

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2022130269, 24.05.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
22.05.2020 US 63/029,060

(43) Дата публикации заявки: 28.03.2025 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 22.12.2022(86) Заявка РСТ:  
IB 2021/000351 (24.05.2021)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2021/234459 (25.11.2021)

Адрес для переписки:

191036, г. Санкт-Петербург а/я 24  
"НЕВИНПАТ", Билык Александр  
Владимирович

(71) Заявитель(и):

УЭЙВ ЛАЙФ САЕНСИС ЛТД. (SG)

(72) Автор(ы):

ВАРГИЗ Чандра (US),  
ИВАМОТО Наоки (US),  
АППОНИ Лучиано Э. (US),  
БАТЛЕР Девид Чарльз Доннелл (US),  
КАНДАСАМИ Пачамутху (US),  
МАРАППАН Субраманиан (US),  
ТРИПАТХИ Шехлата (US),  
ЛЮ Вэй (US),  
БЕДАКАР Магдха (US),  
ВАТХИПАДИЕКАЛ Винод (US)(54) **КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДВУХНИТЕВЫХ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ И СПОСОБЫ,  
СВЯЗАННЫЕ С НИМИ**

## (57) Формула изобретения

1. Средство на основе двухнитевой RNAi (dsRNAi), содержащее направляющую нить и сопровождающую нить, где

а) направляющая нить является комплементарной или по сути комплементарной последовательности РНК-мишени и содержит

i. фосфотиоатные хиральные центры остова в Sp-конфигурации между 3'-концевым нуклеотидом и предпоследним нуклеотидом (N-1) и между предпоследним нуклеотидом (N-1) и нуклеотидом (N-2), находящимся непосредственно выше по последовательности,

ii. фосфотиоатные хиральные центры остова в Rp-, Sp- или альтернативных конфигурациях между 5'-концевым нуклеотидом (+1) и нуклеотидом (+2), находящимся непосредственно ниже по последовательности, и между +2-нуклеотидом и нуклеотидом (+3), находящимся непосредственно ниже по последовательности;

iii. один или несколько фосфотиоатных хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации выше по последовательности от фосфотиоатных хиральных центров остова в Sp-конфигурации между 3'-концевым нуклеотидом и предпоследним нуклеотидом (N-1) и между предпоследним нуклеотидом (N-1) и нуклеотидом (N-2), находящимся непосредственно выше по последовательности;

iv. один или несколько фосфотиоатных хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации между 5'-концевым нуклеотидом (+1) и нуклеотидом (+2), находящимся

непосредственно ниже по последовательности, и между нуклеотидом (+2) и нуклеотидом, находящимся непосредственно ниже по последовательности (+3), а также одно или оба из: (а) нуклеотида (+3) и нуклеотида (+4) и (б) нуклеотида (+5) и нуклеотида (+6); или  
v. одну или несколько межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, находящихся между вторым (+2) и третьим (+3) нуклеотидами относительно 5'-концевого нуклеотида направляющей нити и межнуклеотидной связи с предпоследним 3'-нуклеотидом (N-1);

б) сопровождающая нить содержит одно или оба из:

i. 0-n межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, где n составляет от приблизительно 1 до 49, и

ii. одного или нескольких хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации,

с) каждая нить средства на основе dsRNAi независимо характеризуется длиной от приблизительно 15 до приблизительно 49 нуклеотидов,

d) dsRNAi способна направлять мишень-специфическую РНК-интерференцию.

2. Композиция на основе олигонуклеотидов с контролируемой хиральностью, содержащая двухнитевые олигонуклеотиды, где направляющая и сопровождающая нити двухнитевых олигонуклеотидов независимо характеризуются следующим:

а) общей последовательностью оснований и длиной;

б) общим паттерном связей в остова и

с) общим паттерном хиральных центров остова;

при этом композиция характеризуется контролируемой хиральностью в том смысле, что она является обогащенной по сравнению с по сути рацемическим препаратом на основе направляющих нитей, имеющих такую же общую последовательность оснований и длину, олигонуклеотидами, характеризующимися общим паттерном хиральных центров; и

а) при этом направляющие нити являются комплементарными или по сути комплементарными последовательности РНК-мишени и содержат:

i. фосфотиоатные хиральные центры остова в Sp-конфигурации между 3'-концевым нуклеотидом и предпоследним нуклеотидом (N-1) и между предпоследним нуклеотидом (N-1) и нуклеотидом (N-2), находящимся непосредственно выше по последовательности,

ii. фосфотиоатные хиральные центры остова в Rp-, Sp- или альтернативных конфигурациях между 5'-концевым нуклеотидом (+1) и нуклеотидом (+2), находящимся непосредственно ниже по последовательности, и между +2-нуклеотидом и нуклеотидом (+3), находящимся непосредственно ниже по последовательности;

iii. один или несколько фосфотиоатных хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации выше по последовательности от фосфотиоатных хиральных центров остова в Sp-конфигурации между 3'-концевым нуклеотидом и предпоследним нуклеотидом (N-1) и между предпоследним нуклеотидом (N-1) и нуклеотидом (N-2), находящимся непосредственно выше по последовательности;

iv. один или несколько фосфотиоатных хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации между 5'-концевым нуклеотидом (+1) и нуклеотидом (+2), находящимся непосредственно ниже по последовательности, и между нуклеотидом (+2) и нуклеотидом, находящимся непосредственно ниже по последовательности (+3), а также одно или оба из: (а) нуклеотида (+3) и нуклеотида (+4) и (б) нуклеотида (+5) и нуклеотида (+6); или

v. одну или несколько межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, находящихся между вторым (+2) и третьим (+3) нуклеотидами относительно 5'-концевого нуклеотида направляющей нити и межнуклеотидной связи с предпоследним 3'-нуклеотидом (N-1);

б) сопровождающие нити содержат одно или оба из:

i. 0-n межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, где n

составляет от приблизительно 1 до 49, и

- ii. одного или нескольких хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации,
- с) при этом направляющая и сопровождающая нити характеризуются длиной от приблизительно 15 до приблизительно 49 нуклеотидов; и
- d) направляющая и сопровождающая нити способны направлять мишень-специфическую РНК-интерференцию.

3. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая нить содержит фосфотиоатные хиральные центры остова в Sp-конфигурации между 3'-концевым нуклеотидом и предпоследним нуклеотидом (N-1) и между предпоследним нуклеотидом (N-1) и нуклеотидом (N-2), находящимся непосредственно выше по последовательности, и сопровождающая нить содержит 0-n межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, где n составляет от приблизительно 1 до 49.

4. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая нить содержит фосфотиоатные хиральные центры остова в Rp-, Sp- или альтернативных конфигурациях между 5'-концевым нуклеотидом (+1) и нуклеотидом (+2), находящимся непосредственно ниже по последовательности, и между +2-нуклеотидом и нуклеотидом (+3), находящимся непосредственно ниже по последовательности, и сопровождающая нить содержит 0-n межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, где n составляет от приблизительно 1 до 49.

5. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая нить содержит один или несколько фосфотиоатных хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации выше по последовательности от фосфотиоатных хиральных центров остова в Sp-конфигурации между 3'-концевым нуклеотидом и предпоследним нуклеотидом (N-1) и между предпоследним нуклеотидом (N-1) и нуклеотидом (N-2), находящимся непосредственно выше по последовательности, и сопровождающая нить содержит 0-n межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, где n составляет от приблизительно 1 до 49.

6. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая нить содержит одну или несколько межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, находящихся между вторым (+2) и третьим (+3) нуклеотидами относительно 5'-концевого нуклеотида направляющей нити и межнуклеотидной связи с предпоследним 3'-нуклеотидом (N-1), и сопровождающая нить содержит 0-n межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, где n составляет от приблизительно 1 до 49.

7. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая нить содержит фосфотиоатные хиральные центры остова в Sp-конфигурации между 3'-концевым нуклеотидом и предпоследним нуклеотидом (N-1) и между предпоследним нуклеотидом (N-1) и нуклеотидом (N-2), находящимся непосредственно выше по последовательности, и сопровождающая нить содержит один или несколько хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации.

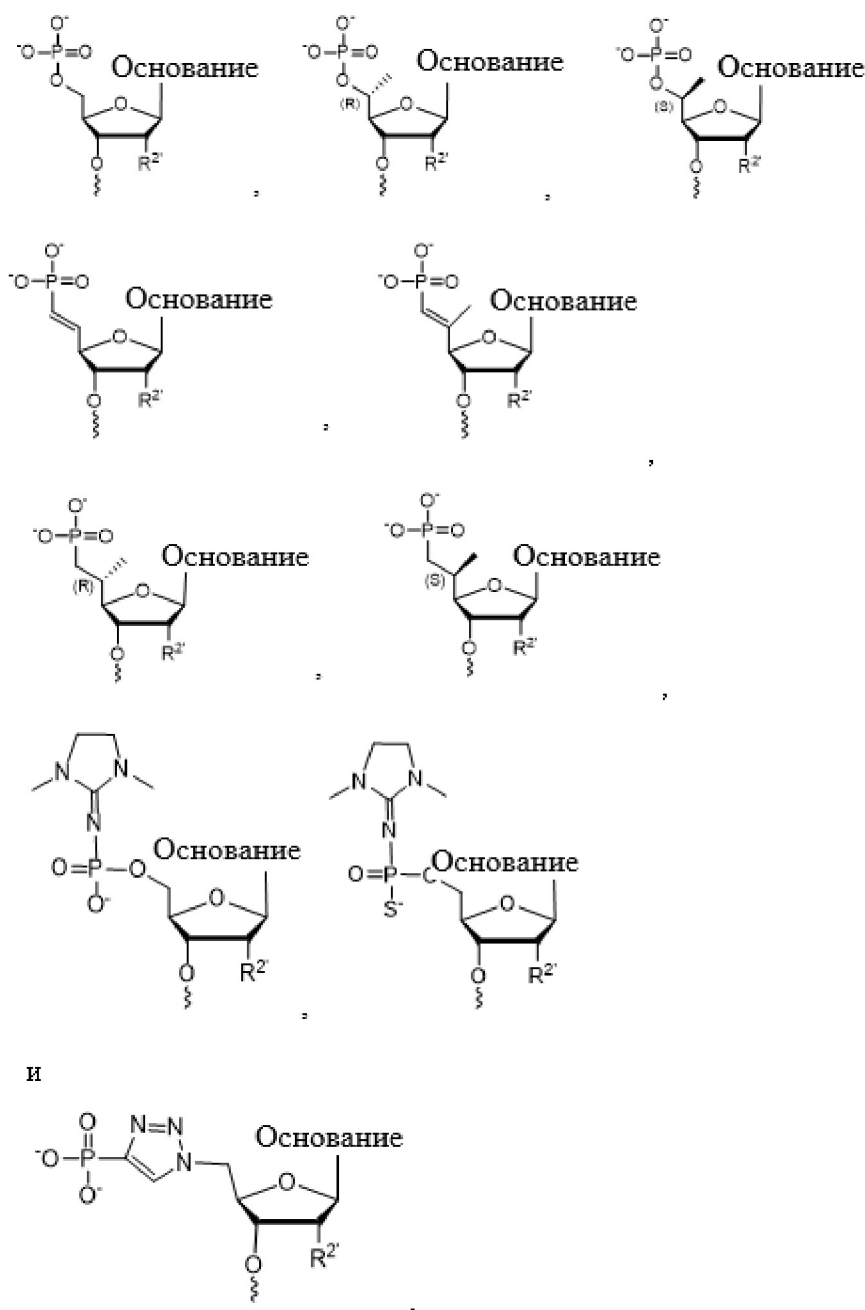
8. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая нить содержит фосфотиоатные хиральные центры остова в Rp-, Sp- или альтернативных конфигурациях между 5'-концевым нуклеотидом (+1) и нуклеотидом (+2), находящимся непосредственно ниже по последовательности, и между +2-нуклеотидом и нуклеотидом (+3), находящимся непосредственно ниже по последовательности, и сопровождающая нить содержит один или несколько хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации.

9. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая нить содержит один или несколько фосфотиоатных хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации выше по последовательности от фосфотиоатных хиральных центров остова в Sp-конфигурации между 3'-концевым нуклеотидом и предпоследним нуклеотидом (N-1) и между предпоследним нуклеотидом (N-1) и нуклеотидом (N-2),

находящимся непосредственно выше по последовательности, и сопровождающая нить содержит один или несколько хиральных центров остова в R<sub>p</sub>- или S<sub>p</sub>-конфигурации.

10. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая нить содержит один или несколько фосфотиоатных хиральных центров остова в R<sub>p</sub>- или S<sub>p</sub>-конфигурации между 5'-концевым нуклеотидом (+1) и нуклеотидом (+2), находящимся непосредственно ниже по последовательности, и между нуклеотидом (+2) и нуклеотидом (+3), находящимся непосредственно ниже по последовательности, а также одно или оба из: (а) нуклеотида (+3) и нуклеотида (+4) и (b) нуклеотида (+5) и нуклеотида (+6).

11. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая нить содержит 5'-концевую модификацию, выбранную из:



причем основание: А, С, G, Т, U, удаленное азотистое основание и модифицированные нуклеиновые основания;

R: H, OH, O-алкил, F, MOE, LNA-мостик к 4'-положению, BNA-мостик к 4'-положению.

12. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая

нить содержит одну или несколько межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, находящихся между вторым (+2) и третьим (+3) нуклеотидами относительно 5'-концевого нуклеотида направляющей нити и межнуклеотидной связи с предпоследним 3'-нуклеотидом (N-1), и сопровождающая нить содержит один или несколько хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации.

13. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая нить содержит фосфотиоатные хиральные центры остова в Sp-конфигурации между 3'-концевым нуклеотидом и предпоследним нуклеотидом (N-1) и между предпоследним нуклеотидом (N-1) и нуклеотидом (N-2), находящимся непосредственно выше по последовательности, и сопровождающая нить содержит 0-n межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, где n составляет от приблизительно 1 до 49, и один или несколько хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации.

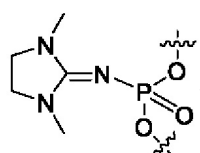
14. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая нить содержит фосфотиоатные хиральные центры остова в Rp-, Sp- или альтернативных конфигурациях между 5'-концевым нуклеотидом (+1) и нуклеотидом (+2), находящимся непосредственно ниже по последовательности и между +2-нуклеотидом и нуклеотидом (+3), находящимся непосредственно ниже по последовательности, и сопровождающая нить содержит 0-n межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, где n составляет от приблизительно 1 до 49, и один или несколько хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации.

15. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая нить содержит один или несколько фосфотиоатных хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации выше по последовательности от фосфотиоатных хиральных центров остова в Sp-конфигурации между 3'-концевым нуклеотидом и предпоследним нуклеотидом (N-1) и между предпоследним нуклеотидом (N-1) и нуклеотидом (N-2), находящимся непосредственно выше по последовательности, и сопровождающая нить содержит 0-n межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, где n составляет от приблизительно 1 до 49, и один или несколько хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации.

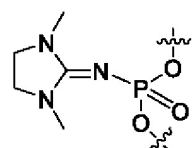
16. Двухнитевой олигонуклеотид по п. 1 или композиция по п. 2, где направляющая нить содержит одну или несколько межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, находящихся между вторым (+2) и третьим (+3) нуклеотидами относительно 5'-концевого нуклеотида направляющей нити и межнуклеотидной связи с предпоследним 3'-нуклеотидом (N-1), и сопровождающая нить содержит 0-n межнуклеотидных связей, отличных от отрицательно заряженных, где n составляет от приблизительно 1 до 49, и один или несколько хиральных центров остова в Rp- или Sp-конфигурации.

17. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где межнуклеотидные связи, отличные от отрицательно заряженных, в остове имеют нейтральный заряд.

18. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по п. 17, где нейтральные

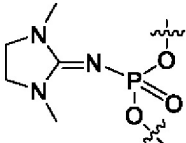
межнуклеотидные связи в остове представляют собой .

19. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по п. 18, где направляющая нить

содержит связь, имеющую следующую структуру: , между третьим (+3)

и четвертым (+4) нуклеотидами направляющей нити, между десятым (+10) и одиннадцатым (+11) нуклеотидами направляющей нити или в обоих случаях.

20. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по п. 19, где сопровождающая

нить содержит связь, имеющую следующую структуру: , находящуюся

в направлении 5' от центрального нуклеотида сопровождающей нити, находящуюся в направлении 3' от центрального нуклеотида сопровождающей нити или в обоих случаях.

21. Композиция по п. 2, где направляющая и сопровождающая нити в композиции, которые независимо характеризуются общей последовательностью оснований, общим паттерном модификации оснований, общим паттерном модификации Сахаров и/или общим паттерном межнуклеотидных связей, составляют по меньшей мере 90% от всех направляющих и сопровождающих нитей в композиции.

22. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где двухнитевой олигонуклеотид содержит углеводный фрагмент, присоединенный при нуклеиновом основании, необязательно с помощью линкера.

23. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где двухнитевой олигонуклеотид содержит липидный фрагмент, присоединенный к двухнитевому олигонуклеотиду при нуклеиновом основании, необязательно с помощью линкера.

24. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где одна или обе нити двухнитевого олигонуклеотида содержат фрагмент-мишень, присоединенный при нуклеиновом основании, необязательно с помощью линкера.

25. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% межнуклеотидных связей двухнитевого олигонуклеотида независимо представляют собой хиральные межнуклеотидные связи.

26. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 97% нуклеотидных звеньев двухнитевого олигонуклеотида независимо предусматривают 2'-замещение.

27. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где 2'-замещение в олигонуклеотиде представляет собой 2'-F.

28. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где 2'-замещение в олигонуклеотиде представляет собой 2'-OR1.

29. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где 2'-замещение в олигонуклеотиде представляет собой -L-, где L соединяет C2 и C4 сахарного звена.

30. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 97% нуклеотидных звеньев двухнитевого олигонуклеотида не содержат 2'-замещения.

31. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где направляющая нить содержит последовательность, связывающую мишень, которая является полностью комплементарной последовательности-мишени, где последовательность, связывающая мишень, характеризуется длиной, составляющей по меньшей мере 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 оснований, где каждое основание представляет собой необязательно замещенные аденин, цитозин, гуанозин, тимин или урацил, и где последовательность-мишень содержит один или несколько

аллельных сайтов, где аллельный сайт представляет собой SNP или мутацию.

32. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где последовательность-мишень содержит два SNP.

33. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где последовательность-мишень содержит аллельный сайт, и последовательность, связывающая мишень, является полностью комплементарной последовательности-мишени аллеля, ассоциированного с заболеванием, но не аллеля, в меньшей степени ассоциированного с заболеванием.

34. Двухнитевой олигонуклеотид или композиция по любому из предыдущих пунктов, где

двухнитевой олигонуклеотид содержит направляющую нить, которая связывается с транскриптом последовательности нуклеиновой кислоты, являющейся мишенью, для которой в популяции существует совокупность аллелей, каждый из которых содержит специфический характерный элемент последовательности нуклеотидов, который определяет аллель относительно других аллелей той же последовательности нуклеиновой кислоты, являющейся мишенью,

где последовательность оснований направляющей нити представляет собой или содержит последовательность, которая является комплементарной характерному элементу последовательности, который определяет конкретный аллель, и

направляющая нить характеризуется тем, что при приведении ее в контакт с клеткой, содержащей транскрипты последовательности нуклеиновой кислоты, являющейся мишенью, демонстрируется подавление транскриптов конкретного аллеля или белка, кодируемого им, на уровне, который превышает уровень подавления, наблюдаемый для другого аллеля той же последовательности нуклеиновой кислоты.

35. Способ обеспечения снижения уровня и/или активности транскрипта или белка, кодируемого им, включающий введение в клетку, экспрессирующую транскрипт, двухнитевого олигонуклеотида или композиции по любому из предыдущих пунктов, где направляющая нить двухнитевого олигонуклеотида или композиции содержит последовательность, связывающую мишень, которая является полностью комплементарной последовательности-мишени в транскрипте.

36. Способ по п. 35, где клетка представляет собой иммунную клетку, клетку крови, клетку сердца, клетку легкого, клетку глаза, мышечную клетку, клетку печени, клетку почки, клетку головного мозга, клетку центральной нервной системы или клетку периферической нервной системы.

37. Способ обеспечения аллель-специфического подавления транскрипта из последовательности нуклеиновой кислоты, для которой в популяции существует совокупность аллелей, каждый из которых содержит специфический характерный элемент последовательности нуклеотидов, который определяет аллель относительно других аллелей той же последовательности нуклеиновой кислоты, являющейся мишенью, при этом способ включает стадии:

приведения образца, содержащего транскрипты последовательности нуклеиновой кислоты, являющейся мишенью, в контакт с двухнитевым олигонуклеотидом или композицией по любому из предыдущих пунктов,

где направляющая нить двухнитевого олигонуклеотида или композиции содержит последовательность, связывающую мишень, которая является идентичной или полностью комплементарной последовательности-мишени в последовательности нуклеиновой кислоты, при этом последовательность-мишень содержит характерный элемент последовательности, который определяет конкретный аллель, и

где при приведении направляющей нити двухнитевого олигонуклеотида или композиции в контакт с клеткой, содержащей транскрипты как аллеля-мишени, так и

другого аллеля той же последовательности нуклеиновой кислоты, транскрипты конкретного аллеля подавляются при более высоком уровне, чем уровень подавления, наблюдаемый для другого аллеля той же последовательности нуклеиновой кислоты.

38. Способ обеспечения аллель-специфического подавления транскрипта из последовательности нуклеиновой кислоты, для которой в популяции существует совокупность аллелей, каждый из которых содержит специфический характерный элемент последовательности нуклеотидов, который определяет аллель относительно других аллелей той же последовательности нуклеиновой кислоты, являющейся мишенью, при этом способ включает стадии:

введения субъекту, содержащему транскрипты последовательности нуклеиновой кислоты, являющейся мишенью, двухнитевого олигонуклеотида или композиции по любому из предыдущих пунктов,

где направляющая нить двухнитевого олигонуклеотида или композиции содержит последовательность, связывающую мишень, которая является идентичной или полностью комплементарной последовательности-мишени в последовательности нуклеиновой кислоты, при этом последовательность-мишень содержит характерный элемент последовательности, который определяет конкретный аллель, и

где при приведении направляющей нити двухнитевого олигонуклеотида или композиции в контакт с клеткой, содержащей транскрипты как аллеля-мишени, так и другого аллеля той же последовательности нуклеиновой кислоты, транскрипты конкретного аллеля подавляются при более высоком уровне, чем уровень подавления, наблюдаемый для другого аллеля той же последовательности нуклеиновой кислоты.

39. Способ по любому из пп. 35-38, где при приведении олигонуклеотида или олигонуклеотида из композиции в контакт с клеткой, содержащей транскрипты как аллеля-мишени, так и другого аллеля той же последовательности нуклеиновой кислоты, демонстрируется подавление транскриптов конкретного аллеля на уровне:

- а) превышающем уровень подавления при отсутствии композиции;
- б) превышающем уровень подавления, наблюдаемый для другого аллеля той же последовательности нуклеиновой кислоты; или
- с) как превышающем уровень подавления при отсутствии композиции, так и превышающем уровень подавления, наблюдаемый для другого аллеля той же последовательности нуклеиновой кислоты.

40. Способ по п. 39, где клетка представляет собой иммунную клетку, клетку крови, клетку сердца, клетку легкого, клетку глаза, мышечную клетку, клетку печени, клетку почки, клетку головного мозга, клетку центральной нервной системы или клетку периферической нервной системы.

41. Способ по любому из пп. 35-38, где подавление транскриптов конкретного аллеля обеспечивается на уровне, который как превышает уровень подавления при отсутствии композиции, так и превышает уровень подавления, наблюдаемый для другого аллеля той же последовательности нуклеиновой кислоты.