

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491189 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.06

(51) Int. Cl. *C12N 15/113* (2010.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.12

(54) АГЕНТЫ РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИИ МАРТ

(31) 63/288,846

(32) 2021.12.13

(33) US

(86) PCT/US2022/081334

(87) WO 2023/114700 2023.06.22

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Каламини Барбара, Фритши Сара
Катарина, Гонсалес Валькарсель
Исабель Кристина, Маккарти Эндрю
Питер, Майлс Ребекка Рут, Перкинс
Дуглас Реймонд, Филлипс Кейт
Джоффри, Рой Каушамби, Ван Цзибо,
Бу Ших-Ин, Йорк Джереми С. (US)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В настоящем документе предложены РНК-агенты МАР или композиции, содержащие РНК-агенты МАРТ. В настоящем документе также предложены способы применения РНК-агентов МАРТ или композиций, содержащих РНК-агенты МАРТ, для снижения экспрессии МАРТ и/или лечения таупатии у субъекта.

A1

202491189

202491189

A1

АГЕНТЫ РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИИ MART

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка подается вместе с перечнем последовательностей в формате ST.26 XML. Перечень последовательностей представлен в виде файла под названием «30170», созданного 2 ноября 2022 г. и имеющего размер 835 килобайт. Информация перечня последовательностей в формате ST.26 XML включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Тау-белок, ассоциированный с микротрубочками, кодируется геном MART, расположенным на хромосоме 17. Тау-белок взаимодействует с тубулином для стабилизации микротрубочек и стимулирования сборки тубулина в микротрубочки. Транскрипты MART дифференциально экспрессируются по всему телу, преимущественно в центральной и периферической нервной системе.

Ген MART состоит из 16 экзонов. Альтернативный сплайсинг мРНК приводит к появлению множества изоформ MART. В головном мозге человека существует по меньшей мере шесть изоформ тау-белка длиной от 352 до 441 аминокислоты. Альтернативный сплайсинг экзонов 2 и/или 3 приводит к включению нулевой, одной или двух копий N-концевого кислотного домена, которые называются 0N, 1N или 2N Тау соответственно. Изоформы тау-белка, которые включают экзон 10, кодирующий дополнительный домен, связывающий микротрубочки, называются «4R Тау», поскольку они имеют четыре домена, связывающих микротрубочки. Изоформы тау-белка без экзона 10 называются «3R Тау», поскольку они имеют три домена, связывающих микротрубочки.

Мутации в MART и гиперфосфорилирование тау-белка могут вызывать агрегацию и отложение тау-белка в патогенных нейрофибриллярных клубках, вызывая прогрессирующие нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция (FTD), прогрессирующий надъядерный паралич (PSP) и другие таупатии.

РНК-интерференция (РНКи) представляет собой высококонсервативный регуляторный механизм, в котором молекулы РНК участвуют в специфической для последовательности супрессии экспрессии генов двухцепочечными молекулами РНК (дцРНК) (Fire et al., Nature 391:806-811, 1998).

В настоящее время не существует одобренных FDA модифицирующих заболевание терапевтических агентов, специально предназначенных для снижения уровня МАРТ и лечения таупатий. Адуканумаб, который нацелен на бета-амилоидный белок (АВ), является единственным лекарственным средством, модифицирующим заболевание, в настоящее время одобренным для лечения болезни Альцгеймера. Соответственно, сохраняется потребность в терапевтических агентах, которые могут ингибировать или регулировать экспрессию гена МАРТ для лечения таупатий, например, с помощью РНКи.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложены РНКи-агенты МАР или композиции, содержащие РНКи-агенты МАРТ. В настоящем документе также предложены способы применения РНКи-агентов МАРТ или композиций, содержащих РНКи-агенты МАРТ, для снижения экспрессии МАРТ и/или лечения таупатии у субъекта.

В одном аспекте настоящего изобретения предложены РНКи-агенты МАРТ, содержащие смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, при этом смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 1, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 2;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 3, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность

нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 16,

причем необязательно один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить РНК-агента МАРТ, описанного в настоящем документе, содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4;
- (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6;
- (d) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8;
- (e) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 10;
- (f) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 11, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 12;
- (g) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 13, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 14;

- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 62, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 117, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 118; и
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 119, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить РНК-агента MАРТ, описанного в настоящем документе, имеют пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4;
- (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6;
- (d) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8;
- (e) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 10;
- (f) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 11, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 12;

- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 60, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61;
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 62, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 117, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 118; и
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 119, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16.

РНКи-агенты MAPP, описанные в настоящем документе, могут включать модификации. Модификации могут быть внесены в один или более нуклеотидов смысловой нити и/или антисмысловой нити или в межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления один или более нуклеотидов смысловой нити представляют собой модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеотид смысловой нити представляет собой модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления один или более нуклеотидов антисмысловой нити представляют собой модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеотид антисмысловой нити представляет собой модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид представляет собой 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, 2'-О-метил-модифицированный нуклеотид или 2'-О-алкил-модифицированный нуклеотид, например 2'-О-С16 алкил-модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить имеет четыре 2'-фтор-модифицированных нуклеотида в положениях 7, 9, 10, 11 от 5'-конца смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления нуклеотиды в положениях, отличных от положений 7, 9, 10 и 11 смысловой нити, представляют собой 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды или 2'-О-С16 алкил-модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить имеет четыре 2'-фтор-модифицированных нуклеотида в положениях

2, 6, 14, 16 от 5'-конца антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления нуклеотиды в положениях, отличных от положений 2, 6, 14 и 16 антисмысловой нити, представляют собой 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды или 2'-О-С16 алкил-модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить имеет три 2'-фтор-модифицированных нуклеотида, например, в положениях 9, 10, 11 от 5'-конца смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления другие нуклеотиды смысловой нити представляют собой 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить имеет пять 2'-фтор-модифицированных нуклеотидов, например, в положениях 2, 5, 7, 14, 16 от 5'-конца антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить имеет пять 2'-фтор-модифицированных нуклеотидов, например, в положениях 2, 5, 8, 14, 16 от 5'-конца антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить имеет пять 2'-фтор-модифицированных нуклеотидов, например, в положениях 2, 3, 7, 14, 16 от 5'-конца антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления другие нуклеотиды антисмысловой нити представляют собой 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит лишенный азотистого основания фрагмент или инвертированный лишенный азотистого основания фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления первый нуклеотид от 5'-конца антисмысловой нити представляет собой модифицированный нуклеотид, который имеет фосфатный аналог, например 5'-винилфосфонат. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит лишенный азотистого основания фрагмент или инвертированный лишенный азотистого основания фрагмент. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить имеют одну или более модифицированных межнуклеотидных связей, например фосфоротиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить имеет четыре или пять фосфоротиоатных связей. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить имеет четыре или пять фосфоротиоатных связей. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить имеет четыре фосфоротиоатные связи и антисмысловая нить имеет четыре фосфоротиоатные связи.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ, содержащие смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, при этом смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 25, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 26;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 27, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 28;
- (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 29, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 30;
- (d) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 31, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 32;
- (e) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 33, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 34;
- (f) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 35, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 36;
- (g) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 37, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 38;
- (h) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 39, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;

- (i) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 41, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 42;
- (j) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 43, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 44;
- (k) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 45, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 46;
- (l) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 47, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 48;
- (m) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 63, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;
- (n) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 64, 66–69, 71, 75–86, 93–100, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;
- (o) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 64, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 70, 72–74;
- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранной из SEQ ID NO: 87 или 89, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 88;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 90 или 92, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 91;

- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 101, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 102;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 103, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 104;
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 105, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 65, 106–108;
- (u) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 109, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;
- (v) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 110, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;
- (w) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 111, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 112;
- (x) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 113, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 114; и
- (y) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 115, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 116.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ, содержащие смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, при этом смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (k) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 45, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 46;
- (l) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 47, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 48;
- (m) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 63, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;
- (n) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 64, 66–69, 71, 75–86, 93–100, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;
- (o) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 64, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 70, 72–74;
- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранной из SEQ ID NO: 87 или 89, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 88;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 90 или 92, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 91;
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 101, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 102;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 103, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 104;
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 105, и антисмысловой нити, содержащей вторую

- последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 65, 106–108;
- (u) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 109, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;
 - (v) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 110, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;
 - (w) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 111, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 112;
 - (x) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 113, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 114; и
 - (y) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 115, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 116.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить РНК-агента МАРТ имеет фрагмент доставки. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить РНК-агента МАРТ имеет фрагмент доставки, конъюгированный с 5'- или 3'-концом смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь РНК-агента МАРТ имеет фрагмент доставки, конъюгированный с нуклеотидом смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления фрагмент доставки представляет собой α -токоферол или пальмитиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фрагмент доставки конъюгирован с 5'- или 3'-концом смысловой нити посредством линкера, например линкера из таблицы 5.

В дополнительном аспекте в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ формулы (I): R-L-D, где R представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс; где D представляет собой средство доставки для

доставки дцРНК в клетку; и где L представляет собой связующее средство для связывания дцРНК со средством доставки или необязательно отсутствует, причем смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4;
- (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6;
- (d) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8;
- (e) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 10;
- (f) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 11, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 12;
- (g) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 13, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 14;
- (h) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 15, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16;
- (i) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 17, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18;

- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 119, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16,

причем необязательно один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ формулы (I): R-L-D, где R представляет собой дцРНК, содержащую смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс; где D представляет собой средство доставки для доставки дцРНК в клетку; и где L представляет собой связующее средство для связывания дцРНК со средством доставки или необязательно отсутствует, причем смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4;
- (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6;
- (d) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8;
- (e) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 10;

- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 59, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 60, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61;
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 62, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 117, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 118; и
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 119, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16,

причем необязательно один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ формулы (I): R-L-D, где R представляет собой дцРНК, содержащую смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс; где D представляет собой средство доставки для доставки дцРНК в клетку; и где L представляет собой связующее средство для связывания дцРНК со средством доставки или необязательно отсутствует, причем смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 25, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 26;

- (l) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 47, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 48;
- (m) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 105, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 65, 106–108;
- (n) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 109, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;
- (o) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 110, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;
- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 111, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 112;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 113, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 114; и
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 115, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 116.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ формулы (I): R-L-D, где R представляет собой дцРНК, содержащую смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс; где D представляет собой средство доставки для доставки дцРНК в клетку; и где L представляет собой связующее средство для связывания дцРНК со средством доставки или необязательно отсутствует, причем смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (k) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 45, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 46;
- (l) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 47, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 48;
- (m) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 105, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 65, 106–108;
- (n) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 109, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;
- (o) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 110, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;
- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 111, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 112;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 113, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 114; и
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 115, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 116.

В другом аспекте в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие РНК-агент MАРТ, описанный в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие средство для снижения экспрессии MАРТ в клетке и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте в настоящем документе предложены способы снижения экспрессии МАРТ у пациента, нуждающегося в этом, и такой способ включает введение пациенту эффективного количества РНКи-агента МАРТ или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения таупатии у пациента, нуждающегося в этом, и такой способ включает введение пациенту эффективного количества РНКи-агента МАРТ или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

В настоящем документе также предложены способы снижения экспрессии МАРТ в клетке (например, нейроне), и такие способы могут включать введение РНКи-агента МАРТ, описанного в настоящем документе, в клетку; и инкубирование клетки в течение времени, достаточного для распада мРНК МАРТ, тем самым снижая экспрессию МАРТ в клетке.

В другом аспекте в настоящем документе предложены РНКи-агенты МАРТ или фармацевтические композиции, содержащие РНКи-агент МАРТ, для применения для снижения экспрессии МАРТ. В настоящем документе также предложены РНКи-агенты МАРТ или фармацевтическая композиция, содержащая РНКи-агент МАРТ, для применения в терапии. В настоящем документе также предложены РНКи-агенты МАРТ или фармацевтические композиции, содержащие РНКи-агент МАРТ, для применения при лечении таупатии. В настоящем документе также предложены варианты применения РНКи-агентов МАРТ при изготовлении лекарственного средства для лечения таупатии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем документе предложены РНКи-агенты МАРТ или композиции, содержащие РНКи-агенты МАРТ. В настоящем документе также предложены способы применения РНКи-агентов МАРТ или композиций, содержащих РНКи-агенты МАРТ, для снижения экспрессии МАРТ и/или лечения таупатии у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены РНКи-агенты МАРТ, содержащие смысловую нить и антисмысловую нить, и смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс. Антисмысловая нить комплементарна области мРНК МАРТ. В дополнительном варианте осуществления каждая из смысловой нити и

антисмысловой нити имеет длину от 15 до 30 нуклеотидов, например 20–25 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ, содержащие смысловую нить из 21 нуклеотида и антисмысловую нить из 23 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить РНК-агента МАРТ могут иметь выступы либо на 5'-конце, либо на 3'-конце (т. е. 5'-выступ или 3'-выступ). Например, смысловая нить и антисмысловая нить могут иметь 5'-или 3'-выступ от 1 до 5 нуклеотидов или от 1 до 3 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить содержит 3'-выступ из двух нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления последовательности смысловой нити и антисмысловой нити РНК-агентов МАРТ представлены в таблице 1.

В настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ, содержащие смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, при этом смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 1, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 2;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 3, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 4;

- около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 62, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 61;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 117, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 118;
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 119, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 16;

причем необязательно один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную

последовательности SEQ ID NO: 1, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 2, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 3, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 4, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 5, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 6, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В

некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНКи-агент MART, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 7, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 8, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНКи-агент MART, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 9, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 10, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНКи-агент MART, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 11, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например,

около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 12, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 13, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 14, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 15, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 16, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить,

причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 17, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 18, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 19, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 20, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 21, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 22, при этом один или более нуклеотидов смысловой

нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 23, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 24, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 55, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 16, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на

95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 56, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 16, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 57, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 58, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 59, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 58, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей

смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 60, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 61, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 62, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 61, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 117, и антисмысловая нить содержит

вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 118, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 119, и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 16, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

Таблица 1. Последовательности нуклеиновых кислот РНК-агентов МАРТ

Номер РНК-агента МАРТ	Смысловая нить (от 5'- до 3'-конца)	SEQ ID NO	Начальное положение целевой области смысловой нити транскрипта МАРТ человека NM_0011230 67.4	Антисмысловая нить (от 5'- до 3'-конца)	SEQ ID NO	Начальное положение целевой области антисмысловой нити транскрипта МАРТ человека NM_0011230 67.4
1	ACAAGCUGACCU UCCGCGAGA	1	1184	UCUCGCGGAAGGU CAGCUUGUGG	2	1182
2	AGAUUGAAACCC ACAAGCUGA	3	1172	UCAGCUUGUGGGU UCAAUCUUU	4	1170
3	AAUAAAAAGAUU GAAACCCAA	5	1165	UUGGGUUCAAUC UUUUUAUUUC	6	1163
4	GGAAAUAAAAAG	7	1162	UGUUUCAAUUUU	8	1160

	AUUGAAACA			UUUUUUCCUC		
5	GGCGGAGGAAAU AAAAAGAU	9	1156	UAUCUUUUUUUU CCUCCGCCAG	10	1154
6	GAAGUAAAAUCU GAGAAGCUA	11	1075	UAGCUUCUCAGAU UUUACUCCA	12	1073
7	GGAAGUAAAAUC UGAGAAGCA	13	1074	UGCUCUCAGAUU UUACUCCAC	14	1072
8	GUGGAAGUAAAA UCUGAGAAA	15	1072	UUUCUCAGAUUUU ACUCCACCU	16	1070
9	CCAGGUGGAAGU AAAAUCUGA	17	1068	UCAGAUUUUACUU CCACCUGGCC	18	1066
10	CAAGUCCAAGAU CGGCUCCAA	19	831	UUGGAGCCGAUCU UGGACUUGAC	20	829
11	UCUGGUGAACCU CCAAAAUCA	21	616	UGAUUUUGGAGGU UCACCAGAGC	22	614
12	CAGGUGGAAGUA AAAUCUGAA	23	1069	UUCAGAUUUUACU UCCACCUGGC	24	1067
25	GUGGAAGUA(n)A AUCUGAGAAA, где (n) указывает на лишенный азотистого основания фрагмент.	55	1072	UUUCUCAGAUUUU ACUCCACCU	16	1070
26	GUGGAAGU(n)AA AUCUGAGAAA, где (n) указывает на лишенный азотистого основания фрагмент.	56	1072	UUUCUCAGAUUUU ACUCCACCU	16	1070
27	ССААGUGUGGCU CAUUAGGCA	57	1022	UGCCUAAUGAGCC ACACUUGGAG	58	1020
28	ССААGUGU(n)GC UCAUUAGGCA, где (n) указывает на лишенный азотистого основания фрагмент.	59	1022	UGCCUAAUGAGCC ACACUUGGAG	58	1020
29	UGCAAUA(n)UC UACAAACCAA, где (n) указывает на лишенный азотистого основания фрагмент.	60	980	UUGGUUUGUAGAC UAUUUGCACC	61	978*
30	UGCAAUAGUCU ACAAACCAA	62	980	UUGGUUUGUAGAC UAUUUGCACC	61	978*
77	GUGGAAGUAAAA	117	1072	UUUCUCAGAUUUU	118	1070**

	UCUGAGAAATT			ACUUCCACTT		
78	GUGGAAGUAAAA UCUGAGAAG	119	1072	UUUCUCAGAUUUU ACUUCCACCU	16	1070
* Последний нуклеотид не соответствует транскрипту.						
** Последние два нуклеотида не соответствуют транскрипту.						

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить РНК-агента МАРТ, описанного в настоящем документе, содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4;
- (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6;
- (d) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8;
- (e) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 10;
- (f) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 11, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 12;
- (g) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 13, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 14;

- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 62, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 117, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 118; и
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 119, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16,

причем необязательно один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент

МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 10, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 11 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 12, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и

при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 13 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 14, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 15 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 17 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты

SEQ ID NO: 19 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 20, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 21 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 22, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 23 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 24, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 55 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в

настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 56 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 57 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 59 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 57 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой

независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 60 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 62 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 117 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 118, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую

последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 119 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить РНК-агента МАРТ, описанного в настоящем документе, имеют пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4;
- (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6;
- (d) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8;
- (e) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 10;
- (f) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 11, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 12;
- (g) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 13, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 14;

- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 62, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 117, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 118; и
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 119, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16,

причем необязательно один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент

МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 10, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 11 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 12, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и

при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 13 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 14, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 15 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 17 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты

SEQ ID NO: 19 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 20, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 21 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 22, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 23 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 24, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 55 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в

настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 56 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 57 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 59 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 60 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой

независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 62 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 117 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 118, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 119 и антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16, при этом один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

В некоторых вариантах осуществления РНК-агент МАРТ, описанный в настоящем документе, может содержать смысловую нить, которая содержит последовательность, имеющую 1, 2 или 3 отличия от SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15,

17, 19, 21, 23, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 117, 119. В некоторых вариантах осуществления РНК-агент МАРТ, описанный в настоящем документе, может содержать антисмысловую нить, которая содержит последовательность, имеющую 1, 2 или 3 отличия от SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 58, 61, 118.

РНК-агенты МАРТ, описанные в настоящем документе, могут включать модификации. Модификации могут быть внесены в один или более нуклеотидов смысловой нити и/или антисмысловой нити или в межнуклеотидные связи, которые представляют собой связи между двумя нуклеотидами в смысловой или антисмысловой нити. Например, некоторые 2'-модификации рибозы или дезоксирибозы могут повышать стабильность и период полувыведения РНК или ДНК. Такие 2'-модификации могут представлять собой 2'-фтор, 2'-О-метил (т. е. 2'-метокси), 2'-О-алкил, например 2'-О-С16 алкил-модифицированный нуклеотид, или 2'-О-метоксиэтил (2'-О-МОЕ).

В некоторых вариантах осуществления один или более нуклеотидов смысловой нити и/или антисмысловой нити независимо представляют собой модифицированные нуклеотиды, что означает, что смысловая нить и антисмысловая нить могут иметь разные модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления один или более нуклеотидов смысловой нити представляют собой модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеотид смысловой нити представляет собой модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления один или более нуклеотидов антисмысловой нити представляют собой модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеотид антисмысловой нити представляет собой модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид представляет собой 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, 2'-О-метил-модифицированный нуклеотид или 2'-О-алкил-модифицированный нуклеотид, например 2'-О-С16 алкил-модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления каждый нуклеотид смысловой и антисмысловой нити представляет собой независимо модифицированный нуклеотид, например 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, 2'-О-метил-модифицированный нуклеотид или 2'-О-алкил-модифицированный нуклеотид, например 2'-О-С16 алкил-модифицированный нуклеотид.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить имеет четыре 2'-фтор-модифицированных нуклеотида, например, в положениях 7, 9, 10, 11 от 5'-конца смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления нуклеотиды в положениях, отличных от положений 7, 9, 10 и 11 смысловой нити, представляют собой 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды или 2'-О-С16 алкил-модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить имеет четыре 2'-фтор-модифицированных нуклеотида, например, в положениях 2, 6, 14, 16 от 5'-конца антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления нуклеотиды в положениях, отличных от положений 2, 6, 14 и 16 антисмысловой нити, представляют собой 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды или 2'-О-С16 алкил-модифицированные нуклеотиды.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить имеет три 2'-фтор-модифицированных нуклеотида, например, в положениях 9, 10, 11 от 5'-конца смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления другие нуклеотиды смысловой нити представляют собой 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить имеет пять 2'-фтор-модифицированных нуклеотидов, например, в положениях 2, 5, 7, 14, 16 от 5'-конца антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить имеет пять 2'-фтор-модифицированных нуклеотидов, например, в положениях 2, 5, 8, 14, 16 от 5'-конца антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить имеет пять 2'-фтор-модифицированных нуклеотидов, например, в положениях 2, 3, 7, 14, 16 от 5'-конца антисмысловой нити. В некоторых вариантах осуществления другие нуклеотиды антисмысловой нити представляют собой 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит лишенный азотистого основания фрагмент или инвертированный лишенный азотистого основания фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид представляет собой 2'-О-алкил-модифицированный нуклеотид, например 2'-О-С16 алкил-модифицированный нуклеотид, который может служить в качестве фрагмента доставки. В некоторых вариантах осуществления 2'-О-алкил-модифицированный нуклеотид представляет собой 2'-О-гексадецилуридин, 2'-О-гексадецилцитидин, 2'-О-гексадецилгуанин или 2'-О-гексадециладенозин. В некоторых вариантах осуществления 2'-

О-гексадецилуридин, 2'-О-гексадецилцитидин, 2'-О-гексадецилгуанин или 2'-О-гексадециладенозин представляет собой модифицированный нуклеотид в смысловой нити.

В некоторых вариантах осуществления первый нуклеотид от 5'-конца антисмысловой нити представляет собой модифицированный нуклеотид, который имеет фосфатный аналог, например 5'-винилфосфонат (5'-VP).

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить содержит лишенный азотистого основания фрагмент или инвертированный лишенный азотистого основания фрагмент, например фрагмент, представленный в таблице 3.

В некоторых вариантах осуществления смысловая нить и антисмысловая нить имеют одну или более модифицированных межнуклеотидных связей. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить имеет четыре или пять фосфоротиоатных связей. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая нить имеет четыре или пять фосфоротиоатных связей. В некоторых вариантах осуществления каждая из смысловой нити и антисмысловой нити имеет четыре или пять фосфоротиоатных связей. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить имеет четыре фосфоротиоатные связи и антисмысловая нить имеет четыре фосфоротиоатные связи.

В дополнительном аспекте в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ, содержащие смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, при этом смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 25, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около

- около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 63, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 40;
- (n) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную любой из последовательностей SEQ ID NO: 64, 66–69, 71, 75–86, 93–100, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 65;
- (o) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 64, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную любой из последовательностей SEQ ID NO: 70, 72–74;
- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 87 или 89, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%,

- около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 88;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 90 или 92, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 91;
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 101, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 102;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 103, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 104;
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 105,

- и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную любой из последовательностей SEQ ID NO: 65, 106–108;
- (u) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 109, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 65;
- (v) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 110, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 40;
- (w) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 111, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 112;
- (x) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около

- 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 113, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 114; и
- (y) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 115, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 90% (например, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%) идентичную последовательности SEQ ID NO: 116;

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ, содержащие смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, при этом смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 25, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 26;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 27, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 28;
- (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 29, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 30;

- (n) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 64, 66–69, 71, 75–86, 93–100, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;
- (o) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 64, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 70, 72–74;
- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранной из SEQ ID NO: 87 или 89, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 88;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 90 или 92, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 91;
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 101, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 102;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 103, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 104;
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 105, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 65, 106–108;
- (u) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 109, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;
- (v) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 110, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;

- (w) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 111, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 112;
- (x) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 113, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 114; и
- (y) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 115, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 116.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 25, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 27, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 29, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 31, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и

последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 45, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 47, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 48.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 63, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любой из SEQ ID NO: 64, 66–69, 71, 75–86, 93–100, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 64, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любой из SEQ ID NO: 70, 72–74. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 87 или 89, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 88. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность

нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 90 или 92, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 101, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 102. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 103, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 104.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 105, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любой из SEQ ID NO: 65, 106–108. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 109, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 110, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 111, а антисмысловая нить

содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 113, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 114. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 115, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 116.

В некоторых вариантах осуществления РНК-агент МАРТ, описанный в настоящем документе, может содержать смысловую нить, которая содержит последовательность, имеющую 1, 2 или 3 отличия от SEQ ID NO: 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 63, 64, 66–69, 71, 75–87, 89, 90, 92–101, 103, 105, 109–111, 113, 115. В некоторых вариантах осуществления РНК-агент МАРТ, описанный в настоящем документе, может содержать антисмысловую нить, которая содержит последовательность, имеющую 1, 2 или 3 отличия от SEQ ID NO: 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 65, 70, 72–74, 88, 91, 102, 104, 106–108, 112, 114, 116.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ, содержащие смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, при этом смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 25, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 26;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 27, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 28;

- (m) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 63, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;
- (n) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 64, 66–69, 71, 75–86, 93–100, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;
- (o) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 64, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 70, 72–74;
- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранной из SEQ ID NO: 87 или 89, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 88;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 90 или 92, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 91;
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 101, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 102;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 103, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 104;
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 105, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 65, 106–108;
- (u) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 109, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;

- (v) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 110, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;
- (w) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 111, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 112;
- (x) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 113, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 114; и
- (y) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 115, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 116.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 25, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 27, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 29, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 31, а антисмысловая нить

вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 45, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 47, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 48.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 63, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любой из SEQ ID NO: 64, 66–69, 71, 75–86, 93–100, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 64, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любой из SEQ ID NO: 70, 72–74. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 87 или 89, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 88. В некоторых вариантах

осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 90 или 92, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 101, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 102. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 103, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 104.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 105, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любой из SEQ ID NO: 65, 106–108. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 109, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 110, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент МАРТ,

содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 111, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент MART, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 113, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 114. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен РНК-агент MART, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, и при этом смысловая нить содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 115, а антисмысловая нить содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 116.

Таблица 2. РНК-агенты MART с модификациями

Номер РНК-агента MART	Нить	Последовательность от 5'- до 3'-конца	SEQ ID NO
13	S	mA*mC*mAmAmGmCfUmGfAfCfCmUmUmCmCmGmCmGmA*mG*mA	25
	AS	VPmU*fC*mUmCmGfCmGmGmAmAmGmGmUfCmAfGmCmUmUmGmU*mG*mG	26
14	S	mA*mG*mAmUmUmGfAmAfAfCfCmCmAmCmAmAmGmCmU*mG*mA	27
	AS	VPmU*fC*mAmGmCfUmUmGmUmGmGmUfUmUfCmAmAmUmCmU*mU*mU	28
15	S	mA*mA*mUmAmAmAfAmAfGfAfUmUmGmAmAmAmCmCmC*mA*mA	29
	AS	VPmU*fU*mGmGmGfUmUmUmCmAmAmUmCfUmUfUmUmUmAmUmU*mU*mC	30
16	S	mG*mG*mAmAmAmUfAmAfAfAfAmGmAmUmUmGmAmAmA*mC*mA	31

	AS	VPmU*fG*mUmUmUfCmAmAmUmCmUmUmUfUmUfAmUmUmUmCmC*mU*mC	32
17	S	mG*mG*mCmGmGmAfGmGfAfAfAmUmAmAmAmAmAmGmA*mU*mA	33
	AS	VPmU*fA*mUmCmUfUmUmUmUmAmUmUmUfCmCfUmCmCmGmCmC*mA*mG	34
18	S	mG*mA*mAmGmUmAfAmAfAfUfCmUmGmAmGmAmAmGmC*mU*mA	35
	AS	VPmU*fA*mGmCmUfUmCmUmCmAmGmAmUfUmUfUmAmCmUmUmC*mC*mA	36
19	S	mG*mG*mAmAmGmUfAmAfAfAfUmCmUmGmAmGmAmAmG*mC*mA	37
	AS	VPmU*fG*mCmUmUfCmUmCmAmGmAmUmUfUmUfAmCmUmUmCmC*mA*mC	38
20	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	39
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	40
21	S	mC*mC*mAmGmGmUfGmGfAfAfGmUmAmAmAmAmUmCmU*mG*mA	41
	AS	VPmU*fC*mAmGmAfUmUmUmUmAmCmUmUfCmCfAmCmCmUmGmG*mC*mC	42
22	S	mC*mA*mAmGmUmCfCmAfAfGfAmUmCmGmGmCmUmCmC*mA*mA	43
	AS	VPmU*fU*mGmGmAfGmCmCmGmAmUmCmUfUmGfGmAmCmUmUmG*mA*mC	44
23	S	mU*mC*mUmGmGmUfGmAfAfCfCmUmCmCmAmAmAmAmU*mC*mA	45
	AS	VPmU*fG*mAmUmUfUmUmGmGmAmGmGmUfUmCfAmCmCmAmGmA*mG*mC	46
24	S	mC*mA*mGmGmUmGfGmAfAfGfUmAmAmAmAmUmCmUmG*mA*mA	47
	AS	VPmU*fU*mCmAmGfAmUmUmUmUmAmCmUfUmCfCmAmCmCmUmG*mG*mC	48
31	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	63
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	40
32	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	64
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
33	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfA(Ahd)mUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	66
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65

34	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfA(n)fAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	67
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
35	S	mG*mU*mGmGmAmAGmUfA(n)fAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	68
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
36	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmU(n)fAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	69
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
37	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	64
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUfCmCfAmC*mC*mU	70
38	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCfUmGmAmGmA*mA*mA	71
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
39	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	64
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCfAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	72
40	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	64
	AS	VPmU*fU*fUmCmUmCfAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	73
41	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	64
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCmUmUmCmCmAmC*mC*mU	74
42	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfA(Uhd)fUmCfUmGmAmGmA*mA*mA	75
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
43	S	(Ghd)*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	76
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
44	S	mG*(Uhd)*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	77
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
45	S	mG*mU*(Ghd)mGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	78

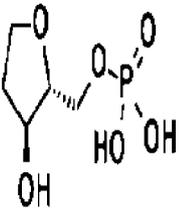
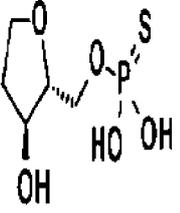
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
46	S	mG*mU*mGmGmA(Ahd)mGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA* ^m A* ^m A	79
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
47	S	mG*mU*mGmGmAmAmG(Uhd)fAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA* ^m A* ^m A	80
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
48	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmU(Ahd)fAfAmAmUmCmUmGmAmGmA* ^m A* ^m A	81
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
49	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfA(Ahd)fAmAmUmCmUmGmAmGmA* ^m A* ^m A	82
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
50	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmC(Uhd)mGmAmGmA* ^m A* ^m A	83
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
51	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmG(Ahd)* ^m A* ^m A	84
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
52	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*(Ahd)* ^m A	85
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
53	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA* ^m A*(Ahd)	86
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
54	S	mC* ^m C* ^m AmAmGmUmGmUfGfGfCmU(Chd)mAmUmUmAmGmG* ^m C* ^m A	87
	AS	VPmU*fG*mCmCfUmAmAfUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUmGmG* ^m A* ^m G	88
55	S	mC* ^m C* ^m AmAmGmUmGmU(n)fGfCmU(Chd)mAmUmUmAmGmG* ^m C* ^m A	89
	AS	VPmU*fG*mCmCfUmAmAfUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUmGmG* ^m A* ^m G	88
56	S	mU*mG*mCmAmAmAmUmA(n)fUfCmU(Ahd)mCmAmAmAmCmC* ^m A* ^m A	90
	AS	VPmU*fU*mGmGfUmUmUfGmUmAmGmAmCfUmAfUmUmUmGmCmA* ^m C* ^m C	91

57	S	mU*mG*mCmAmAmUmAfGfUfCmU(Ahd)mCmAmAmAmCmC*mA*mA	92
	AS	VPmU*fU*mGmGfUmUmUfGmUmAmGmAmCfUmAfUmUmUmGmCmA*mC*mC	91
58	S	mG*mU*mG(Ghd)mAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	93
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
59	S	mG*mU*mGmG(Ahd)mAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	94
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
60	S	mG*mU*mGmGmAmA(Ghd)mUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	95
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
61	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfA(Ahd)mAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	96
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
62	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmU(Chd)mUmGmAmGmA*mA*mA	97
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
63	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmU(Ghd)mAmGmA*mA*mA	98
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
64	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmG(Ahd)mGmA*mA*mA	99
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
65	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmA(Ghd)mA*mA*mA	100
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
66	S	mC*mC*mAmGmGmUmGmGfAfAfGmU(Ahd)mAmAmAmUmCmU*mG*mA	101
	AS	VPmU*fC*mAmGfAmUmUfUmUmAmCmUmUfCmCfAmCmCmUmGmG*mC*mC	102
67	S	mG*mG*mAmAmGmUmAmAfAfAfUmC(Uhd)mGmAmGmAmAmG*mC*mA	103
	AS	VPmU*fG*mCmUfUmCmUfCmAmGmAmUmUfUmUfAmCmUmUmCmC*mA*mC	104
68	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*	105

	AS	VPmU*fU*mUmCmUmCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	106
69	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*	105
	AS	VPmU*fU*mUfCmUfCfAmGfAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	107
70	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*	105
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
71	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*	105
	AS	VPmU*fU*mUmCfUfCfAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	108
72	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfA(n)fAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*	109
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
73	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mG	110
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	40
74	S	mA*mA*fGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	111
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmU*mC*mC*mA*mC*mC*mU	112
75	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmAmAdTdT*	113
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmC*mA*mCdTdT	114
76	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*	115
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA*mC*mC*mU	116

Сокращения – «m» обозначает 2'-ОМе; «f» обозначает 2'-фтор; «*» обозначает фосфоротиоатную связь; «VP» обозначает 5'-винилфосфонат; «Uhd» обозначает 2'-О-гексадецилуридин; «Chd» обозначает 2'-О-гексадецилцитидин; «Ahd» обозначает 2'-О-гексадециладенозин; «iAb» обозначает инвертированный лишенный азотистого основания фрагмент; «n» обозначает лишенный азотистого основания фрагмент; «S» означает смысловую нить; «AS» означает антисмысловую нить.

Таблица 3. Лишенные азотистого основания или инвертированные лишенные азотистого основания (iAb) фрагменты

	Структура
1 (лишенные азотистого основания)	
2 (инвертированные лишенные азотистого основания)	

«5'» и «3'» обозначают направление от 5'- до 3'-конца последовательностей.

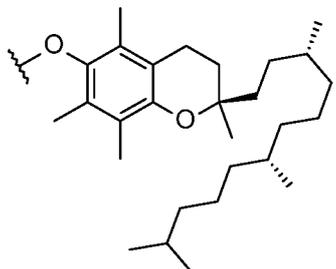
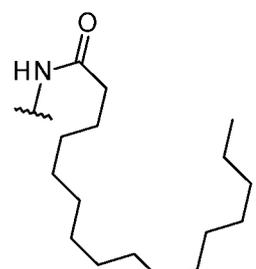
В некоторых вариантах осуществления смысловая нить РНКи-агента МАРТ имеет фрагмент доставки. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить РНКи-агента МАРТ имеет фрагмент доставки, конъюгированный с 5'- или 3'-концом смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления смысловая цепь РНКи-агента МАРТ имеет фрагмент доставки, конъюгированный с нуклеотидом смысловой нити. Фрагмент доставки может облегчать проникновение РНКи-агента в клетки. В некоторых вариантах осуществления фрагмент доставки представляет собой α -токоферол или пальмитиновую кислоту (см. таблицу 4). В некоторых вариантах осуществления фрагмент доставки представляет собой известный фрагмент доставки для доставки РНКи-агента в клетку, например фрагмент доставки, описанный в Hu et al., *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2020) 5:101. Размещение фрагмента доставки на РНКи-агенте должно преодолевать потенциальную неэффективность загрузки AGO2 (Argonaute-2) или другое препятствие комплексной активности РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (RISC).

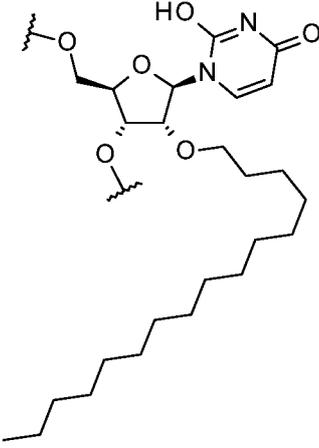
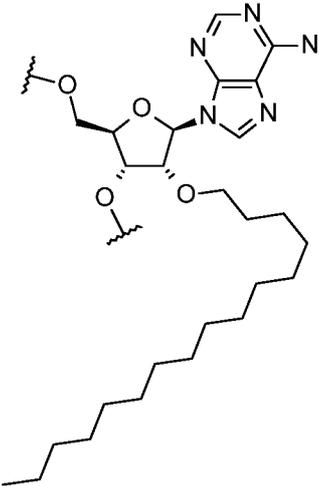
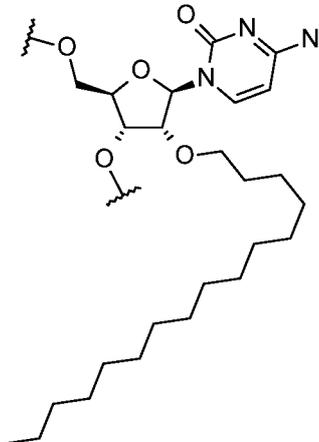
В некоторых вариантах осуществления фрагмент доставки конъюгирован с 5'- или 3'-концом смысловой нити посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер выбран из линкера 1, линкера 2, линкера 3 или линкера 4 из таблицы 5. В данной

области известны и другие подходящие линкеры. Типовые пары «линкер — фрагмент доставки» показаны в таблице 6. В некоторых вариантах осуществления РНКи-агент МАРТ содержит пару линкер — фрагмент доставки из таблицы 6.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент доставки конъюгирован с нуклеотидом смысловой нити. В этом случае фрагмент доставки представляет собой модифицированный нуклеотид, расположенный в смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления указанный модифицированный нуклеотид представляет собой 2'-О-гексадецилуридин, 2'-О-гексадецилцитидин, 2'-О-гексадецилгуанин или 2'-О-гексадецил аденозин (таблица 4).

Таблица 4. Фрагменты доставки

Фрагмент доставки	Структура
1	<p>α-Токоферол</p> 
2	<p>Пальмитиновая кислота</p> 
3	<p>Uhd (2'-О-гексадецилуридин)</p>

	
4	<p>Ahd (2'-O-гексадециладенозин)</p> 
5	<p>Chd (2'-O-гексадецилцитидин)</p> 

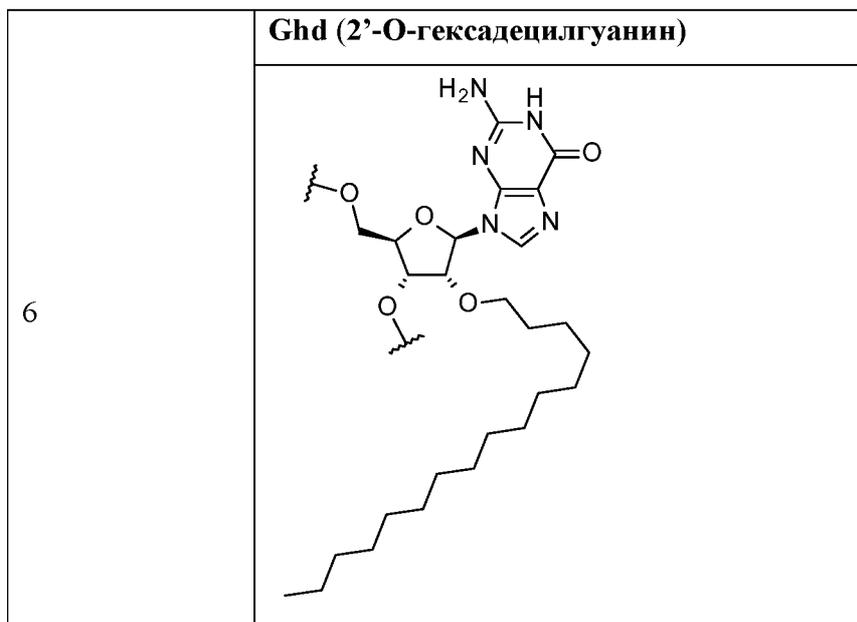


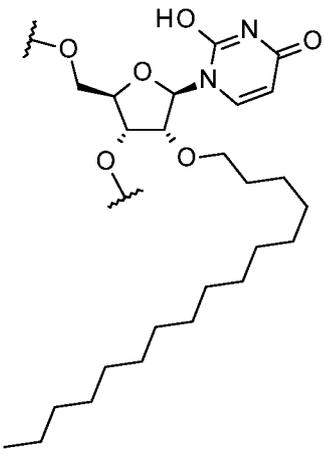
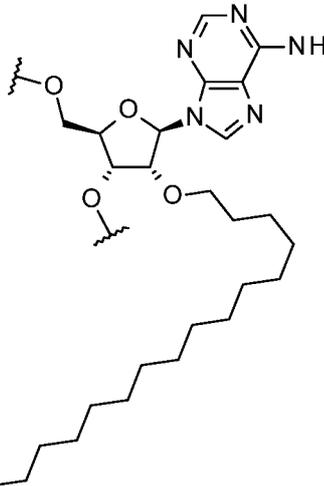
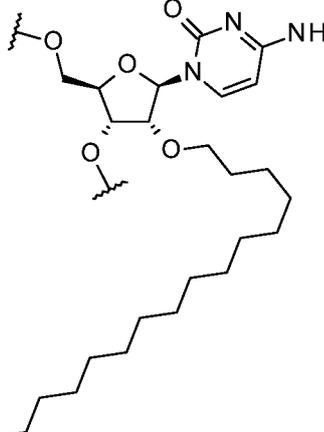
Таблица 5. Линкеры

Линкер	Структура
1	Линкер Тег (тетраэтиленгликоль)
2	Линкер пиперидином-ПЭГ
3	Линкер Тег (тетраэтиленгликоль) PS
4	Линкер пиперидином-ПЭГ PS



Таблица 6. Пары линкера и фрагмента доставки (LDP)

LDP	Линкер	Фрагмент доставки
1	Линкер Тег (тетраэтиленгликоль)	α -Токоферол
	<p>СМЫСЛОВАЯ НИТЬ</p>	
2	Линкер пиперидинол-ПЭГ	α -Токоферол
	<p>СМЫСЛОВАЯ НИТЬ</p>	
3	Линкер пиперидинол-ПЭГ	Пальмитиновая кислота
	<p>СМЫСЛОВАЯ НИТЬ</p>	
4	Нет	Uhd

		
5	Her	<p>Ahd</p> 
6	Her	<p>Chd</p> 
7	Her	<p>Ghd</p>



В дополнительном аспекте в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ формулы (I): R-L-D, где R представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс; где D представляет собой средство доставки для доставки дцРНК в клетку; и где L представляет собой связующее средство для связывания дцРНК со средством доставки или необязательно отсутствует, причем смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4;
- (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6;

- (n) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 56, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16;
- (o) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 57, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58;
- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 59, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 60, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61;
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 62, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 117, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 118;
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 119, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16,

причем необязательно один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ формулы (I): R-L-D, где R представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс; где D представляет собой средство доставки для доставки дцРНК в клетку; и где L представляет собой связующее средство для связывания

дцРНК со средством доставки или необязательно отсутствует, причем смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4;
- (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6;
- (d) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8;
- (e) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 10;
- (f) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 11, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 12;
- (g) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 13, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 14;
- (h) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 15, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16;
- (i) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 17, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18;

(t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 119, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16, причем необязательно один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ формулы (I): R-L-D, где R представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс; где D представляет собой средство доставки для доставки дцРНК в клетку; и где L представляет собой связующее средство для связывания дцРНК со средством доставки или необязательно отсутствует, причем смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 25, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 26;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 27, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 28;
- (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 29, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 30;
- (d) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 31, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 32;
- (e) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 33, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 34;

- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 111, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 112;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 113, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 114; и
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 115, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 116.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены РНК-агенты МАРТ формулы (I): R-L-D, где R представляет собой двухцепочечную РНК (дцРНК), содержащую смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс; где D представляет собой средство доставки для доставки дцРНК в клетку; и где L представляет собой связующее средство для связывания дцРНК со средством доставки или необязательно отсутствует, причем смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 25, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 26;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 27, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 28;
- (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 29, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 30;
- (d) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 31, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 32;

- (o) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 110, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;
- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 111, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 112;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 113, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 114; и
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 115, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 116.

В некоторых вариантах осуществления средство доставки конъюгировано со смысловой нитью. В некоторых вариантах осуществления средство доставки конъюгировано с 5'- или 3'-концом смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления средство доставки конъюгировано с нуклеотидом смысловой нити. В некоторых вариантах осуществления средство доставки представляет собой пальмитиновую кислоту или α -токоферол. В некоторых вариантах осуществления связующее средство выбрано из группы, состоящей из линкера 1, линкера 2, линкера 3 и линкера 4 из таблицы 5.

Смысловая нить и антисмысловая нить РНК-агента МАРТ могут быть синтезированы с использованием любых способов полимеризации нуклеиновых кислот, известных в данной области, например, твердофазного синтеза с использованием методологии фосфорамидитной химии (например, *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*, Beaucage, S.L. et al. (Eds.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA), N-фосфоната, фосфортриэфирной химии или ферментативного синтеза. Могут быть использованы автоматизированные коммерческие синтезаторы, например MerMade™ 12 от LGC Biosearch Technologies, или другие синтезаторы от BioAutomation или Applied Biosystems. Фосфоротиоатные связи могут быть введены с использованием сульфорирующего реагента, такого как фенилацетилдисульфид или DDTT (((диметиламинометилен)амино)-

3Н-1,2,4-дитиазолин-3-тион). Хорошо известно, что для синтеза модифицированных олигонуклеотидов или конъюгированных олигонуклеотидов используются аналогичные методы и коммерчески доступные модифицированные амидиты и продукты из стекла с контролируемым размером пор (CPG).

Для исключения нежелательных примесей из конечного олигонуклеотидного продукта могут быть использованы способы очистки. Обычно используемые методы очистки одноцепочечных олигонуклеотидов включают высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенно-фазовой ионной парой (ОФ-ИП-ВЭЖХ), капиллярный гель-электрофорез (КГЭ), анионообменную ВЭЖХ (АО-ВЭЖХ) и эксклюзионную хроматографию (SEC). После очистки олигонуклеотиды можно анализировать методом масс-спектрометрии и количественно определять с помощью спектрофотометрии при длине волны 260 нм. Затем смысловую нить и антисмысловую нить можно подвергать ренатурации с образованием дуплекса.

В другом аспекте в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие РНКи-агент МАРТ, описанный в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие средство для снижения экспрессии МАРТ в клетке и фармацевтически приемлемый носитель. Такие фармацевтические композиции могут также содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, разбавителей или носителей. Фармацевтические композиции могут быть получены способами, хорошо известными в данной области (например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 23rd edition (2020), A. Loyd et al., Academic Press).

В дополнительном аспекте в настоящем документе предложены способы снижения экспрессии МАРТ в клетке (например, нейроне), причем такие способы могут включать введение РНКи-агента МАРТ, описанного в настоящем документе, в клетку; и инкубирование клетки в течение времени, достаточного для распада мРНК МАРТ, тем самым снижая экспрессию МАРТ в клетке. РНКи-агент МАРТ может быть введен в клетку (например, нейрон) с использованием способа, известного в данной области, например, с помощью трансфекции, электропорации, микроинъекции или поглощения клеткой посредством естественных транспортных механизмов.

В другом аспекте в настоящем документе предложены способы снижения экспрессии МАРТ у пациента, нуждающегося в этом, и такой способ включает введение пациенту эффективного количества РНКи-агента МАРТ или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. Агрегация МАРТ может быть вызвана сверхэкспрессией белка МАРТ или мутацией, которая влияет на структуру белка, что приводит к повышенной склонности белка МАРТ к самоассоциации. Следовательно, снижение уровня экспрессии МАРТ может быть полезным для пациента с таупатией.

В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения таупатии у пациента, нуждающегося в этом, и такой способ включает введение пациенту эффективного количества РНКи-агента МАРТ или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. Примеры таупатии включают, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера (AD), лобно-височную деменцию (FTD), лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), лобно-височную лобарную дегенерацию (FTLD), поведенческий вариант лобно-височной деменции (bvFTD), несвободный вариант первичной прогрессирующей афазии (nfvPPA), болезнь Паркинсона, болезнь Пика (PiD), первичную прогрессирующую афазию — семантическую (PPA-S), первичную прогрессирующую афазию — логопеническую (PPA-L), множественную системную таупатию с пресенильной деменцией (MSTD), деменцию, вызванную нейрофибриллярными клубками (NFT), FTD с болезнью двигательных нейронов, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), комплекс амиотрофического латерального склероза / деменции с паркинсонизмом (ALS-PDC), деменцию, характеризующуюся появлением аргирофильных зерен (AGD), амилоидную ангиопатию британского типа, церебральную амилоидную ангиопатию, хроническую травматическую энцефалопатию (СТЕ), кортикобазальную дегенерацию (CBD), болезнь Крейтцфельда — Якоба (CJD), деменцию боксеров, диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, синдром Дауна, эпилепсию, болезнь Герстманна — Штреусслера — Шейнкера, болезнь Галлервордена — Шпатца, болезнь Хантингтона, миозит с включениями, свинцовую энцефалопатию, болезнь Литико — Бодига (комплекс Гуам: паркинсонизм — деменция), менингиоангиоматоз, множественную системную атрофию, миотоническую дистрофию, болезнь Ниманна — Пика типа С (NP-C), негуамскую болезнь двигательного нейрона с нейрофибриллярными клубками, постэнцефалитный

паркинсонизм, церебральную амилоидную ангиопатию с прионным белком, прогрессирующий подкортикальный глиоз, деменцию с наличием только нейрофибриллярных клубков, деменцию с преобладанием нейрофибриллярных клубков, ганглиоглиому, ганглиоцитому, подострый склерозирующий энцефалит, туберозный склероз, липофусциноз, первичную возрастную таупатию (PART), глобулярные глиальные таупатии (GGT). В некоторых вариантах осуществления таупатия представляет собой болезнь Альцгеймера (AD), лобно-височную деменцию (FTD) или прогрессирующий надъядерный паралич (PSP).

РНКи-агент MART может быть введен пациенту интратекально, интрацеребровентрикулярно или посредством внутривентрикулярной инъекции в мостомозжечковую цистерну. В некоторых вариантах осуществления РНКи-агент MART вводят пациенту интратекально через катетер.

Режимы дозирования РНКи могут быть скорректированы для обеспечения оптимального желаемого ответа (например, терапевтического ответа). Например, можно вводить единичную болюсную дозу, несколько разделенных доз можно вводить в течение некоторого времени или дозу можно пропорционально снижать или повышать согласно потребностям терапевтической ситуации.

Значения дозы могут варьироваться в зависимости от типа и тяжести состояния, подлежащего облегчению. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные схемы введения следует корректировать с течением времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, осуществляющего введение или контролирующего введение композиций.

В другом аспекте в настоящем документе предложены РНКи-агенты MART или фармацевтические композиции, содержащие РНКи-агент MART, для применения для снижения экспрессии MART. В настоящем документе также предложены РНКи-агенты MART или фармацевтическая композиция, содержащая РНКи-агент MART, для применения в терапии. В настоящем документе также предложены РНКи-агенты MART или фармацевтические композиции, содержащие РНКи-агент MART, для применения при лечении таупатии. В настоящем документе также предложены варианты применения РНКи-агентов MART при изготовлении лекарственного средства для лечения таупатии.

В настоящем документе термины, обозначающие объект в единственном числе (соотв. «a», «an» и «the» в исходном тексте на английском языке), и аналогичные термины, используемые в контексте настоящего раскрытия (в частности в контексте формулы изобретения), должны толковаться как охватывающие как единственное, так и множественное число, за исключением случаев, когда указано иное, или это явно противоречит контексту.

В контексте настоящего документа термин «алкил» означает насыщенный линейный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий указанное количество атомов углерода. Например, «C₁-C₂₀ алкил» означает радикал, имеющий 1–20 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении.

В контексте настоящего документа термин «антисмысловая нить» означает олигонуклеотид, комплементарный области целевой последовательности. Аналогичным образом в контексте настоящего документа термин «смысловая нить» означает олигонуклеотид, который комплементарен области антисмысловой нити.

Используемый в настоящем документе термин «комплементарный» означает структурную взаимосвязь между двумя нуклеотидами (например, на двух противоположащих нуклеиновых кислотах или противоположащих участках цепи одной нуклеиновой кислоты), которая позволяет двум нуклеотидам образовывать друг с другом пару оснований. Например, пуриновый нуклеотид одной нуклеиновой кислоты, который комплементарен пиримидиновому нуклеотиду противоположащей нуклеиновой кислоты, может образовывать пары оснований путем формирования водородных связей друг с другом. Комплементарные нуклеотиды могут образовывать пары оснований способом Уотсона — Крика или любым другим способом, который обеспечивает образование стабильных дуплексов. Аналогичным образом две нуклеиновые кислоты могут иметь области из множества нуклеотидов, которые комплементарны друг другу, с образованием областей комплементарности, как описано в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термин «фрагмент доставки» относится к химическому фрагменту, который облегчает проникновение олигонуклеотида или РНК-агента в клетку. Фрагмент доставки может представлять собой липид, холестерин, витамин E, углевод, аминсахар, полипептид или белок.

В контексте настоящего документа термин «дуплекс» в отношении нуклеиновых кислот или олигонуклеотидов означает структуру, образованную путем комплементарного спаривания оснований двух антипараллельных последовательностей нуклеотидов (т. е. в противоположных направлениях), независимо от того, образованы ли они двумя отдельными цепями нуклеиновой кислоты или одной сложенной цепью (например, через шпильку).

Термин «эффективное количество» относится к количеству, необходимому (в течение периодов времени и с целями введения) для достижения желаемого терапевтического результата. Эффективное количество РНКи-агента может изменяться в зависимости от таких факторов, как течение заболевания, возраст, пол и масса индивида, а также от способности РНКи-агента вызывать желательный ответ у индивида. Эффективное количество также является таким, при котором любой токсический или вредный эффект РНКи-агента перевешивается терапевтически благоприятными эффектами.

Термины «иметь», «имеющий» или «имеет», когда речь идет о последовательности, означают, что они состоят из или по существу состоят из.

Термин «нокдаун» или «нокдаун экспрессии» относится к сниженной экспрессии мРНК или белка гена после обработки реагентом, например РНКи-агентом.

Используемый в настоящем документе термин «модифицированная межнуклеотидная связь» означает межнуклеотидную связь, имеющую одну или более химических модификаций по сравнению с референсной межнуклеотидной связью, имеющей фосфодиэфирную связь. Как правило, модифицированная межнуклеотидная связь придает одно или более желаемых свойств нуклеиновой кислоте, в которой присутствует модифицированная межнуклеотидная связь. Например, модифицированный нуклеотид может улучшать термическую стабильность, устойчивость к распаду, устойчивость к воздействию нуклеаз, растворимость, биодоступность, биоактивность, сниженную иммуногенность и т. д. В некоторых вариантах осуществления модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь.

Используемый в данном документе термин «модифицированный нуклеотид» относится к нуклеотиду, имеющему одну или более химических модификаций по

сравнению с соответствующим референсным нуклеотидом, выбранным из: аденинового рибонуклеотида, гуанинового рибонуклеотида, цитозинового рибонуклеотида, урацилового рибонуклеотида, аденинового дезоксирибонуклеотида, гуанинового дезоксирибонуклеотида, цитозинового дезоксирибонуклеотида и тимидинового дезоксирибонуклеотида. Модифицированный нуклеотид может иметь, например, одну или более химических модификаций в его сахаре, нуклеотиде и/или фосфатной группе. Дополнительно или альтернативно модифицированный нуклеотид может содержать один или более химических фрагментов, конъюгированных с соответствующим референсным нуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид представляет собой 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, 2'-О-метил-модифицированный нуклеотид или 2'-О-алкил-модифицированный нуклеотид, например 2'-О-С16 алкил-модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид имеет фосфатный аналог, например 5'-винилфосфонат. В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеотид представляет собой лишенный азотистого основания фрагмент или инвертированный лишенный азотистого основания фрагмент, например фрагмент, представленный в таблице 3.

В контексте настоящего документа термин «таупатия» относится к заболеванию, связанному с ненормальной экспрессией, секрецией, фосфорилированием, расщеплением и/или агрегацией тау-белка.

В контексте настоящего документа термин «нуклеотид» означает органическое соединение, имеющее нуклеозид (нуклеотидное основание, например аденин, цитозин, гуанин, тимин или урацил, и пентозный сахар, например рибозу или 2'-дезоксирибозу), связанный с фосфатной группой, который может служить мономерной единицей полимеров нуклеиновых кислот, таких как дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и рибонуклеиновая кислота (РНК).

В контексте настоящего документа термин «олигонуклеотид» означает полимер связанных нуклеотидов, каждый из которых может быть модифицированным или немодифицированным. Олигонуклеотид, как правило, имеет длину менее чем около 100 нуклеотидов.

В контексте настоящего документа термин «выступ» означает неспаренный нуклеотид или нуклеотиды, которые выступают из дуплексной структуры двухцепочечного олигонуклеотида. Выступ может включать в себя один или более неспаренных нуклеотидов, отходящих от дуплексной области на 5'-конце или 3'-конце двухцепочечного олигонуклеотида. Выступ может представлять собой 3'- или 5'-выступ на антисмысловой нити или смысловой нити двухцепочечного олигонуклеотида.

Термин «пациент», используемый в настоящем документе, относится к пациенту-человеку.

Используемый в настоящем документе термин «аналог фосфата» или «фосфатный аналог» означает химический фрагмент, который имитирует электростатические и/или стерические свойства фосфатной группы. В некоторых вариантах осуществления аналог фосфата расположен на 5'-концевом нуклеотиде олигонуклеотида вместо 5'-фосфата, который часто подвержен ферментативному удалению. Аналог 5'-фосфата может включать в себя устойчивую к фосфатазе связь. Примеры фосфатных аналогов включают 5'-метиленфосфонат (5'-MP) и 5'-(Е)-винилфосфонат (5'-VP). В некоторых вариантах осуществления фосфатный аналог представляет собой 5'-VP.

Термин «% идентичности последовательностей» или «процентное содержание идентичности последовательности» относительно референсной последовательности нуклеиновой кислоты определяется как процент нуклеотидов, нуклеозидов или нуклеотидных оснований в последовательности-кандидате, идентичных нуклеотидам, нуклеозидам или нуклеотидным основаниям в эталонной последовательности нуклеиновой кислоты, после оптимального выравнивания последовательностей и введения, при необходимости, гэпов или выступов для достижения максимального процента идентичности последовательности. Выравнивание для целей определения процента идентичности последовательностей нуклеиновых кислот может быть достигнуто различными способами, которые известны специалистам в данной области, например, с использованием общедоступных компьютерных программ, таких как описанные в *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel *et al.*, eds., 1987, Supp. 30, section 7.7.18, Table 7.7.1), и включая программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN, Clustal W2.0, Clustal X2.0 или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области могут определить

соответствующие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Процент «идентичности последовательности» может быть определен путем сравнения двух последовательностей с оптимальным выравниванием по сравнению с окном сравнения, где фрагмент последовательности нуклеиновой кислоты в окне сравнения может содержать добавления или удаления (т. е. гэпы или выступы) по сравнению с эталонной последовательностью (которая не содержит добавлений или удалений) для оптимального выравнивания двух последовательностей. Процент можно рассчитать путем определения количества позиций, в которых идентичный нуклеотид, нуклеозид или нуклеотидное основание встречаются в составе обеих последовательностей, с получением количества совпадающих позиций, а количество совпадающих позиций делят на общее количество позиций в окне сравнения и умножают результат на 100, чтобы получить процент идентичности последовательности. Выходные данные представляют собой процент идентичности рассматриваемой последовательности по отношению к последовательности запроса.

В контексте настоящего документа термины «РНКи», «РНКи-агент», «иРНК», «агент иРНК» и «агент РНК-интерференции» означают агент, который опосредует специфический для последовательности распад мРНК-мишени посредством РНК-интерференции, например посредством пути РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (RISC). В некоторых вариантах осуществления РНКи-агент имеет смысловую нить и антисмысловую нить, и смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс. В некоторых вариантах осуществления смысловая нить имеет фрагмент доставки, например фрагмент доставки, конъюгированный с 5'- или 3'-концом смысловой нити или нуклеотидом смысловой нити.

Используемый в данном документе термин «нить» относится к одной непрерывной последовательности нуклеотидов, соединенной вместе посредством межнуклеотидных связей (например, фосфодиэфирных связей или фосфоротиоатных связей). Нить может иметь два свободных конца (например, 5'-конец и 3'-конец).

В контексте настоящего документа «МАРТ» относится к транскрипту мРНК МАРТ человека, кодирующему тау-белок, ассоциированный с микротрубочками. Нуклеотидные

последовательности вариантов транскрипта МАРТ человека и аминокислотные последовательности изоформ белка тау человека можно найти в следующем:

- i. Вариант 1 транскрипта МАРТ → изоформа 1 тау-белка: NM_016835.5 (нуклеотидная последовательность) → NP_058519.3 (аминокислотная последовательность);
- ii. Вариант 2 транскрипта МАРТ → изоформа 2 тау-белка: NM_005910.6 (нуклеотидная последовательность) → NP_005901.2 (аминокислотная последовательность);
- iii. Вариант 3 транскрипта МАРТ → изоформа 3 тау-белка: NM_016834.5 (нуклеотидная последовательность) → NP_058518.1 (аминокислотная последовательность);
- iv. Вариант 4 транскрипта МАРТ → изоформа 4 тау-белка: NM_016841.5 (нуклеотидная последовательность) → NP_058525.1 (аминокислотная последовательность);
- v. Вариант 5 транскрипта МАРТ → изоформа 5 тау-белка: NM_001123067.4 (нуклеотидная последовательность) → NP_001116539.1 (аминокислотная последовательность);
- vi. Вариант 6 транскрипта МАРТ → изоформа 6 тау-белка: NM_001123066.4 (нуклеотидная последовательность) → NP_001116538.2 (аминокислотная последовательность);
- vii. Вариант 7 транскрипта МАРТ → изоформа 7 тау-белка: NM_001203251.2 (нуклеотидная последовательность) → NP_001190180.1 (аминокислотная последовательность);
- viii. Вариант 8 транскрипта МАРТ → изоформа 8 тау-белка: NM_001203252.2 (нуклеотидная последовательность) → NP_001190181.1 (аминокислотная последовательность);
- ix. Вариант 9 транскрипта МАРТ → изоформа 9 тау-белка: NM_001377265.1 (нуклеотидная последовательность) → NP_001364194.1 (аминокислотная последовательность);

- х. Вариант 10 транскрипта МАРТ → изоформа 10 тау-белка: NM_001377266.1
(нуклеотидная последовательность) → NP_001364195.1 (аминокислотная последовательность);
- xi. Вариант 11 транскрипта МАРТ → изоформа 11 тау-белка: NM_001377267.1
(нуклеотидная последовательность) → NP_001364196.1 (аминокислотная последовательность);
- xii. Вариант 12 транскрипта МАРТ → изоформа 4 тау-белка: NM_001377268.1
(нуклеотидная последовательность) → NP_001364197.1 (аминокислотная последовательность).

Нуклеотидную последовательность варианта 6 транскрипта МАРТ человека (кодирующего 2N4R Тау) можно найти в NM_001123066.4:

```

1 GCAGTCAACCG CCACCCACCA GCTCCGGCAC CAACAGCAGC GCCGCTGCCA CCGCCCACTT
61 TCTGCCGCCG CCACCACAGC CACCTTCTCC TCCTCCGCTG TCCTCTCCCG TCCTCGCCTC
121 TGTCGACSTAT CAGGTGAAC TTTGAACCAGG ATGGCTGAGC CCCGCCAGGA GTTCGAAGTG
181 ATGGAAGATC ACGCTGGGAC GTACGGGTTG GGGGACAGGA AAGATCAGGG GGGCTACACC
241 ATGCACCAAG ACCAAGAGGG TGACACGGAC GCTGGCCTGA AAGAATCTCC CCTGCAGACC
301 CCCACTGAGG ACGGATCTGA GGAACCGGGC TCTGAAACCT CTGATGCTAA GAGCACTCCA
361 ACAGCGGAAG ATGTGACAGC ACCCTTAGTG GATGAGGGAG CTCCCGGCAA GCAGGCTGCC
421 GCGCAGCCCC ACACGGAGAT CCCAGAAGGA ACCACAGCTG AAGAAGCAGG CATTTGGAGAC
481 ACCCCCAGCC TGGAAGACGA AGCTGCTGGT CACGTGACCC AAGAGCCTGA AAGTGGTAAG
541 GTGGTCCAGG AAGGCTTCCT CCGAGAGCCA GGCCCCCAG GTCTGAGCCA CCAGCTCATG
601 TCCGGCATGC CTGGGGCTCC CCTCCTGCCT GAGGGCCCCA GAGAGGCCAC ACGCCAACCT
661 TCGGGGACAG GACCTGAGGA CACAGAGGGG GGCCGCCACG CCCCTGAGCT GCTCAAGCAC
721 CAGCTTCTAG GAGACCTGCA CCAGGAGGGG CCGCCGCTGA AGGGGGCAGT GGGCAAAGAG
781 AGGCCGGGGA GCAAGGAGGA GGTGGATGAA GACCGCGACG TCGATGAGTC TCCCCCCTAA
841 GACTCCCCTC CCTCCAAGGC CTCCCAGCC CAAGATGGGC GGCTCCCCA GACAGCCGCC
901 AGAGAAGCCA CCAGCATCCC AGGCTTCCCA GCGGAGGGTG CCATCCCCCT CCCTGTGGAT
961 TTCTCTCCA AAGTTTCCAC AGAGATCCCA GCCTCAGAGC CCGACGGGCC CAGTGTAGGG
1021 CGGGCCAAAG GGCAGGATGC CCCCCTGGAG TTCACGTTTC ACGTGGAAAT CACACCCAAC
1081 GTGCAGAAGG AGCAGGCGCA CTCGGAGGAG CATTTGGGAA GGGCTGCATT TCCAGGGGCC
1141 CCTGGAGAGG GGCCAGAGGC CCGGGGCCCC TCTTTGGGAG AGGACACAAA AGAGGCTGAC
1201 STTCCAGAGC CCTCTGAAAA GCAGCCTGCT GCTGCTCCGC GGGGGAAGCC CGTCAGCCGG
1261 GTCCSTCAAC TCAAAGCTCG CATGGTTCAGT AAAAGCAAAG ACGGGACTGG AAGCGATGAC
1321 AAAAAAGCCA AGACATCCAC ACGTTCCTCT GCTAAAACCT TGAAAAATAG GCCTTGCCTT
1381 AGCCCCAAAC ACCCCACTCC TGGTAGCTCA GACCCTCTGA TCCAACCTC CAGCCCTGCT
1441 GTGTGCCCCAG AGCCACCTC CTCTCCTAA TACGTCTCTT CTGTCACTC CCGAACTGGC
1501 AGTTCCTGGAG CAAAGGAGAT GAAACTCAAG GGGGCTGATG GTAAAACGAA GATCGCCACA
1561 CCGCGGGGAG CAGCCCCTCC AGGCCAGAAG GGCCAGGCCA ACGCCACCAG GATTCCAGCA
1621 AAAACCCCGC CCGCTCCAAA GACACCACCC AGCTCTGCGA CTAAGCAAGT CCAGAGAAGA
1681 CCACCCCCTG CAGGGCCAG ATCTGAGAGA GGTGAACCTC CAAAATCAGG GGATCGCAGC
1741 GGCTACAGCA GCCCCGGCTC CCCAGGCACT CCCGGCAGCC GCTCCCGCAC CCCGTCCCTT
1801 CCAACCCAC CCACCCGGGA GCCCAAGAAG GTGGCAGTGG TCCGTACTCC ACCCAAGTCG
1861 CCGTCTTCCG CCAAGAGCCG CCTGCAGACA GCCCCCGTGC CCATGCCAGA CCTGAAGAAT
1921 GTCAAGTCCA AGATCGGCTC CACTGAGAAC CTGAAGCACC AGCCGGGAGG CGGGAAGGTG
1981 CAGATAATTA ATAAGAAGCT GGATCTTAGC AACGTCCAGT CCAAGTGTGG CTCAAAGGAT
2041 AATATCAAAC ACGTCCCGGG AGGCGGCAGT GTGCAAATAG TCTACAAACC AGTTGACCTG

```

2101	AGCAAGGTGA	CCTCCAAGTG	TGGCTCATTA	GGCAACATCC	ATCATAAACC	AGGAGGTGGC
2161	CAGGTGGAAG	TAAAATCTGA	GAAGCTTGAC	TTCAAGGACA	GAGTCCAGTC	GAAGATTGGG
2221	TCCCTGGACA	ATATCACCCA	CGTCCCTGGC	GGAGGAAATA	AAAAGATTGA	AACCCACAAG
2281	CTGACCTTCC	GCGAGAACGC	CAAAGCCAAG	ACAGACCACG	GGGCGGAGAT	CGTGTACAAG
2341	TCGCCAGTGG	TGTCTGGGGA	CACGTCTCCA	CGGCATCTCA	GCAATGTCTC	CTCCACCGGC
2401	AGCATCGACA	TGGTAGACTC	GCCCCAGCTC	GCCACGCTAG	CTGACGAGGT	GTCTGCCTCC
2461	CTGGCCAAGC	AGGGTTTGTG	ATCAGGCCCC	TGGGGCGGTC	AATAATTGTG	GAGAGGAGAG
2521	AATGAGAGAG	TGTGGAAAAA	AAAAGAATAA	TGACCCGGCC	CCCGCCCTCT	GCCCCAGCT
2581	GCTCCTCGCA	GTTCCGGTTAA	TTGGTTAATC	ACTTAACCTG	CTTTTGTAC	TCGGCTTTGG
2641	CTCGGGACTT	CAAATCAGT	GATGGGAGTA	AGAGCAAATT	TCATCTTTC	AAATTGATGG
2701	GTGGGCTAGT	AATAAAATAT	TTAAAAAATA	ACATTCAAAA	ACATGGCCAC	ATCCAACATT
2761	TCCTCAGGCA	ATTCTTTTTG	ATTCTTTTTT	CTTCCCCCTC	CATGTAGAAG	AGGGAGAAGG
2821	AGAGGCTCTG	AAAGCTGCTT	CTGGGGGATT	TCAAGGGACT	GGGGGTGCCA	ACCACCTCTG
2881	GCCCTGTTGT	GGGGGTGTCA	CAGAGGCAGT	GGCAGCAACA	AAGGATTTGA	AACTTGGTGT
2941	GTTTCGTGGAG	CCACAGGCAG	ACGATGTCAA	CCTTGTGTGA	GTGTGACGGG	GGTTGGGGTG
3001	GGCGGGGAGG	CCACGGGGGA	GGCCGAGGCA	GGGGCTGGGC	AGAGGGGAGA	GGAAAGCACA
3061	GAAGTGGGAG	TGGGAGAGGA	AGCCACGTGC	TGGAGAGTAG	ACATCCCCCT	CTTGTGCCCT
3121	GGGAGAGCCA	AGGCCATATG	CACCTGCAGC	GTCTGAGCGG	CCGCTGTCC	TTGGTGGCCG
3181	GGGGTGGGGG	CCTGCTGTGG	GTCAGTGTGC	CACCCTCTGC	AGGGCAGCCT	GTGGGAGAAG
3241	GGACAGCGGG	TAAAAGAGA	AGGCAAGCTG	GCAGGAGGGT	GGCACTTCGT	GGATGACCTC
3301	CTTAGAAAAG	ACTGACCTTG	ATGTCTTGAG	AGCGCTGGCC	TCTTCTCCC	TCCCTGCAGG
3361	GTAGGGGGCC	TGAGTTGAGG	GGCTTCCCTC	TGCTCCACAG	AAACCCTGTT	TTATTGAGTT
3421	CTGAAGGTTG	GAAGTGTGTC	CATGATTTTG	GCCACTTTGC	AGACCTGGGA	CTTTAGGGCT
3481	AACCAGTTCT	CTTTGTAAGG	ACTTGTGCCT	CTTGGGAGAC	GTCCACCCGT	TTCCAAGCCT
3541	GGGCCACTGG	CATCTCTGGA	GTGTGTGGGG	GTCTGGGAGG	CAGGTCCCAG	GCCCCCTGTC
3601	CTTCCCACGG	CCACTGCAGT	CACCCCGTCT	GCGCCGCTGT	GCTGTTGTCT	GCCGTGAGAG
3661	CCCAATCACT	GCCTATACCC	CTCATCACAC	GTCACAATGT	CCCGAATTC	CAGCCTCACC
3721	ACCCCTTCTC	AGTAATGACC	CTGGTTGGTT	GCAGGAGGTA	CCTACTCCAT	ACTGAGGGTG
3781	AAATTAAGGG	AAGGCAAAGT	CCAGGCACAA	GAGTGGGACC	CCAGCCTCTC	ACTCTCAGTT
3841	CCACTCATCC	AAC TGGGACC	CTCACACAGA	ATCTCATGAT	CTGATTCGGT	TCCCTGTCTC
3901	CTCCTCCCGT	CACAGATGTG	AGCCAGGGCA	CTGCTCAGCT	GTGACCCTAG	GTGTTTCTGC
3961	CTTGTTGACA	TGGAGAGAGC	CCTTTCCCTC	GAGAAGGCCT	GGCCCCTTCC	TGTGCTGAGC
4021	CCACAGCAGC	AGGCTGGGTG	TCTTGGTTGT	CAGTGGTGGC	ACCAGGATGG	AAGGGCAAGG
4081	CACCCAGGGC	AGGCCACAG	TCCCCTGTC	CCCCACTTGC	ACCCTAGCTT	GTAGCTGCCA
4141	ACCTCCCAGA	CAGCCCAGCC	CGCTGCTCAG	CTCCACATGC	ATAGTATCAG	CCCTCCACAC
4201	CCGACAAAGG	GGAACACACC	CCCTTGGA	TGGTTCTTTT	CCCCAGTCC	CAGCTGGAAG
4261	CCATGCTGTC	TGTTCTGCTG	GAGCAGCTGA	ACATATACAT	AGATGTTGCC	CTGCCCTCCC
4321	CATCTGCACC	CTGTTGAGTT	GTAGTTGGAT	TTGTCTGTTT	ATGCTTGGAT	TCACCAGAGT
4381	GACTATGATA	GTGAAAAGAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAGGAC	GCATGTATCT	TGAAATGCTT
4441	GTAAAGAGGT	TTCTAACCCA	CCCTCACGAG	GTGTCTCTCA	CCCCACACT	GGGACTCGTG
4501	TGGCCTGTGT	GGTGCCACCC	TGCTGGGGCC	TCCCAAGTTT	TGAAAGGCTT	TCCTCAGCAC
4561	CTGGGACCCA	ACAGAGACCA	GCTTCTAGCA	GCTAAGGAGG	CCGTTCAGCT	GTGACGAAGG
4621	CCTGAAGCAC	AGGATTAGGA	CTGAAGCGAT	GATGTCCCCT	TCCCTACTTC	CCCTTGGGGC
4681	TCCCTGTGTC	AGGGCACAGA	CTAGGCTTTG	TGGCTGGTCT	GGCTTGCGGC	GCGAGGATGG
4741	TTCTCTCTGG	TCATAGCCCC	AAGTCTCATG	GCAGTCCCAA	AGGAGGCTTA	CAACTCCTGC
4801	ATCACAAAGAA	AAAGGAAGCC	ACTGCCAGCT	GGGGGGATCT	GCAGCTCCCA	GAAGCTCCGT
4861	GAGCCTCAGC	CACCCCTCAG	ACTGGGTTCC	TCTCCAAGCT	CGCCCTCTGG	AGGGGCAGCG
4921	CAGCCTCCCA	CCAAGGGCCC	TGCGACCACA	GCAGGGATTG	GGATGAATTG	CCTGTCTTGG
4981	ATCTGCTCTA	GAGGCCAAG	CTGCCTGCCT	GAGGAAGGAT	GACTTGACAA	GTCAGGAGAC
5041	ACTGTTCCCA	AAGCCTTGAC	CAGAGCACCT	CAGCCCCTG	ACCTTGACAA	AACTCCATCT
5101	GCTGCCATGA	GAAAAGGGAA	GCCGCCTTTG	CAAAACATTG	CTGCCTAAAAG	AAACTCAGCA
5161	GCCTCAGGCC	CAATTC TGCC	ACTTCTGGTT	TGGGTACAGT	TAAAGGCAAC	CCTGAGGGAC
5221	TTGGCAGTAG	AAATCCAGGG	CCCTCCCCTG	GGCTGGCAGC	TTCGTGTGCA	GCTAGAGCTT
5281	TACCTGAAAG	GAAGTCTCTG	GCCCCAGAAC	TCTCCACCAA	GAGCCTCCCT	GCCGTTCCTC
5341	GAGTCCCAGC	AATTCCTCTA	AGTTGAAGGG	ATCTGAGAAG	GAGAAGGAAA	TGTGGGGTAG
5401	ATTTGGTGGT	GGTTAGAGAT	ATGCCCCCTC	CATTACTGCC	AACAGTTTCG	GCTGCATTTT
5461	TTCACGCACC	TCGGTTCCCT	TTCTGAAAGT	TCTTGTGCC	TGCTCTTCAG	CACCATGGGC

5521	CTTCTTATAC	GGAAGGCTCT	GGGATCTCCC	CCTTGTGGGG	CAGGCTCTTG	GGGCCAGCCT
5581	AAGATCATGG	TTTAGGGTGA	TCAGTGCTGG	CAGATAAATT	GAAAAGGCAC	GCTGGCTTGT
5641	GATCTTAAAT	GAGGACAATC	CCCCAGGGC	TGGGCACTCC	TCCCTCCCC	TCATTCTCC
5701	CACCTGCAGA	GCCAGTGTCC	TTGGGTGGGC	TAGATAGGAT	ATACTGTATG	CCGGCTCCTT
5761	CAAGCTGCTG	ACTCACTTTA	TCAATAGTTC	CATTTAAATT	GACTTCAGTG	GTGAGACTGT
5821	ATCCTGTTTG	CTATTGCTTG	TTGTGCTATG	GGGGGAGGGG	GGAGGAATGT	GTAAGATAGT
5881	TAACATGGGC	AAAGGGAGAT	CTTGGGGTGC	AGCACTTAAA	CTGCCTCGTA	ACCCTTTTCA
5941	TGATTTCAAC	CACATTTGCT	AGAGGGAGGG	AGCAGCCACG	GAGTTAGAGG	CCCTTGGGGT
6001	TTCTCTTTTC	CACTGACAGG	CTTTCCAGG	CAGCTGGCTA	GTTCAATCCC	TCCCCAGCCA
6061	GGTGCAGGCG	TAGGAATATG	GACATCTGGT	TGCTTTGGCC	TGCTGCCCTC	TTTCAGGGGT
6121	CCTAAGCCCA	CAATCATGCC	TCCCTAAGAC	CTTGGCATCC	TCCCTCTAA	GCCGTTGGCA
6181	CCTCTGTGCC	ACCTCTCACA	CTGGCTCCAG	ACACACAGCC	TGTGCTTTTG	GAGCTGAGAT
6241	CACTCGCTTC	ACCCTCCTCA	TCTTTGTTCT	CCAAGTAAAG	CCACGAGGTC	GGGGCGAGGG
6301	CAGAGGTGAT	CACCTGCGTG	TCCCATCTAC	AGACCTGCAG	CTTCATAAAA	CTTCTGATTT
6361	CTCTTCAGCT	TTGAAAAGGG	TTACCCTGGG	CACTGGCCTA	GAGCCTCACC	TCCTAATAGA
6421	CTTAGCCCCA	TGAGTTTGCC	ATGTTGAGCA	GGACTATTTT	TGGCACTTGC	AAGTCCCATG
6481	ATTTCTTCGG	TAATCTGAG	GGTGGGGGA	GGACATGAA	ATCATCTTAG	CTTAGCTTTT
6541	TGTCTGTGAA	TGTCTATATA	GTGTATTGTG	TGTTTTAACA	AATGATTTAC	ACTGACTGTT
6601	GCTGTAAAAG	TGAATTTGGA	AATAAAGTTA	TTACTCTGAT	TAAA	

(SEQ ID NO: 49).

Соответствующую аминокислотную последовательность изоформы 6 тау-белка

человека можно найти в NP_001116538.2:

1	MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD	AGLKESPLQT	PTEDGSEEPG
61	SETSDAKSTP	TAEDVTAPLV	DEGAPGKQAA	AQPHTEIPEG	TTAEEAGIGD	TPSLEDEAAG
121	HVTQEPESGK	VVQEGFLREP	GPPGLSHQLM	SGMPGAPLLP	EGPREATRQP	SGTGPEDTEG
181	GRHAPPELLKH	QLLGDHLHQEG	PPLKGAGGKE	RPGSKEEVDE	DRDVDESSPQ	DSPPSKASPA
241	QDGRPPQTAA	REATSI PGFP	AEGAIPLPVD	FLSKVSTEIP	ASEPDGSPVG	RAKGQDAPLE
301	FTFHVEITPN	VQKEQAHSEE	HLGRAAFPGA	PGEAPEARGP	SLGEDTKEAD	LPEPSEKQPA
361	AAPRGKPVSR	VPQLKARMVS	KSKDGTGSDD	KKAKTSTRSS	AKTLKNRPCL	SPKHPTPGSS
421	DPLIQPSSPA	VCPEPPSSPK	YVSSVTSRTG	SSGAKEMKLN	GADGKTKIAT	PRGAAPPQK
481	GQANATRIPA	KTPPAPKTPP	SSATKQVQRR	PPPAGPRSER	GEPPKSGDRS	GYSSPGSPGT
541	PGSRSRTPSL	PTPPTREPCK	VAVVRTPPKS	PSSAKSRLQT	APVPMPDLKN	VKSKIGSTEN
601	LKHQPGGGKV	QIINKKLDLS	NVQSKCGSKD	NIKHVPGGGS	VQIVYKPVDL	SKVTSKCGSL
661	GNIHHKPGGG	QVEVKSEKLD	FKDRVQSKIG	SLDNITHVPG	GGNKKIETHK	LTFRENAKAK
721	TDHGAEIVYK	SPVVS GDTS P	RHLSNVSSTG	SIDMVDS PQL	ATLADEV SAS	LAKQGL

(SEQ ID NO: 50).

Нуклеотидную последовательность варианта 5 транскрипта МАРТ человека

(кодирующего 1N4R Тау) можно найти в NM_001123067.4:

1	GCAGTCACCG	CCACCCACCA	GCTCCGGCAC	CAACAGCAGC	GCCGCTGCCA	CCGCCACCT
61	TCTGCCGCCG	CCACCACAGC	CACCTTCTCC	TCCTCCGCTG	TCCTCTCCCG	TCCTCGCCTC
121	TGTCGACTAT	CAGGTGAACT	TTGAACCAGG	ATGGCTGAGC	CCCGCCAGGA	GTTCGAAGTG
181	ATGGAAGATC	ACGCTGGGAC	GTACGGGTTG	GGGACAGGA	AAGATCAGGG	GGGCTACACC
241	ATGCACCAAG	ACCAAGAGGG	TGACACGGAC	GCTGGCCTGA	AAGAATCTCC	CCTGCAGACC
301	CCCCTGAGG	ACGGATCTGA	GGAACCGGGC	TCTGAAACCT	CTGATGCTAA	GAGCACTCCA
361	ACAGCGGAAG	CTGAAGAAGC	AGGCATTGGA	GACACCCCCA	GCCTGGAAGA	CGAAGCTGCT
421	GGTCACGTGA	CCCAAGCTCG	CATGGTCAGT	AAAAGCAAAG	ACGGGACTGG	AAGCGATGAC
481	AAAAAAGCCA	AGGGGGCTGA	TGTTAAAACC	AAGATCGCCA	CACCGCGGGG	AGCAGCCCTT
541	CCAGGCCAGA	AGGGCCAGGC	CAACGCCACC	AGGATTCAGG	CAAAAACCCC	GCCCGCTCCA
601	AAGACACCAC	CCAGCTCTGG	TGAACCTCCA	AAATCAGGGG	ATCGCAGCGG	CTACAGCAGC

661	CCCGGCTCCC	CAGGCACTCC	CGGCAGCCGC	TCCCGCACCC	CGTCCCTTCC	AACCCACCC
721	ACCCGGGAGC	CCAAGAAGGT	GGCAGTGGTC	CGTACTCCAC	CCAAGTCGCC	GTCTTCCGCC
781	AAGAGCCGCC	TGCAGACAGC	CCCCGTGCCC	ATGCCAGACC	TGAAGAATGT	CAAGTCCAAG
841	ATCGGCTCCA	CTGAGAACCT	GAAGCACCAG	CCGGGAGGCG	GGAAGGTGCA	GATAATTAAT
901	AAGAAGCTGG	ATCTTAGCAA	CGTCCAGTCC	AAGTGTGGCT	CAAAGGATAA	TATCAAACAC
961	GTCCCGGGAG	GCGGCAGTGT	GCAAATAGTC	TACAAACCAG	TTGACCTGAG	CAAGGTGACC
1021	TCCAAGTGTG	GCTCATTAGG	CAACATCCAT	CATAAACCAG	GAGGTGGCCA	GGTGGAAGTA
1081	AAATCTGAGA	AGCTTGACTT	CAAGGACAGA	GTCCAGTCGA	AGATTGGGTC	CCTGGACAAT
1141	ATCACCCACG	TCCCTGGCGG	AGGAAATAAA	AAGATTGAAA	CCCACAAGCT	GACCTTCCGC
1201	GAGAACGCCA	AAGCCAAGAC	AGACCACGGG	GCGGAGATCG	TGTACAAGTC	GCCAGTGGTG
1261	TCTGGGGACA	CGTCTCCACG	GCATCTCAGC	AATGTCTCCT	CCACCGGCAG	CATCGACATG
1321	GTAGACTCGC	CCCAGCTCGC	CACGCTAGCT	GACGAGGTGT	CTGCCTCCCT	GGCCAAGCAG
1381	GGTTTGTGAT	CAGGCCCTTG	GGGCGGTCAA	TAATTGTGGA	GAGGAGAGAA	TGAGAGAGTG
1441	TGGAAAAAAA	AAGAATAATG	ACCCGGCCCC	CGCCCTCTGC	CCCCAGCTGC	TCCTCGCAGT
1501	TCGGTTAATT	GGTTAATCAC	TAAACCTGCT	TTTGTCACTC	GGCTTTGGCT	CGGGACTTCA
1561	AAATCAGTGA	TGGGAGTAAG	AGCAAATTTT	ATCTTTCCAA	ATTGATGGGT	GGGC TAGTAA
1621	TAAAAATTTT	AAAAAAAAC	ATTTAAAAAC	ATGGCCACAT	CCAACATTTT	CTCAGGCAAT
1681	TCCTTTTGAT	TCTTTTTTCT	TCCCCCTCCA	TGTAGAAGAG	GGAGAAGGAG	AGGC TCTGAA
1741	AGCTGCTTCT	GGGGGATTTT	AAGGGACTGG	GGGTGCCAAC	CACCTCTGGC	CCTGTTGTGG
1801	GGGTGTCACA	GAGGCAGTGG	CAGCAACAAA	GGATTTGAAA	CTTGGTGTGT	TCGTGGAGCC
1861	ACAGGCAGAC	GATGTCAACC	TTGTGTGAGT	GTGACGGGGG	TTGGGGTGGG	GCGGGAGGCC
1921	ACGGGGGAGG	CCGAGGCAGG	GGCTGGGCAG	AGGGGAGAGG	AAGCACAAGA	AGTGGGAGTG
1981	GGAGAGGAAG	CCACGTGCTG	GAGAGTAGAC	ATCCCCCTCC	TTGCCGCTGG	GAGAGCCAAG
2041	GCCTATGCCA	CCTGCAGCGT	CTGAGCGGCC	GCTGTCTCCT	GGTGGCCGGG	GGTGGGGGCC
2101	TGCTGTGGGT	CAGTGTGCCA	CCCTCTGCAG	GGCAGCCTGT	GGGAGAAGGG	ACAGCGGGTA
2161	AAAAGAGAAG	GCAAGCTGGC	AGGAGGGTGG	CACTTCGTGG	ATGACCTCCT	TAGAAAAGAC
2221	TGACCTTGAT	GTCTTGAGAG	CGCTGGCCTC	TTCTCCCTC	CCTGCAGGGT	AGGGGGCCTG
2281	AGTTGAGGGG	CTTCCCTCTG	CTCCACAGAA	ACCCTGTTTT	ATTGAGTTCT	GAAGTTTGGA
2341	ACTGCTGCCA	TGATTTTGGC	CACTTTGCAG	ACCTGGGACT	TTAGGGACTA	CCAGTTCTCT
2401	TTGTAAGGAC	TTGTGCCTCT	TGGGAGACGT	CCACCCGTTT	CCAAGCCTGG	GCCACTGGCA
2461	TCTCTGGAGT	GTGTGGGGGT	CTGGGAGGCA	GGTCCCAGGC	CCCCTGTCTT	TCCCACGGCC
2521	ACTGCAGTCA	CCCCGTCTGC	GCCGCTGTGC	TGTTGTCTGC	CGTGAGAGCC	CAATCACTGC
2581	CTATACCCCT	CATCACACGT	CACAATGTCC	CGAATTCCCA	GCCTCACACC	CCCTTCTCAG
2641	TAATGACCCT	GGTTGGTTGC	AGGAGGTACC	TACTCCATAC	TGAGGGTGAA	ATTAAGGGAA
2701	GGCAAAGTCC	AGGCACAAGA	GTGGGACCCC	AGCCTCTCAC	TCTCAGTTCC	ACTCATCCAA
2761	CTGGGACCCT	CACCACGAAT	CTCATGATCT	GATTCGGTTC	CCTGTCTCCT	CCTCCCGTCA
2821	CAGATGTGAG	CCAGGGCACT	GCTCAGCTGT	GACCCTAGGT	GTTTCTGCCT	TGTTGACATG
2881	GAGAGAGCCC	TTTCCCCTGA	GAAGGCCTGG	CCCCTTCTTG	TGCTGAGCCC	ACAGCAGCAG
2941	GCTGGGTGTC	TTGGTTGTCA	GTGGTGGCAC	CAGGATGGAA	GGGCAAGGCA	CCCAGGGCAG
3001	GCCCACAGTC	CCGCTGTCCC	CCACTTGCAC	CCTAGCTTGT	AGCTGCCAAC	CTCCAGACA
3061	GCCCAGCCCG	CTGCTCAGCT	CCACATGCAT	AGTATCAGCC	CTCCACACCC	GACAAAAGGGG
3121	AACACACCCC	CTTGAAAATG	GTTCTTTTTT	CCCAGTCCCA	GCTGGAAGCC	ATGCTGTCTG
3181	TTCTGCTGGA	GCAGCTGAAC	ATATACATAG	ATGTTGCCCT	GCCCTCCCCA	TCTGCACCCCT
3241	GTTGAGTTGT	AGTTGGATTT	GTCTGTTTAT	GCTTGGATTC	ACCAGAGTGA	CTATGATAGT
3301	GAAAAGAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAGGACGC	ATGTATCTTG	AAATGCTTGT	AAAGAGGTTT
3361	CTAACCCACC	CTCACGAGGT	GTCTCTCACC	CCCACACTGG	GACTCGTGTG	GCCTGTGTGG
3421	TGCCACCCTG	CTGGGGCCTC	CCAAGTTTTG	AAAGGCTTTC	CTCAGCACCT	GGGACCCAAC
3481	AGAGACCAGC	TTCTAGCAGC	TAAGGAGGCC	GTTCAGCTGT	GACGAAGGCC	TGAAGCACAG
3541	GATTAGGACT	GAAGCGATGA	TGTCCCTTTC	CCTACTTCCC	CTTGGGGCTC	CCTGTGTCTAG
3601	GGCACAGACT	AGGTCTTGTG	GCTGGTCTGG	CTTGCGGCGC	GAGGATGGTT	CTCTCTGGTC
3661	ATAGCCCGAA	GTCTCATGGC	AGTCCCAAAG	GAGGCTTACA	ACTCCTGCAT	CACAAAGAAA
3721	AGGAAGCCAC	TGCCAGCTGG	GGGATCTGCG	AGCTCCAGAA	AGCTCCGTGA	GCCTCAGCCA
3781	CCCTCAGAC	TGGGTTCCCT	TCCAAGCTCG	CCTCTGGAG	GGGCAGCGCA	GCCTCCACC
3841	AAGGGCCCTG	CGACCACAGC	AGGGATTGGG	ATGAATTGCC	TGTCCTGGAT	CTGCTCTAGA
3901	GGCCCAAGCT	GCCTGCCTGA	GGAAGGATGA	CTTGACAAGT	CAGGAGACAC	TGTTCCCAA
3961	GCCTTGACCA	GAGCACCTCA	GCCCGCTGAC	CTTGACAAAA	CTCCATCTGC	TGCCATGAGA
4021	AAAGGGAAGC	CGCCTTTGCA	AAACATTGCT	GCCTAAAAGAA	ACTCAGCAGC	CTCAGGCCCA

4081	ATTCTGCCAC	TTCTGGTTTG	GGTACAGTTA	AAGGCAACCC	TGAGGGACTT	GGCAGTAGAA
4141	ATCCAGGGCC	TCCCCTGGGG	CTGGCAGCTT	CGTGTGCAGC	TAGAGCTTTA	CCTGAAAGGA
4201	AGTCTCTGGG	CCCAGAACTC	TCCACCAAGA	GCCTCCCTGC	CGTTCGCTGA	GTCCCAGCAA
4261	TTCTCCTAAG	TTGAAGGGAT	CTGAGAAGGA	GAAGGAAATG	TGGGGTAGAT	TTGGTGGTGG
4321	TTAGAGATAT	GCCCCCTCA	TTACTGCCAA	CAGTTTCGGC	TGCATTTCTT	CACGCACCTC
4381	GGTTCCTCTT	CCTGAAGTTC	TTGTGCCCTG	CTCTTCAGCA	CCATGGGCCT	TCTTATACGG
4441	AAGGCTCTGG	GATCTCCCCC	TTGTGGGGCA	GGCTCTTGGG	GCCAGCCTAA	GATCATGGTT
4501	TAGGGTGATC	AGTGCTGGCA	GATAAATTGA	AAAGGCACGC	TGGCTTGTGA	TCTTAAATGA
4561	GGACAATCCC	CCCAGGGCTG	GGCACTCCTC	CCCTCCCCTC	ACTTCTCCCA	CCTGCAGAGC
4621	CAGTGTCCCT	GGGTGGGCTA	GATAGGATAT	ACTGTATGCC	GGCTCCTTCA	AGCTGCTGAC
4681	TCACTTTATC	AATAGTTCCA	TTTAAATTGA	CTCAGTGGT	GAGACTGTAT	CCTGTTTGCT
4741	ATTGCTTGTT	GTGCTATGGG	GGGAGGGGGG	AGGAATGTGT	AAGATAGTTA	ACATGGGCAA
4801	AGGGAGATCT	TGGGGTGCAG	CACTTAAACT	GCCTCGTAAC	CCTTTTCATG	ATTTCAACCA
4861	CATTTGCTAG	AGGGAGGGAG	CAGCCACGGA	GTTAGAGGCC	CCTGGGGTTT	CTCTTTTCCA
4921	CTGACAGGCT	TTCCCAGGCA	GCTGGCTAGT	TCATTCCTC	CCCAGCCAGG	TGCAGGCCGA
4981	GGAATATGGA	CATCTGGTTG	CTTTGGCCTG	CTGCCCTCTT	TCAGGGTCC	TAAGCCCACA
5041	ATCATGCCTC	CCTAAGACCT	GCCATCCCTT	CCTCTAAGC	CGTTGGCACC	TCTGTGCCAC
5101	CTCTCACACT	GGCTCCAGAC	ACACAGCCTG	TGCTTTTGGG	GCTGAGATCA	CTCGCTTCAC
5161	CCTCCTCATC	TTTGTCTCTC	AAGTAAAGCC	ACGAGGTCCG	GGCGAGGGCA	GAGGTGATCA
5221	CCTGCGTGTC	CCATCTACAG	ACCTGCAGCT	TCATAAAACT	TCTGATTTCT	CTTCAGCTTT
5281	GAAAAGGGTT	ACCCTGGGCA	CTGGCCTAGA	GCCTCACCTC	CTAATAGACT	TAGCCCCATG
5341	AGTTTGCCAT	GTTGAGCAGG	ACTATTTCTG	GCACTTGCAA	GTCCCATGAT	TTCTTCGGTA
5401	ATTCTGAGGG	TGGGGGGAGG	GACATGAAAT	CATCTTAGCT	TAGCTTTCTG	TCTGTGAATG
5461	TCTATATAGT	GTATTGTGTG	TTTTAACAAA	TGATTTACAC	TGACTGTTGC	TGTAAAAGTG
5521	AATTTGAAA	TAAAGTTATT	ACTCTGATTA	AA		

(SEQ ID NO: 51).

Соответствующую аминокислотную последовательность изоформы 5 тау-белка человека можно найти в NP_001116539.1:

1	MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD	AGLKESPLQT	PTEDGSEEPG
61	SETSDAKSTP	TAEAEAEAGIG	DTPSLEDEAA	GHVTQARMVS	KSKDGTGSDD	KKAKGADGKT
121	KIATPRGAAP	PGQKGQANAT	RIPAKTPPAP	KTPPSSGEPP	KSGDRSGYSS	PGSPGTPGSR
181	SRTPSLPPTP	TREPKKVAVV	RTPPKSPSSA	KSRLQTAPVP	MPDLKNVSKS	IGSTENLKHQ
241	PGGGKVQIIN	KKLDLSNVQS	KCGSKDNIKH	VPGGGSVQIV	YKPVDLKSVT	SKCGSLGNIH
301	HKPGGGQVEV	KSEKLDKFKDR	VQSKIGSLDN	ITHVPGGGNK	KIETHKLTFR	ENAKAKTDHG
361	AEIVYKSPVV	SGDTSRHL	NVSSSTGSIDM	VDSPQLATLA	DEVASLAKQ	GL

(SEQ ID NO: 52).

Нуклеотидную последовательность варианта 4 транскрипта MAPT человека (кодирующего 0N3R Tau) можно найти в NM_016841.5:

1	GCAGTCACCG	CCACCCACCA	GCTCCGGCAC	CAACAGCAGC	GCCGCTGCCA	CCGCCACCT
61	TCTGCCGCCG	CCACCACAGC	CACCTTCTCC	TCCTCCGCTG	TCTCTCCCG	TCCTCGCCTC
121	TGTCGACTAT	CAGGTGAACT	TTGAACCAGG	ATGGCTGAGC	CCCGCCAGGA	GTTCGAAGTG
181	ATGGAAGATC	ACGCTGGGAC	GTACGGGTTG	GGGGACAGGA	AAGATCAGGG	GGGCTACACC
241	ATGCACCAAG	ACCAAGAGGG	TGACACGGAC	GCTGGCCTGA	AAGCTGAAGA	AGCAGGCATT
301	GGAGACACCC	CCAGCCTGGA	AGACGAAGCT	GCTGGTCACG	TGACCCAAGC	TCGCATGGTC
361	AGTAAAAGCA	AAGACGGGAC	TGGAAGCGAT	GACAAAAAAG	CCAAGGGGGC	TGATGGTAAA
421	ACGAAGATCG	CCACACCGCG	GGGAGCAGCC	CCTCCAGGCC	AGAAGGGCCA	GGCCAACGCC
481	ACCAGGATTC	CAGCAAAAAC	CCCGCCCGCT	CCAAAGACAC	CACCCAGCTC	TGGTGAACCT
541	CCAAAATCAG	GGGATCGCAG	CGGCTACAGC	AGCCCCGGCT	CCCCAGGCAC	TCCCGGCAGC
601	CGCTCCCGCA	CCCCGTCCCT	TCCAACCCCA	CCCACCCGGG	AGCCCAAGAA	GGTGGCAGTG
661	GTCCGTAICT	CACCCAAGTC	GCCGTCTTCC	GCCAAGAGCC	GCTGCAGAC	AGCCCCCGTG

721	CCCATGCCAG	ACCTGAAGAA	TGTCAAGTCC	AAGATCGGCT	CCACTGAGAA	CCTGAAGCAC
781	CAGCCGGGAG	GCGGGAAGGT	GCAAATAGTC	TACAAACCAG	TTGACCTGAG	CAAGGTGACC
841	TCCAAGTGTG	GCTCATTAGG	CAACATCCAT	CATAAACCCAG	GAGGTGGCCA	GGTGGAAAGTA
901	AAATCTGAGA	AGCTTGACTT	CAAGGACAGA	GTCCAGTCGA	AGATTGGGTC	CCTGGACAAT
961	ATCACCCACG	TCCCTGGCGG	AGGAAATAAA	AAGATTGAAA	CCCACAAGCT	GACCTTCCGC
1021	GAGAACGCCA	AAGCCAAGAC	AGACCACGGG	GCGGAGATCG	TGTACAAGTC	GCCAGTGGTG
1081	TCTGGGGACA	CGTCTCCACG	GCATCTCAGC	AATGTCTCCT	CCACCGGCAG	CATCGACATG
1141	GTAGACTCGC	CCCAGCTCGC	CACGCTAGCT	GACGAGGTGT	CTGCCCTCCT	GGCCAAGCAG
1201	GGTTTGTGAT	CAGGCCCTTG	GGGCGGTCAA	TAATTGTGGA	GAGGAGAGAA	TGAGAGAGTG
1261	TGGAAAAAAA	AAGAATAATG	ACCCGGCCCC	CGCCCTCTGC	CCCCAGCTGC	TCCTCGCAGT
1321	TCGGTTAATT	GGTTAATCAC	TTAACCTGCT	TTTGTCACTC	GGCTTTGGCT	CGGGACTTCA
1381	AAATCAGTGA	TGGGAGTAAG	AGCAAATTTT	ATCTTTCCAA	ATTGATGGGT	GGGCTAGTAA
1441	TAAAAATATT	AAAAAAAAC	ATTCAAAAAC	ATGGCCACAT	CCAACATTTT	CTCAGGCAAT
1501	TCCTTTTGAT	TCTTTTTTCT	TCCCCCTCCA	TGTAGAAGAG	GGAGAAGGAG	AGGCTCTGAA
1561	AGCTGCTTCT	GGGGGATTTT	AAGGGACTGG	GGGTGCCAAC	CACCTCTGGC	CCTGTTGTGG
1621	GGGTGTCACA	GAGGCAGTGG	CAGCAACAAA	GGATTTGAAA	CTTGGTGTGT	TCGTGGAGCC
1681	ACAGGCAGAC	GATGTCAACC	TTGTGTGAGT	GTGACGGGGG	TTGGGGTGGG	GCGGGAGGCC
1741	ACGGGGGAGG	CCGAGGCAGG	GGCTGGGCAG	AGGGGAGAGG	AAGCACAAGA	AGTGGGAGTG
1801	GGAGAGGAAG	CCACGTGCTG	GAGAGTAGAC	ATCCCCCTCC	TTGCCGCTGG	GAGAGCCAAG
1861	GCCTATGCCA	CCTGCAGCGT	CTGAGCGGCC	GCCTGTCCTT	GGTGGCCGGG	GGTGGGGGCC
1921	TGCTGTGGGT	CAGTGTGCCA	CCCTCTGCAG	GGCAGCCTGT	GGGAGAAAGG	ACAGCGGGTA
1981	AAAAGAGAAG	GCAAGCTGGC	AGGAGGGTGG	CAC TTCGTGG	ATGACCTCCT	TAGAAAAGAC
2041	TGACCTTGAT	GTCTTGAGAG	CGCTGGCCTC	TTCTCCCTC	CCTGCAGGGT	AGGGGGCCTG
2101	AGTTGAGGGG	CTTCCCTCTG	CTCCACAGAA	ACCCTGTTTT	ATTGAGTTCT	GAAGGTTGGA
2161	ACTGCTGCCA	TGATTTTGGC	CAC TTTGCAG	ACCTGGGACT	TTAGGGCTAA	CCAGTTCTCT
2221	TTGTAAGGAC	TTGTGCCTCT	TGGGAGACGT	CCACCCGTTT	CCAAGCCTGG	GCCACTGGCA
2281	TCTCTGGAGT	GTGTGGGGGT	CTGGGAGGCA	GGTCCCAGAC	CCCCTGTCTT	TCCCACGGCC
2341	ACTGCAGTCA	CCCCGTCTGC	GCCGCTGTGC	TGTTGTCTGC	CGTGAGAGCC	CAATCATCTC
2401	CTATACCCCT	CATCACACGT	CACAATGTCC	CGAATTTCCA	GCCTCACCAC	GCCTTCTCAG
2461	TAATGACCCCT	GGTTGGTTGC	AGGAGGTACC	TACTCCATAC	TGAGGGTGAA	ATTAAGGGAA
2521	GGCAAAGTCC	AGGCACAAGA	GTGGGACCCC	AGCCTCTCAC	TCTCAGTTCC	ACTCATCCAA
2581	CTGGGACCCCT	CACCACGAAT	CTCATGATCT	GATTCGGTTC	CCTGTCTCCT	CCTCCCGTCA
2641	CAGATGTGAG	CCAGGGCACT	GCTCAGCTGT	GACCCTAGGT	GTTTCTGCCT	TGTTGACATG
2701	GAGAGAGCCC	TTTCCCTGA	GAAGCCCTGG	CCCCTTCTG	TGCTGAGCCC	ACAGCAGCAG
2761	GCTGGGTGTC	TTGGTTGTCA	GTGGTGGCAC	CAGGATGGAA	GGGCAAGGCA	CCCAGGGCAG
2821	GCCCACAGTC	CCGCTGTCCC	CCACTTGCAC	CCTAGCTTGT	AGCTGCCAAC	CTCCAGACA
2881	GCCCAGCCCC	CTGCTCAGCT	CCACATGCAT	AGTATCAGCC	CTCCACACCC	GACAAAGGGG
2941	AACACACCCC	CTTGAAATG	GTTC TTTTCC	CCCAGTCCCA	GCTGGAAGCC	ATGCTGTCTG
3001	TTCTGCTGGA	GCAGCTGAAC	ATATACATAG	ATGTTGCCCT	GCCCTCCCCA	TCTGCACCCT
3061	GTTGAGTTGT	AGTTGGATTT	GTCTGTTTAT	GCTTGGATTG	ACCAGAGTGA	CTATGATAGT
3121	GAAAAAGAAA	AAAAAAGAAA	AAAAGGACGC	ATGTATCTTG	AAATGCTTGT	AAAGAGTTTT
3181	CTAACCCACC	CTCACGAGGT	GTCTCTCACC	CCCACACTGG	GACTCGTGTG	GCCTGTGTGG
3241	TGCCACCCTG	CTGGGGCCTC	CCAAGTTTTG	AAAGGCTTTC	CTCAGCACCT	GGGACCCAAC
3301	AGAGACCAGC	TTCTAGCAGC	TAAGGAGGCC	GTTTCTGCTG	GACGAAGGCC	TGAAGCACAG
3361	GATTAGGACT	GAAGCGATGA	TGTCCCCTTC	CCTACTTCCC	CTTGGGGCTC	CCTGTGTCTG
3421	GGCACAGACT	AGGTCTTGTG	GCTGGTCTGG	CTTGC GGCGC	GAGGATGGTT	CTCTCTGGTC
3481	ATAGCCCAGAA	GTCTCATGGC	AGTCCCAAAG	GAGGCTTACA	ACTCTGCAT	CACAAGAAAA
3541	AGGAAGCCAC	TGCCAGCTGG	GGGGATCTGC	AGCTCCCAGA	AGCTCCGTGA	GCCTCAGCCA
3601	CCCCTCAGAC	TGGGTTCCCT	TCCAAGCTCG	CCCTCTGGAG	GGGCAGCGCA	GCCTCCCACC
3661	AAGGGCCCTG	CGACCACAGC	AGGGATTGGG	ATGAATTGCC	TGTCTGGGAT	CTGCTCTAGA
3721	GGCCCAAGCT	GCCTGCCTGA	GGAAGGATGA	CTTGACAAGT	CAGGAGACAC	TGTTCCCAAA
3781	GCCTTGACCA	GAGCACCTCA	GCCCCTGAC	CTTGACAAA	CTCCATCTGC	TGCCATGAGA
3841	AAAGGGAAGC	GCCCTTTGCA	AAACATTGCT	GCTTAAAGAA	ACTCAGCAGC	CTCAGGCCCA
3901	ATTCTGCCAC	TTCTGGTTTTG	GGTACAGTTA	AAGGCAACCC	TGAGGGACTT	GGCAGTAGAA
3961	ATCCAGGGCC	TCCCCTGGGG	CTGGCAGCTT	CGTGTGCAGC	TAGAGCTTTA	CCTGAAAGGA
4021	AGTCTCTGGG	CCCAGAACTC	TCCACCAAGA	GCCTCCCTGC	CGTTCCGTGA	GTCCAGCAA
4081	TTCTCCTAAG	TTGAAGGGAT	CTGAGAAGGA	GAAGGAAATG	TGGGGTAGAT	TTGGTGGTGG

4141	TTAGAGATAT	GCCCCCTCA	TTACTGCCAA	CAGTTTCGGC	TGCATTTCTT	CACGCACCTC
4201	GGTTCCTCTT	CCTGAAGTTC	TTGTGCCCTG	CTCTTCAGCA	CCATGGGGCT	TCTTATACGG
4261	AAGGCTCTGG	GATCTCCCC	TTGTGGGGCA	GGCTCTTGGG	GCCAGCCTAA	GATCATGGTT
4321	TAGGGTGTATC	AGTGCTGGCA	GATAAATTGA	AAAGGCACGC	TGGCTTGTGA	TCTTAAATGA
4381	GGACAATCCC	CCCAGGGCTG	GGCACTCCTC	CCCTCCCCTC	ACTTCTCCA	CCTGCAGAGC
4441	CAGTGTCTTT	GGGTGGGCTA	GATAGGATAT	ACTGTATGCC	GGCTCCTTCA	AGCTGCTGAC
4501	TCACSTTTATC	AATAGTTCCA	TTTAAATTGA	CTTCAGTGGT	GAGACTGTAT	CCTGTTTTGCT
4561	ATTGCTTGTT	GTGCTATGGG	GGGAGGGGGG	AGGAATGTGT	AAGATAGTTA	ACATGGGCAA
4621	AGGGAGATCT	TGGGGTGCAG	CACSTAAACT	GCCTCGTAAC	CSTTTTCATG	ATTTCAACCA
4681	CATTTGCTAG	AGGGAGGGAG	CAGCCACGGA	GTTAGAGGCC	CTTGGGGTTT	CTCTTTTCCA
4741	CTGACAGGCT	TTCCCAGGCA	GCTGGCTAGT	TCATTCCCTC	CCCAGCCAGG	TGCAGGCCTA
4801	GGAAATATGGA	CATCTGGTTG	CSTTGGCCTG	CTGCCCTCTT	TCAGGGGTCC	TAAGCCCACA
4861	ATCATGCCTC	CCTAAGACCT	TGGCATCCTT	CCCTCTAAGC	CGTTGGCACC	TCTGTGCCAC
4921	CTCTCACACT	GGCTCCAGAC	ACACAGCCTG	TGCTTTTGGG	GCTGAGATCA	CTCGCTTCAC
4981	CCTCCTCATC	TTTGTCTCTC	AAGTAAAGCC	ACGAGGTCCG	GCCGAGGGCA	GAGGTGATCA
5041	CCTGCGTGTC	CCATCTACAG	ACCTGCAGT	TCATAAAACT	TCTGATTTCT	CTTCAGCTTT
5101	GAAAAGGGTT	ACCTGGGCA	CTGGCCTAGA	GCCTCACCTC	CTAATAGACT	TAGCCCCATG
5161	AGTTTGCCAT	GTTGAGCAGG	ACTATTTCTG	GCACCTGCAA	GTCCCATGAT	TTCTTCGGTA
5221	ATTCTGAGGG	TGGGGGGAGG	GACATGAAAT	CATCTTAGCT	TAGCTTTCTG	TCTGTGAATG
5281	TCTATATAGT	GTATTGTGTG	TTTTAAACAAA	TGATTTACAC	TGACTGTTGC	TGTAAGAGTG
5341	AATTTGGAAA	TAAAGTTATT	ACTCTGATTA	AA		

(SEQ ID NO: 53).

Соответствующую аминокислотную последовательность изоформы 4 тау-белка человека можно найти в NP_058525.1:

1	MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD	AGLKAEEAGI	GDTPSLEDEA
61	AGHVTQARMV	SKSKDGTGSD	DKKAKGADGK	TKIATPRGAA	PPGQKQANA	TRIPAKTPPA
121	PKTPPSSGEP	PKSGDRSGYS	SPGSPGTPGS	RSRTPSLPTP	PTREPKKVAV	VRTPPKSPSS
181	AKSRLQTAPV	PMPDLKNVKS	KIGSTENLKH	QPGGGKVQIV	YKPVDLKSVT	SKCGSLGNIH
241	HKPGGGQVEV	KSEKLDKDR	VQSKIGSLDN	ITHVPGGGNK	KIETHKLTFR	ENAKAKTDHG
301	AEIVYKSPVV	SGDTSPRHLS	NVSSTGSIDM	VDSPQLATLA	DEVSASLAKQ	GL

(SEQ ID NO: 54).

В контексте данного документа термин «субъект» означает млекопитающее, включая кошку, собаку, мышь, крысу, шимпанзе, человекообразную обезьяну, мартишку и человека. Предпочтительно субъект представляет собой человека.

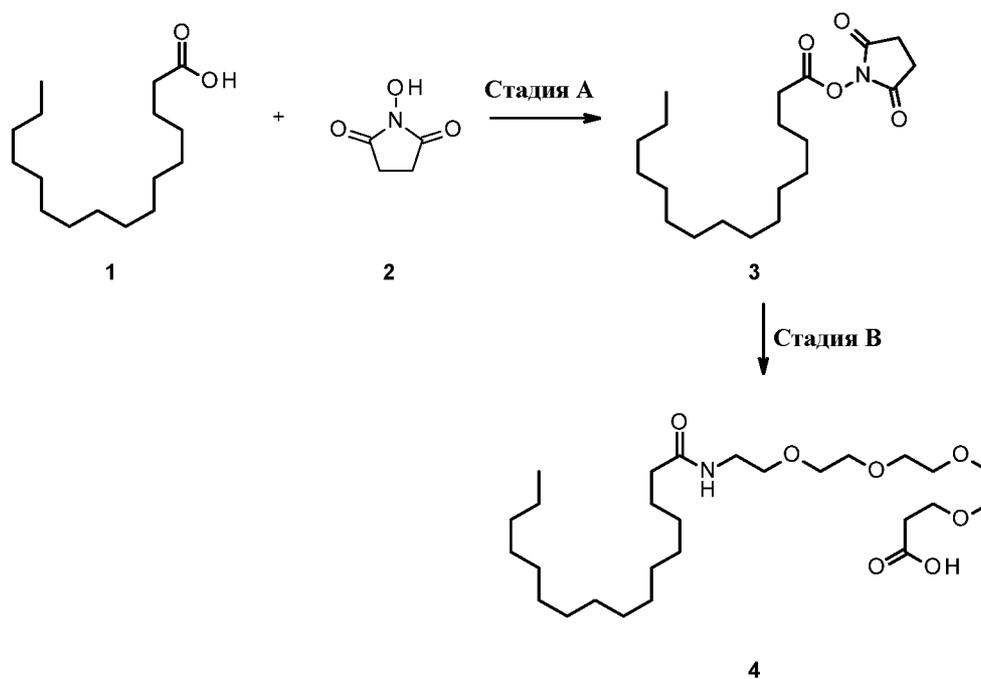
В настоящем документе термин «лечение» относится ко всем способам, при которых может иметь место замедление, контроль, отсрочка или остановка прогрессирования расстройств или заболевания, описанных в настоящем документе, или уменьшение симптомов расстройства или заболевания, но не обязательно указывает на полное устранение всех симптомов расстройства или заболевания. Лечение включает введение белка или нуклеиновой кислоты, или вектора, или композиции для лечения заболевания или состояния у пациента, в частности, у человека.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Синтез пар линкер — фрагмент доставки

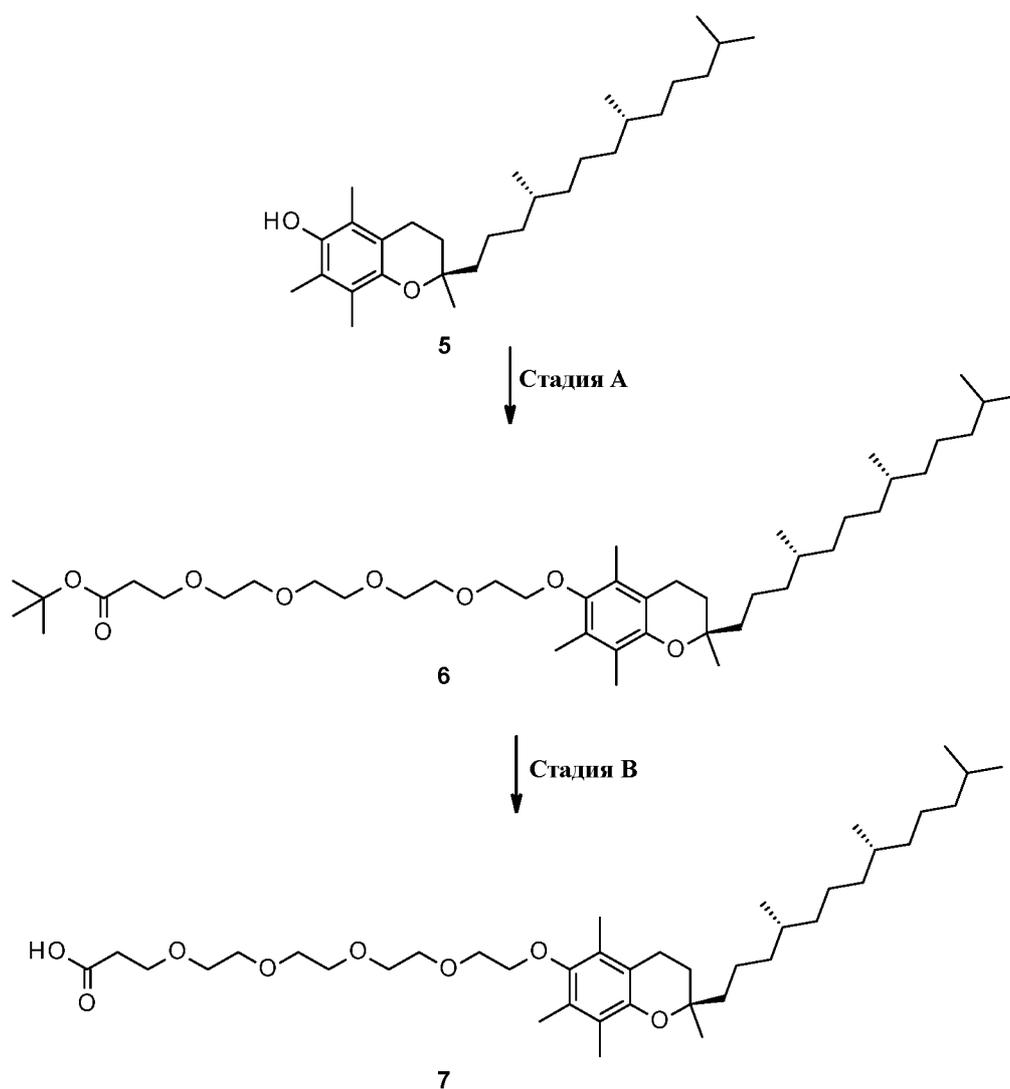
Некоторые сокращения определены следующим образом: «ACN» означает ацетонитрил; «AEX» означает анионный обмен; «C/D» означает расщепление и снятие защиты; «CPG» означает стекло с контролируемым размером пор; «DCM» означает дихлорметан; «DEA» означает диэтанолламин; «DIEA» означает N,N-диизопропилэтиламин; «DMAP» означает 4-диметиламинопиридин; «DMF» означает N,N-диметилформамид; «DMSO» означает диметилсульфоксид; «DMTCI» означает 4,4'-диметокситритилхлорид; «ЭР/МС» означает масс-спектрометрию с ионизацией электрораспылением; «EtOAc» означает этилацетат; «EtOH» означает этанол и этиловый спирт; «HBTU» означает 3-[бис(диметиламино)метилюмил]-3H-бензотриазол-1-оксида гексафторфосфат; «HOBT» означает 1-гидроксibenзотриазол; «ОФ-ИП» означает обратную фазу ионной пары; «LCAA CPG» означает длинноцепочечное алкиламинное стекло с контролируемым размером пор; «ЖХМС» означает жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией; «MeOH» означает метанол или метиловый спирт; «MPA» означает подвижную фазу А; «MPB» означает подвижную фазу В; «MWCO» означает отсечку молекулярной массы; «ЯМР» означает ядерный магнитный резонанс; «PBS» означает фосфатно-солевой буфер; «PEG» означает полиэтиленгликоль; «PVDF» означает фторид поливинилидена; «ОФ» означает обратную фазу; «Об/мин» означает обороты в минуту; «миРНК» означает малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту; «TEA» означает триэтиламин; «ТГФ» означает тетрагидрофуран; «ТСХ» означает тонкослойную хроматографию; «ТМР» означает 2,2,6,6-тетраметилпиперидин; «СВЭЖХ» означает сверхэффективную жидкостную хроматографию; и «УФ» означает ультрафиолетовое излучение.

Схема 1



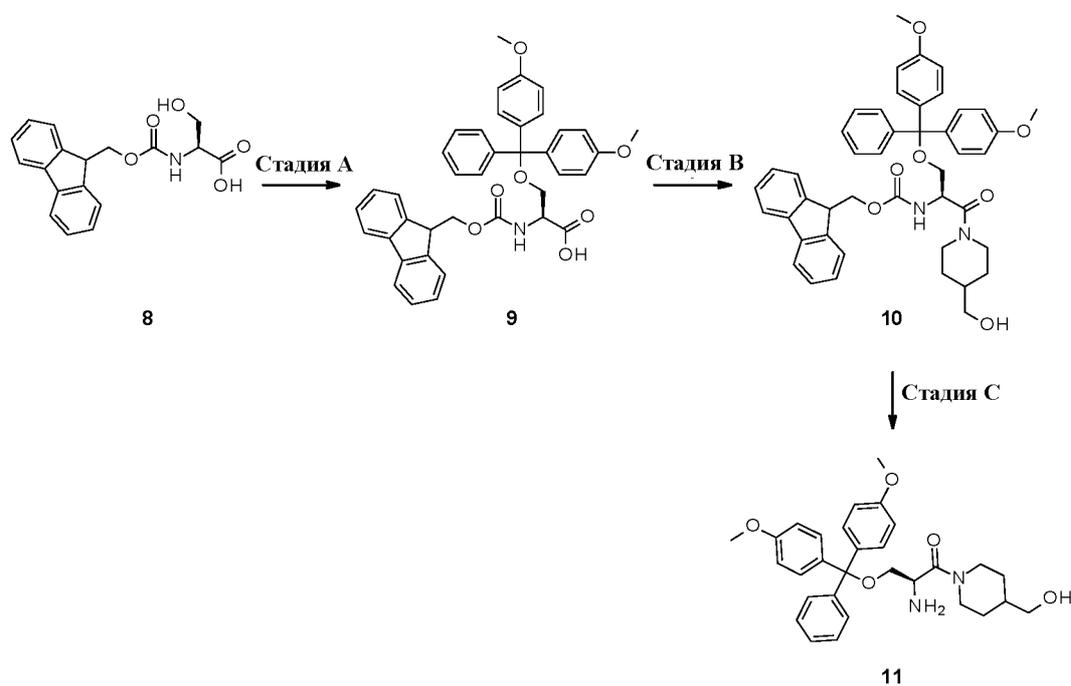
На схеме 1, стадия А, изображено связывание соединений (1) и (2) с использованием подходящего основания, такого как DMAP, в подходящем растворителе, таком как DCM, с получением соединения (3). Стадия В иллюстрирует связывание соединения (3) с 1-амино-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-оевой кислотой в присутствии основания, такого как карбонат калия, и в системе растворителей, таких как вода и ТГФ, с получением соединения (4).

Схема 2



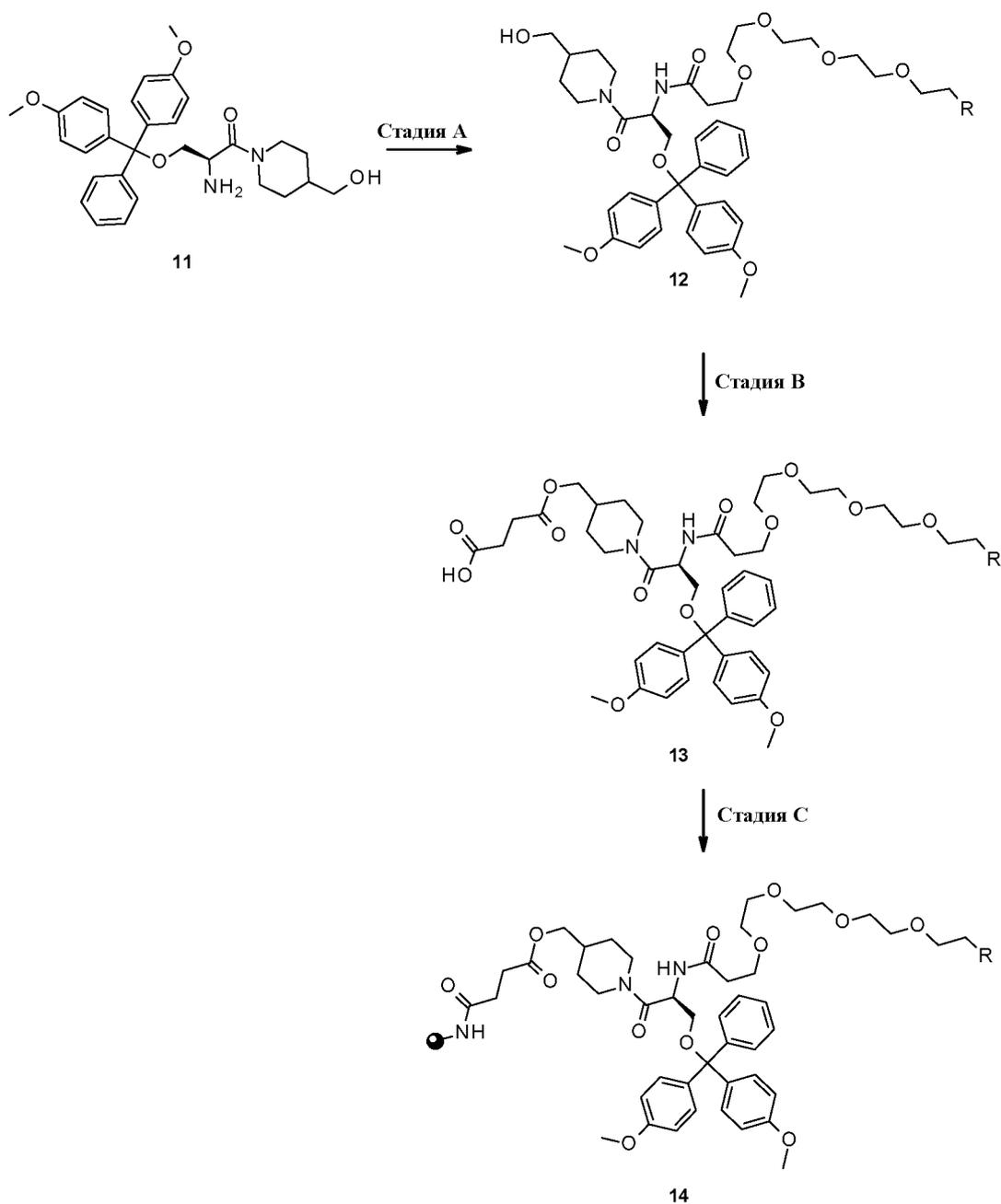
На схеме 2, стадия А, показана реакция Мицунобу между соединением (5) и трет-бутил-1-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-оата с применением трифенилфосфина и диизопропилазодикарбоксилата в растворителе, таком как ТГФ, с получением соединения (6). На стадии В показано кислотное снятие защиты с соединения (6) с помощью кислоты, такой как HCl, в растворителе, таком как 1,4-диоксан, с получением соединения (7).

Схема 3



На схеме 3, стадия А, изображена защита соединения (8) с использованием DMTSCl с подходящим основанием, таким как DIEA, в растворителе, таком как DCM, с получением соединения (9). На стадии В показано амидное связывание соединения (9) и пиперидин-4-илметанола с использованием HBTU и HOBT с TMP в растворителе, таком как DCM, с получением соединения (10). Снятие защитных групп с соединения (10) с использованием 20% пиперидина в DMF с получением соединения (11) показано на стадии С.

Схема 4

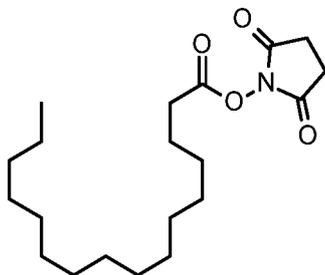


Н схеме 4, стадия А, изображено амидное связывание между соединением (11) и соединением (4) или соединением (7) с использованием стандартных связывающих реагентов, таких как НВТУ и НОВт, с основанием, таким как DIEA, в растворителе, таком как DMF, с получением соединения (12). Специалисту в данной области будет понятно разнообразие условий, которые могут быть использованы для осуществления этого

амидного связывания. На стадии В показано связывание соединения (12) с янтарным ангидридом с использованием основания, такого как TEA, с каталитическим DMAP в растворителе, таком как ДХМ, с получением соединения (13). На стадии С показано амидное связывание соединения (13) с амино LCAA CPG с использованием HBTU с основанием, таким как DIEA, в растворителе, таком как ACN, с последующим многоступенчатым выделением соединения (14).

Получение 1

2,5-диоксопирролидин-1-ил пальмитат



К раствору гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (1,79 г, 9,36 мМоль) и DMAP (0,19 г, 1,56 мМоль) в DCM (31 мл) добавляли пальмитиновую кислоту (2,00 г, 7,80 мМоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли N-гидроксисукцинимид (0,99 г, 8,58 мМоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Полученный неочищенный материал концентрировали в вакууме и очищали элюированием во флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 0–80% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,65 г, 96%). ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 2,81 (с, 4H), 2,66 (т, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,25 (шир. с, 24H), 0,87 (т, 3H).

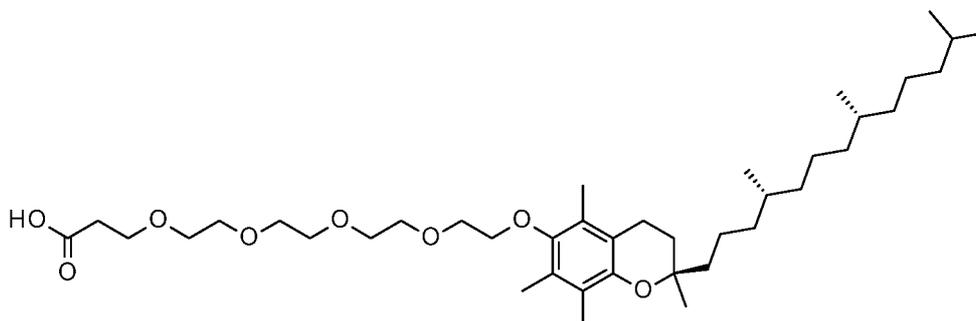
Получение 2

3-[2-[2-[2-[2-(гексадеcanoиламино)этокси]этокси]этокси]этокси]пропановая кислота

(3,33 г, 66%). ^1H ЯМР (CDCl_3): 3,84 (с, 4H), 3,77-3,71 (м, 13H), 2,59 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,52 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,20-2,20 (м, 3H), 2,15-2,12 (м, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,87-1,73 (м, 2H), 1,58-1,51 (м, 4H), 1,47 (с, 9H), 1,35-1,27 (м, 21H), 0,90-0,86 (м, 12H).

Получение 4

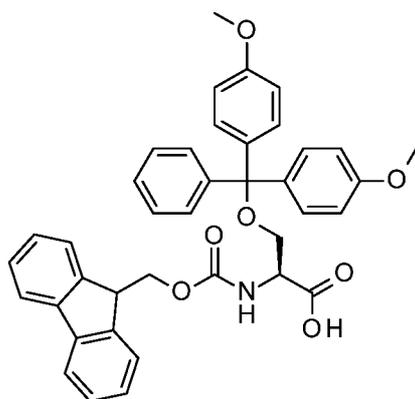
3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-тетраметил-2-[(4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил] хроман-6-ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этокси]пропановая кислота



Растворили трет-бутил 3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-тетраметил-2-[(4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил]хроман-6-ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этокси]пропаноат (3,33 г, 4,53 мМоль) в 4М HCl в диоксане (22,6 мл, 90,6 мМоль) и перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды. Удаляли растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (3,08 г, 100%). ЭР/МС масса/заряд 678,0 (М-Н).

Получение 5

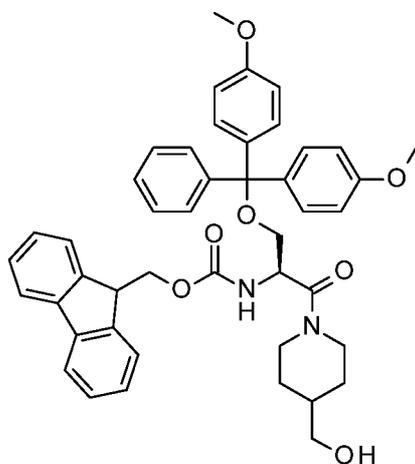
(2S)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)пропановая кислота



К перемешиваемому раствору (2S)-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-3-гидрокси-пропановой кислоты (40 г, 0,122 моль) в сухом DCM (400 мл) при 0 °С в инертной атмосфере добавляли DIEA (64 мл, 0,366 моль). К полученной смеси добавляли раствор DMTC1 (49,6 г, 0,146 мМоль) в DCM (200 мл). Давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. По истечении этого времени реакционную смесь разводили водой и экстрагировали DCM. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток промывали 10% EtOAc/гексаном и сушили в вакууме, получая неочищенное указанное в заголовке соединение в виде бледно-коричневого твердого вещества (62 г, неочищенное). ТСХ: 5% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f: 0,5) УФ, 254 нМ.

Получение 6

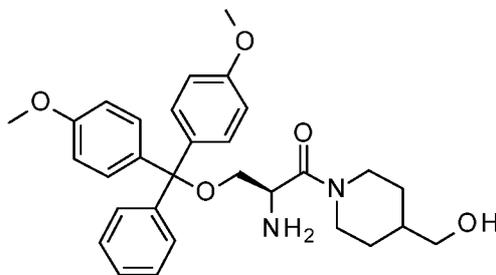
9H-флуорен-9-илметил-N-[(1S)-1-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-2-оксоэтил]карбамат



К перемешиваемому раствору (2S)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]-2-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбониламино) пропановой кислоты (62 г, 0,103 моль) в DCM (750 мл) медленно добавляли НВТУ (78,3 г, 0,206 моль), НОВт (27,9 г, 0,206 моль) и пиперидин-4-ил метанол (15,4 г, 0,134 моль), а затем ТМР (15 мл, 0,113 моль) при 0 °С в инертной атмосфере. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 часов. По истечении этого времени смесь разводили водой и экстрагировали DCM. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 20–40% EtOAc/гексана и 1% MeOH/DCM, с получением указанного в заголовке соединения (40 г, 52% за две стадии). ¹H ЯМР(DMSO-d₆) δ 7,88 (шир. д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,79–7,59 (м, 3H), 7,45–7,12 (м, 13H), 6,92–6,76 (м, 4H), 4,79–4,44 (м, 2H), 4,32 (шир. д, J = 11,4 Гц, 2H), 4,20 (шир. с, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,21 (шир. с, 4H), 2,99–2,79 (м, 1H), 2,69 (шир. с, 2H), 1,81–1,43 (м, 3H), 1,08–0,73 (м, 2H).

Получение 7

(2S)-2-амино-3-[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]-1-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]пропан-1-он

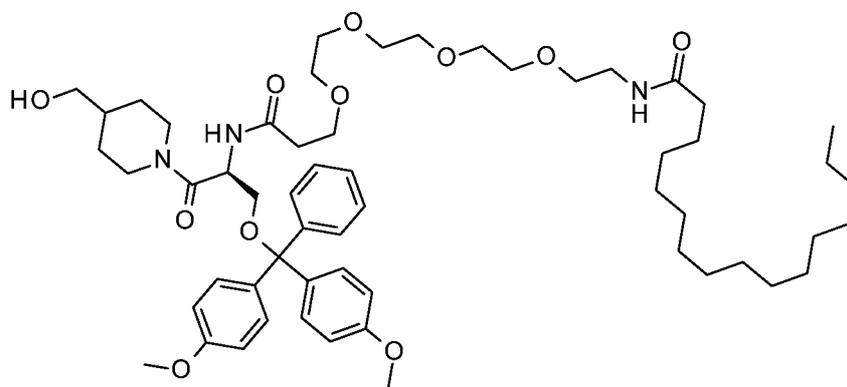


Раствор 20% пиперидина в DMF (400 мл) медленно добавляли к 9Н-флуорен-9-илметил-N-[(1S)-1-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-2-оксоэтил]карбамату (40 г, 0,055 моль) при 0 °С в инертной атмосфере. Смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. После этого смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на

силикагеле, элюируя смесью 1–8% MeOH/DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (13 г, 47%). ЭР/МС m/z 1009,5 (2M+H).

Получение 8

N-[2-[2-[2-[2-[3-[[[(1S)-1-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-2-оксо-этил]амино]-3-оксо-пропокси]этокси]этокси]этокси]этил]гексадеканамид

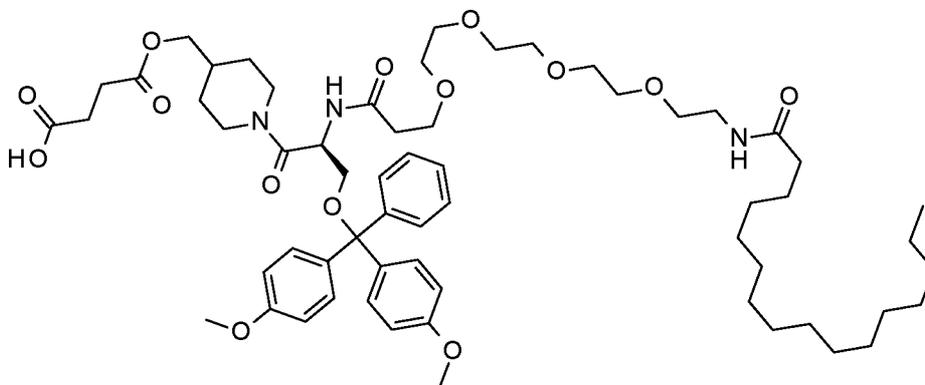


Объединяли 3-[2-[2-[2-[2-(гексадеканоиламино)этокси]этокси]этокси]этокси]пропановую кислоту (496 мг, 0,984 мМоль), HOBt (146 мг, 1,08 мМоль), HBTU (410 мг, 1,08 мМоль) и DIEA (1,03 мл, 5,90 мМоль) в DMF (9,84 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. К смеси добавляли (2S)-2-амино-3-[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]-1-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]пропан-1-он (546 мг, 1,08 мМоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Слои разделяли и органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую часть сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0–10% MeOH/DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (327 мг, 34%). $^1\text{H ЯМР}$ (DMSO- d_6) 8,21 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,37–7,28 (м, 4H), 7,23–7,20 (м, 5H), 6,88 (д, $J = 8,3$ Гц, 4H), 5,06–5,02 (м, 1H), 4,51–4,49 (м, 1H), 4,45–4,40 (м, 1H), 3,97–3,93 (м, 1H), 3,74 (с, 5H), 3,63–3,56 (м, 2H), 3,49–3,48 (м, 4H),

3,47-3,45 (м, 7H), 3,40–3,35 (м, 2H), 3,30 (с, 1H), 3,23–3,13 (м, 7H), 2,41–2,33 (м, 2H), 2,04 (т, J= 7,4 Гц, 2H), 1,74-1,69 (м, 3H), 1,51–1,44 (м, 2H), 1,26–1,24 (м, 24H), 1,00–0,97 (м, 1H), 0,88–0,82 (м, 5H).

Получение 9

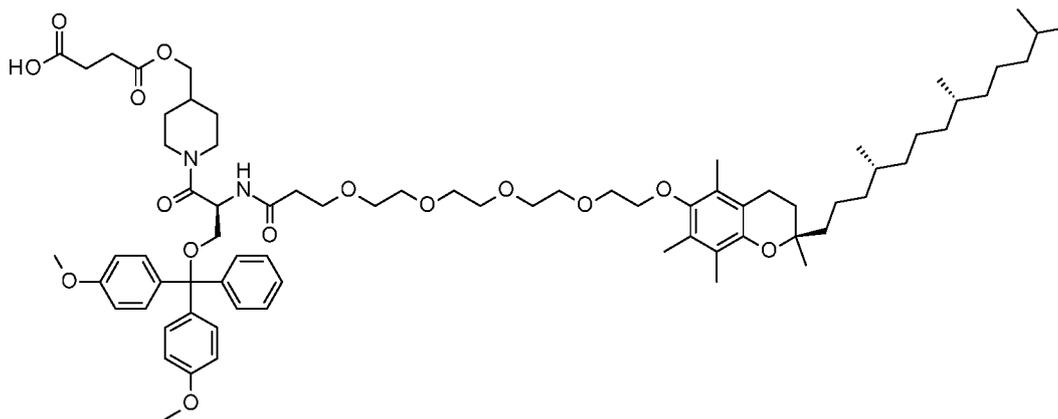
4-[[1-[(2S)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]-2-[3-[2-[2-[2-[2-(гексадеканоиламино)этокси]этокси]этокси]этокси]пропаноиламино]пропаноил]-4-пиперидил]метокси]-4-оксо-бутановая кислота



Объединяли N-[2-[2-[2-[2-[3-[[1S]-1-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-2-оксо-этил]амино]-3-оксо-пропокси]этокси]этокси]этокси]этил]гексадеканамид (320 мг, 0,323 мМоль), DMAP (120 мг, 0,969 мМоль), TEA (225 мкл, 1,62 мМоль) и янтарный ангидрид (64,7 мг, 0,646 мМоль) в DCM (6,46 мл) и перемешивали смесь в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь очищали непосредственно флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0–40% MeOH/DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (279 мг, 79%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 12,65–12,64 (м, 1H), 8,24–8,19 (м, 1H), 7,80 (т, J= 5,6 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,24–7,20 (м, 5H), 6,88 (д, J= 8,6 Гц, 4H), 5,05-5,01 (м, 1H), 4,44-4,40 (м, 1H), 3,97–3,95 (м, 3H), 3,74 (с, 6H), 3,61-3,56 (м, 2H), 3,49-3,45 (м, 11H), 3,38 (т, J= 5,9 Гц, 3H), 3,22–3,14 (м, 6H), 2,48–2,31 (м, 7H), 2,04 (т, J= 7,4 Гц, 2H), 1,90–1,87 (м, 5H), 1,24 (с, 23H), 0,98–0,96 (м, 1H), 0,87–0,82 (м, 4H).

Получение 10

4-[[1-[(2S)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]-2-[3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-тетраметил-2-[(4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил]хроман-6-ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этокси]пропаноиламино]пропаноил]-4-пиперидил]метокси]-4-оксо-бутановая кислота



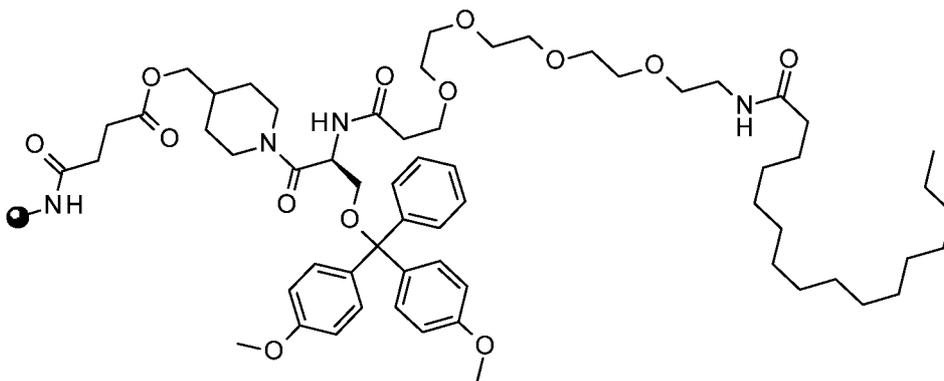
Объединяли 3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-тетраметил-2-[(4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил]хроман-6-ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этокси]пропановую кислоту (1,20 г, 1,80 мМоль), НОВt (260 мг, 1,90 мМоль), НВТУ (740 мг, 1,90 мМоль) и DIEA (1,80 мл, 11,0 мМоль) в DMF (18,0 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. К смеси добавляли (2S)-2-амино-3-[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]-1-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]пропан-1-он (980 мг, 1,90 мМоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Слои разделяли и органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую часть сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0–10% MeOH/DCM, с получением N-[(1S)-1-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-тетраметил-2-[(4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил]хроман-6-ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этокси]пропенамида в виде желтого масла.

Объединяли N-[(1S)-1-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-тетраметил-2-

[(4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил]хроман-6-ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этокси]пропенамид (1,45 г, 1,24 мМоль), DMAP (456 мг, 3,73 мМоль), TEA (867 мкл, 6,22 мМоль) и янтарный ангидрид (249 мг, 2,49 мМоль) в DCM (24,9 мл) и перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды. Полученный остаток концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0–40% MeOH/DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (1,36 г, 60%). ЭР/МС m/z 1264,4 (М-Н).

Получение 11

[[4-[[1-[(2S)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]-2-[3-[2-[2-[2-[2-(гексадеканоиламино)этокси]этокси]этокси]этокси]пропаноиламино]пропаноил]-4-пиперидил]метокси]-4-оксо-бутаноил]амино] на CPG

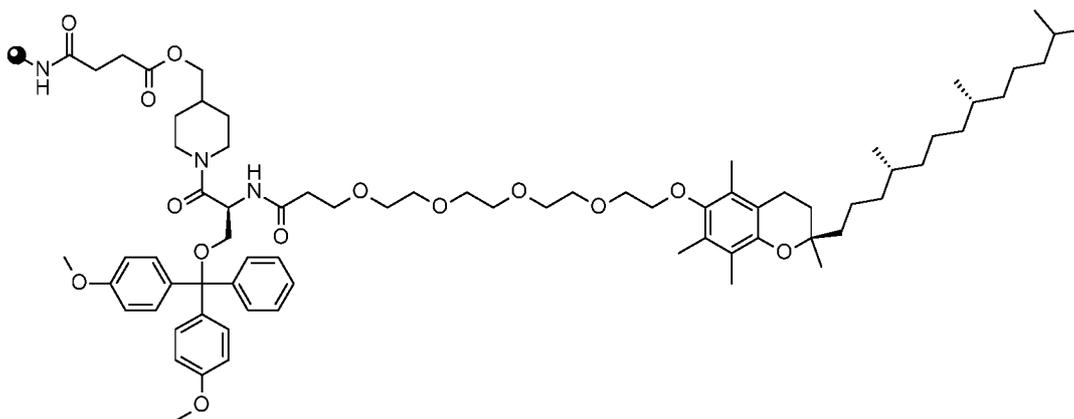


Растворили 4-[[1-[(2S)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]-2-[3-[2-[2-[2-[2-(гексадеканоиламино)этокси]этокси]этокси]этокси]пропаноиламино]пропаноил]-4-пиперидил]метокси]-4-оксо-бутановую кислоту (270 мг, 0,248 мМоль) в ACN (12,5 мл) и переносили раствор в капельную воронку из пористого стекла. К раствору добавляли DIEA (150 мкл, 0,860 мМоль) и HBTU (190 мг, 0,500 мМоль) и встряхивали смесь при температуре окружающей среды в течение 10 минут. К раствору добавляли нативный аминокислоту LCAA CPG 500Å (1,92 г, 129 мкмоль/г) и встряхивали смесь при 500 об/мин в течение 16 часов при температуре окружающей среды. Сливали CPG и сушили в атмосфере азота в течение 5 минут. CPG промывали с помощью DCM (50 мл), 10% MeOH/DCM (50 мл), а затем диэтиловым эфиром (50 мл). Сушили CPG в течение 30 минут в атмосфере азота, а затем ресуспендировали в пиридине (15 мл). Добавляли

уксусный ангидрид (3,30 мл, 35,0 мМоль) и ТЕА (0,50 мл) и встряхивали смесь при 500 об/мин в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Сливали СРГ и сушили в течение 5 минут в атмосфере азота. СРГ промывали с помощью DCM (50 мл), 10% MeOH/DCM (50 мл), а затем диэтиловым эфиром (50 мл). Сушили СРГ в течение 45 минут в атмосфере азота и определяли загрузку лиганда при 505 нм с получением указанного в заголовке соединения (1,92 г, 75,5 мкмоль/г).

Получение 12

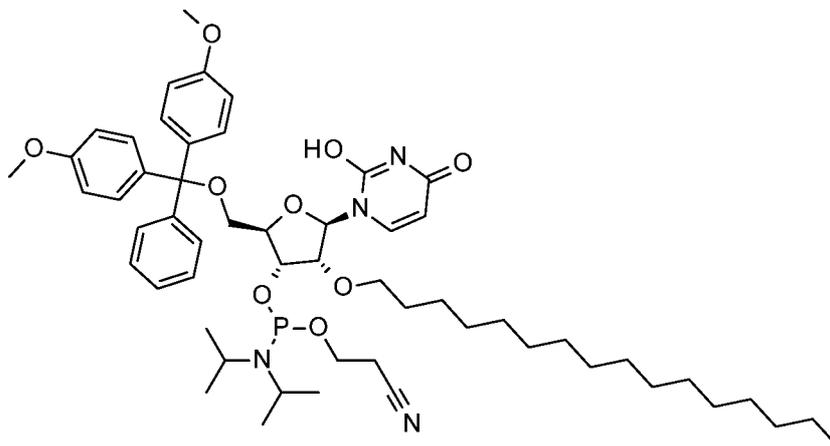
[[4-[[1-[(2S)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]-2-[3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-тетраметил-2-[(4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил] хроман-6-ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этокси]пропаноиламино]пропаноил]-4-пиперидил]метокси]-4-оксо-бутаноил]амино] на СРГ



Получали указанное в заголовке соединение из 4-[[1-[(2S)-3-[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]-2-[3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-тетраметил-2-[(4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил]хроман-6-ил]оксиэтокси]этокси]этокси]этокси]пропаноиламино]пропаноил]-4-пиперидил]метокси]-4-оксо-бутановой кислоты способом, по существу аналогичным способу получения 11. Определяли загрузку лиганда при 505 нм с получением указанного в заголовке соединения (4,01 г, 66,9 мкмоль/г).

Получение 13

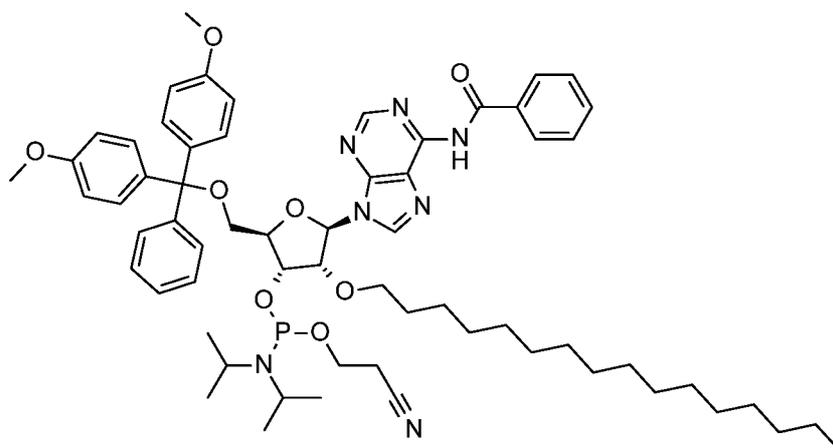
3-[[[(2R,3R,4R,5R)-2-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-гексадекокси-5-(2-гидрокси-4-оксо-пиримидин-1-ил)ТГФ-3-ил]окси-(диизопропиламино)фосфанил]оксипропаннитрил



Получали указанное в заголовке соединение в соответствии с протоколами, описанными в WO2019217459. ^1H ЯМР (CD_3CN): 7,86-7,73 (м, 1H), 7,51-7,43 (м, 2H), 7,40-7,23 (м, 7H), 6,95-6,87 (м, 4H), 5,90-5,84 (м, 1H), 5,29-5,21 (м, 1H), 4,54-4,40 (м, 1H), 4,21-4,13 (м, 1H), 4,10-3,56 (м, 13H), 3,50-3,34 (м, 2H), 2,75-2,62 (м, 1H), 2,55 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 1,66-1,51 (м, 2H), 1,40-1,14 (м, 35H), 1,08 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,91 (т, $J=6,8$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (CD_3CN): 149,6, 149,2.

Получение 14

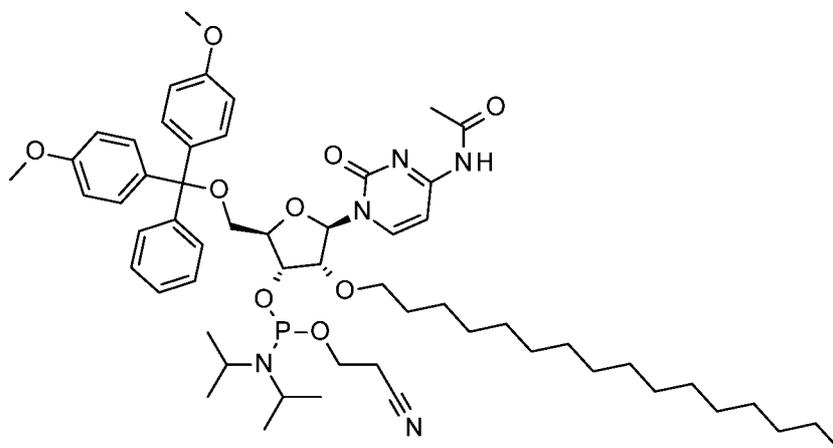
N-[9-[(2R,3R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[2-цианоэтокси-(диизопропиламино)фосфанил]окси-3-гексадекокси-тетрагидрофуран-2-ил]пурин-6-ил]бензамид



Получали указанное в заголовке соединение в соответствии с протоколами, описанными в WO2019217459. ^1H -ЯМР (CD_3CN) δ 9,37 (с, 1H), 8,57 (д, $J = 9,4$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J = 10,3$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,42 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,34–7,16 (м, 7H), 6,85–6,77 (м, 4H), 6,11 (дд, $J = 5,0, 2,5$ Гц, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,69 (м, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,97–3,78 (м, 1H), 3,74 (д, $J = 3,1$ Гц, 7H), 3,64 (м, 4H), 3,56–3,40 (м, 2H), 3,33 (м, 1H), 2,73–2,59 (м, 1H), 2,50 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 1,52–1,45 (м, 2H), 1,33–1,12 (м, 37H), 1,09 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,87 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (CD_3CN) δ 151,19, 150,78.

Получение 15

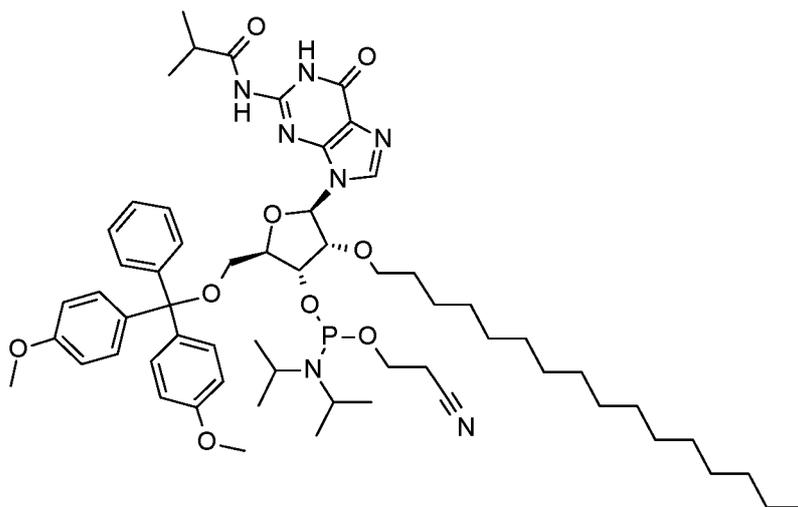
N-[1-[(2R,3R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенилметокси]метил]-4-[2-цианоэтоксидиизопропиламино)фосфанил]окси-3-гексадекокси-тетрагидрофуран-2-ил]-2-оксопиримидин-4-ил]ацетамид



Получали указанное в заголовке соединение в соответствии с протоколами, описанными в WO2019217459. ^1H -ЯМР (CD_3CN) 9,15 (с, 1H), 8,46 (дд, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,63 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,57–7,41 (м, 5H), 7,41–7,31 (м, 6H), 7,28 (м, 1H), 7,04 (д, $J = 15,8$ Гц, 1H), 6,90 (т, $J = 7,9$ Гц, 4H), 5,90 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,20 (дд, $J = 10,6, 8,1$ Гц, 1H), 4,04 (дд, $J = 31,3, 4,6$ Гц, 1H), 3,91–3,81 (м, 2H), 3,79 (д, $J = 3,1$ Гц, 6H), 3,74 (м, 2H), 3,69–3,41 (м, 6H), 2,67–2,59 (м, 1H), 2,54–2,48 (м, 1H), 1,58 (м, 2H), 1,36 (м, 2H), 1,25 (д, $J = 4,7$ Гц, 26H), 1,21–1,09 (м, 10H), 1,04 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,87 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (CD_3CN) δ 151,10, 150,19.

Получение 16

N-[9-[(2R,3R,4R,5R)-5-[[бис(4-метоксифенил)-фенил-метокси]метил]-4-[2-цианоэтокси-(диизопропиламино)фосфанил]окси-3-гексадекокси-тетрагидрофуран-2-ил]-6-оксо-1H-пурин-2-ил]-2-метил-пропанамид



Получали указанное в заголовке соединение в соответствии с протоколами, описанными в WO2019217459.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 12,01–11,96 (м, 1H), 7,82–7,78 (м, 1H), 7,59–7,53 (м, 1H), 7,47–7,42 (м, 1H), 7,41–7,37 (м, 2H), 7,34–7,29 (м, 2H), 7,27–7,22 (м, 3H), 6,85–6,80 (м, 4H), 5,99–5,82 (м, 1H), 4,40–4,36 (м, 1H), 4,17–4,11 (м, 1H), 3,80–3,77 (м, 6H), 3,76–3,68 (м, 6H), 3,22–3,17 (м, 1H), 2,84–2,79 (м, 1H), 1,60–1,54 (м, 4H), 1,35–1,30 (м, 6H), 1,27 (с, 19H), 1,24–1,15 (м, 13H), 1,06–1,03 (м, 5H), 0,93–0,88 (м, 6H), 0,74–0,70 (м, 1H). ^{31}P ЯМР (CDCl_3) δ 150,20, 149,92.

Пример 2. Синтез РНКи-агентов MART

Одиночные нити (смысловые и антисмысловые) дуплексов РНК синтезировали на твердой подложке с помощью MerMade™ 12 (LGC Biosearch Technologies).

Последовательности смысловой и антисмысловой нитей представлены в таблице 2.

Олигонуклеотиды синтезировали с помощью фосфорамидитной химии в масштабах 5, 10, 25 или 50 мкмоль.

Для смысловых нитей типы твердых подложек представляли собой универсальные CPG: (3'-пиперидинол-ПЭГ-пальмитат) и (3'-пиперидинол-ПЭГ-токоферол), которые синтезировали на месте (см. пример 1), в то время как универсальный UnyLinker (Chemgenes, № по каталогу AT273-27) и 3'Teg-Tocopherol (LGC Biosearch Technologies, № по каталогу BG7-1190) приобретали на коммерческой основе. Для всех антисмысловых нитей использовали коммерчески доступные стандартные подложки mA. В олигосинтезе использовали стандартные реагенты (таблица 7), где 0,1 М ксантангидрид в пиридине использовали в качестве реагента для сульфирования, а 20% DEA в ACN использовали для вспомогательной промывки после синтеза. Все мономеры (таблица 8) были получены при концентрации 0,1 М в ACN и содержали ловушку из молекулярных сит.

Олигонуклеотиды расщепляли и снимали защиту (C/D) при 45 °С в течение 20 часов. Смысловые нити отщепляли от CPG и снимали защиту с использованием гидроксида аммония (28–30%, холодный), тогда как для антисмысловых нитей использовали 3% DEA в гидроксиде аммония (28–30%, холодный). Определяли степень завершения расщепления и снятия защиты с помощью ОФ-ИП-ЖХМС, когда полученные данные по массе подтверждали идентичность последовательности. В зависимости от масштаба, CPG фильтровали с использованием бесшприцевого фильтра PVDF 0,45 мкм, вакуумной фильтрации PVDF Steriflip® 0,22 мкм или системы фильтрации с быстрым высвобождением PVDF Stericup® Quick release 0,22 мкм. CPG промывали/ополаскивали либо 30% свободной от ACN/РНКазы водой, либо 30% свободной от EtOH/РНКазы водой, затем фильтровали через то же фильтрующее устройство и объединяли с первым фильтратом. Указанную процедуру повторяли дважды. Затем материал равномерно разделяли по 50 мл пробиркам Falcon для удаления органических веществ с помощью Genevac™. После концентрирования неочищенные олигонуклеотиды разводили до

синтезированного масштаба водой, не содержащей РНКаз, и фильтровали либо с помощью бесшприцевого фильтра PVDF 0,45 мкм, либо вакуумного фильтра PVDF Steriflip® 0,22 мкм, либо быстросъемного фильтра PVDF Stericup® Quick release 0,22 мкм.

Неочищенные олигонуклеотиды очищали с помощью системы очистки АКТА™ Pure, используя либо анионообменную (АЕХ), либо обращенно-фазовую (ОФ) колонку Source 15Q-RP. Для АЕХ использовали колонку ES Industry Source™ 15Q, поддерживая температуру колонки 65 °С, с подвижной фазой А: 20 мМ NaH₂PO₄, 15% АСN, рН 7,4 и подвижной фазой В: 20 мМ NaH₂PO₄, 1М NaBr, 15% АСN, рН 7,4. Для ОФ использовали колонку Source™ 15Q-RP с подвижной фазой А: 50 мМ NaOAc с 10% АСN и подвижной фазой В: 50 мМ NaOAc с 80% АСN. Во всех случаях объединяли фракции, которые имели массовую чистоту более 85% без примесей >5%.

Очищенные олигонуклеотиды обессоливали, используя 15 мл центрифужные пробирки 3К MWCO при 3500 g в течение ~30 мин. Олигонуклеотиды промывали водой, не содержащей РНКаз, до тех пор, пока проводимость элюента не достигала <100 мкСм/см. После завершения обессоливания добавляли 2–3 мл воды, не содержащей РНКаз, затем аспирировали 10 раз, осадок переносили в пробирку Falcon объемом 50 мл, повторяли до полного переноса олигонуклеотидов, измеряя концентрацию соединения на фильтре с помощью нанокнопель. Затем конечный олигонуклеотид нанофильтровали 2 раза с помощью 15 мл центрифужных пробирок 100К MWCO при 3500g в течение 2 мин. Окончательно обессоленные олигонуклеотиды анализировали для определения концентрации (нанокнопля при А260), определяли массовую чистоту методом ОФ-ИП ЖХМС и УФ-чистоту методом СВЭЖХ.

Для получения дуплексов эквимольные количества смысловой и бессмысловой нитей объединяли и нагревали при 65 °С в течение 10 минут, затем медленно охлаждали до температуры окружающей среды в течение 40 минут. Целостность дуплекса подтверждали анализом СВЭЖХ и характеризовали методом ЖХМС с использованием ОФ-ИП. Все дуплексы подвергали нанофильтрации, затем измеряли уровни эндотоксина с помощью картриджного устройства Charles River Endosafe® с получением конечных соединений конъюгированных РНКи (таблица 9). Для анализа *in vivo* соответствующее количество дуплекса лиофилизировали, а затем разводили 1X PBS для исследований на грызунах и CSF для исследований на приматах, отличных от человека.

Таблица 7. Реагенты для синтеза олигонуклеотидов

Реагенты
Раствор-активатор (0,5М ETT в ACN)
Кэп А (уксусный ангидрид, пиридин в ТГФ, 1 : 1 : 8)
Кэп В (1-метилимидазол в ТГФ, 16 : 84)
Раствор для окисления (0,02М йод в ТГФ/пиридин/вода, 70 : 20 : 10)
Раствор для деблокирования, 3% TCA в DCM (мас./об.)
Ацетонитрил (Anhydrosolv, вода макс. 10 ч/млн)
Ксантангидрид (0,1 М в пиридине)
Диэтиламин (20% в ацетонитриле)

Таблица 8. Фосфоамидиты

Фосфоамидит	Сокращение	Поставщик	№ по каталогу	CAS №
DMT-2'-F-A(Bz)-CE фосфоамидит	fA	Hongene	PD1-001	136834-22-5
DMT-2'-F-C(Ac)-CE фосфоамидит	fC	Hongene	PD3-001	159414-99-0
DMT-2'-F-G(iBu)-CE фосфоамидит	fG	Hongene	PD2-002	144089-97-4
DMT-2'-F-U-CE фосфоамидит	fU	Hongene	PD5-001	146954-75-8

DMT-2'-O-Me-A(Bz)- CE фосфоамидит	mA	Hongene	PR1-001	110782-31-5
DMT-2'-O-Me-C(Ac)- CE фосфоамидит	mC	Hongene	PR3-001	199593-09-4
DMT-2'-O-Me-G(iBu)- CE фосфоамидит	mG	Hongene	PR2-002	150780-67-9
DMT-2'-O-Me-U-CE фосфоамидит	mU	Hongene	PR5-001	110764-79-9
5'бис(РОМ) винилфосфат-2'-ОМе- U3'CE фосфороамидит	POM-VPmU	Hongene	PR5-032	BVPMUP23B2A1
Обратный лишенный азотистого основания фосфороамидит	iAb	Chemgenes	ANP-1422	401813-16-9
Uhd	Uhd	Lilly		
Chd	Chd	Lilly		
Ahd	Ahd	Lilly		
Ghd	Ghd	Lilly		

Таблица 9. Конъюгированные РНКи-агенты МАРТ

№ конъюгированного РНКи-агента МАРТ	№ РНКи- агента	Нить	LDP	ММ рассчит. (г/моль)	ММ наблюд. (г/моль)
1	13	S: SEQ ID NO: 25	1	7703,75	7704,3
		AS: SEQ ID NO: 26		7810,25	7810,7

2	14	S: SEQ ID NO: 27	1	7735,81	7736,4
		AS: SEQ ID NO: 28		7655,08	7656,1
3	15	S: SEQ ID NO: 29	1	7751,87	7752,7
		AS: SEQ ID NO: 30		7577,99	7579,0
4	16	S: SEQ ID NO: 31	1	7831,93	7832,4
		AS: SEQ ID NO: 32		7497,93	7498,5
5	17	S: SEQ ID NO: 33	1	7902,97	7903,1
		AS: SEQ ID NO: 34		7534,99	7535,3
6	18	S: SEQ ID NO: 35	1	7800,86	7801,2
		AS: SEQ ID NO: 36		7582,06	7582,6
7	19	S: SEQ ID NO: 37	1	7839,9	7840,1
		AS: SEQ ID NO: 38		7558,03	7558,5
8	20	S: SEQ ID NO: 39	1	7840,89	7841,5
		AS: SEQ ID NO: 40		7518,99	7520,0
9	21	S: SEQ ID NO: 41	1	7792,83	7793,2
		AS: SEQ ID NO: 42		7596,08	7596,9
10	22	S: SEQ ID NO: 43	1	7687,75	7688,7
		AS: SEQ ID NO: 44		7755,21	7756,2
11	23	S: SEQ ID NO: 45	1	7649,7	7650,3
		AS: SEQ ID NO: 46		7779,24	7779,3
12	24	S: SEQ ID NO: 47	1	7816,86	7817,6
		AS: SEQ ID NO: 48		7597,07	7597,7
/	31	S: SEQ ID NO: 63	4	7352,24	7352,5
		AS: SEQ ID NO: 40		7518,87	7519,1
/	32	S: SEQ ID NO: 64	4	7364,27	7364,7
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7507,4
/	33	S: SEQ ID NO: 66	5	7364,27	7364,0
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7507,4
/	34	S: SEQ ID NO: 67	4	7213,17	7213,7

		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7507,4
/	35	S: SEQ ID NO: 68	4	7199,15	7199,6
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7507,4
/	36	S: SEQ ID NO: 69	4	7213,17	7213,5
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7507,4
/	37	S: SEQ ID NO: 64	4	7364,27	7364,8
		AS: SEQ ID NO: 70		7482,76	7482,9
/	38	S: SEQ ID NO: 71	4	7352,24	7352,7
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7507,5
/	39	S: SEQ ID NO: 64	4	7364,27	7364,8
		AS: SEQ ID NO: 72		7506,84	7507,5
/	40	S: SEQ ID NO: 64	4	7364,27	7365,0
		AS: SEQ ID NO: 73		7506,84	7507,4
/	41	S: SEQ ID NO: 64	4	7364,27	7364,9
		AS: SEQ ID NO: 74		7530,91	7531,6
/	42	S: SEQ ID NO: 75	4	7340,20	7340,7
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7507,5
/	43	S: SEQ ID NO: 76	7	7364,27	7365,4
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,0
/	44	S: SEQ ID NO: 77	4	7364,27	7365,5
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7507,9
/	45	S: SEQ ID NO: 78	7	7364,27	7365,5
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,1
/	46	S: SEQ ID NO: 79	5	7364,27	7365,5
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,1
/	47	S: SEQ ID NO: 80	4	7364,27	7365,6
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,0
/	48	S: SEQ ID NO: 81	5	7376,31	7377,7
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,1

/	49	S: SEQ ID NO: 82	5	7376,31	7377,7
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,2
/	50	S: SEQ ID NO: 83	4	7364,27	7365,5
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,2
/	51	S: SEQ ID NO: 84	5	7364,27	7365,9
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,2
/	52	S: SEQ ID NO: 85	5	7364,27	7365,7
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,0
/	53	S: SEQ ID NO: 86	5	7364,27	7365,6
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,0
/	54	S: SEQ ID NO: 87	6	7245,13	7245,7
		AS: SEQ ID NO: 88		7749,10	7749,5
/	55	S: SEQ ID NO: 89	6	7078,03	7079,3
		AS: SEQ ID NO: 88		7749,10	7750,7
/	56	S: SEQ ID NO: 90	5	7037,08	7038,6
		AS: SEQ ID NO: 91		7665,95	7667,5
/	57	S: SEQ ID NO: 92	5	7204,18	7204,2
		AS: SEQ ID NO: 91		7665,95	7665,9
/	58	S: SEQ ID NO: 93	7	7364,27	7365,5
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,1
/	59	S: SEQ ID NO: 94	5	7364,27	7365,4
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,1
/	60	S: SEQ ID NO: 95	7	7364,27	7365,5
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,1
/	61	S: SEQ ID NO: 96	5	7376,31	7377,6
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,1
/	62	S: SEQ ID NO: 97	6	7364,27	7365,4
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,1
/	63	S: SEQ ID NO: 98	7	7364,27	7365,4

		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,1
/	64	S: SEQ ID NO: 99	5	7364,27	7365,5
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,1
/	65	S: SEQ ID NO: 100	7	7364,27	7365,4
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,84	7508,1
/	66	S: SEQ ID NO: 101	5	7316,22	7315,2
		AS: SEQ ID NO: 102		7583,93	7582,9
/	67	S: SEQ ID NO: 103	4	7363,29	7362,5
		AS: SEQ ID NO: 104		7545,87	7544,8
13	68	S: SEQ ID NO: 105	1	7840,74	7841,4
		AS: SEQ ID NO: 106		7530,90	7532,0
14	69	S: SEQ ID NO: 105	1	7840,74	7841,5
		AS: SEQ ID NO: 107		7482,76	7483,6
15	70	S: SEQ ID NO: 105	1	7840,74	7841,4
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,83	7507,5
16	71	S: SEQ ID NO: 105	1	7840,74	7841,4
		AS: SEQ ID NO: 108		7482,76	7483,6
17	72	S: SEQ ID NO: 109	1	7689,64	7690,6
		AS: SEQ ID NO: 65		7506,83	7507,6
18	73	S: SEQ ID NO: 110	1	7856,74	7857,3
		AS: SEQ ID NO: 40		7518,87	7520,0
19	74	S: SEQ ID NO: 111	1	6442,86	6443,5
		AS: SEQ ID NO: 112		7583,13	7584,1
20	75	S: SEQ ID NO: 113	1	8433,06	8434,3
		AS: SEQ ID NO: 114		7487,86	7488,9
21	76	S: SEQ ID NO: 115	1	7852,78	7854,4
		AS: SEQ ID NO: 116		7534,93	7535,9

«S» означает смысловую нить; «AS» означает антисмысловую нить. * LDP 1 связан с 3'-концом смысловой нити. ** LDP 4–7 представляют собой Uhd, Ahd, Chd, Ghd соответственно, связанные с нуклеотидом в смысловой нити.

Пример 3. Характеристика РНКи-агентов МАРТ

Выбранные РНКи-агенты МАРТ тестировали *in vitro* на предмет ингибирования МАРТ в культивируемых клетках, включая клетки SH-SY5Y, кортикальные нейроны мыши (MCN) и/или индуцированные плюрипотентные стволовые клетки человека (hiPSC). Подмножество выбранных РНКи-агентов МАРТ тестировали *in vivo* на трансгенных мышах с человеческим тау-белком.

Материалы и способы

Клеточная культура SH-SY5Y, обработка РНКи и анализ: клетки SH-SY5Y (ATCC CRL-2266) получали из клеточной линии нейробластомы SK-N-SH (Ross, R.A., et al., 1983. J Natl Cancer Inst 71, 741-747). Основная среда состояла из смеси 1 : 1 минимальной эссенциальной среды Игла от компании ATCC (кат. № 30-2003) и среды F12. В полную питательную среду добавляли 10% фетальную бычью сыворотку, 1X аминокислот, 1X бикарбоната натрия и 1X пенициллин-стрептомицина (Gibco) и клетки инкубировали при 37 °C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. В первый день клетки SH-SY5Y высевали в 96-луночные планшеты для культивирования тканей, покрытые фибронектином, и оставляли прикрепляться на ночь. На второй день полную среду удаляли и заменяли РНКи-агентом в бессывороточной среде. Клетки инкубировали с РНКи-агентом в течение 72 часов перед анализом экспрессии генов. Анализ изменений экспрессии генов в клетках SH-SY5Y, обработанных РНКи, измеряли с использованием наборов Cells-to-CT в соответствии с протоколом производителя (ThermoFisher A35377). Предварительно разработанные системы для анализа экспрессии генов (поставляемые в виде 20-кратных смесей) выбирали из Applied Bio-systems (Фостер-Сити, штат Калифорния, США). Эффективность этих анализов (ThermoFisher Hs00902194_m1 МАРТ и ThermoFisher Hs99999905_m1 GAPDH) определяли серией разведений кДНК. ОТ-кПЦР проводили в 384-луночных реакционных планшетах MicroAmp Optical с использованием системы QuantStudio 7 Flex. Для определения относительного количества экспрессии генов использовали Delta-Delta CT-метод нормализации к гену жизненно важных функций GAPDH. Для определения IC₅₀ использовали GraphPad Prism v9.0 с логистической подгонкой по четырем параметрам.

Мышиная культура первичного кортикального нейрона (MCN), обработка

РНКи и анализ: первичные кортикальные нейроны мыши выделяли из эмбрионов трансгенных мышей hTau C57BL6, экспрессирующих трансген тау-белка человека в точке E18. Клетки высевали в 96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизином, с плотностью 40 тыс. клеток/лунку и культивировали в NbActiv1 (BrainBits, LLC), содержащем 1% антибиотик/антимикотик (Corning), в течение 7 дней при 37 °C в инкубаторе для тканевой культуры в увлажненной камере с 5% CO₂. На 7 день половину среды удаляли из каждой лунки и добавляли 2-кратную концентрацию РНКи в культуральной среде с 2% FBS для обработки в виде CRC и инкубировали с клетками в течение дополнительных 7, 14 или 21 дня. Смену половины среды проводили каждые 7 дней с использованием свежей культуральной среды. По окончании обработки РНКи проводили ОТ-кПЦР для количественного определения уровня мРНК MAPT с использованием набора TaqMan Fast Advanced Cell-to-CT. В частности, клетки лизировали, кДНК генерировали на Mastercycler X50a (Eppendorf), а кПЦР проводили на системе для ПЦР в реальном времени QuantStudio 7 Flex (Applied Biosystems). Уровни экспрессии гена MAPT человека (ThermoFisher, Hs00902194_m1) нормализовали с помощью β-актина (ThermoFisher, Mm02619580_g1) с использованием соответствующих зондов.

Культура нейрона, полученного из плюрипотентных стволовых клеток человека (hiPSC Neuron), обработка РНКи и анализ: доксициклин-индуцируемые человеческие плюрипотентные стволовые клетки Neurogenin2 (NGN2) (hiPSC) были разработаны компанией Biopioneer для Eli Lilly. Клетки hiPSC индуцировали доксициклином в течение трех дней (DIV3) для инициирования нейрональной дифференцировки, высевали на 96-луночные планшеты с PDL и ламининовым покрытием в концентрации 30 тыс./лунку и выращивали в среде для нейрональной дифференцировки (NDM), состоящей из DMEM/F12 (Life Technologies 11330-057), нейробазальной среды (Gibco 15240062), антибиотиков, добавок, факторов роста и доксициклина, в инкубаторе (37 °C/ 5% CO₂). Клетки получали половинчастую подпитку каждые семь дней, в DIV21 РНКи-агент последовательно разводили в NDM и клетки обрабатывали РНКи путем аспирации 75 μл и добавления 75 μл 2-кратной концентрации РНКи для конечной концентрации 1x РНКи в соответствии с разведениями. Клетки получали половинчастую подпитку каждые семь дней после обработки, путем удаления половины среды и добавления свежей NDM.

Клеточные лизаты собирали в DIV35 (через 14 дней) или DIV42 (через 21 день), проводили ОТ-кПЦР с использованием набора TaqMan Fast Advanced Cells-to-CT Kit (ThermoFisher, A35377) и определяли нокдаун мРНК с использованием зонда MART в качестве представляющего интерес гена (ThermoFisher, Hs00902194_m1) и зонда ACTb в качестве гена жизненно важных функций (ThermoFisher, Hs99999903_m1).

Характеристика *in vivo* выбранных РНКи-агентов у трансгенных мышей

Эффективность выбранных РНКи-агентов также изучали на трансгенных мышах hTau, экспрессирующих РНК MART человека и не имеющих РНК MART мыши (Andorfer et al., J Neurochem 2003, 86, 582–590). Шести мышам делали интрацеребровентрикулярную (ICV) инъекцию 100 мкг РНКи-агента или PBS (фосфатно-солевой буфер) и умерщвляли на 14 день после инъекции. Экспрессию мРНК MART в головном мозге измеряли и анализировали с помощью количественной ПЦР (кПЦР).

Результаты

В таблице 10А обобщены результаты активности *in vitro* и *in vivo* выбранных РНКи-агентов MART. Как показано в таблице 10А, тестируемые РНКи-агенты снижают экспрессию MART *in vitro* и *in vivo*.

Таблица 10А. Активность *in vitro* и *in vivo* выбранных РНКи-агентов MART

РНКи-агент MART	SHSY5Y, 3d IC50 (нМ)	SHSY5Y, 3d % KD (нокдаун) MART при 1 мкМ	Мыши, ICV 14d %KD Ствол головного мозга	Мыши, ICV, 14 д. % KD лобная доля
Конъюгированный РНКи-агент № 1	204,2	77,3	37,8	32,6
Конъюгированный РНКи-агент № 2	231,7	74,8	36,3	36,0
Конъюгированный РНКи-агент № 3	210,1	84,1	48,0	36,0
Конъюгированный РНКи-агент № 4	11051	69,6	54,4	33,7
Конъюгированный РНКи-агент № 5	60503	59,4	53,7	НЭ*
Конъюгированный РНКи-агент № 6	275,6	66,7	47,9	26,6
Конъюгированный РНКи-агент № 7	431,3	65,4	68,0	34,4

Конъюгированный РНКи-агент № 8	286,2	72,9	65,9	46,1
Конъюгированный РНКи-агент № 9	124,9	86	64,9	44,9
Конъюгированный РНКи-агент № 10	516,1	70,7	52,1	22,4
Конъюгированный РНКи-агент № 11	424,3	60,1	41,4	29,1
Конъюгированный РНКи-агент № 12	309,3	73,4	54,7	22,5

*НЭ означает отсутствие наблюдаемого эффекта.

Также были протестированы дополнительные РНКи-агенты с различными паттернами модификации. В таблице 10В показана активность *in vitro* и *in vivo* дополнительных РНКи-агентов МАРТ с различными паттернами модификации.

Таблица 10В. Активность *in vitro* и *in vivo* дополнительных РНКи-агентов МАРТ с различными паттернами модификации

№ РНКи-агента МАРТ или № конъюгата	SHSY5Y, 3d IC50 (нМ)	SHSY5Y, 3d % KD (нокдаун) МАРТ при 1 мкм	MCN, 7d IC50 (нМ)	MCN, 7d % KD (нокдаун) SNCA при 1 мкм	Мыши, ICV, 14 д. % KD Ствол головного мозга	Мыши, ICV, 14 д. % KD лобная доля
31	НО*	Н/О	7,24	85,6	67	58
32	Н/О	Н/О	5,648	86,8	66	57
33	Н/О	Н/О	12,38	83,2	48	45
34	Н/О	Н/О	28,32	79,3	48	52
35	Н/О	Н/О	64,94	73	56	56
36	Н/О	Н/О	16,01	83	71	70
37	Н/О	Н/О	9,5	86,5	68	68
38	Н/О	Н/О	9,01	87,8	72	46
39	Н/О	Н/О	8,58	88,5	78	61
40	Н/О	Н/О	7,3	88,3	79	59
41	Н/О	Н/О	57,6	84,3	61	38
42	Н/О	Н/О	16,16	86,1	69	45

43	H/O	H/O	71,82	89,4	H/O	H/O
44	H/O	H/O	64,11	87,3	H/O	H/O
45	H/O	H/O	89,05	85,5	H/O	H/O
46	H/O	H/O	25,06	87,2	H/O	H/O
47	H/O	H/O	68,9	86,3	H/O	H/O
48	H/O	H/O	45,8	59,9	H/O	H/O
49	H/O	H/O	333,7	84	H/O	H/O
50	H/O	H/O	15,02	81,6	H/O	H/O
51	H/O	H/O	72,72	81,4	H/O	H/O
52	H/O	H/O	99,63	86,2	H/O	H/O
53	H/O	H/O	157,9	88,1	H/O	H/O
54	H/O	H/O	2,01	88,3	81	54
55	H/O	H/O	10,33	82,5	H/O	H/O
56	H/O	H/O	25,05	77,8	H/O	H/O
57	H/O	H/O	1,12	87,2	H/O	H/O
58	H/O	H/O	22,8	87,2	H/O	H/O
59	H/O	H/O	18,1	88,4	H/O	H/O
60	H/O	H/O	20,6	89,7	H/O	H/O
61	H/O	H/O	99,1	66,8	H/O	H/O
62	H/O	H/O	23,2	89,0	H/O	H/O
63	H/O	H/O	36,7	89,3	H/O	H/O
64	H/O	H/O	39,5	90,6	H/O	H/O

65	Н/О	Н/О	76,0	89,1	Н/О	Н/О
66	Н/О	Н/О	22,3	87,9	Н/О	Н/О
67	Н/О	Н/О	39,2	84,5	Н/О	Н/О
Конъюги- рованный РНКи- агент № 13	384,56	71,02	Н/О	Н/О	68	42
Конъюги- рованный РНКи- агент № 14	320,53	79,53	Н/О	Н/О	67	41
Конъюги- рованный РНКи- агент № 15	630,91	64,37	Н/О	Н/О	68	48
Конъюги- рованный РНКи- агент № 16	232,42	77,03	Н/О	Н/О	71	41
Конъюги- рованный РНКи- агент № 17	>1000	24,79	Н/О	Н/О	68	51
Конъюги- рованный РНКи- агент № 18	>1000	54,08	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
Конъюги- рованный РНКи- агент № 19	625,79	60,91	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
Конъюги- рованный РНКи- агент № 20	406,76	66,69	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
Конъюги- рованный РНКи- агент № 21	683,09	58,54	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О

* Н/О — не определено.

Пример 4. Нокдаун мРНК MART у яванских макак после однократного введения миРНК MART путем интратекальной инъекции

Испытание *in vivo* РНКи-агента MART № 31 (смысловая нить SEQ ID NO: 63 и антисмысловая нить SEQ ID NO: 40) у яванских макак (*Macaca fascicularis*) проводили для оценки эффективности миРНК MART. Для выяснения эффективности миРНК в сайленсинге гена-мишени группам яванских макак из 4 особей на группу устанавливали интратекальные катетеры в поясничной области. Обезьянам вводили либо aCSF, либо РНКи-агент MART № 31 (2,4 мг/мл в aCSF) в течение 15 минут и перфузировали через 78 дней. Ткани, собранные при вскрытии, включали спинной (поясничный отдел) и головной мозг (префронтальная кора, двигательная зона коры головного мозга, теменная кора, гиппокамп и таламус). Проводили кПЦР и ИФА для определения мРНК MART и нокдауна белка соответственно в областях ЦНС. В таблицах 11 и 12 ниже показаны мРНК MART и нокдаун белка, наблюдаемые во всех областях через 78 дней после однократного введения миРНК.

Таблица 11. Средний нокдаун мРНК MART после однократного интратекального введения РНКи-агента MART № 31.

Способ введения	Доза [мг]	Поясничный отдел спинного мозга	Префронтальная кора	Двигательная кора	Теменная кора	Гиппокамп	Таламус
Интратекальный катетер	6	80%	73%	62%	72%	61%	34%

Таблица 12. Средний нокдаун белка MART после однократного интратекального введения РНКи-агента MART № 31.

Способ введения	Доза [мг]	Поясничный	Префронтальная	Двигательная	Теменная кора	Гиппокамп	Таламус

		отдел спинного мозга	кора	кора			
Интракальный катетер	6	75%	70%	72%	77%	63%	67%

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO	Последовательность
1	ACAAGCUGACCUUCCGCGAGA
2	UCUCGCGGAAGGUCAGCUUGUGG
3	AGAUUGAAACCCACAAGCUGA
4	UCAGCUUGUGGGUUUCAUCUUU
5	AAUAAAAAGAUUGAAACCCAA
6	UUGGGUUUCAUCUUUUUAUUUC
7	GGAAAUAAAAAGAUUGAAACA
8	UGUUUCAAUUCUUUUUAUUUCCUC
9	GGCGGAGGAAAUAAAAAGAU
10	UAUCUUUUUAUUUCCUCCGCCAG
11	GAAGUAAAAUCUGAGAAGCUA
12	UAGCUUCUCAGAUUUUACUCCA
13	GGAAGUAAAAUCUGAGAAGCA
14	UGCUCUCAGAUUUUACUCCAC
15	GUGGAAGUAAAAUCUGAGAAA
16	UUUCUCAGAUUUUACUCCACCU
17	CCAGGUGGAAGUAAAAUCUGA
18	UCAGAUUUUACUCCACCUCCGCC
19	CAAGUCCAAGAUCCGGCUCAA
20	UUGGAGCCGAUCUUGGACUUGAC
21	UCUGGUGAACCUCCAAAAUCA
22	UGAUUUUGGAGGUUCACCAGAGC
23	CAGGUGGAAGUAAAAUCUGAA
24	UUCAGAUUUUACUCCACCUCCGCC
25	mA*mC*mAmAmGmCfUmGfAfCfCmUmUmCmCmGmCmGmA*mG*mA
26	VPmU*fc*mUmCmGfCmGmGmAmAmGmGmUfCmAfGmCmUmUmGmU*mG*mG
27	mA*mG*mAmUmUmGfAmAfAfCfCmCmAmCmAmAmGmCmU*mG*mA

28	VPmU*fC*mAmGmCfUmUmGmUmGmGmUfUmUfCmAmAmUmCmU*mU*mU
29	mA*mA*mUmAmAmAfAmAfGfAfUmUmGmAmAmAmCmCmC*mA*mA
30	VPmU*fU*mGmGmGfUmUmUmCmAmAmUmCfUmUfUmUmUmAmUmU*mU*mC
31	mG*mG*mAmAmAmUfAmAfAfAfAmGmAmUmUmGmAmAmA*mC*mA
32	VPmU*fG*mUmUmUfCmAmAmUmCmUmUmUfUmUfAmUmUmUmCmC*mU*mC
33	mG*mG*mCmGmGmAfGmGfAfAfAmUmAmAmAmAmAmGmA*mU*mA
34	VPmU*fA*mUmCmUfUmUmUmUmAmUmUmUfCmCfUmCmCmGmCmC*mA*mG
35	mG*mA*mAmGmUmAfAmAfAfUfCmUmGmAmGmAmAmGmC*mU*mA
36	VPmU*fA*mGmCmUfUmCmUmCmAmGmAmUfUmUfUmAmCmUmUmC*mC*mA
37	mG*mG*mAmAmGmUfAmAfAfAfUmCmUmGmAmGmAmAmG*mC*mA
38	VPmU*fG*mCmUmUfCmUmCmAmGmAmUmUfUmUfAmCmUmUmCmC*mA*mC
39	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
40	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
41	mC*mC*mAmGmGmUfGmGfAfAfGmUmAmAmAmAmUmCmU*mG*mA
42	VPmU*fC*mAmGmAfUmUmUmUmAmCmUmUfCmCfAmCmCmUmGmG*mC*mC
43	mC*mA*mAmGmUmCfCmAfAfGfAmUmCmGmGmCmUmCmC*mA*mA
44	VPmU*fU*mGmGmAfGmCmCmGmAmUmCmUfUmGfGmAmCmUmUmG*mA*mC
45	mU*mC*mUmGmGmUfGmAfAfCfCmUmCmCmAmAmAmAmU*mC*mA
46	VPmU*fG*mAmUmUfUmUmGmGmAmGmGmUfUmCfAmCmCmAmGmA*mG*mC
47	mC*mA*mGmGmUmGfGmAfAfGfUmAmAmAmAmUmCmUmG*mA*mA
48	VPmU*fU*mCmAmGfAmUmUmUmUmAmCmUfUmCfCmAmCmCmUmG*mG*mC
49	GCAGTCACCG CCACCCACCA GCTCCGGCAC CAACAGCAGC GCCGCTGCCA CCGCCACCT TCTGCCGCCG CCACCACAGC CACCTTCTCC TCCTCCGCTG TCCTCTCCCG TCCTCGCCTC TGTCGACTAT CAGGTGAAC TGAAC CAGG ATGGCTGAGC CCCGCCAGGA GTTCGAAGTG ATGGAAGATC ACGCTGGGAC GTACGGGTTG GGGGACAGGA AAGATCAGGG GGGCTACACC ATGCACCAAG ACCAAGAGGG TGACACGGAC GCTGGCCTGA AAGAATCTCC CCTGCAGACC CCCCTGAGG ACGGATCTGA GGAACCGGGC TCTGAAACCT CTGATGCTAA GAGCACTCCA ACAGCGGAAG ATGTGACAGC ACCCTTAGTG GATGAGGGAG CTCCCGGCAA GCAGGTGCC GCGCAGCCCC ACACGGAGAT CCCAGAAGGA ACCACAGCTG AAGAAGCAGG CATTGGAGAC ACCCCGAGCC TGAAGACGA AGCTGCTGGT CACGTGACCC AAGAGCCTGA AAGTGGTAAG GTGGTCCAGG AAGGCTTCCT CCGAGAGCCA GGCCCCCAG GTCTGAGCCA CCAGCTCATG TCCGGCATGC CTGGGGCTCC CCTCCTGCCT GAGGGCCCCA GAGAGGCCAC ACGCCAACCT TCGGGGACAG GACCTGAGGA CACAGAGGGC GGCCGCCACG CCCCTGAGCT GCTCAAGCAC CAGCTTCTAG GAGACCTGCA CCAGGAGGGG CCGCCGCTGA AGGGGGCAGG GGGCAAAGAG AGGCCGGGGA GCAAGGAGGA GGTGGATGAA GACCGCGACG TCGATGAGTC CTCCCCCAA GACTCCCCTC CCTCCAAGGC CTCCCAGCC CAAGATGGGC GGCCTCCCCA GACAGCCGCC AGAGAAGCCA CCAGCATCCC AGGCTTCCCA GCGGAGGGTG CCATCCCCCT CCCTGTGGAT TTCTCTCCA AAGTTTCCAC AGAGATCCA GCCTCAGAGC CCGACGGGCC CAGTGTAGGG CGGGCCAAAG GGCAGGATGC CCCCTGGAG TTCACGTTTC ACGTGGAAAT CACACCCAAC GTGCAGAAGG AGCAGGCGCA CTCGGAGGAG CATTGGGAA GGGCTGCATT TCCAGGGGCC CTCAGAGAGG GGCCAGAGGC CCGGGGCCCC TCTTTGGGAG AGGACACAAA AGAGCTGAC CTTCCAGAGC CCTCTGAAAA GCAGCCTGCT GCTGCTCCGC GGGGGAAGCC CGTCAGCCGG GTCCCTCAAC TCAAAGCTCG CATGGTCAGT AAAAGCAAAG ACGGGACTGG AAGCGATGAC AAAAAAGCCA AGACATCCAC ACGTTCCTCT GCTAAAACCT TGAAAAATAG GCCTTGCCTT AGCCCCAAAC ACCCCACTCC TGGTAGCTCA GACCTCTGA TCCAACCCTC CAGCCCTGCT

GTGTGCCAG	AGCCACCTTC	CTCTCCTAAA	TACGTCTCTT	CTGTCACTTC	CCGAACTGGC
AGTTCTGGAG	CAAAGGAGAT	GAAACTCAAG	GGGGCTGATG	GTA AACCGAA	GATCGCCACA
CCGCGGGGAG	CAGCCCCCTC	AGGCCAGAAG	GGCCAGGCCA	ACGCCACCAG	GATTCCAGCA
AAAACCCCGC	CCGCTCCAAA	GACACCACCC	AGCTCTGCGA	CTAAGCAAGT	CCAGAGAAGA
CCACCCCTG	CAGGGCCCAG	ATCTGAGAGA	GGTGAACCTC	CAAAATCAGG	GGATCGCAGC
GGCTACAGCA	GCCCCGGCTC	CCCAGGCACT	CCCCGGCAGC	GCTCCCGCAC	CCCGTCCCTT
CCAACCCAC	CCACCCGGGA	GCCCAAGAAG	GTGGCAGTGG	TCCGTACTCC	ACCCAAGTCG
CCGTCTTCCG	CCAAGAGCCG	CCTGCAGACA	GCCCCCGTGC	CCATGCCAGA	CCTGAAGAAT
GTCAAGTCCA	AGATCGGCTC	CACTGAGAAC	CTGAAGCACC	AGCCGGGAGG	CGGGAAGGTG
CAGATAATTA	ATAAGAAGCT	GGATCTTAGC	AACGTCCAGT	CCAAGTGTGG	CTCAAAGGAT
AATATCAAAC	ACGTCCCGGG	AGGCGGCAGT	GTGCAAATAG	TCTACAAACC	AGTTGACCTG
AGCAAGGTGA	CCTCCAAGTG	TGGCTCATT	GGCAACATCC	ATCATAAACC	AGGAGGTGGC
CAGGTGGAAG	TAAAATCTGA	GAACTTGAC	TTCAAGGACA	GAGTCCAGTC	GAAGATTGGG
TCCCTGGACA	ATATCACCCA	CGTCCCTGGC	GGAGGAAATA	AAAAGATTGA	AACCCACAAG
CTGACCTTCC	GCGAGAACGC	CAAAGCCAAG	ACAGACCACG	GGGCGGAGAT	CGTGTACAAG
TCGCCAGTGG	TGCTGGGGA	CACGTCCTCA	CGGCATCTCA	GCAATGTCTC	CTCCACCGGC
AGCATCCACA	TGGTAGACTC	GCCCCAGCTC	GCCACGCTAG	CTGACAGGTC	GTCTGCCCTC
CTGGCCAAGC	AGGGTTTGTG	ATCAGGCCCC	TGGGGCGGTC	AATAATTGTG	GAGAGGAGAG
AATGAGAGAG	TGTGGA AAAA	AAAAGAATAA	TGACCCGGCC	CCCGCCCTCT	GCCCCAGCT
GCTCCTCGCA	GTTCCGGTTAA	TTGGTTAATC	ACTTAACCTG	CTTTTGTAC	TCGGCTTTGG
CTCGGGACTT	CAAAATCAGT	GATGGGAGTA	AGAGCAAATT	TCATCTTTCC	AAATTGATGG
GTGGGCTAGT	AATAAAATAT	TTAAAAAAA	ACATTCAAAA	ACATGGCCAC	ATCCAACATT
TCCTCAGGCA	ATTCTTTTTG	ATTCTTTTTT	CTTCCCCCTC	CATGTAGAAG	AGGGAGAAGG
AGAGGCTCTG	AAAGCTGCTT	CTGGGGGATT	TCAAGGGACT	GGGGGTGCCA	ACCACCTCTG
GCCCTGTTGT	GGGGGTGTCA	CAGAGGCAGT	GGCAGCAACA	AAGGATTTGA	AACTTGGTGT
GTTTCGTGGAG	CCACAGGCAG	ACGATGTCAA	CCTTGTGTGA	GTGTGACGGG	GGTTGGGGTG
GGGCGGGAGG	CCACGGGGGA	GGCCGAGGCA	GGGGCTGGGC	AGAGGGGAGA	GGAAGCACAA
GAAGTGGGAG	TGGGAGAGGA	AGCCACGTGC	TGGAGAGTAG	ACATCCCCCT	CCTTGCCGCT
GGGAGAGCCA	AGGCCATATC	CACCTGCAGC	GTCTGAGCGG	CCGCCGTCTC	TTGGTGAGCCG
GGGGTGGGGG	CTGCTGTGG	GTCAGTGTGC	CACCCCTGTC	AGGGCAGCCT	TTGGGAGAAG
GGACAGCGGG	TAAAAAGAGA	AGGCAAGCTG	GCAGGAGGGT	GGCACTTCGT	GGATGACCTC
CTTAGAAAAG	ACTGACCTTG	ATGTCTTGAG	AGCGCTGGCC	TCTTCTCTCC	TCCCTGCAGG
GTAGGGGGCC	TGAGTTGAGG	GGCTTCCCTC	TGCTCCACAG	AAACCCTGTT	TTATTGAGTT
CTGAAGGTTG	GAAGTGTGCT	CATGATTTTG	GCCACTTTGC	AGACCTGGGA	CTTTAGGGCT
AACCAGTTCT	CTTTGTAAGG	ACTTGTGCCT	CTTGGGAGAC	GTCCACCCGT	TTCCAAGCCT
GGGCCACTGG	CATCTCTGGA	GTGTGTGGGG	GTCTGGGAGG	CAGGTCCCAG	GCCCCCTGTC
CTTCCCACGG	CCACTGCAGT	CACCCCGTCT	GCGCCGCTGT	GCTGTTGTCT	GCCGTGAGAG
CCCAATCACT	GCCTATACCC	CTCATCACAC	GTCACAATGT	CCCGAATTCC	CAGCCTCACC
ACCCCTTCTC	AGTAATGACC	CTGGTTGGTT	GCAGGAGGTA	CCTACTCCAT	ACTGAGGGTG
AAATTAAGGG	AAGGCAAAGT	CCAGGCACAA	GAGTGGGACC	CCAGCCTCTC	ACTCTCAGTT
CCACTCATCC	AAC TGGGACC	CTCACCACGA	ATCTCATGAT	CTGATTCGGT	TCCCTGTCTC
CTCTTCCCCT	CACAGATGTG	AGCCAGGGCA	CTGCTCAGCT	GTGACCCTAG	GTGTTTCTGC
CTTGTTGACA	TGGAGAGAGC	CCTTTCCCTT	GAGAAGGCCT	GGCCCCCTCC	TGTGCTGAGC
CCACAGCAGC	AGGCTGGGTG	TCTTGGTTGT	CAGTGGTGGC	ACCAGGATGG	AAGGGCAAGG
CACCCAGGGC	AGGCCACAG	TCCCCTGTC	CCCCACTTGC	ACCCTAGCTT	GTAGCTGCCA
ACCTCCCAGA	CAGCCCAGCC	CGCTGCTCAG	CTCCACATGC	ATAGTATCAG	CCCTCCACAC
CCGACAAAGG	GGAACACACC	CCCTTGAAA	TGGTTCTTTT	CCCCCAGTCC	CAGCTGGAAG
CCATGCTGTC	TGTTCTGCTG	GAGCAGCTGA	ACATATACAT	AGATGTTGCC	CTGCCCTCCC
CATCTGCACC	CTGTTGAGTT	GTAGTTGGAT	TTGTCTGTTT	ATGCTTGGAT	TCACCAGAGT
GACTATGATA	GTGAAAAGAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAGGAC	GCATGTATCT	TGAAATGCTT
GTAAAGAGGT	TTCTAACCCA	CCCTCACGAG	GTGTCTCTCA	CCCCCACACT	GGGACTCGTG
TGGCCTGTGT	GGTGCCACCC	TGCTGGGGCC	TCCAAGTTT	TGAAAGGCTT	TCCTCAGCAC
CTGGGACCCA	ACAGAGACCA	GCTTCTAGCA	GCTAAGGAGG	CCGTACAGT	GTGACGAAGG
CCTGAAGCAC	AGGATTAGGA	CTGAAGCGAT	GATGTCCCCT	TCCCTACTTC	CCCTTGGGGC
TCCCTGTGTC	AGGGCACAGA	CTAGGTCTTG	TGGCTGGTCT	GGCTTGC	GCGAGGATGG
TTCTCTCTGG	TCATAGCCCG	AAGTCTCATG	GCAGTCCCAA	AGGAGGCTTA	CAACTCCTGC
ATCACAAGAA	AAAGGAAGCC	ACTGCCAGCT	GGGGGATCT	GCAGCTCCCA	GAAGCTCCGT

	GAGCCTCAGC CACCCCTCAG ACTGGGTTC TCTCCAAGCT CGCCCTCTGG AGGGGCAGCG CAGCCTCCCA CCAAGGGCCC TCGGACCACA GCAGGGATTG GGATGAATTG CCTGTCCTGG ATCTGCTCTA GAGGCCCAAG CTGCCTGCCT GAGGAAGGAT GACTTGACAA GTCAGGAGAC ACTGTTCCCA AAGCCTTGAC CAGAGCACCT CAGCCCGCTG ACCTTGACAA AACTCCATCT GCTGCCATGA GAAAAGGGAA GCCGCCTTTG CAAAACATTG CTGCCTAAAG AAACCTCAGCA GCCTCAGGCC CAATTCGTCC ACTTCTGGTT TGGGTACAGT TAAAGGCAAC CCTGAGGGAC TTGGCAGTAG AAATCCAGGG CCTCCCCTGG GGCTGGCAGC TTCGTGTGCA GCTAGAGCTT TACCTGAAAG GAAGTCTCTG GGCCAGAAC TCTCCACCAA GAGCCTCCCT GCCGTTTCGT GAGTCCCAGC AATTCCTCTA AGTTGAAGGG ATCTGAGAAG GAGAAGGAAA TGTGGGGTAG ATTTGGTGGT GGTTAGAGAT ATGCCCCCT CATTACTGCC AACAGTTTTG GCTGCATTTT TTCACGCACC TCGGTTCCCT TTCCTGAAGT TCTTGTGCC TGCTCTTCAG CACCATGGGC CTTCTTATAC GGAAGGCTCT GGGATCTCCC CCTTGTGGGG CAGGCTCTTG GGGCCAGCCT AAGATCATGG TTTAGGGTGA TCAGTGCTGG CAGATAAATT GAAAAGGCAC GCTGGCTTGT GATCTTAAAT GAGGACAATC CCCCCAGGGC TGGGCACTCC TCCCCTCCCC TCACTTCTCC CACCTGCAGA GCCAGTGTCC TTGGGTGGGC TAGATAGGAT ATACTGTATG CCGGCTCCTT CAAGCTGCTG ACTCACTTTA TCAATAGTTC CATTAAAT GACTTCAGTG GTGAGACTGT ATCTGTTTG CTATTGCTTG TTGTGCTATG GGGGGAGGG GGAGGAATGT GTAAGATAGT TAACATGGGC AAAGGGAGAT CTGGGGTGC AGCACTTAAA CTGCCTCGTA ACCCTTTTCA TGATTTCAAC CACATTTGCT AGAGGGAGGG AGCAGCCACG GAGTTAGAGG CCCTTGGGGT TTCTCTTTTC CACTGACAGG CTTTCCAGG CAGCTGGCTA GTTCATTCCC TCCCAGCCA GGTGCAGGG TAGGAATATG GACATCTGGT TGCTTTGGCC TGCTGCCCTC TTTAGGGGT CCTAAGCCCA CAATCATGCC TCCCTAAGAC CTTGGCATCC TTCCTCTAA GCCGTTGGCA CCTCTGTGCC ACCTCTACA CTGGCTCCAG ACACACAGCC TGTGCTTTTG GAGCTGAGAT CACTCGCTTC ACCCTCCTCA TCTTGTCTT CCAAGTAAAG CCACGAGGTC GGGGCGAGGG CAGAGGTGAT CACCTGCGTG TCCCATCTAC AGACCTGCAG CTTCATAAAA CTTCTGATTT CTCTTCAGCT TTGAAAAGGG TTACCCTGGG CACTGGCCTA GAGCCTCACC TCCTAATAGA CTTAGCCCCA TGAGTTTGCC ATGTTGAGCA GGACTATTTT TGGCACTTGC AAGTCCCATG ATTTCTTCGG TAATTCAGG GGTGGGGGGA GGGACATGAA ATCATCTTAG CTTAGCTTTT TGTCGTGAA TGTCATATA GTGTATGTG TGTTTTAACA AATGATTTAC ACTGACTGTT GCTGTAAAAG TGAATTTGGA AATAAAGTTA TTACTCTGAT TAAA
50	MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKESPLQT PTEDGSEEPG SETSDAKSTP TAEDVTAPLV DEGAPGKQAA AQPHEIPEG TTAEAEAGIGD TPSLEDEAAG HVTQEPESGK VVQEGFLREP GPPGLSHQLM SGMPGAPLLP EGPREATRQP SGTGPEDTEG GRHAPELLKH QLLGDLHQEG PPLKGAGGKE RPKSKEEVDE DRDVESSPQ DSPPSKASPA QDGRPPQTAA REATSIPGFP AEGAIPLPVD FLSKVSTEIP ASEPDGPSVG RAKGQDAPLE FTFHVEITPN VQKEQAHSEE HLGRAAFPQA PEGEPEARGP SLGEDTKEAD LPEPSEKQPA AAPRGKPVSR VPQLKARMVS KSKDGTGSDD KKAKTSTRSS AKTLKNRPCL SPKHPTPGSS DPLIQPSSPA VCPEPPSSPK YVSSVTSRTG SSGAKEMKLN GADGKTKIAT PRGAAPPQK GQANATRIPA KTPPAPKTPP SSATKQVQRR PPPAGPRSER GEPPKSGDRS GYSSPGSPGT PGSRSRTPSL PTPPTREPCK VAVVRTPPKS PSSAKSRLQT APVPMPLDN VKSKIGSTEN LKHQPGGGKV QIINKKLDLS NVQSKCGSKD NIKHVPGGGS VQIVYKPVLD SKVTSKCGSL GNIHHKPGGG QVEVKSEKLD FKDRVQSKIG SLDNITHVPG GGNKKIETHK LTFRENAKAK TDHGAEIVYK SPVVS GDTSP RHLNVSSSTG SIDMVDS PQL ATLADEV SAS LAKQGL
51	GCAGTCACCG CCACCCACCA GCTCCGGCAC CAACAGCAGC GCCGCTGCCA CCGCCACCT TCTGCCGCCG CCACCACAGC CACCTTCTCC TCCTCCGCTG TCCTCTCCCG TCCTCGCCTC TGTCGACTAT CAGGTGAAC TTTGAACCAGG ATGGCTGAGC CCCGCCAGGA GTTCGAAGTG ATGGAAGATC ACGCTGGGAC GTACGGGTTG GGGGACAGGA AAGATCAGGG GGGCTACACC ATGCACCAAG ACCAAGAGGG TGACACGGAC GCTGGCCTGA AAGAATCTCC CCTGCAGACC CCCCTGAGG ACGGATCTGA GGAACCGGGC TCTGAAACCT CTGATGCTAA GAGCACTCCA ACAGCGGAAG CTGAAGAAGC AGGCATTTGA GACACCCCA GCCTGGAAGA CGAAGCTGCT GGTCACGTGA CCCAAGCTCG CATGGTCACT AAAAGCAAAG ACGGGACTGG AAGCGATGAC AAAAAAGCCA AGGGGGCTGA TGGTAAAACG AAGATCGCCA CACCGCGGGG AGCAGCCCT CCAGGCCAGA AGGGCCAGG CAACGCCACC AGGATTCAG CAAAACCCG GCCCGCTCCA AAGACACCAC CCAGCTCTGG TGAACCTCCA AAATCAGGGG ATCGCAGCGG CTACAGCAGC

CCCGGCTCCC	CAGGCACTCC	CGGCAGCCGC	TCCCGCACCC	CGTCCCTTCC	AACCCACCC
ACCCGGGAGC	CCAAGAAGGT	GGCAGTGGTC	CGTACTCCAC	CCAAGTCGCC	GTCTTCCGCC
AAGAGCCGCC	TGCAGACAGC	CCCCGTGCCC	ATGCCAGACC	TGAAGAATGT	CAAGTCCAAG
ATCGGCTCCA	CTGAGAACCT	GAAGCACCAG	CCGGGAGGCG	GGAAGGTGCA	GATAATTAAT
AAGAAGCTGG	ATCTTAGCAA	CGTCCAGTCC	AAGTGTGGCT	CAAAGGATAA	TATCAAACAC
GTCCCGGGAG	GCGGCAGTGT	GCAAATAGTC	TACAAACCAG	TTGACCTGAG	CAAGGTGACC
TCCAAGTGTG	GCTCATTAGG	CAACATCCAT	CATAAACCAG	GAGGTGGCCA	GGTGGAAGTA
AAATCTGAGA	AGCTTGACTT	CAAGGACAGA	GTCCAGTCGA	AGATTGGGTC	CCTGGACAAT
ATCACCCACG	TCCCTGGCGG	AGGAAATAAA	AAGATTGAAA	CCCACAAGCT	GACCTTCCGC
GAGAACGCCA	AAGCCAAGAC	AGACCACGGG	GCGGAGATCG	TGTACAAGTC	GCCAGTGGTG
TCTGGGGACA	CGTCTCCACG	GCATCTCAGC	AATGTCTCCT	CCACCGGCAG	CATCGACATG
GTAGACTCGC	CCCAGCTCGC	CACGCTAGCT	GACGAGGTGT	CTGCCTCCCT	GGCCAAGCAG
GGTTTGTGAT	CAGGCCCTTG	GGGCGGTCAA	TAATTGTGGA	GAGGAGAGAA	TGAGAGAGTG
TGGAATAAAT	AAGAATAATG	ACCCGGCCCC	CGCCCTCTGC	CCCCAGCTGC	TCCTCGCAGT
TCGGTTAATT	GGTTAATCAC	TTAACCTGCT	TTTGTCACTC	GGCTTTGGCT	CGGGACTTCA
AAATCAGTGA	TGGGAGTAAG	AGCAAATTTT	ATCTTTCCAA	ATTGATGGGT	GGGCTAGTAA
TAAAATATTT	AAAAAAAAAC	ATTCAAAAAA	ATGGCCACAT	CCAACATTTT	CTCAGGCCAT
TAACCTTTGAT	TCTTTTTTCT	TCCCCCTCCA	TGTAGAAGAG	GGAGAAGGAG	AGGCTCTGAA
AGCTGCTTCT	GGGGGATTTT	AAGGGACTGG	GGGTGCCAAC	CACCTCTGGC	CCTGTTGTGG
GGGTGTCACA	GAGGCAGTGG	CAGCAACAAA	GGATTTGAAA	CCTGGTGTGT	TCGTGGAGCC
ACAGGCAGAC	GATGTCAACC	TTGTGTGAGT	GTGACGGGGG	TTGGGGTGGG	GCGGGAGGCC
ACGGGGGAGG	CCGAGGCAGG	GGCTGGGCAG	AGGGGAGAGG	AAGCACAAGA	AGTGGGAGTG
GGAGAGGAAG	CCACGTGCTG	GAGAGTAGAC	ATCCCCCTCC	TTGCCGCTGG	GAGAGCCAAG
GCCTATGCCA	CCTGCAGCGT	CTGAGCGGCC	GCCTGTCTCT	GGTGGCCGGG	GGTGGGGGCC
TGCTGTGGGT	CAGTGTGCCA	CCCTCTGCAG	GGCAGCCTGT	GGGAGAAGGG	ACAGCGGGTA
AAAAGAGAAG	GCAAGCTGGC	AGGAGGGTGG	CACTTCGTGG	ATGACCTCCT	TAGAAAAGAC
TGACCTTGAT	GTCTTGAGAG	CGCTGGCCTC	TTCTCCCTC	CCTGCAGGGT	AGGGGGCCTG
AGTTGAGGGG	CTTCCCCTCT	CTCCACAGAA	ACCTGTTTTT	ATTGAGTTCT	GAAGGTGGGA
ACTGTGTCGA	TGATTTTGGC	CAC TTTGCAG	ACCTGGGACT	TTAGGCTTAA	CCAGTTCTCT
TTGTAAGGAC	TTGTGCCTCT	TGGGAGACGT	CCACCCGTTT	CCAAGCCTGG	CCAGTGGCA
TCTCTGGAGT	GTGTGGGGGT	CTGGGAGGCA	GGTCCCAGAG	CCCCTGTCTT	TCCCACGGCC
ACTGCAGTCA	CCCCGTCTGC	GCCGCTGTGC	TGTTGTCTGC	CGTGAGAGCC	CAATCACTGC
CTATACCCCT	CATCACACGT	CACAATGTCC	CGAATTCCCA	GCCTCACCAC	CCCTTCTCAG
TAATGACCCCT	GGTTGGTTGC	AGGAGGTACC	TACTCCATAC	TGAGGGTGAA	ATTAAGGGAA
GGCAAAGTCC	AGGCACAAGA	GTGGGACCCC	AGCCTCTCAC	TCTCAGTTCC	ACTCATCCAA
CTGGGACCCCT	CACCACGAAT	CTCATGATCT	GATTTCGGTT	CCTGTCTCCT	CCTCCCCTCA
CAGATGTGAG	CCAGGGCACT	GCTCAGCTGT	GACCCTAGGT	GTTTCTGCCT	TGTTGACATG
GAGAGAGCCC	TTTCCCCTGA	GAAGGCCTGG	CCCCTTCCCT	TGCTGAGCCC	ACAGCAGCAG
GCTGGGTGTC	TTGGTTGTCA	GTGGTGGCAC	CAGGATGGAA	GGGCAAGGCA	CCCAGGGCAG
GCCCACAGTC	CCGCTGTCCC	CCACTTGCAC	CCTAGCTTGT	AGCTGCCAAC	CTCCCAGACA
GCCCAGCCCG	CTGCTCAGCT	CCACATGCAT	AGTATCAGCC	CTCCACACCC	GACAAAGGGG
AACACACCCC	CTTGGAATG	GTTCTTTTCC	CCCAGTCCCA	GCTGGAAGCC	ATGCTGTCTG
TTCTGCTGGA	GCAGCTGAAC	ATATACATAG	ATGTTGCCCT	GCCCTCCCCA	TCTGCACCCCT
GTTGAGTTGT	AGTTGGATTT	GTCTGTTTAT	GCTTGGATTC	ACCAGAGTGA	CTATGATAGT
GAAAAGAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAGGACGC	ATGTATCTTG	AAATGCTTGT	AAAGAGGTTT
CTAACCCACC	CTCACGAGGT	GTCTCTCACC	CCCACACTGG	GACTCGTGTG	GCCTGTGTGG
TGCCACCCTG	CTGGGGCCTC	CCAAGTTTTG	AAAGGCTTTC	CTCAGCACCT	GGGACCCAAC
AGAGACCAGC	TTCTAGCAGC	TAAGGAGGCC	GTTTCAGCTGT	GACGAAGGCC	TGAAGCACAG
GATTAGGACT	GAAGCGATGA	TGTCCCCTTC	CCTACTTCCC	CTTGGGGCTC	CCTGTGTCTAG
GGCACAGACT	AGGTCTTGTG	GCTGGTCTGG	CTTGCGGCGC	GAGGATGGTT	CTCTCTGGTC
ATAGCCCGAA	GTCTCATGGC	AGTCCC AAAG	GAGGCTTACA	ACTCCTGCAT	CACAAGAAAA
AGGAAGCCAC	TGCCAGCTGG	GGGGATCTGC	AGCTCCCAGA	AGCTCCGTGA	GCCTCAGCCA
CCCCTCAGAC	TGGGTTCCTC	TCCAAGCTCG	CCCTCTGGAG	GGGCAGCGCA	GCCTCCCACC
AAGGGCCCTG	CGACCACAGC	AGGGATTGGG	ATGAATTGCC	TGTCCTGGAT	CTGCTCTAGA
GGCCCAAGCT	GCCTGCCTGA	GGAAGGATGA	CTTGACAAGT	CAGGAGACAC	TGTTCCCAAA
GCCTTGACCA	GAGCACCTCA	GCCCCTGAC	CTTGACAAAA	CTCCATCTGC	TGCCATGAGA
AAAGGGAAGC	CGCCTTTGCA	AAACATGCT	GCCTAAAGAA	ACTCAGCAGC	CTCAGGCCCA

	ATTCTGCCAC TTCTGGTTTG GGTACAGTTA AAGGCAACCC TGAGGGACTT GGCAGTAGAA ATCCAGGGCC TCCCCGGGG CTGGCAGCTT CGTGTGCAGC TAGAGCTTTA CCTGAAAGGA AGTCTCTGGG CCCAGAAC TC TCCACCAAGA GCCTCCCTGC CGTTCGCTGA GTCCCAGCAA TTCTCCTAAG TTGAAGGGAT CTGAGAAGGA GAAGGAAATG TGGGGTAGAT TTGGTGGTGG TTAGAGATAT GCCCCCTCA TTAGTGCCTA CAGTTTCGGC TGCATTTCTT CACGCACCTC GGTTCCCTCTT CCTGAAGTTC TTGTGCCCTG CTCTTCAGCA CCATGGGCCT TCTTATACGG AAGGCTCTGG GATCTCCCC TTGTGGGGCA GGCTCTTGGG GCCAGCCTAA GATCATGGTT TAGGGTGATC AGTGCTGGCA GATAAATTGA AAAGGCACGC TGGCTTGTGA TCTTAAATGA GGACAATCCC CCCAGGGCTG GGCACCTCCTC CCCTCCCCTC ACTTCTCCCA CCTGCAGAGC CAGTGTCTT GGGTGGGCTA GATAGGATAT ACTGTATGCC GGCTCCTTCA AGCTGCTGAC TCACCTTATC AATAGTTCCA TTTAAATTGA CTTCAGTGGT GAGACTGTAT CCTGTTTGTCT ATTGCTTGTG GTGCTATGGG GGGAGGGGG AGGAATGTGT AAGATAGTTA ACATGGGCAA AGGGAGATCT TGGGGTGCAG CACTTAAACT GCCTCGTAAC CCTTTTCATG ATTTCAACCA CATTTGCTAG AGGGAGGGAG CAGCCACGGA GTTAGAGGCC CTTGGGGTTT CTCTTTTCCA CTGACAGGCT TTCCCAGGCA GCTGGCTAGT TCATTCCCTC CCCAGCCAGG TGCAGGCCTA GGAATATGGA CATCTGGTTG CTTTGGCCTG CTGCCCTCTT TCAGGGGTCC TAAGCCCACA ATCATCACCT CCTAAGACCT TGGCATCCTT CCCTCTAAGC CGTTGGGACC TCTGTGCCAC CTCTCACACT GGCTCCAGAC ACACAGCCTG TGCTTTTGGG GCTGAGATCA CTCGTTCCAC CCTCCTCATC TTTGTTCTCC AAGTAAAGCC ACGAGGTCGG GCGGAGGGCA GAGGTGATCA CCTGCGTGTG CCATCTACAG ACCTGCAGCT TCATAAAACT TCTGATTTCT CTTCAGCTTT GAAAAGGGTT ACCCTGGGCA CTGGCCTAGA GCCTCACCTC CTAATAGACT TAGCCCCATG AGTTTGCCAT GTTGAGCAGG ACTATTTCTG GCACCTGCAA GTCCCATGAT TTCTTCGGTA ATTCTGAGGG TGGGGGGAGG GACATGAAAT CATCTTAGCT TAGCTTTCTG TCTGTGAATG TCTATATAGT GTATTGTGTG TTTAACA AAA TGATTTACAC TGACTGTTGC TGTA AAAGTG AATTTGAAA TAAAGTTATT ACTCTGATTA AA
52	MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKESPLQT PTEDGSEEPG SETSDAKSTP TAEAE EAGIG DTPSLEDEAA GHVTQARMVS KSKDGTGSDD KKAKGADGKT KIATPRGAAP PGQKQANAT RIPAKT PPAP KTFPSSGEP KSGDRSGYSS PGSPGTPGSR RIATPSLPTPP TREP KKVAVV RTPPKSPSSA KSRLQTAPVP MPDLKNVKS IGSTENLKHQ PGGGKVG IIN KKLDLSNVQS KCGSKDN IKH VPGGGSVQIV YKPV DLSKVT SKCGSLGNIH HKPGGGQVEV KSEKLD FKDR VQSKIGSLDN ITHVPGGGNK KIETHKLTFR ENAKAKTDHG AEIVYKSPVV SGTDS PRHLS NVSSTGSIDM VDSPQLATLA DEVSASLAKQ GL
53	GCAGTCACCG CCACCCACCA GCTCCGGCAC CAACAGCAGC GCCGCTGCCA CCGCCACCT TCTGCCGCCG CCACCACAGC CACCTTCTCC TCCTCCGCTG TCCTCTCCCG TCCTCGCCTC TGTCGACTAT CAGGTGAACT TTGAACCAGG ATGGCTGAGC CCCGCCAGGA GTTCGAAGTG ATGGAAGATC ACGCTGGGAC GTACGGGTTG GGGGACAGGA AAGATCAGGG GGGCTACACC ATGCACCAAG ACCAAGAGGG TGACACGGAC GCTGGCCTGA AAGCTGAAGA AGCAGGCATT GGAGACACCC CCAGCCTGGA AGACGAAGCT GCTGGTCACG TGACCCAAGC TCGCATGGTC AGTAAAAGCA AAGACGGGAC TGGAAAGC GAT GACAAAAAAG CCAAGGGGGC TGATGGTAAA ACGAAGATCG CCACACCGCG GGGAGCAGCC CCTCCAGGCC AGAAGGGGCC GGCCAACGCC ACCAGGATTC CAGCAAAAAC CCCGCCCGCT CCAAAGACAC CACCCAGCTC TGGTGAACCT CCAAAATCAG GGGATCGCAG CCGCTACAGC AGCCCCGGCT CCCAGGCAC TCCCGGCAGC CGCTCCCGCA CCCC GTCCCT TCCAACCCCA CCCACCCGGG AGCCCAAGAA GGTGGCAGTG GTCCGTA CT CACCCAAGTC GCCGTCTTCC GCCAAGAGCC GCCTGCAGAC AGCCCCCGTG CCCATGCCAG ACCTGAAGAA TGTCAAGTCC AAGATCGGCT CCACTGAGAA CCTGAAGCAC CAGCCGGGAG GCGGGAAGGT GCAAATAGTC TACAAACCAG TTGACCTGAG CAAGGTGACC TCCAAGTGTG GCTCATTAGG CAACATCCAT CATAAACCAG GAGGTGGCCA GGTGGAAGTA AAATCTGAGA AGCTTGACTT CAAGGACAGA GTCCAGTCGA AGATTGGGTC CCTGGACAAT ATCACCCACG TCCCTGGCGG AGGAAATAAA AAGATTGAAA CCCACAAGCT GACCTTCCGC GAGAACGCCA AAGCCAAGAC AGACCACGGG GCGGAGATCG TGTACAAGTC GCCAGTGGTG TCTGGGGACA CGTCTCCACG GCATCTCAGC AATGTCTCCT CCACCGGCAG CATCGACATG GTAGACTCGC CCCAGCTCGC CACGCTAGCT GACGAGGTGT CTGCCCTCCCT GGCCAAGCAG GGTTTGTGAT CAGGCCCTG GGGCGTCAA TAATTGTGGA GAGGAGAGAA TGAGAGAGTG TGGAAAAAAA AAGAATAATG ACCCGGCCCC CGCCCTCTGC CCCAGCTGC TCCTCGCAGT TCGGTTAATT GGTTAATCAC TTAACCTGCT TTTGTCACTC GGCTTTGGCT CGGGACTTCA

AAATCAGTGA	TGGGAGTAAG	AGCAAATTC	ATCTTTCCAA	ATTGATGGGT	GGGCTAGTAA
TAAAATATTT	AAAAAAAAAAC	ATTCAAAAAC	ATGGCCACAT	CCAACATTTT	CTCAGGCAAT
TCCTTTTGTAT	TCTTTTTTCT	TCCCCCTCCA	TGTAGAAGAG	GGAGAAGGAG	AGGCTCTGAA
AGCTGCTTCT	GGGGGATTTT	AAGGGACTGG	GGGTGCCAAC	CACCTCTGGC	CCTGTTGTGG
GGGTGTCACA	GAGGCAGTGG	CAGCAACAAA	GGATTTGAAA	CTTGGTGTGT	TCGTGGAGCC
ACAGGCAGAC	GATGTCAACC	TTGTGTGAGT	GTGACGGGGG	TTGGGGTGGG	GCGGGAGGCC
ACGGGGGAGG	CCGAGGCAGG	GGCTGGGCAG	AGGGGAGAGG	AAGCACAAAG	AGTGGGAGTG
GGAGAGGAAG	CCACGTGCTG	GAGAGTAGAC	ATCCCCCTCC	TTGCCGCTGG	GAGAGCCAAG
GCCTATGCCA	CCTGCAGCGT	CTGAGCGGCC	GCCTGTCCTT	GGTGGCCGGG	GGTGGGGGCC
TGCTGTGGGT	CAGTGTGCCA	CCCTCTGCAG	GGCAGCCTGT	GGGAGAAGGG	ACAGCGGGTA
AAAAGAGAAG	GCAAGCTGGC	AGGAGGGTGG	CACTTCGTGG	ATGACCTCCT	TAGAAAAGAC
TGACCTTGAT	GTCTTGAGAG	CGCTGGCCTC	TTCTTCCCTC	CCTGCAGGGT	AGGGGGCCTG
AGTTGAGGGG	CTTCCCTCTG	CTCCACAGAA	ACCCTGTTTT	ATTGAGTTCT	GAAGGTTGGA
ACTGCTGCCA	TGATTTTGGC	CACTTTGCAG	ACCTGGGACT	TTAGGGCTAA	CCAGTTCTCT
TTGTAAGGAC	TTGTGCCCTC	TGGGAGACGT	CCACCCGTTT	CCAAGCCTGG	GCCACTGGCA
TCTCTGGAGT	GTGTGGGGGT	CTGGGAGGCA	GGTCCCGAGC	CCCCTGTCTC	TCCCACGGCC
ACTGCAGTCA	CCCCGTCTGC	GCCGCTGTGC	TGTTGTCTGC	CGTGAGAGCC	CAATCACTGC
CTATACCCCT	CATCACACGT	CACAATGTCC	CGAATTCCCA	GCCTCACACC	CCCTTCTCAG
TAATGACCCT	GGTTGGTTGC	AGGAGGTACC	TACTCCATAC	TGAGGGTGAA	ATTAAGGGAA
GGCAAAGTCC	AGGCACAAGA	GTGGGACCCC	AGCCTCTCAC	TCTCAGTTCC	ACTCATCCAA
CTGGGACCCT	CACCACGAAT	CTCATGATCT	GATTTCGGTT	CCTGTCTCCT	CCTCCCCTCA
CAGATGTGAG	CCAGGGCACT	GCTCAGCTGT	GACCCTAGGT	GTTTCTGCCT	TGTTGACATG
GAGAGAGCCC	TTTCCCCTGA	GAAGGCCTGG	CCCCTTCCCT	TGCTGAGCCC	ACAGCAGCAG
GCTGGGTGTC	TTGGTTGTCA	GTGGTGGCAC	CAGGATGGAA	GGGCAAGGCA	CCCAGGGCAG
GCCCACAGTC	CCGCTGTCCC	CCACTTGCAC	CCTAGCTTGT	AGCTGCCAAC	CTCCCAGACA
GCCCAGCCCG	CTGCTCAGCT	CCACATGCAT	AGTATCAGCC	CTCCACACCC	GACAAAGGGG
AACACACCCC	CTTGGAATG	GTTCTTTTCC	CCCAGTCCCA	GCTGGAAGCC	ATGCTGTCTG
TTCTGCTGGA	GCAGCTGAAC	ATATACATAG	ATGTTGCCCT	GCCCTCCCCA	TCTGCACCCT
GTTTLAGTTGT	AGTTGGATTT	GTCTGTTTAT	GCTTGGATTC	ACCAGAGTGA	CTATGATAGT
AAAAGGAAAA	AAAAAAAAAAA	AAAAGGACGC	ATGTATCTTG	AAATGCTTGT	AAAGGATTTT
CTAACCACCC	CTCACGAGGT	GTCTCTCACC	CCCACACTGG	GACTCGTGTG	GCCTGTGTGG
TGCCACCCTG	CTGGGGCCTC	CCAAGTTTTG	AAAGGCTTTC	CTCAGCACCT	GGGACCCAAC
AGAGACCAGC	TTCTAGCAGC	TAAGGAGGCC	GTTCAGCTGT	GACGAAGGCC	TGAAGCACAG
GATTAGGACT	GAAGCGATGA	TGTCCCCTTC	CCTACTTCCC	CTTGGGGCTC	CCTGTGTCTG
GGCACAGACT	AGGTC TTGTG	GCTGGTCTGG	CTTGCGGCGC	GAGGATGGTT	CTCTCTGGTC
ATAGCCCAGAA	GTCTCATGGC	AGTCCCAAAG	GAGGCTTACA	ACTCCTGCAT	CACAAGAAAA
AGGAAGCCAC	TGCCAGCTGG	GGGGATCTGC	AGCTCCCAGA	AGCTCCGTGA	GCCTCAGCCA
CCCCTCAGAC	TGGGTTCCCT	TCCAAGCTCG	CCCTCTGGAG	GGGCAGCGCA	GCCTCCCACC
AAGGGCCCTG	CGACCACAGC	AGGGATTGGG	ATGAATTGCC	TGTCCTGGAT	CTGCTCTAGA
GGCCCAAGCT	GCCTGCCTGA	GGAAGGATGA	CTTGACAAGT	CAGGAGACAC	TGTTCCCAAA
AACTTGACCA	GAGCACCTCA	GCCCCTGAC	CTTGACAAA	CTCCATCTGC	TGCCATGAGA
GAAGGGAAAG	CGCCTTTGCA	AAACATTGCT	GCCTAAAGAA	ACTCAGCAGC	CTCAGGCCCA
ATTCTGCCAC	TTCTGGTTTG	GGTACAGTTA	AAGGCAACCC	TGAGGGACTT	GGCAGTAGAA
ATCCAGGGCC	TCCCCCTGGG	CTGGCAGCTT	CGTGTGCAGC	TAGAGCTTTA	CCTGAAAGGA
AGTCTCTGGG	CCCAGAAC TC	TCCACCAAGA	GCCTCCCTGC	CGTTCGCTGA	GTCCCAGCAA
TTCTCCTAAG	TTGAAGGGAT	CTGAGAAGGA	GAAGGAAATG	TGGGGTAGAT	TTGGTGGTGG
TTAGAGATAT	GCCCCCTCA	TTACTGCCAA	CAGTTTCGGC	TGCATTTCTT	CACGCACCTC
GGTTCCCTCT	CCTGAAGTTC	TTGTGCCCTG	CTCTTCAGCA	CCATGGGCCT	TCTTATACGG
AAGGCTCTGG	GATCTCCCC	TTGTGGGGCA	GGCTCTTGGG	GCCAGCCTAA	GATCATGGTT
TAGGGTGATC	AGTGCTGGCA	GATAAATTGA	AAAGGCACGC	TGGCTTGTGA	TCTTAAATGA
GGACAATCCC	CCCAGGGCTG	GGCACTCCTC	CCCTCCCCTC	ACTTCTCCCA	CCTGCAGAGC
CAGTGTCTCT	GGGTGGGCTA	GATAGGATAT	ACTGTATGCC	GGCTCCTTCA	AGCTGCTGAC
TTCACTTTATC	AATAGTTCCA	TTTAAATTGA	CTTCAGTGGT	GAGACTGTAT	CCTGTTTGTCT
ATTGCTTTGTT	GTGCTATGGG	GGGAGGGGGG	AGGAATGTGT	AAGATAGTTA	ACATGGGGCAA
AGGGAGATCT	TGGGGTGCAG	CACTTAAACT	GCCTCGTAAC	CCTTTTCATG	ATTTCAACCA
CATTTGCTAG	AGGGAGGGAG	CAGCCACGGA	GTTAGAGGCC	CTTGGGGTTT	CTCTTTTCCA
CTGACAGGCT	TTCCCAGGCA	GCTGGCTAGT	TCATTCCTC	CCCAGCCAGG	TGCAGGCCTA

	GGAATATGGA CATCTGGTTG CTTTGGCCTG CTGCCCTCTT TCAGGGGTCC TAAGCCCACA ATCATGCCTC CCTAAGACCT TGGCATCCTT CCCTCTAAGC CGTTGGCACC TCTGTGCCAC CTCTCACACT GGCTCCAGAC ACACAGCCTG TGCTTTTGGG GCTGAGATCA CTCGCTTCAC CCTCCTCATC TTTGTTCTCC AAGTAAAGCC ACGAGGTCGG GGCAGGGGCA GAGGTGATCA CCTGCGTGTC CCATCTACAG ACCTGCAGCT TCATAAAACT TCTGATTTCT TTCAGCTTT GAAAAGGGTT ACCCTGGGCA CTGGCCTAGA GCCTCACCTC CTAATAGACT TAGCCCCATG AGTTTGCCAT GTTGAGCAGG ACTATTTCTG GCACTTGCAA GTCCCATGAT TTCTTCGGTA ATTCTGAGGG TGGGGGGAGG GACATGAAAT CATCTTAGCT TAGCTTTCTG TCTGTGAATG TCTATATAGT GTATTGTGTG TTTTAAACAAA TGATTTACAC TGAATGTTGC TGTAAGAGTG AATTTGGAAA TAAAGTTATT ACTCTGATTA AA
54	MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKAE EAGI GDTPSLEDEA AGHVTQARMV SKSKDGTGSD DKKAKGADGK TKIATPRGAA PPGQKQANA TRIPAKTPPA PKTPPSSGEP PKSGDRSGYS SPGSPGTPGS RSRTPSLPTP PTREP KKVAV VRTPPKSPSS AKSRLQTAPV PMPDLKNVKS KIGSTENLKH QPGGGKVQIV YKPVDLSKVT SKCGSLGNIH HKPGGGQVEV KSEKLD FKDR VQSKIGSLDN ITHVPGGGNK KIETHKLTFR ENAKAKTDHG AEIVYKSPVV SGDTS PRHLS NVSSTGSIDM VDSPQLATLA DEVSASLAKQ GL
55	GUGGAAGUA(n)AAUCUGAGAAA, где (n) указывает на лишенный азотистого основания фрагмент.
56	GUGGAAGU(n)AAAUCUGAGAAA, где (n) указывает на лишенный азотистого основания фрагмент.
57	CCAAGUGUGGCUCAUUAGGCA
58	UGCCUAAUGAGCCACACUUGGAG
59	CCAAGUGU(n)GCUCAUUAGGCA, где (n) указывает на лишенный азотистого основания фрагмент.
60	UGCAAUA(n)UCUACAAACCAA, где (n) указывает на лишенный азотистого основания фрагмент.
61	UUGGUUUUGUAGACUAUUUGCACC
62	UGCAAUAUGUCUACAAACCAA
63	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA
64	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA
65	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
66	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfA(Ahd)mUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
67	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfA(n)fAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA
68	mG*mU*mGmGmAmAGmUfA(n)fAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA
69	mG*mU*mGmGmAmAmGmU(n)fAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA
70	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAfUmUmUmUfAmCfUmUfCmCfAmC*mC*mU
71	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCfUmGmAmGmA*mA*mA
72	VPmU*fU*mUmCfUmCfAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
73	VPmU*fU*fUmCmUmCfAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
74	VPmU*fU*mUmCfUmCmAmGmAmUmUmUmUfAmCmUmUmCmCmAmC*mC*mU
75	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfA(Uhd)fUmCfUmGmAmGmA*mA*mA
76	(Ghd)*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
77	mG*(Uhd)*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA

78	mG*mU*(Ghd)mGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
79	mG*mU*mGmGmA(Ahd)mGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
80	mG*mU*mGmGmAmAmG(Uhd)fAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
81	mG*mU*mGmGmAmAmGmU(Ahd)fAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
82	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfA(Ahd)fAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
83	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmC(Uhd)mGmAmGmA*mA*mA
84	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmG(Ahd)*mA*mA
85	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*(Ahd)*mA
86	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*(Ahd)
87	mC*mC*mAmAmGmUmGmUfGfGfCmU(Chd)mAmUmUmAmGmG*mC*mA
88	VPmU*fG*mCmCfUmAmAfUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUmGmG*mA*mG
89	mC*mC*mAmAmGmUmGmU(n)fGfCmU(Chd)mAmUmUmAmGmG*mC*mA
90	mU*mG*mCmAmAmAmUmA(n)fUfCmU(Ahd)mCmAmAmAmCmC*mA*mA
91	VPmU*fU*mGmGfUmUmUfGmUmAmGmAmCfUmAfUmUmUmGmCmA*mC*mC
92	mU*mG*mCmAmAmAmUmAfGfUfCmU(Ahd)mCmAmAmAmCmC*mA*mA
93	mG*mU*mG(Ghd)mAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
94	mG*mU*mGmG(Ahd)mAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
95	mG*mU*mGmGmAmA(Ghd)mUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
96	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfA(Ahd)mAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
97	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmU(Chd)mUmGmAmGmA*mA*mA
98	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmU(Ghd)mAmGmA*mA*mA
99	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmG(Ahd)mGmA*mA*mA
100	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmA(Ghd)mA*mA*mA
101	mC*mC*mAmGmGmUmGmGfAfAfGmU(Ahd)mAmAmAmUmCmU*mG*mA
102	VPmU*fC*mAmGfAmUmUfUmUmAmCmUmUfCmCfAmCmCmUmGmG*mC*mC
103	mG*mG*mAmAmGmUmAmAfAfAfUmC(Uhd)mGmAmGmAmAmG*mC*mA
104	VPmU*fG*mCmUfUmCmUfCmAmGmAmUmUfUmUfAmCmUmUmCmC*mA*mC
105	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*
106	VPmU*fU*mUmCmUmCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
107	VPmU*fU*mUfCmUfCfAmGfAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
108	VPmU*fU*mUmCfUfCfAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
109	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfA(n)fAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*
110	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mG
111	mA*mA*fGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
112	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmU*mC*mC*mA*mC*mC*mU
113	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmAmAdTdT*

114	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmC*mA*mCdTdT
115	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*
116	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA*mC*mC*mU
117	GUGGAAGUAAAAUCUGAGAAATT
118	UUUCUCAGAUUUUACUCCACTT
119	GUGGAAGUAAAAUCUGAGAAG

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. РНКи-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, при этом смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:
 - (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 15, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 16;
 - (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 1, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 2;
 - (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 3, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 4;
 - (d) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 5, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 6;
 - (e) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 7, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 8;

- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 62, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 61;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 117, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 118; и
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 119, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности SEQ ID NO: 16,

причем необязательно один или более нуклеотидов смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой независимо модифицированные нуклеотиды, и при этом необязательно одна или более межнуклеотидных связей смысловой нити и антисмысловой нити представляют собой модифицированные межнуклеотидные связи.

2. РНК-агент МАРТ по п. 1, в котором смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:
 - (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 15, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16;
 - (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2;

- (m) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 55, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16;
- (n) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 56, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16;
- (o) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 57, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58;
- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 59, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 60, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61;
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 62, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 117, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 118; и
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 119, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16.

3. РНК-агент MАРТ по п. 1 или 2, в котором смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 15, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16;

- (l) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 23, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 24;
- (m) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 55, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16;
- (n) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 56, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16;
- (o) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 57, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58;
- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 59, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 60, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61;
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 62, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 61;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 117, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 118; и
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 119, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16.

4. РНК-агент МАРТ по любому из пп. 1–3, в котором один или более нуклеотидов смысловой нити представляют собой модифицированные нуклеотиды.

5. РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 1–4, в котором каждый нуклеотид смысловой нити представляет собой модифицированный нуклеотид.
6. РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 1–5, в котором один или более нуклеотидов антисмысловой нити представляют собой модифицированные нуклеотиды.
7. РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 1–6, в котором каждый нуклеотид антисмысловой нити представляет собой модифицированный нуклеотид.
8. РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 1–7, в котором модифицированный нуклеотид представляет собой 2'-фтор-модифицированный нуклеотид, 2'-О-метил-модифицированный нуклеотид или 2'-О-С16 алкил-модифицированный нуклеотид.
9. РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 1–8, в котором смысловая нить имеет четыре 2'-фтор-модифицированных нуклеотида в положениях 7, 9, 10, 11 от 5'-конца смысловой нити.
10. РНКи-агент МАРТ по п. 9, в котором нуклеотиды в положениях, отличных от положений 7, 9, 10 и 11 смысловой нити, представляют собой 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды или 2'-О-С16 алкил-модифицированные нуклеотиды.
11. РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 8–10, в котором антисмысловая нить имеет четыре 2'-фтор-модифицированных нуклеотида в положениях 2, 6, 14, 16 от 5'-конца антисмысловой нити.
12. РНКи-агент МАРТ по п. 11, в котором нуклеотиды в положениях, отличных от положений 2, 6, 14 и 16 антисмысловой нити, представляют собой 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды или 2'-О-С16 алкил-модифицированные нуклеотиды.

13. РНК-агент МАРТ по любому из пп. 1–8, в котором смысловая нить имеет три 2'-фтор-модифицированных нуклеотида в положениях 9, 10 и 11 от 5'-конца смысловой нити.
14. РНК-агент МАРТ по п. 13, в котором нуклеотиды в положениях, отличных от положений 9, 10 и 11 смысловой нити, представляют собой 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды или 2'-О-С16 алкил-модифицированные нуклеотиды.
15. РНК-агент МАРТ по любому из пп. 1–8, 13, 14, в котором антисмысловая нить имеет пять 2'-фтор-модифицированных нуклеотидов в положениях 2, 5, 7, 14 и 16 от 5'-конца антисмысловой нити.
16. РНК-агент МАРТ по п. 15, в котором нуклеотиды в положениях, отличных от положений 2, 5, 7, 14 и 16 антисмысловой нити, представляют собой 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды или 2'-О-С16 алкил-модифицированные нуклеотиды.
17. РНК-агент МАРТ по любому из пп. 1–8, 13, 14, в котором антисмысловая нить имеет пять 2'-фтор-модифицированных нуклеотидов в положениях 2, 5, 8, 14 и 16 от 5'-конца антисмысловой нити.
18. РНК-агент МАРТ по п. 17, в котором нуклеотиды в положениях, отличных от положений 2, 5, 8, 14 и 16 антисмысловой нити, представляют собой 2'-О-метил-модифицированные нуклеотиды или 2'-О-С16 алкил-модифицированные нуклеотиды.
19. РНК-агент МАРТ по любому из пп. 1–18, в котором смысловая нить и антисмысловая нить содержат одну или более модифицированных межнуклеотидных связей.
20. РНК-агент МАРТ по п. 19, в котором модифицированная межнуклеотидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь.

21. РНКи-агент МАРТ по п. 20, в котором смысловая нить имеет четыре или пять фосфоротиоатных связей.
22. РНКи-агент МАРТ по п. 20 или 21, в котором антисмысловая нить имеет четыре или пять фосфоротиоатных связей.
23. РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 1–22, в котором первый нуклеотид от 5'-конца антисмысловой нити представляет собой модифицированный нуклеотид, который имеет фосфатный аналог.
24. РНКи-агент МАРТ по п. 23, в котором фосфатный аналог представляет собой 5'-винилфосфонат.
25. РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 1–24, в котором смысловая нить содержит лишенный азотистого основания фрагмент или инвертированный лишенный азотистого основания фрагмент.
26. РНКи-агент МАРТ, содержащий смысловую нить и антисмысловую нить, причем смысловая нить и антисмысловая нить образуют дуплекс, при этом смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:
- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 63, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;
 - (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 25, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 26;
 - (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 27, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 28;

- (n) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 64, 66–69, 71, 75–86, 93–100, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;
- (o) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 64, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 70, 72–74;
- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранной из SEQ ID NO: 87 или 89, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 88;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 90 или 92, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 91;
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 101, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 102;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 103, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 104;
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 105, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 65, 106–108;
- (u) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 109, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;
- (v) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 110, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;

- (w) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 111, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 112;
- (x) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 113, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 114; и
- (y) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 115, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 116.

27. РНК-агент MАРТ по п. 26, в котором смысловая нить и антисмысловая нить содержат пару последовательностей нуклеиновых кислот, выбранных из группы, состоящей из:

- (a) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 63, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;
- (b) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 25, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 26;
- (c) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 27, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 28;
- (d) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 29, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 30;
- (e) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 31, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 32;
- (f) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 33, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 34;

- (g) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 35, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 36;
- (h) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 37, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 38;
- (i) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 39, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;
- (j) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 41, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 42;
- (k) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 43, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 44;
- (l) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 45, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 46;
- (m) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 47, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 48;
- (n) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 64, 66–69, 71, 75–86, 93–100, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;
- (o) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 64, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 70, 72–74;

- (p) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранной из SEQ ID NO: 87 или 89, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 88;
- (q) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из SEQ ID NO: 90 или 92, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 91;
- (r) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 101, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 102;
- (s) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 103, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 104;
- (t) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 105, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из любого из SEQ ID NO: 65, 106–108;
- (u) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 109, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 65;
- (v) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 110, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40;
- (w) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 111, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 112;
- (x) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 113, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 114; и
- (y) смысловой нити, содержащей первую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 115, и антисмысловой нити, содержащей вторую последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 116.

28. РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 1–27, в котором смысловая нить имеет фрагмент доставки, конъюгированный с 5'- или 3'-концом смысловой нити.
29. РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 1–28, в котором смысловая нить имеет фрагмент доставки, конъюгированный с нуклеотидом смысловой нити.
30. РНКи-агент МАРТ по п. 28, в котором фрагмент доставки конъюгирован с 3'-концом смысловой нити, необязательно посредством линкера.
31. Фармацевтическая композиция, содержащая РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 1–30 и фармацевтически приемлемый носитель.
32. Способ снижения экспрессии МАРТ у нуждающегося в этом пациента, который включает введение указанному субъекту эффективного количества РНКи-агента МАРТ по любому из пп. 1–30 или фармацевтической композиции по п. 31.
33. Способ лечения таупатии у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту эффективного количества РНКи-агента МАРТ по любому из пп. 1–30 или фармацевтической композиции по п. 31.
34. Способ по п. 33, в котором таупатия выбрана из болезни Альцгеймера (AD), лобно-височной деменции (FTD), лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), лобно-височной лобарной дегенерации (FTLD), поведенческого варианта лобно-височной деменции (bvFTD), несвободного варианта первичной прогрессирующей афазии (nfvPPA), болезни Паркинсона, болезни Пика (PiD), первичной прогрессирующей афазии — семантической (PPA-S), первичной прогрессирующей афазии — логопенической (PPA-L), множественной системной таупатии с пресенильной деменцией (MSTD), деменции, вызванной нейрофибриллярными клубками (NFT), FTD с болезнью

двигательных нейронов, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), комплекса амиотрофического латерального склероза / деменции с паркинсонизмом (ALS-PDC), деменции, характеризующейся появлением аргирофильных зерен (AGD), амилоидной ангиопатии британского типа, церебральной амилоидной ангиопатии, хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), кортикобазальной дегенерации (CBD), болезни Крейтцфельда — Якоба (СJD), деменции боксеров, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, эпилепсии, болезни Герстманна — Штреусслера — Шейнкера, болезни Галлервордена — Шпатца, болезни Хантингтона, миозита с включениями, свинцовой энцефалопатии, болезни Литико — Бодига, менингиоангиоматоза, множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, болезни Ниманна — Пика типа С (NP-C), негуамской болезни двигательного нейрона с нейрофибриллярными клубками, постэнцефалитного паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии с прионным белком, прогрессирующего подкортикального глиоза, деменции с наличием только нейрофибриллярных клубков, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков, ганглиоглиомы, ганглиоцитомы, подострого склерозирующего энцефалита, туберозного склероза, липофусциноза, первичной возрастной таупатии (PART) или глобулярной глиальной таупатии (GGT).

35. Способ по п. 33 или 34, в котором таупатия представляет собой болезнь Альцгеймера (AD), лобно-височную деменцию (FTD) или прогрессирующий надъядерный паралич (PSP).
36. Способ по любому из пп. 33–35, в котором РНКи-агент МАРТ вводят пациенту интратекально, интрацеребровентрикулярно или посредством интрацистеральной инъекции в мостомозжечковую цистерну.
37. Способ снижения экспрессии МАРТ в клетке, включающий:
Введение РНКи-агента МАРТ по любому из пп. 1–30 в клетку; и

инкубирование клетки в течение времени, достаточного для распада мРНК МАРТ, что снижает экспрессию МАРТ в клетке.

38. РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 1–30 или фармацевтическая композиция по п. 31 для применения в терапии.
39. РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 1–30 или фармацевтическая композиция по п. 31 для применения для снижения экспрессии МАРТ.
40. РНКи-агент МАРТ по любому из пп. 1–30 или фармацевтическая композиция по п. 31 для применения в терапии таупатии.
41. РНКи-агент МАРТ или фармацевтическая композиция для применения по п. 40, в котором таупатия выбрана из болезни Альцгеймера (AD), лобно-височной деменции (FTD), лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), лобно-височной лобарной дегенерации (FTLD), поведенческого варианта лобно-височной деменции (bvFTD), несвободного варианта первичной прогрессирующей афазии (nfvPPA), болезни Паркинсона, болезни Пика (PiD), первичной прогрессирующей афазии — семантической (PPA-S), первичной прогрессирующей афазии — логопенической (PPA-L), множественной системной таупатии с пресенильной деменцией (MSTD), деменции, вызванной нейрофибриллярными клубками (NFT), FTD с болезнью двигательных нейронов, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), комплекса амиотрофического латерального склероза / деменции с паркинсонизмом (ALS-PDC), деменции, характеризующейся появлением аргирофильных зерен (AGD), амилоидной ангиопатии британского типа, церебральной амилоидной ангиопатии, хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), кортикобазальной дегенерации (CBD), болезни Крейтцфельда — Якоба (СJD), деменции боксеров, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, эпилепсии, болезни Герстманна — Штреусслера — Шейнкера, болезни Галлервордена —

Шпатца, болезни Хантингтона, миозита с включениями, свинцовой энцефалопатии, болезни Литико — Бодига, менингиоангиоматоза, множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, болезни Ниманна — Пика типа С (NP-C), негуамской болезни двигательного нейрона с нейрофибриллярными клубками, постэнцефалитного паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии с прионным белком, прогрессирующего подкортикального глиоза, деменции с наличием только нейрофибриллярных клубков, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков, ганглиоглиомы, ганглиоцитомы, подострого склерозирующего энцефалита, туберозного склероза, липофусциноза, первичной возрастной таупатии (PART) или глобулярной глиальной таупатии (GGT).

42. РНКи-агент МАРТ или фармацевтическая композиция для применения по п. 40 или 41, в котором таупатия представляет собой болезнь Альцгеймера (AD), лобно-височную деменцию (FTD) или прогрессирующий надъядерный паралич (PSP).
43. Применение РНКи-агента МАРТ по любому из пп. 1–30 для получения лекарственного средства для лечения таупатии.
44. Применение по п. 43, в котором таупатия выбрана из болезни Альцгеймера (AD), лобно-височной деменции (FTD), лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), лобно-височной лобарной дегенерации (FTLD), поведенческого варианта лобно-височной деменции (bvFTD), несвободного варианта первичной прогрессирующей афазии (nfvPPA), болезни Паркинсона, болезни Пика (PiD), первичной прогрессирующей афазии — семантической (PPA-S), первичной прогрессирующей афазии — логопенической (PPA-L), множественной системной таупатии с пресенильной деменцией (MSTD), деменции, вызванной нейрофибриллярными клубками (NFT), FTD с болезнью двигательных нейронов, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), комплекса амиотрофического латерального склероза / деменции с паркинсонизмом (ALS-PDC), деменции, характеризующейся появлением аргирофильных зерен (AGD), амилоидной ангиопатии британского типа, церебральной амилоидной

ангиопатии, хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), кортикобазальной дегенерации (CBD), болезни Крейтцфельда — Якоба (CJD), деменции боксеров, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, эпилепсии, болезни Герстманна — Штреусслера — Шейнкера, болезни Галлервордена — Шпатца, болезни Хантингтона, миозита с включениями, свинцовой энцефалопатии, болезни Литико — Бодига, менингиоангиоматоза, множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, болезни Ниманна — Пика типа С (NP-C), негуамской болезни двигательного нейрона с нейрофибриллярными клубками, постэнцефалитного паркинсонизма, церебральной амилоидной ангиопатии с прионным белком, прогрессирующего подкортикального глиоза, деменции с наличием только нейрофибриллярных клубков, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков, ганглиоглиомы, ганглиоцитомы, подострого склерозирующего энцефалита, туберозного склероза, липофусциноза, первичной возрастной таупатии (PART) или глобулярной глиальной таупатии (GGT).

45. Применение по п. 43 или 44, в котором таупатия представляет собой болезнь Альцгеймера (AD), лобно-височную деменцию (FTD) или прогрессирующий надъядерный паралич (PSP).