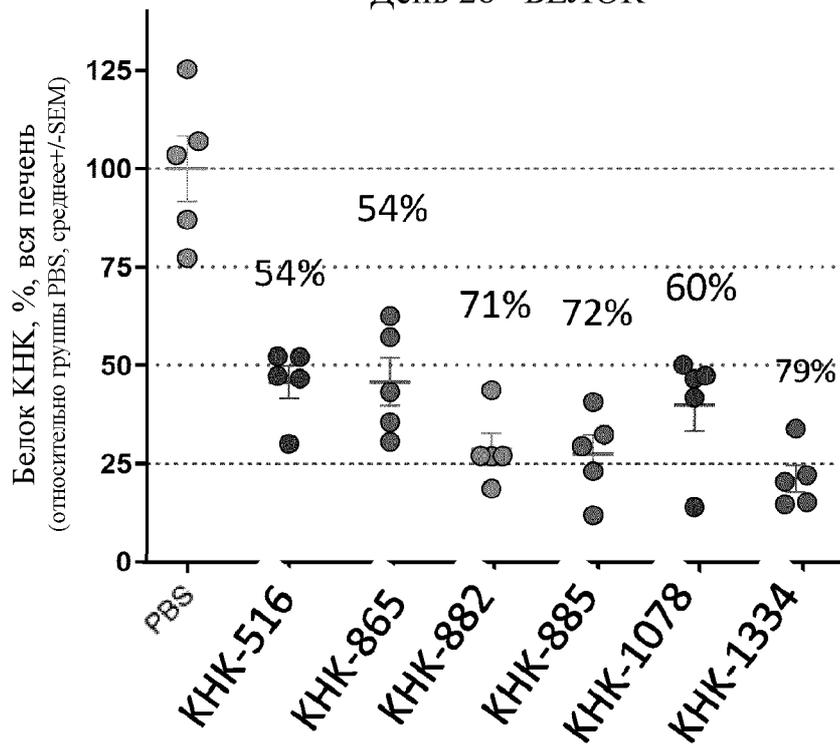


ФИГ. 7С



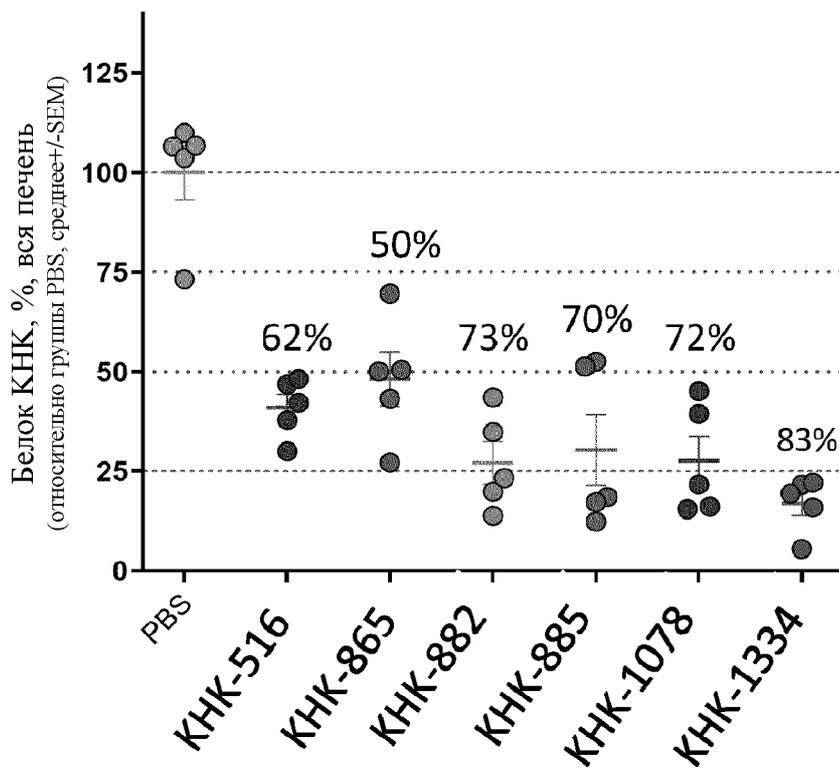
ФИГ. 7D

День 28 БЕЛОК



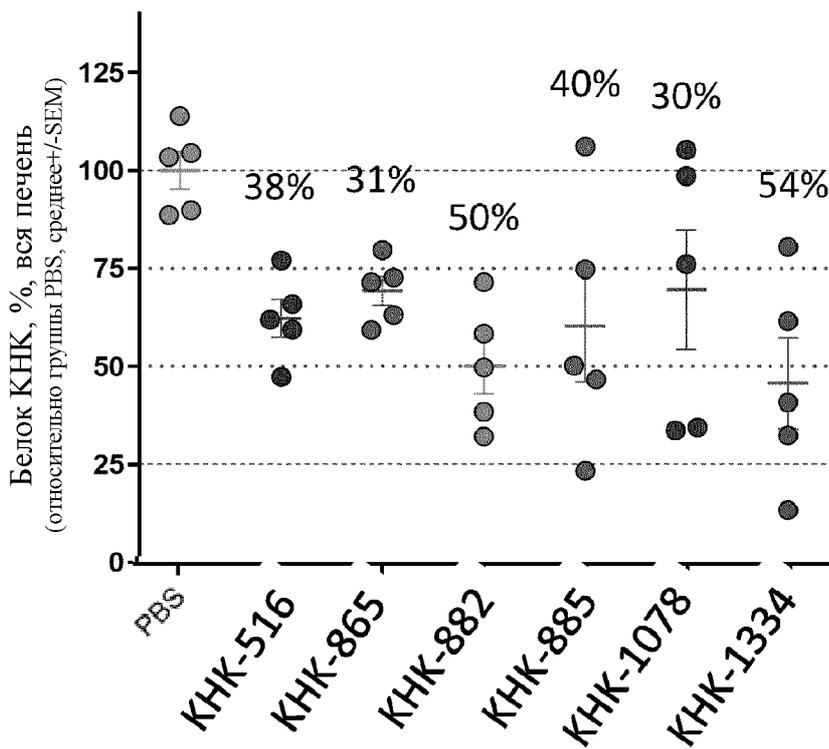
ФИГ. 8А

День 56 БЕЛОК

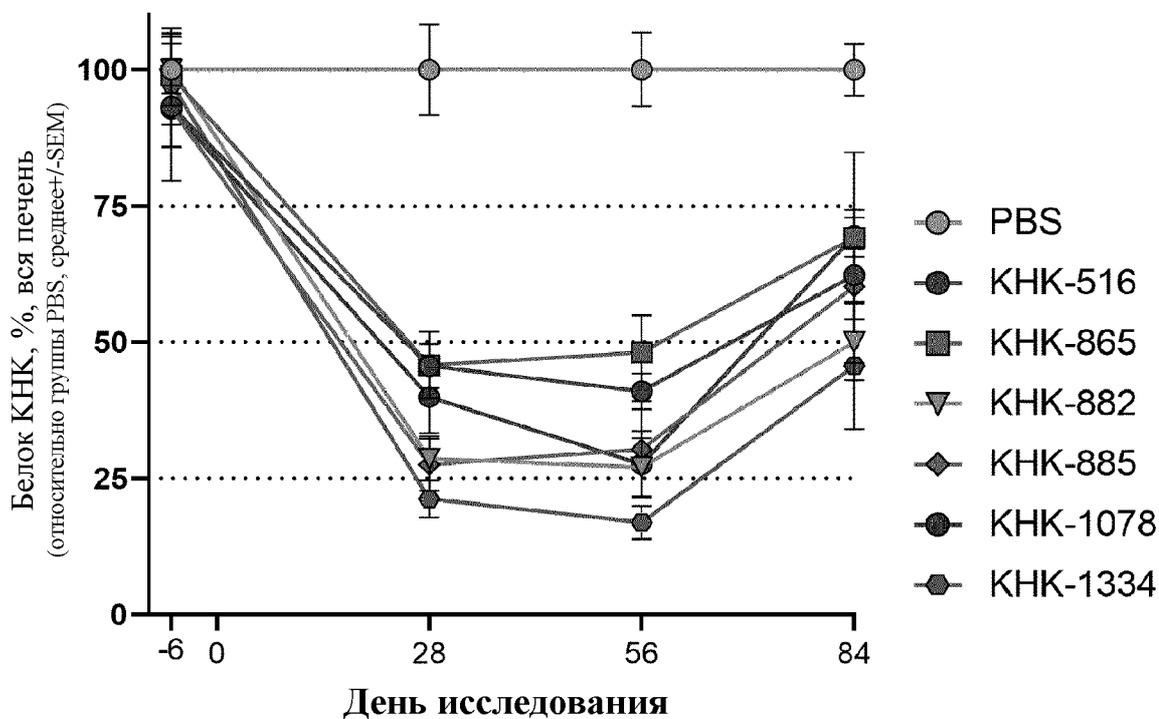


ФИГ. 8В

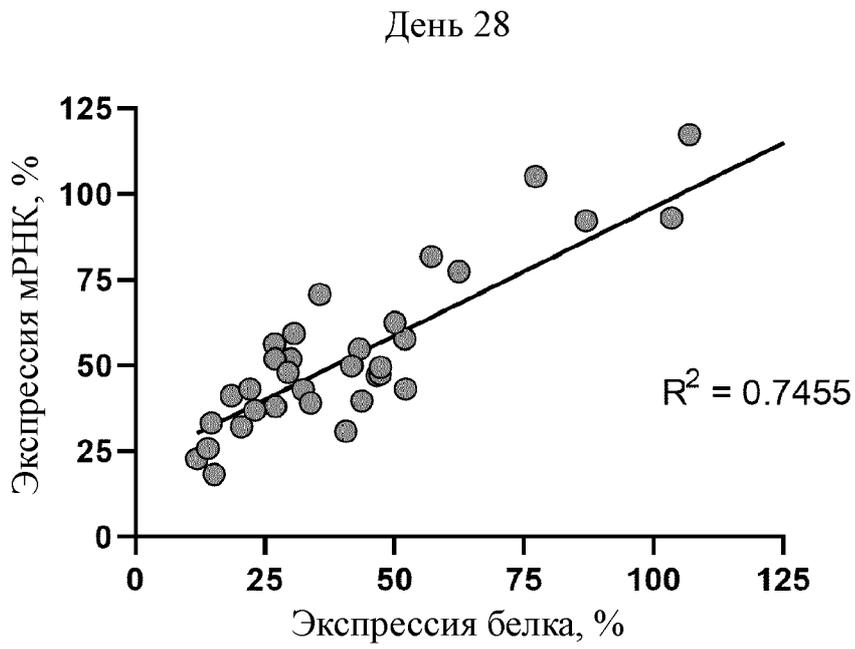
День 84 БЕЛОК



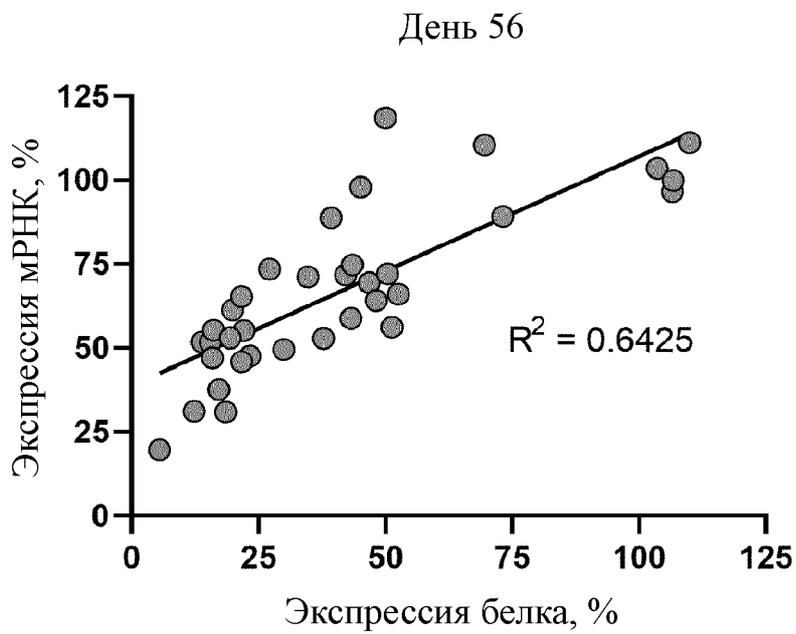
ФИГ. 8С



ФИГ. 8D

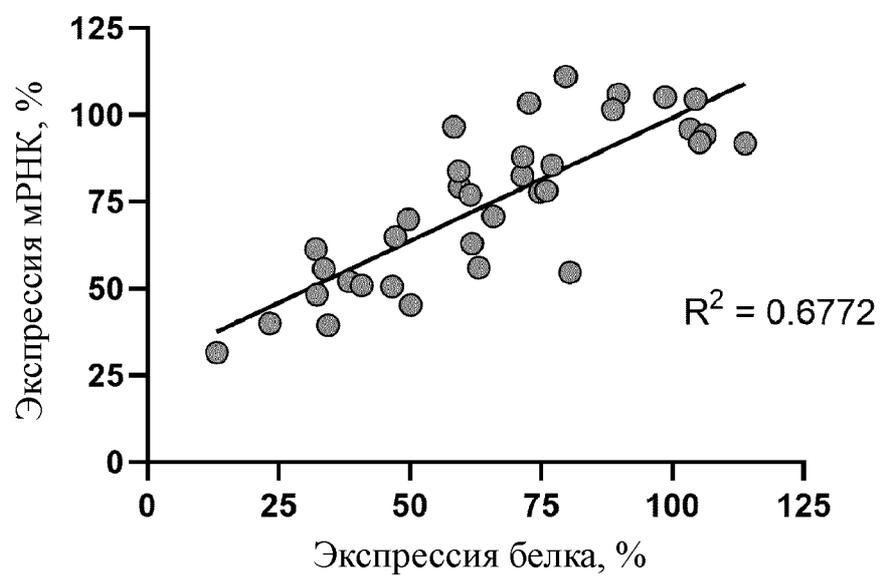


ФИГ. 9А



ФИГ. 9В

День 84



ФИГ. 9С