



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07H 21/02 (2015.12); A61K 31/712 (2015.12)

(21)(22) Заявка: 2013151843, 20.04.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.04.2012

Дата регистрации:
21.09.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

21.04.2011 US 61/478,040;

21.04.2011 US 61/478,038;

08.02.2012 US 61/596,692;

08.02.2012 US 61/596,690

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2015 Бюл. № 15

(45) Опубликовано: 21.09.2018 Бюл. № 27

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 21.11.2013

(86) Заявка РСТ:
US 2012/034550 (20.04.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/145697 (26.10.2012)

Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж
3, "Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.",
Карпенко Оксана Юрьевна

(72) Автор(ы):

СУЭЙЗИ Эрик Е. (US),

ФРАЙЕР Сьюзан М. (US),

МАККАЛЕБ Майкл Л. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 20090318676 A1, 24.12.2009. US
20030068301 A1, 10.04.2003. US 20100056607
A1, 04.03.2010. US 20090318536 A1, 24.12.2009.
US 20100197762 A1, 05.08.2010. Qureshi H. et
al, JPMA, 2002, vol. 52, N7, 280-286 . RU
2142467 C1, 10.12.1999.

(54) МОДУЛИРОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (HBV)

(57) Реферат:

Изобретение может применяться в медицине и относится к одноцепочечному модифицированному олигонуклеотиду, состоящему из 16-30 связанных нуклеозидов и имеющему последовательность нуклеоснований, состоящую из последовательностей SEQ ID NO: 226, 17, 50, 224, 722, 807, 1327, 1340 и 1379, причем указанный олигонуклеотид содержит: сегмент

гэп, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов; сегмент крыла 5', состоящий из связанных нуклеозидов; и сегмент крыла 3', состоящий из связанных нуклеозидов; сегмент гэп расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3'; каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар или затрудненный этиловый сахар; каждая

межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь или фосфодиэфирную связь; каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. Предложены новые модифицированные олигонуклеотиды и

композиции на их основе, эффективные для лечения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния. 6 н. и 10 з.п. ф-лы, 22 пр., 77 табл., перечень последовательностей.

R U 2 6 6 7 5 2 4 C 2

R U 2 6 6 7 5 2 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07H 21/02 (2015.12); A61K 31/712 (2015.12)(21)(22) Application: **2013151843, 20.04.2012**(24) Effective date for property rights:
20.04.2012Registration date:
21.09.2018

Priority:

(30) Convention priority:
21.04.2011 US 61/478,040;
21.04.2011 US 61/478,038;
08.02.2012 US 61/596,692;
08.02.2012 US 61/596,690(43) Application published: **27.05.2015** Bull. № 15(45) Date of publication: **21.09.2018** Bull. № 27(85) Commencement of national phase: **21.11.2013**(86) PCT application:
US 2012/034550 (20.04.2012)(87) PCT publication:
WO 2012/145697 (26.10.2012)

Mail address:

119019, Moskva, Gogolevskij bulvar, 11, etazh 3,
"Gouling VLG (Interneshnl) Ink.", Karpenko
Oksana Yurevna

(72) Inventor(s):

SUEJZI Erik E. (US),
FRAJER Syuzan M. (US),
MAKKALEB Majkl L. (US)

(73) Proprietor(s):

IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (US)(54) **MODULATION OF HEPATITIS B VIRUS (HBV) EXPRESSION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention can be used in medicine and relates to a single-stranded modified oligonucleotide consisting of 16–30 linked nucleosides and having a nucleotide sequence consisting of sequences SEQ ID NO: 226, 17, 50, 224, 722, 807, 1327, 1340 and 1379, wherein said oligonucleotide comprising: a gap segment consisting of linked deoxynucleosides; a 5' wing segment consisting of linked nucleosides; and 3' wing segment consisting of linked nucleosides; the gap

segment is positioned between the 5' wing segment and the 3' wing segment; wherein each nucleoside of each wing segment comprises a 2'-O-methoxyethyl sugar or a constrained ethyl sugar; each internucleoside linkage is a phosphorothioate linkage; each cytosine is 5-methylcytosine.

EFFECT: proposed is a novel modified oligonucleotides and compositions based thereon, effective for the treatment of HBV-related disease, disorder or condition.

R U 2 6 6 7 5 2 4 C 2

R U 2 6 6 7 5 2 4 C 2

Перечень последовательностей

Настоящая заявка подана вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей представлен в виде файла, озаглавленного BIOL0175WOSEQ.txt, который был создан 18 апреля 2012 года и имеет размер около 256 кБ. Информация о перечне последовательностей в электронном формате включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме.

Область изобретения

В некоторых аспектах реализации данного изобретения представлены способы, соединения и композиции для ингибирования экспрессии мРНК и белка вируса гепатита В (HBV) у животного. Такие способы, соединения и композиции применимы для лечения, предупреждения или улучшения связанных с HBV заболеваний и расстройств.

Уровень техники

Гепатит В представляет собой вирусное заболевание, которое передается парентерально через зараженный материал, такой как кровь и продукты крови, зараженные иглы, половым путем, а также вертикально от инфицированных матерей к их потомству. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, во всем мире инфицировано более 2 миллиардов людей, каждый год возникает около 4 миллионов острых случаев, происходит 1 миллион смертей в год и появляется 350-400 миллионов хронических носителей (Всемирная организация здравоохранения: Geographic Prevalence of Hepatitis B Prevalence, 2004. <http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htmls/hepbprev.htm>).

Вирус HBV представляет собой двухцепочечный гепатотропный вирус, который инфицирует только людей и приматов, не являющихся человеком. Репликация вируса происходит преимущественно в печени и, в меньшей степени, в почках, поджелудочной железе, костном мозге и селезенке (Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev. 64: 2000; 51-68.). Вирусные и иммунные маркеры могут быть обнаружены в крови, и они характеризуют развивающиеся со временем структуры антигенов-антител. Первый обнаруживаемый вирусный маркер представляет собой HBsAg, за ним следует е-антиген гепатита В (HBeAg) и ДНК HBV. В инкубационный период титры могут быть высокими, однако уровни ДНК и HBeAg HBV падают при возникновении заболевания и могут быть не обнаруживаемыми во время пика клинической болезни (Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. N Engl J Med. 350: 2004; 1118-1129). HBeAg представляет собой вирусный маркер, обнаруживаемый в крови, который коррелирует с активной вирусной репликацией и, следовательно, высокой вирусной нагрузкой и инфективностью (Hepatitis B e antigen-the dangerous end game of hepatitis B. N Engl J Med. 347: 2002; 208-210). Присутствие анти-HBsAb и анти-HBcAb (IgG) указывает на выздоровление и иммунитет у ранее инфицированного субъекта.

В настоящее время терапии для хронической инфекции HBV, которые рекомендованы Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) и Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL), включают интерферон альфа (IFN α), пегилированный интерферон альфа-2а (Peg-IFN2a), энтекавир и тенофовир. Нуклеозидные и нуклеотидные терапии, энтекавир и тенофовир, являются успешными для снижения вирусной нагрузки, однако скорости снижения сероконверсии HBeAg и HBsAg даже ниже, чем эти показатели, полученные при терапии с IFN α . Также используют другие аналогичные терапии, включая ламивудин (ЗТС), телбивудин (LdT) и адефовир, однако для нуклеозидной/нуклеотидной терапии в целом, возникновение резистентности ограничивает терапевтическую эффективность.

Следовательно, в данной области техники существует необходимость открытия и

разработки новых противовирусных терапий. Кроме того, существует необходимость в новых анти-HBV терапиях, способных увеличивать скорости сероконверсии HBeAg и HBsAg. В недавнем клиническом исследовании была обнаружена корреляция между, сероконверсией и снижением HBeAg (Fried et al. (2008) Hepatology 47:428) и снижением HBsAg (Moucari et al. (2009) Hepatology 49:1151). Снижение уровней антигенов может обеспечивать возможность иммунологического контроля инфекции HBV, поскольку высокие уровни антигенов, предположительно, вызывают иммунологическую толерантность. Существующие нуклеозидные терапии для HBV способны существенно снижать уровни HBV, однако они слабо влияют на уровни HBeAg и HBsAg.

Антисмысловая технология развивается как эффективное средство снижения экспрессии специфических генных продуктов, и, следовательно, может быть подтверждена ее уникальная полезность в ряде терапевтических, диагностических и исследовательских применений для модулирования экспрессии HBV (смотри публикации патентов США №№2008/0039418 и 2007/0299027). Антисмысловая терапия отличается от нуклеозидной терапии тем, что она может напрямую влиять на транскрипты для антигенов HBV и, посредством этого, снижать уровни HBeAg и HBsAg в сыворотке. Из-за большого количества перекрывающихся транскриптов, вырабатываемых при инфекции HBV, существует также возможность снижения ДНК HBV, помимо HBeAg и HBsAg, одним антисмысловым олигомером. Следовательно, антисмысловая технология развивается как эффективное средство снижения экспрессии определенных генных продуктов, и, следовательно, может быть подтверждена ее уникальная полезность в ряде терапевтических, диагностических и исследовательских применений для модулирования HBV.

Краткое описание изобретения

В настоящем документе представлены способы, соединения и композиции для модулирования экспрессии мРНК и белка HBV. В некоторых аспектах реализации данного изобретения, соединения, применимые для модулирования экспрессии мРНК и белка HBV, представляют собой антисмысловые соединения. В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения представляют собой антисмысловые олигонуклеотиды.

В некоторых вариантах реализации, модулирование может происходить в клетке или ткани. В некоторых вариантах реализации клетка или ткань находится в организме животного. В некоторых вариантах реализации животное представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации снижаются уровни мРНК HBV. В некоторых вариантах реализации снижаются уровни ДНК HBV. В некоторых вариантах реализации снижаются уровни белка HBV. В некоторых вариантах реализации снижаются уровни антигена HBV. В некоторых вариантах реализации снижаются уровни s-антигена HBV (HBsAg). В некоторых вариантах реализации снижаются уровни e-антигена HBV (HBeAg). Такое снижение может происходить в зависимости от времени или в зависимости от дозы.

Также представлены способы, соединения и композиции, применимые для предупреждения, лечения и улучшения заболеваний, расстройств и состояний. В некоторых вариантах реализации, такие связанные с HBV заболевания, расстройства и состояния представляют собой болезни печени. В некоторых вариантах реализации, такие заболевания, расстройства и состояния печени включают желтуху, рак печени, воспаление печени, фиброз печени, воспаление, цирроз печени, печеночную недостаточность, диффузное гепатоцеллюлярное воспалительное заболевание, гемофагоцитарный синдром, серозный гепатит, виремию HBV и заболевание печени,

связанное с трансплантацией. В некоторых вариантах реализации, такие связанные с HBV заболевания, расстройства и состояния представляют собой гиперпролиферативные заболевания, расстройства и состояния. В некоторых вариантах реализации такие гиперпролиферативные заболевания, расстройства и состояния включают рак, а также связанные злокачественные образования и метастазы. В некоторых вариантах реализации, такие виды рака включают рак печени и гепатоцеллюлярный рак (НСС).

Такие заболевания, расстройства и состояния могут в совокупности иметь один или несколько факторов риска, причин или последствий. Некоторые факторы риска и причины развития заболевания печени или гиперпролиферативного заболевания включают возраст; табакокурение; воздействие солнечного света и ионизирующей радиации; контакт с некоторыми химическими веществами; инфекцию некоторыми вирусами и бактериями; некоторые гормональные терапии; семейный анамнез рака; употребление алкоголя; и некоторые особенности образа жизни, включая плохое питание, недостаток физической активности и/или избыток веса. Некоторые симптомы и последствия, связанные с развитием заболевания печени или гиперпролиферативного заболевания, включают, но не ограничиваясь этим: болезнь, похожую на грипп, слабость, боли, головную боль, жар, потерю аппетита, диарею, желтуху, тошноту и рвоту, боль в области печени, стул земляного или серого цвета, зуд по всему телу и мочу темного цвета.

В некоторых вариантах реализации, способы лечения включают введение антисмыслового соединения HBV пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах реализации, способы лечения включают введение антисмыслового олигонуклеотида HBV пациенту, нуждающемуся в этом.

Подробное описание

Следует понимать, что изложенное выше общее описание и следующее подробное описание являются лишь примерными и пояснительными, и не являются ограничивающими заявленное изобретение. В настоящем документе применение единственного числа включает множественное число, если специально не оговорено иное. При использовании в настоящем документе, применение «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включая», а также других форм, таких как «включает» и «включен», не является ограничивающим. Также, такие термины как «элемент» или «компонент» охватывают элементы и компоненты, составляющие одно целое, а также элементы и компоненты, которые составляют более одной субъединицы, если специально не указано иное.

Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей, и их не следует толковать как ограничения описываемого предмета обсуждения. Все документы или части документов, которые упомянуты в настоящей заявке, включая, но не ограничиваясь этим, патенты, патентные заявки, статьи, книги и трактаты, в явной форме включены в настоящий документ путем ссылки в отношении фрагментов указанных документов, рассматриваемых в настоящем документе, а также в полном объеме.

Определения

Если не даны конкретные определения, то номенклатура, используемая в связи с методиками и приемами, а также сами методики и приемы аналитической химии, синтетической органической химии и медицинской и фармацевтической химии, описанные в настоящем документе, представляют собой те, которые хорошо известны и общеприняты в данной области техники. Для химического синтеза и химического анализа могут быть использованы стандартные методики. Где это допустимо, все

патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, номера доступа GENBANK и связанная информация о последовательностях, которую можно получить из таких баз данных как Национальный центр биотехнологической информации (NCBI), а также другие данные, упомянутые в тексте настоящего описания, включены в
 5 настоящий документ путем ссылки в отношении фрагментов указанных документов, рассматриваемых в настоящем документе, а также в полном объеме.

Если не указано иное, то следующие термины имеют следующие значения:

«2'-О-метоксиэтил» (также 2'-МОЕ и 2'-O(CH₂)₂-OCH₃) относится к О-метокси-этиловой модификации в 2'-положении фуранозного кольца. Сахар с 2'-О-метоксиэтиловой модификацией представляет собой модифицированный сахар.
 10

«2'-МОЕ нуклеозид» (также 2'-О-метоксиэтиловый нуклеозид) обозначает нуклеозид, содержащий 2'-МОЕ модифицированный сахарный фрагмент.

«2'-замещенный нуклеозид» обозначает нуклеозид, содержащий заместитель в 2'-положении фуранозильного кольца, отличный от Н или ОН. В некоторых вариантах реализации, 2'-замещенные нуклеозиды содержат нуклеозиды с бициклическими сахарными модификациями.
 15

«3'-сайт-мишень» относится к нуклеотиду целевой нуклеиновой кислоты, который комплементарен к 3'-основному нуклеотиду конкретного антисмыслового соединения.

«5'-сайт-мишень» относится к нуклеотиду целевой нуклеиновой кислоты, который комплементарен к 5'-основному нуклеотиду конкретного антисмыслового соединения.
 20

«5-метилцитозин» обозначает цитозин, модифицированный метильной группой, присоединенной в 5-положении. 5-метилцитозин представляет собой модифицированное нуклеооснование.

«Около» обозначает в пределах $\pm 7\%$ от значения. Например, если указано «соединения, по меньшей мере примерно на 70% ингибирующие HBV», подразумевается, что уровни HBV ингибированы в диапазоне от 63% до 77%.
 25

«Приемлемый профиль безопасности» обозначает характеристику побочных эффектов, которая находится в пределах клинически допустимых пределов.

«Активное фармацевтическое средство» обозначает вещество или вещества в фармацевтической композиции, которые обеспечивают терапевтическое преимущество при введении пациенту. Например, в некоторых вариантах реализации, антисмысловый олигонуклеотид, направленный на HBV, представляет собой активное фармацевтическое средство.
 30

«Активная область мишени» обозначает область мишени, на которую направлено одно или несколько активных антисмысловых соединений. «Активные антисмысловые соединения» обозначают антисмысловые соединения, которые снижают уровни целевой нуклеиновой кислоты или уровни белка.
 35

«Острая инфекция гепатита В» возникает, если у пациента, на которого воздействовал вирус гепатита В, начали развиваться признаки и симптомы вирусного гепатита. Этот период времени, называемый инкубационным периодом, составляет около 90 дней, но может быть коротким, лишь 45 дней, или более продолжительным, до 6 месяцев. Для большинства людей эта инфекция вызывает слабый или умеренный дискомфорт, и проходит самостоятельно благодаря иммунной реакции организма, борющейся с вирусом. Однако у некоторых людей, особенно у людей с ослабленной иммунной системой, таких как пациенты, страдающие СПИДом, проходящие химиотерапию, принимающие иммуноподавляющие лекарства или принимающие стероиды, из-за острой инфекции HBV существуют серьезные проблемы, которые перерастают в более тяжелые состояния, такие как скоротечная печеночная недостаточность.
 40
 45

«Введенные одновременно» относится к совместному введению двух средств любым способом, при котором фармакологическое действие обоих средств проявляется у пациента одновременно. При одновременном введении не требуется, чтобы оба агенты были введены в одной фармацевтической композиции, в одной лекарственной форме или одним способом введения. Действие обоих средств не обязательно должно проявляться одновременно. Их действие должно лишь перекрываться в течение определенного периода времени, и оно не обязательно должно иметь одинаковую протяженность по времени.

«Введение» обозначает предоставление фармацевтического средства пациенту, и включает, но не ограничиваясь этим, введение медицинским специалистом или самостоятельное введение.

«Средство» обозначает активное вещество, которое может обеспечивать терапевтическое преимущество при введении животному. «Первое средство» обозначает терапевтическое соединение, описанное в настоящем документе. Например, первое средство может быть антисмысловым олигонуклеотидом, направленным на HBV. «Второе средство» обозначает второе терапевтическое соединение, описанное в настоящем документе (например, второй антисмысловый олигонуклеотид, направленный на HBV) и/или не-HBV терапевтическое соединение.

«Улучшение» относится к уменьшению по меньшей мере одного показателя тяжести состояния или заболевания. Тяжесть показателей может быть определена субъективными или объективными оценками, известными специалистам в данной области.

«Животное» относится к человеку или животному, не являющемуся человеком, включая, но не ограничиваясь этим, мышей, крыс, кроликов, собак, кошек, свиней и приматов, не являющихся человеком, включая, но не ограничиваясь этим, обезьян и шимпанзе.

«Антитело» относится к молекуле, которая характеризуется каким-либо специфическим взаимодействием с антителом, причем каждое антитело и антиген определены в отношении друг друга. Антитело может относиться к полной молекуле антигена или его фрагменту или области, такой как тяжелая цепь, легкая цепь, область Fab и область Fc.

«Антисмысловая активность» обозначает любую обнаруживаемую или измеримую активность, которая относится к гибридизации антисмыслового соединения с его целевой нуклеиновой кислотой. В некоторых вариантах реализации, антисмысловая активность представляет собой снижение количества или экспрессии целевой нуклеиновой кислоты или белка, кодируемого такой целевой нуклеиновой кислотой.

«Антисмысловое соединение» обозначает олигомерное соединение, способное подвергаться гибридизации с целевой нуклеиновой кислотой при помощи водородной связи. Примеры антисмысловых соединений включают одноцепочечные и двухцепочечные соединения, такие как антисмысловые олигонуклеотиды, миРНК, шкРНК, мноРНК, микроРНК и сателлитные повторы.

«Антисмысловое ингибирование» обозначает снижение уровней целевой нуклеиновой кислоты в присутствии антисмыслового соединения, комплементарного к целевой нуклеиновой кислоте по сравнению с уровнями целевой нуклеиновой кислоты в отсутствие антисмыслового соединения.

«Антисмысловые механизмы» представляют собой все механизмы, включающие гибридизацию соединения с целевой нуклеиновой кислотой, причем результат или эффект гибридизации заключается в целевом разрушении или целевой оккупации с сопутствующей остановкой клеточного механизма, включающего, например,

транскрипцию или сплайсинг.

«Антисмысловый олигонуклеотид» обозначает одноцепочечный олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеоснований, которая допускает гибридизацию с соответствующей областью или сегментом целевой нуклеиновой кислоты.

«Основная комплементарность» относится к способности точного спаривания нуклеоснований антисмыслового олигонуклеотида с соответствующими нуклеоснованиями в целевой нуклеиновой кислоте (то есть гибридизации), и она опосредована водородным связыванием Уотсона-Крика, Хугстина или обратным водородным связыванием Хугстина между соответствующими нуклеоснованиями.

«Бициклический сахар» обозначает фуранозное кольцо, модифицированное мостиковым присоединением двух не геминальных атомов углерода. Бициклический сахар представляет собой модифицированный сахар.

«Вес тела» относится к полному весу тела животного, включая все ткани, в том числе жировую ткань.

«Кэп-структура» или «концевой кэп-фрагмент» обозначает химические модификации, которые были внедрены в любой конец антисмыслового соединения.

«сEt» или «затрудненный этил» обозначает бициклический сахарный фрагмент, включающий мостик, соединяющий 4'-углерод и 2'-углерод, причем указанный мостик имеет формулу: 4'-CH(CH₃)-O-2'.

«Затрудненный этилнуклеозид» (также сEt нуклеозид) обозначает нуклеозид, включающий бициклический сахарный фрагмент, содержащий мостик 4'-CH(CH₃)-O-2'.

«Химически отличная область» относится к области антисмыслового соединения, которая каким-либо образом химически отличается от другой области того же антисмыслового соединения. Например, область, имеющая 2'-O-метоксиэтил нуклеотиды является химически отличной от области, имеющей нуклеотиды с 2'-O-метоксиэтиловыми модификациями.

«Химерные антисмысловые соединения» обозначает антисмысловые соединения, которые имеют по меньшей мере 2 химически отличных области, каждое положение имеет множество субъединиц.

«Хроническая инфекция гепатита В» возникает, если субъект, который изначально страдал острой инфекцией, впоследствии не поборол эту инфекцию. Станет ли заболевание хроническим или будет полностью излечено, - зависит, в основном, от возраста инфицированного субъекта. Хроническое заболевание развивается примерно у 90% детей, инфицированных при рождении. Однако, по мере взросления субъекта, риск хронической инфекции снижается, и острая инфекция перерастает в хроническую у 20%-50% детей и менее 10% подростков и взрослых. Хронические инфекции HBV представляют собой основную лечебную цель для вариантов реализации настоящего изобретения, хотя композиции антисмысловых нуклеотидов (ASO) настоящего изобретения также могут лечить связанные с HBV состояния, такие как воспаление, фиброз, цирроз, рак печени, серозный гепатит и другие.

«Совместное введение» обозначает введение пациенту двух или более фармацевтических средств. Два или более фармацевтических средств могут быть в одной фармацевтической композиции или могут быть в отдельных фармацевтических композициях. Каждый из двух или более фармацевтических средств может вводиться таким же или другим способом введения. Совместное введение включает параллельное или последовательное введение.

«Комплементарность» обозначает способность спаривания между нуклеоснованиями

первой нуклеиновой кислоты и второй нуклеиновой кислоты.

«Выполнение» обозначает соблюдение пациентом рекомендованного лечения.

«Включают», «включает» и «включающий» следует понимать как предполагающие включение указанной стадии или элемента, или группы стадий или элементов, но не как исключение какой-либо другой стадии или элемента, или группы стадий или элементов.

«Смежные нуклеос основания» обозначает нуклеос основания, расположенные непосредственно рядом друг с другом.

«Курс лечения» обозначает способ или курс, который восстанавливает здоровье или представляет собой предписанное лечение определенной болезни.

«Дезоксирибонуклеотид» обозначает нуклеотид, имеющий водород в 2' положении сахарной части нуклеотида. Дезоксирибонуклеотиды могут быть модифицированы любым из множества заместителей.

«Разработан» или «разработан для» относится к процессу разработки олигомерного соединения, которое специфически гибридизуется с определенной молекулой нуклеиновой кислоты.

«Разбавитель» обозначает ингредиент в композиции, которые не обладает фармакологической активностью, но является фармацевтически необходимым или желательным. Например, в лекарствах для инъекций разбавитель может быть жидкостью, например, солевым раствором.

«Лекарственная форма» обозначает форму, в которой представлено фармацевтическое средство, например, пилюля, таблетка или другая лекарственная форма, известная в данной области техники.

«Доза» обозначает определенное количество фармацевтического средства, которое обеспечивается при разовом введении или в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах реализации, доза может быть введена двумя или более болюсами, таблетками или инъекциями. Например, в некоторых вариантах реализации, если необходимо подкожное введение, то для заданной дозы необходим объем, который не может быть обеспечен одной инъекцией. В таких вариантах реализации для достижения заданной дозы может быть использовано две или более инъекций. В некоторых вариантах реализации доза может быть введена двумя или более инъекциями для минимизации реакции пациента в точке инъекции. В других вариантах реализации, фармацевтическое средство вводят инфузией в течение продолжительного периода времени или непрерывно. Дозы могут быть определены как количество фармацевтического средства в час, день, неделю или месяц.

«Режим дозирования» представляет собой комбинацию доз, предназначенную для достижения одного или нескольких заданных эффектов.

«Продолжительность» обозначает период времени, в течение которого продолжается определенная активность или событие. В некоторых вариантах реализации продолжительность лечения представляет собой период времени, в течение которого вводят дозы фармацевтического средства.

«Эффективное количество» в контексте модулирования активности или лечения, или предупреждения состояния, обозначает введение такого количества активного ингредиента пациенту, нуждающемуся в таком модулировании, лечении или профилактике, как в однократной дозе, так и в составе серии доз, которое является эффективным для модулирования указанного эффекта, или для лечения, или для профилактики, или для улучшения указанного состояния. Эффективное количество может варьироваться в зависимости от состояния здоровья и физического состояния

пациента, подлежащего лечению, таксономической группы пациентов, подлежащих лечению, состава композиции, оценки медико-санитарной обстановки и других релевантных факторов.

«Эффективность» обозначает способность вызывать заданный эффект.

5 «Экспрессия» включает все функции, при помощи которых кодированная геном информация превращается в структуры, существующие и функционирующие в клетке. Такие структуры включают, но не ограничиваясь этим, продукты транскрипции и трансляции.

10 «Полная комплементарность» или «100% комплементарность» обозначает, что каждое нуклеосамооснование первой нуклеиновой кислоты имеет комплементарное нуклеосамооснование во второй нуклеиновой кислоте. В некоторых вариантах реализации, первая нуклеиновая кислота представляет собой антисмысловое соединение, а целевая нуклеиновая кислота представляет собой вторую нуклеиновую кислоту.

15 «Полностью модифицированный мотив» относится к антисмысловому соединению, включающему смежную последовательность нуклеозидов, причем практически каждый нуклеозид представляет собой нуклеозид с модифицированным сахаром, имеющий однообразную модификацию.

20 «Химерный олигонуклеотид» обозначает химерное антисмысловое соединение, в котором внутренняя область, имеющая множество нуклеозидов, которые поддерживают Н расщепление РНазы, расположена между внешними областями, имеющими один или несколько нуклеозидов, причем нуклеозиды, включающие внутреннюю область, являются химически отличными от нуклеозида или нуклеозидов, составляющих внешние области. Внутренняя область может быть упомянута как «гэп», а внешние области могут быть упомянуты как «крылья».

25 «С увеличенным гэп» обозначает антисмысловое соединение, имеющее сегмент гэп из 12 или более смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов, расположенных между 5' и 3' сегментами крыльев, имеющими от одного до шести нуклеотидов с фрагментами модифицированного сахара.

30 «HBV» обозначает вирус гепатита В млекопитающих, включая вирус гепатита В человека. Этот термин охватывает географические генотипы вируса гепатита В, в частности, вирус гепатита В человека, а также различные штаммы географических генотипов вируса гепатита В.

35 «Антиген HBV» обозначает любой антиген или белок вируса гепатита В, включая ядерный белок, такой как «ядерный антиген гепатита В» или «HBcAG» и «антиген Е гепатита В», или «HBeAg» и белки оболочки, такие как «поверхностный антиген HBV» или «HBsAg», или «HBsAG».

40 «Антиген Е гепатита В» или «HBeAg», или «HBeAG» представляет собой секретируемую, нечастичную форму ядерного белка HBV. Антигены HBV HBeAg и HBeAg имеют общие первичные аминокислотные последовательности, поэтому демонстрируют перекрестную активность на Т-клеточном уровне. HBeAg не является необходимым для вирусной сборки или репликации, хотя исследования позволяют предположить, что они могут быть необходимы для создания хронической инфекции. Неонатальное инфицирование HBeAg-негативным мутантом зачастую приводит к моментальному возникновению острой, а не хронической инфекции HBV (Terezawa et al. (1991) *Pediatr. Res.* 29:5), тогда как инфицирование молодых североамериканских лесных сурков WHcAg-негативным мутантом приводит к гораздо более низкому уровню хронической инфекции WHV (Cote et al. (2000) *Hepatology* 31:190). HBeAg может потенциально действовать как толераген путем инактивации сердцевинных

специфических Т-клеток за счет удаления или клональной анэргии (Milich et al. (1998) J. Immunol. 160:8102). Существует положительная корреляция между снижением вирусной нагрузки и антигенов HBV и снижением экспрессии Т-клетками ингибирующего рецептора, программирующего гибель, 1 (PD-1, известного также как PDCD1), отрицательного регулятора активированных Т-клеток, при противовирусной терапии и сероконверсии HBeAg (Evans et al. (2008) Hepatology 48:759).

«мРНК HBV» обозначает любую матричную РНК, экспрессируемую вирусом гепатита В.

«Нуклеиновая кислота HBV» или «ДНК HBV» обозначает любую нуклеиновую кислоту, кодирующую HBV. Например, в некоторых вариантах реализации, нуклеиновая кислота HBV включает, без ограничения, любую последовательность ДНК вируса, кодирующую геном HBV или его часть, любую последовательность РНК, транскрибируемую из вирусной ДНК, включая любую последовательность мРНК, кодирующую белок HBV.

«Белок HBV» обозначает любой белок, секретируемый вирусом гепатита В. Этот термин охватывает различные антигены HBV, включая ядерные белки, такие как «антиген Е гепатита», «HBeAg», или «HBeAG» и оболочечные белки, такие как «поверхностный антиген HBV» или «HBsAg».

«Поверхностный антиген HBV» или «HBsAg», или «HBsAG» представляет собой оболочечный белок инфекционных вирусных частиц HBV, но он также секретируется как неинфекционная частица с содержанием в сыворотке в 1000 раз выше, чем вирусные частицы HBV. Уровни HBsAg в сыворотке инфицированного человека или животного могут достигать 1000 мкг/мл (Kann and Gehrlich (1998) Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 9th ed. 745). При острых инфекциях HBV, период полувыведения HBsAg из сыворотки, или $t_{1/2}$, составляет 8,3 дня (Chulanov et al. (2003) J. Med. Virol. 69: 313). Интернализация HBsAg миелоидными дендритными клетками ингибирует повышающую регуляцию со-стимулирующих молекул (то есть B7) и ингибирует стимулирующую способность Т-клеток (den Brouw et al. (2008) Immunology 126:280), и дендритные клетки хронически инфицированных пациентов также демонстрируют недостаток экспрессии со-стимулирующих молекул, секреции IL-12 и стимуляции Т-клеток в присутствии HBsAg (Zheng et al. (2004) J. Viral Hepatitis 11:217). HBsAg-специфичные клетки CD8 пациентов с СНВ демонстрируют измененное тетрамерное связывание. Эти клетки CD8 не являются анэргическими, но они могут обладать топологией TCR, которая обуславливает частичную переносимость или невосприимчивость (Reignat et al. (2002) J. Exp. Med. 195:1089). Более того, снижение HBsAg в сыворотке >1 log на 24 неделе имеет высокое предиктивное значение (92%) для устойчивой вирусологической реакции (SVR - определяется как не обнаруживаемая ДНК HBV по ПЦР через 1 год после лечения) в ходе Peg-IFN α 2a терапии (Moucari et al. (2009) Hepatology 49:1151).

«Состояние, связанное с гепатитом В» или «HBV-связанное состояние» обозначает любое заболевание, биологическое состояние, медицинское состояние или событие, которое обострено, обусловлено, связано, имеет отношение или приписано к инфекции, воздействию или болезни гепатита В. Термин «состояние, связанное с гепатитом В» включает хроническую инфекцию HBV, воспаление, фиброз, цирроз, рак печени, серозный гепатит, желтуху, рак печени, воспаление печени, фиброз печени, цирроз печени, печеночную недостаточность, диффузное гепатоцеллюлярное воспалительное заболевание, гемофагоцитарный синдром, серозный гепатит, виремию HBV, заболевание печени, связанное с трансплантацией, и состояния, имеющие симптомы, которые могут

включать любой или все из следующих: болезнь, похожую на грипп, слабость, боли, головную боль, жар, потерю аппетита, диарею, тошноту и рвоту, боль в области печени, стул земляного или серого цвета, зуд по всему телу и мочу темного цвета, в сочетании с положительным тестом на присутствие вируса гепатита В, вирусного антигена гепатита В или положительным тестом на присутствие антитела, специфичного к вирусному антигену гепатита В.

«Гибридизация» обозначает гибридизацию молекул комплементарных нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах реализации, молекулы комплементарных нуклеиновых кислот включают, но не ограничиваясь этим, антисмысловое соединение и целевую нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах реализации, молекулы комплементарных нуклеиновых кислот включают, но не ограничиваясь этим, антисмысловый олигонуклеотид и целевую нуклеиновую кислоту.

«Идентификация животного, имеющего инфекцию HBV» обозначает определение животного, у которого диагностирован HBV; или определение животного, имеющего любой симптом инфекции HBV, включая, но не ограничиваясь этим, хроническую инфекцию HBV, воспаление, фиброз, цирроз, рак печени, серозный гепатит, желтуху, рак печени, воспаление печени, фиброз печени, цирроз печени, печеночную недостаточность, диффузное гепатоцеллюлярное воспалительное заболевание, гемофагоцитарный синдром, серозный гепатит, виремию HBV, заболевание печени, связанное с трансплантацией, и состояния, имеющие симптомы, которые могут включать любой или все из следующих: болезнь, похожую на грипп, слабость, боли, головную боль, жар, потерю аппетита, диарею, тошноту и рвоту, боль в области печени, стул земляного или серого цвета, зуд по всему телу и мочу темного цвета, в сочетании с положительным тестом на присутствие вируса гепатита В, вирусного антигена гепатита В или положительным тестом на присутствие антитела, специфичного к вирусному антигену гепатита В, в сочетании с положительным тестом на присутствие вируса гепатита В, вирусного антигена гепатита В или положительным тестом на присутствие антитела, специфичного к вирусному антигену гепатита В.

«Непосредственно смежные» обозначает отсутствие промежуточных элементов между непосредственно смежными элементами.

«Пациент» обозначает человека или животного, не являющегося человеком, выбранного для лечения или терапии.

«Выполнение пациентом» обозначает соблюдение пациентом рекомендованного или предписанного лечения.

«Вызывает», «ингибирует», «потенцирует», «повышает», «увеличивает», «снижает» и тому подобные, обычно обозначают количественные различия между двумя состояниями. Такие термины могут относиться к статистически значимому различию между двумя состояниями. Например, «количество, эффективное для ингибирования активности или экспрессии HBV», обозначает, что уровень активности или экспрессии HBV в обработанном образце количественно отличается, и может быть статистически значимым, от уровня активности или экспрессии HBV в необработанных клетках. Такие термины применяют, например, к уровням экспрессии и уровням активности.

«Ингибирование HBV» обозначает снижение уровня экспрессии мРНК, ДНК и/или белка HBV. В некоторых вариантах реализации, HBV ингибируют в присутствии антисмыслового соединения, направленного на HBV, включая антисмысловый олигонуклеотид, направленный на HBV, по сравнению с уровнями экспрессии мРНК, ДНК и/или белка HBV в отсутствие HBV антисмыслового соединения, такого как антисмысловый олигонуклеотид.

«Ингибирование экспрессии или активности» относится к снижению, блокированию экспрессии или активности и не обязательно обозначает полное исключение экспрессии или активности.

«Реакция в точке инъекции» обозначает воспаление или аномальное покраснение кожи пациента в месте инъекции.

«Межнуклеозидная связь» относится к химической связи между нуклеозидами.

«Внутрибрюшинное введение» обозначает введение в брюшину инфузией или инъекцией.

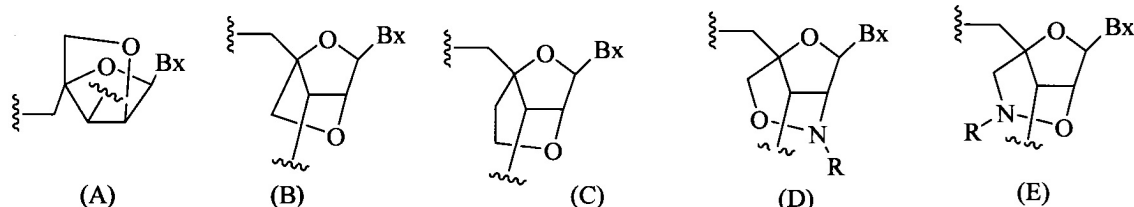
«Внутривенное введение» обозначает введение в вену.

«Удлиненные» антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой те, которые имеют один или несколько дополнительных нуклеозидов по сравнению с антисмысловым олигонуклеотидом, описанным в настоящем документе.

«Связанный дезоксинуклеозид» обозначает основание нуклеиновой кислоты (A, G, C, T, U), замещенное дезоксирибозой, связанной фосфатным эфиром с образованием нуклеотида.

«Связанные нуклеозиды» обозначает соседние нуклеозиды, связанные вместе межнуклеозидной связью.

«Блокированная нуклеиновая кислота» или «БНК», или «БЫК нуклеозиды» обозначает мономеры нуклеиновых кислот, имеющие мостиковое соединение двух атомов углеродов между положением 4' и 2' нуклеозидного сахарного звена, с образованием посредством этого бициклического сахара. Примеры такого бициклического сахара включают, но не ограничиваясь этим, (A) α -L-метиленокси (4'-CH₂-O-2') БНК, (B) β -D-метиленокси (4'-CH₂-O-2') БНК, (C) этиленокси (4'-(CH₂)₂-O-2') БНК, (D) аминокси (4'-CH₂-O-N(R)-2') БНК и (E) оксиамино (4'-CH₂-N(R)-O-2') БНК, как показано ниже.



При использовании в настоящем документе, БНК соединения включают, но не ограничиваясь этим, соединения, имеющие по меньшей мере один мостик между положением 4' и 2' сахара, причем каждый из мостиков независимо включает 1 или от 2 до 4 связанных групп, независимо выбранных из $-\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)_n-$, $-\text{C}(\text{R}_1)=\text{C}(\text{R}_2)-$, $-\text{C}(\text{R}_1)=\text{N}-$, $-\text{C}(=\text{NR}_1)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{Si}(\text{R}_1)_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_x-$ и $-\text{N}(\text{R}_1)-$; причем: x равен 0, 1 или 2; n равен 1, 2, 3 или 4; каждый R_1 и R_2 независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C_1 - C_{12} алкил, замещенный C_1 - C_{12} алкил, C_2 - C_{12} алкенил, замещенный C_2 - C_{12} алкенил, C_2 - C_{12} алкинил, замещенный C_2 - C_{12} алкинил, C_5 - C_{20} арил, замещенный C_5 - C_{20} арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, Cs - C_j алициклический радикал, замещенный C_5 - C_7 алициклический радикал, галоген, OJ_1 , NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , COOJ_1 , ацил ($\text{C}(=\text{O})-\text{H}$), замещенный ацил, CN , сульфонил ($\text{S}(=\text{O})_2-\text{J}_1$), или сульфоксил ($\text{S}(=\text{O})-\text{J}_1$); и каждый J_1 и J_2 независимо представляет собой H, C_1 - C_{12} алкил, замещенный C_1 - C_{12} алкил, C_2 - C_{12} алкенил, замещенный C_2 - C_{12} алкенил, C_2 - C_{12} алкинил, замещенный C_2 - C_{12} алкинил,

C₅-C₂₀ арил, замещенный C₅-C₂₀ арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C₁-C₁₂ аминоалкил, замещенный C₁-C₁₂ аминоалкил или защитную группу.

5 Примеры 4'-2' мостиковых групп, входящих в определение БНК, включают, но не ограничиваясь этим, группы формул: $-[C(R_1)(R_2)]_n-$, $-[C(R_1)(R_2)]_n-O-$, $-C(R_1R_2)-N(R_1)-O-$ или $-C(R_1R_2)-O-N(R_1)-$. Более того, другие группы, входящие в определение БНК, представляют собой 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-O-N(R₁)-2' и 4'-CH₂-N(R₁)-O-2'- мостики, причем каждый R₁ и R₂ независимо
10 представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂ алкил.

Также в определение БНК по настоящему изобретению включены БНК, в которых 2'-гидроксильная группа рибозильного сахарного кольца связана с 4' углеродным атомом сахарного кольца с образованием посредством этого метиленокси (4'-CH₂-O-
15 2') мостика для получения бициклического сахарного фрагмента. Мостик также может быть метиленовой (-CH₂-) группой, соединяющей 2' кислородный атом и 4' углеродный атом, для которой используют термин метиленокси (4'-CH₂-O-2') БНК. Более того, в случае бициклического сахарного фрагмента, имеющего этиленовую мостиковую группу в этом положении, используют термин этиленокси (4'-CH₂CH₂-O-2') БНК. а-L-
20 метиленокси (4'-CH₂-O-2'), изомер метиленокси (4'-CH₂-O-2') БНК, также входит в определение БНК, используемое в настоящем документе.

«Не совпадающий» или «не комплементарный нуклеозид» относится к случаю, когда нуклеосаждение первой нуклеиновой кислоты не может спариваться с соответствующим
25 нуклеосаждением второй или целевой нуклеиновой кислоты.

«Модифицированная межнуклеозидная связь» относится к замещению или любому изменению природной межнуклеозидной связи (то есть фосфодиэфирной межнуклеозидной связи).

«Модифицированное нуклеосаждение» обозначает нуклеосаждение, отличное от
30 аденина, цитозина, гуанина, тимидина или урацила. «Не модифицированное нуклеосаждение» обозначает пуриновые основания аденин (A) и гуанин (G), а также пиримидиновые основания тимин (T), цитозин (C) и урацил (U).

«Модифицированный нуклеозид» обозначает нуклеозид, имеющий, независимо, модифицированный сахарный фрагмент и/или модифицированное нуклеосаждение.

35 «Модифицированный нуклеотид» обозначает нуклеотид, имеющий, независимо, модифицированный сахарный фрагмент, модифицированную межнуклеозидную связь или модифицированное нуклеосаждение.

«Модифицированный олигонуклеотид» обозначает олигонуклеотид, включающий по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный
40 сахар и/или модифицированное нуклеосаждение.

«Модифицированный сахар» обозначает замещение и/или любое изменение природного сахарного фрагмента.

«Мономер» относится к одному звену олигомера. Мономеры включают, но не ограничиваясь этим, нуклеозиды и нуклеотиды, будь то природные или
45 модифицированные.

«Мотив» обозначает схему не модифицированных и модифицированных нуклеозидов в антисмысловом соединении.

«Природный сахарный фрагмент» обозначает сахарный фрагмент, который находится

в ДНК (2'-Н) или РНК (2'-ОН).

«Природная межнуклеозидная связь» обозначает 3'-5' фосфодиэфирную связь.

«Некомплементарное нуклеоснование» относится к паре нуклеоснований, которые не образуют водородные связи друг с другом или иным образом не поддерживают
5 гибридизацию.

«Нуклеиновая кислота» относится к молекулам, состоящим из мономерных нуклеотидов. Нуклеиновая кислота включает, но не ограничиваясь этим, рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК),
одноцепочечные нуклеиновые кислоты, двухцепочечные нуклеиновые кислоты, малые
10 интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (миРНК) и микроРНК (микроРНК).

«Нуклеоснование» обозначает гетероциклический фрагмент, способный спариваться с основанием другой нуклеиновой кислоты.

«Комплементарность нуклеоснования» относится к нуклеоснованию, которое способно к спариванию с другим нуклеоснованием. Например, аденин (А) в ДНК
15 комплементарен тимину (Т). Например, аденин (А) в РНК комплементарен урацилу (U). В некоторых вариантах реализации комплементарное нуклеоснование относится к нуклеоснованию антисмыслового соединения, которое способно к спариванию с нуклеоснованием его целевой нуклеиновой кислоты. Например, если нуклеоснование в определенном положении антисмыслового соединения способно к водородному
20 связыванию с нуклеоснованием в определенном положении целевой нуклеиновой кислоты, то это положение водородного связывания между указанным олигонуклеотидом и целевой нуклеиновой кислоты считают комплементарным по этой паре нуклеоснований.

«Последовательность нуклеоснований» обозначает порядок смежных
25 нуклеоснований, независимый от какого-либо сахара, связи и/или модификации нуклеоснования.

«Нуклеозид» обозначает нуклеоснование, связанное с сахаром.

«Нуклеозид-миметик» включает такие структуры, используемые для замены сахара или сахара и основания, и необязательно связи в одном или нескольких положениях
30 олигомерного соединения, как, например, нуклеозид-миметики, имеющие морфолино, циклогексенил, циклогексил, тетрагидропиранил, бицикло или трицикло-сахарные заменители, например, не фуранозные сахарные звенья. Нуклеотид-миметик включает такие структуры, используемые для замены нуклеозида и связи в одном или нескольких положениях олигомерного соединения, как, например, пептидные нуклеиновые кислоты
35 или морфолиновые соединения (морфолиновые соединения, связанные при помощи -N (H)-C(=O)-O- или другой не фосфодиэфирной связи). Заменитель сахара пересекается с несколько более широким термином нуклеозид-миметика, но он предназначен для указания замены только сахарного звена (фуранозного кольца). Тетрагидропираниловые кольца, представленные в настоящем документе, являются иллюстративными для
40 примера заменителя сахара, в котором группа фуранозного сахара заменена тетрагидропираниловой кольцевой системой. «Миметик» относится к группам, которые являются заменой для сахара, нуклеоснования и/или межнуклеозидной связи. Как правило, миметик используют вместо сахара или комбинации сахара и межнуклеозидной связи, а нуклеоснование сохраняется для гибридизации с выбранной мишенью.

«Нуклеотид» обозначает нуклеозид, имеющий фосфатную группу, ковалентно
45 связанную с сахарной частью нуклеозида.

«Нецелевое действие» относится к нежелательному или пагубному биологическому действию, связанному с модулированием экспрессии РНК или белка гена, отличного

от целевой нуклеиновой кислоты.

«Олигомерное соединение» обозначает полимер связанных мономерных субъединиц, который способен гибридизоваться по меньшей мере с какой-либо областью молекулы нуклеиновой кислоты.

5 «Олигонуклеозид» обозначает олигонуклеотид, в котором межнуклеозидные связи не содержат атом фосфора.

«Олигонуклеотид» обозначает полимер связанных нуклеозидов, каждый из которых может быть модифицированным или не модифицированным, не зависимо друг от друга.

10 «Парентеральное введение» обозначает введение инъекцией (например, болюсной инъекцией) или инфузией. Парентеральное введение включает подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, внутрибрюшинное введение или внутричерепное введение, например, интратекальное или интрацеребровентрикулярное введение.

15 «Пептид» обозначает молекулу, образованную связыванием по меньшей мере двух аминокислот амидными связями. Без ограничения, при использовании в настоящем документе, «пептид» относится к полипептидам и белкам.

20 «Фармацевтически приемлемый носитель» обозначает среду или разбавитель, который не взаимодействует со структурой олигонуклеотида. Некоторые такие носители обеспечивают возможность составления фармацевтических композиций, таких как, например, таблетки, пилюли, драже, капсулы, жидкости, гели, сиропы, взвеси, суспензии и пастилки для перорального приема пациентом.

«Фармацевтически приемлемое производное» охватывает фармацевтически приемлемые соли, конъюгаты, пролекарства или изомеры соединений, описанных в настоящем документе.

25 «Фармацевтически приемлемые соли» обозначает физиологически и фармацевтически приемлемые соли антисмысловых соединений, то есть соли, которые сохраняют заданную биологическую активность исходного олигонуклеотида и не наделяют его нежелательным токсикологическим действием.

30 «Фармацевтическое средство» обозначает вещество, которое обеспечивает терапевтическое преимущество при введении пациенту. Например, в некоторых вариантах реализации, антисмысловый олигонуклеотид, направленный на HBV, представляет собой фармацевтическое средство.

35 «Фармацевтическая композиция» обозначает смесь веществ, пригодную для введения субъекту. Например, фармацевтическая композиция может включать антисмысловый олигонуклеотид и стерильный водный раствор. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция демонстрирует активность в анализе свободного поглощения в некоторых клеточных линиях.

40 «Фосфотиоатная связь» обозначает связь между нуклеозидами, где фосфодиэфирная связь модифицирована заменой одного из не мостиковых атомов кислорода атомом серы. Фосфотиоатная связь представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

45 «Часть» обозначает определенное количество смежных (то есть связанных) нуклеоснований нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации, часть является определенным количеством смежных нуклеоснований целевой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации, часть является определенным количеством смежных нуклеоснований антисмыслового соединения.

«Предупреждение» или «профилактика» относится к отсрочке или предотвращению возникновения или развития состояния или заболевания в течение периода времени от

часов до дней, предпочтительно от недель до месяцев.

«Пролекарство» обозначает терапевтическое средство, которое готовят в неактивной форме, которая превращается в активную форму (то есть лекарство) внутри организма или его клеток под действием эндогенных ферментов или других химических веществ

и/или условий.

«Профилактически эффективное количество» относится к количеству фармацевтического средства, которое обеспечивает профилактическое или превентивное преимущество для животного.

«Рекомендованная терапия» обозначает лечебную схему, рекомендованную медицинским специалистом для лечения, улучшения или предупреждения заболевания.

«Область» определяют как часть целевой нуклеиновой кислоты, имеющую по меньшей мере одну идентифицируемую структуру, функцию или характеристику.

«Рибонуклеотид» обозначает нуклеотид, имеющий гидроксигруппу в 2' положении сахарной части нуклеотида. Рибонуклеотиды могут быть модифицированы любым из множества заместителей.

«Соли» обозначают физиологически и фармацевтически приемлемые соли антисмысловых соединений, то есть соли, которые сохраняют заданную биологическую активность исходного олигонуклеотида и не наделяют его нежелательным токсикологическим действием.

«Сегменты» определяют как более мелкие или субфрагменты областей целевой нуклеиновой кислоты.

«Сероконверсию» определяют как отсутствие HBeAg в сыворотке плюс присутствие HBeAb в сыворотке, в случае мониторинга HBeAg как определителя сероконверсии, или определяют как отсутствие HBsAg в сыворотке, в случае мониторинга HBsAg как определителя сероконверсии, по результатам определения доступных в настоящее время пределов обнаружения коммерческих систем иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA).

«Укороченные» или «усеченные» версии антисмысловых олигонуклеотидов, представленных в настоящем документе, имеют один, два или более удаленных нуклеозидов.

«Побочные эффекты» обозначает физиологические реакции, приписываемые лечению, которые отличны от заданного действия. В некоторых вариантах реализации, побочные эффекты включают, без ограничения, реакции в точке инъекции, аномалии при испытании функции печени, аномалии функции почек, печеночную токсичность, почечную токсичность, аномалии центральной нервной системы и миопатии. Например, повышенные уровни аминотрансферазы в сыворотке могут указывать на печеночную токсичность или аномалию функции печени. Например, повышенный билирубин может указывать на печеночную токсичность или аномалию функции печени.

«Существенный», при использовании в настоящем документе, обозначает измеримый или наблюдаемый, например, существенный результат, такой как существенное улучшение или существенное снижение, как правило, относится к измеримому или наблюдаемому результату, такому как измеримое или наблюдаемое улучшение или снижение.

«Сайты», при использовании в настоящем документе, определяют как уникальные положения нуклеоснований в целевой нуклеиновой кислоте.

«Замедляет прогрессирование» обозначает уменьшение развития указанного заболевания.

«Может специфически гибридизоваться» относится к антисмысловому соединению,

имеющему достаточную степень комплементарности между антисмысловым олигонуклеотидом и целевой нуклеиновой кислотой для инициации заданного эффекта, одновременно демонстрирующему минимальное влияние или отсутствие влияния на нецелевые нуклеиновые кислоты в условиях, в которых необходимо специфическое связывание, то есть при физиологических условиях в случае анализов *in vivo* и при терапевтическом лечении. «Строгие условия гибридизации» или «строгие условия» относятся к условиям, в которых олигомерное соединение гибридизуется с его целевой последовательностью, но с минимальным количеством других последовательностей.

«Статистически значимый», при использовании в настоящем документе, обозначает измеримый или наблюдаемый параметр, который маловероятно является случайным результатом.

«Подкожное введение» обозначает введение непосредственно под кожу.

«Субъект» обозначает человека или животного, не являющегося человеком, выбранного для лечения или терапии.

«Мишень» относится к белку, модулирование которого задано. «Целевой ген» относится к гену, кодирующему мишень.

«Таргетинг» обозначает процесс разработки и выбора антисмыслового соединения, которое будет специфически гибридизоваться с целевой нуклеиновой кислотой и вызывать заданный эффект.

«Целевая нуклеиновая кислота», «целевая РНК», «целевой РНК транскрипт» и «мишень нуклеиновой кислоты», все эти термины обозначают нуклеиновую кислоту, на которую могут быть нацелены антисмысловые соединения.

«Целевая область» обозначает часть целевой нуклеиновой кислоты, на которую направлено одно или несколько антисмысловых соединений.

«Целевой сегмент» обозначает последовательность нуклеотидов целевой нуклеиновой кислоты, на которую направлено антисмысловое соединение. «Сайт-мишень 5'» относится к 5'-основному нуклеотиду целевого сегмента. «Сайт-мишень 3'» относится к 3'-основному нуклеотиду целевого сегмента.

«Терапевтически эффективное количество» обозначает количество фармацевтического средства, которое обеспечивает пациенту терапевтическое преимущество.

«Лечение» относится к введению композиции для изменения или улучшения заболевания или состояния.

«Не модифицированные» нуклеооснования обозначают пуриновые основания аденин (А) и гуанин (G), а также пиримидиновые основания тимин (Т), цитозин (С) и урацил (U).

«Не модифицированный нуклеотид» обозначает нуклеотид, состоящий из природных нуклеооснований, сахарных фрагментов и межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации не модифицированный нуклеотид представляет собой нуклеотид РНК (то есть β -D-рибонуклеозиды) или нуклеотид ДНК (то есть β -D-дезоксирибонуклеозид).

«Валидированный целевой сегмент» определяют как часть целевой области, состоящую по меньшей мере из 8 нуклеооснований (то есть 8 смежных нуклеооснований), на которую направлено активное олигомерное соединение.

«Сегмент крыла» обозначает множество нуклеозидов, модифицированных для влияния на свойства олигонуклеотида, такие как усиленная ингибирующая активность, повышенная связывающая аффинность к целевой нуклеиновой кислоте или устойчивость к разложению нуклеазами *in vivo*.

Некоторые варианты реализации

В некоторых вариантах реализации представлены способы, соединения и композиции для ингибирования экспрессии мРНК HBV.

В некоторых вариантах реализации представлены антисмысловые соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту HBV. В некоторых вариантах реализации нуклеиновая кислота HBV является последовательностями, представленными далее под номером доступа GENBANK U95551.1 (включена в настоящий документ как SEQ ID NO:1).

В некоторых вариантах реализации, соединения, представленные в настоящем документе, представляют собой или включают модифицированный олигонуклеотид. В некоторых вариантах реализации эти соединения включают модифицированный олигонуклеотид и конъюгат, описанный в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид представляет собой фармацевтически приемлемое производное.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид длиной от 10 до 30 связанных нуклеоснований, нацеленный на HBV. Мишень HBV может иметь последовательность, указанную в SEQ ID NO:1, или ее часть, или ее вариант.

В некоторых вариантах реализации, соединения или модифицированные олигонуклеотиды, представленные в настоящем документе, имеют длину от 10 до 30 связанных нуклеоснований, и нацелены на HBV. В некоторых вариантах реализации, мишень HBV имеет последовательность, указанную в SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах реализации, такие соединения или олигонуклеотиды нацелены на одну из следующих нуклеотидных областей HBV: CCTGCTGGTGGCTCCAGTTC (SEQ ID NO: 1273); AGAGTCTAGACTCGTGGTGGACTTCTCTCA (SEQ ID NO:1354); CATCCTGCTGCTATGCCTCATCTTCTT (SEQ ID NO:1276); CAAGGTATGTTGCCCGT (SEQ ID NO:1277); CCTATGGGAGTGGGCCTCAG (SEQ ID NO:1279; TGGCTCAGTTTA CTAGTGCCATTTGTTCACTGGTTCG (SEQ ID NO:1287); TATATGGATGATGTGGT (SEQ ID NO:1359); TGCCAAGTGTTCGCTGA (SEQ ID NO:1360); TGCCGATCCATACTGCGGAACCTCCT (SEQ ID NO:1361); CCGTGTGCACTTCGCTTCACCTCTGCACGT (SEQ ID NO:1352); GGAGGCTGTAGGCATAAATTGGT (SEQ ID NO:1353); CTTTTTCACCTCTGCCTA (SEQ ID NO:1362); TTCAAGCCTCCAAGCTGTGCCTTGG (SEQ ID NO:1363); AGAGTCTAGA CTCGTGGTGGACTTCTCTCAATTTTCTAGGGG (SEQ ID NO:1274); TGGATGTGTCTGCGGCGTTTTATCAT (SEQ ID NO:1275); TGTATCCCATCCCATC (SEQ ID NO:1278); TGGCTCAGTTTACTAGTGC (SEQ ID NO:1280); GGGCTTTCCCCCACTGT (SEQ ID NO:1281); TCCTCTGCCGATCCATACTGCGGAACCTCCT (SEQ ID NO:1282); CGCACCTCTCTTTACGCGG (SEQ ID NO:1283); GGAGTGTGGATTCGCAC (SEQ ID NO:1284); или GAAGAAGAAGTCCCTCGCCT (SEQ ID NO:1285). В некоторых вариантах реализации, такие соединения или олигонуклеотиды имеют сегмент гзп из 9, 10 или более связанных дезоксинуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, такие соединения или олигонуклеотиды имеют сегмент гзп из 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, такой сегмент гзп находится между двумя сегментами крыльев, которые независимо имеют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 связанных модифицированных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, один или несколько модифицированных нуклеозидов в сегменте крыла содержит модифицированный сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар. В

некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой нуклеозид БНК. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-замещенный нуклеозид. В некоторых вариантах реализации, 2'-замещенные нуклеозиды включают нуклеозиды с бициклическими сахарными модификациями. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-МОЕ нуклеозид. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой затрудненный этилнуклеозид (сEt).

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированные олигонуклеотиды, состоящие из 10-30 связанных нуклеозидов, и имеющие последовательность нуклеоснований, содержащую часть, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах реализации, такие олигонуклеотиды имеют сегмент гэл из 9, 10 или более связанных дезоксинуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, такой сегмент гэл находится между двумя сегментами крыльев, которые независимо имеют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 связанных модифицированных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, один или несколько модифицированных нуклеозидов в сегменте крыла содержит модифицированный сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой нуклеозид БНК. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-замещенный нуклеозид. В некоторых вариантах реализации, 2'-замещенные нуклеозиды содержат нуклеозиды с бициклическими сахарными модификациями. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-МОЕ нуклеозид. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой затрудненный этилнуклеозид (сEt). В некоторых вариантах реализации, каждый модифицированный нуклеозид в каждом сегменте крыла независимо представляет собой 2'-МОЕ нуклеозид или нуклеозид с бициклической сахарной модификацией, такой как затрудненный этилнуклеозид (сEt) или нуклеозид БЫК.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеоснований любой из последовательностей SEQ ID NO:5-310, 321-802, 804-1272, 1288-1350, 1364-1372, 1375, 1376 или 1379. В некоторых вариантах реализации, такие олигонуклеотиды имеют сегмент гэл из 9, 10 или более связанных дезоксинуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, такой сегмент гэл находится между двумя сегментами крыльев, которые независимо имеют 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 или 2-3 связанных модифицированных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, такой сегмент гэл находится между двумя сегментами крыльев, которые независимо имеют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 связанных модифицированных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, один или несколько модифицированных нуклеозидов в сегменте крыла содержит модифицированный сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой нуклеозид БЫК. В некоторых

вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-замещенный нуклеозид. В некоторых вариантах реализации, 2'-замещенные нуклеозиды включают нуклеозиды с бициклическими сахарными модификациями. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-МОЕ нуклеозид. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой затрудненный этилнуклеозид (сEt).

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 16 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3 или 4 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, каждый нуклеозид с модифицированным сахаром независимо представляет собой 2'-МОЕ нуклеозид или нуклеозид с бициклическим сахарным фрагментом, такой как затрудненный этилнуклеозид (сEt) или нуклеозид БНК. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 16 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 9 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3, 4 или 5 нуклеозидов с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, каждый нуклеозид с модифицированным сахаром независимо представляет собой 2'-МОЕ нуклеозид или бициклический нуклеозид, такой как затрудненный этилнуклеозид (сEt) или нуклеозид БНК.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеоснований любой из последовательностей SEQ ID NO:5-310, 321-802, 804-1272, 1288-1350, 1364-1372, 1375, 1376 или 1379. В некоторых вариантах реализации, такие олигонуклеотиды имеют сегмент гэта из 10 или более связанных дезоксинуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, такой сегмент гэта находится между двумя сегментами крыльев, которые независимо имеют 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 или 2-3 связанных модифицированных нуклеозида. В некоторых вариантах реализации, такой сегмент гэта находится между двумя сегментами крыльев, которые независимо имеют 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 связанных модифицированных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, один или несколько модифицированных нуклеозидов в сегменте крыла содержит модифицированный сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой нуклеозид БНК. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-замещенный нуклеозид. В некоторых вариантах реализации, 2'-замещенные нуклеозиды включают нуклеозиды с бициклическими сахарными модификациями. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-МОЕ нуклеозид.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеоснований любой из последовательностей SEQ ID NO:5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802 или 804-1272. В некоторых вариантах реализации, такие олигонуклеотиды имеют сегмент гэта из 10 или более связанных дезоксинуклеозидов.

В некоторых вариантах реализации, такой сегмент гэта находится между двумя сегментами крыльев, которые независимо имеют 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 или 2-3 связанных модифицированных нуклеозида. В некоторых вариантах реализации, один или несколько модифицированных нуклеозидов в сегменте крыла содержит модифицированный сахар.

5 В некоторых вариантах реализации, модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой нуклеозид БЫК. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-замещенный нуклеозид. В некоторых вариантах реализации, 2'-замещенные нуклеозиды включают нуклеозиды с бициклическими сахарными модификациями. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-МОЕ нуклеозид.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеоснований любой из последовательностей SEQ ID NO:6-14, 17-32, 34-38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538. В некоторых вариантах реализации, такие олигонуклеотиды имеют сегмент гэта из 10 или более связанных дезоксинуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, такой сегмент гэта находится между двумя сегментами крыльев, которые независимо имеют 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 или 2-3 связанных модифицированных нуклеозида. В некоторых вариантах реализации, один или несколько модифицированных нуклеозидов в сегменте крыла содержит модифицированный сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-замещенный нуклеозид. В некоторых вариантах реализации, модифицированный нуклеозид представляет собой 2'-МОЕ нуклеозид. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 14 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-3 или 2 нуклеозида с модифицированным сахаром.

30 В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 16 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5, 2-4 или 3 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 16 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 9 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3, 4 или 5 нуклеозидов с модифицированным сахаром, как нуклеозиды 2'-МОЕ.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 17 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 9 или 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5, 2-4 или 3-4 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеозидов с модифицированным сахаром, как нуклеозиды 2'-МОЕ.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 18 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых

вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5, 3-5 или 4 нуклеозида с модифицированным сахаром.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 20 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5 или 5 нуклеозидов с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 22, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 нуклеозидов с модифицированным сахаром, как нуклеозиды 2'-МОЕ.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат соль модифицированного олигонуклеотида.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

В некоторых вариантах реализации, последовательность нуклеосеоснований модифицированного олигонуклеотида по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% комплементарна последовательности SEQ ID NO:1, по результатам измерения целостности модифицированного олигонуклеотида.

В некоторых вариантах реализации, последовательность нуклеосеоснований модифицированного олигонуклеотида по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% комплементарна любой из последовательностей SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, по результатам измерения целостности модифицированного олигонуклеотида.

В некоторых вариантах реализации, соединение или модифицированный олигонуклеотид является однопечечным.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 18 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 14 связанных нуклеозидов.

В некоторых вариантах реализации, по меньшей мере одна межнауклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнауклеозидную связь. В некоторых вариантах реализации, каждая межнауклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнауклеозидную связь.

В некоторых вариантах реализации, по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида включает модифицированный сахар. В некоторых вариантах реализации, по меньшей мере один модифицированный сахар содержит 2'-О-метоксиэтиловую группу (2'-O(CH₂)₂-OCH₃). В некоторых вариантах реализации, модифицированный сахар содержит группу 2'-O-CH₃.

В некоторых вариантах реализации, по меньшей мере один модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар. В некоторых вариантах реализации, по меньшей мере один модифицированный сахар, бициклический сахар содержит мостик

4'-(CH₂)_n-O-2', причем n равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации, бициклический сахар содержит мостик 4'-CH₂-O-2'. В некоторых вариантах реализации, бициклический сахар содержит мостик 4'-CH(CH₃)-O-2'.

В некоторых вариантах реализации, по меньшей мере один нуклеозид указанного модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированное нуклеоснование. В некоторых вариантах реализации, модифицированное нуклеоснование представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из связанных нуклеозидов. Сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', и каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит модифицированный сахар.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, сегмент гэта состоит из 10 связанных дезоксинуклеозидов, сегмент крыла 5' состоит из трех связанных нуклеозидов, сегмент крыла 3' состоит из трех связанных нуклеозидов, каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар и/или затрудненный этиловый (сEt) сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В некоторых аспектах, каждый из трех связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' представляет собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, и каждый из трех связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' представляет собой затрудненный этиловый (сEt) сахар. В других аспектах, три связанных нуклеозида сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3', а три связанных нуклеозида сегмента крыла 3' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар и 2'-О-метоксиэтиловый сахар в направлении от 5' к 3'. В других аспектах, три связанных нуклеозида сегмента крыла 5' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3', а три связанных нуклеозида сегмента крыла 3' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, сегмент гэта состоит из 10 связанных дезоксинуклеозидов, сегмент крыла 5' состоит из двух связанных нуклеозидов, сегмент крыла 3' состоит из четырех связанных нуклеозидов, каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В некоторых аспектах, два связанных нуклеозида сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3', а четыре связанных нуклеозида сегмента крыла 3' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар и 2'-О-метоксиэтиловый сахар в направлении от 5' к 3'.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, сегмент гэта состоит из 9 связанных дезоксинуклеозидов,

сегмент крыла 5' состоит из пяти связанных нуклеозидов, сегмент крыла 3' состоит из двух связанных нуклеозидов; пять связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-дезоксинуклеозид, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-дезоксинуклеозид и затрудненный (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; два связанных нуклеозида сегмента крыла 3' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар и 2'-О-метоксиэтиловый сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, сегмент гэта состоит из 8 связанных дезоксинуклеозидов, сегмент крыла 5' состоит из трех связанных нуклеозидов, сегмент крыла 3' состоит из пяти связанных нуклеозидов; три связанных нуклеозида сегмента крыла 5' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из пяти связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' представляет собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, сегмент гэта состоит из 8 связанных дезоксинуклеозидов, сегмент крыла 5' состоит из трех связанных нуклеозидов, сегмент крыла 3' состоит из пяти связанных нуклеозидов, каждый из трех связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' представляет собой затрудненный этиловый (сEt) сахар; каждый из пяти связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' представляет собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 связанных нуклеозидов, сегмент гэта состоит из 9 связанных дезоксинуклеозидов, сегмент крыла 5' состоит из четырех связанных нуклеозидов, сегмент крыла 3' состоит из четырех связанных нуклеозидов, каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В некоторых аспектах, четыре связанных нуклеозида сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3', а четыре связанных нуклеозида сегмента крыла 3' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар и 2'-О-метоксиэтиловый сахар в направлении от 5' к 3'.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 связанных нуклеозидов, сегмент гэта состоит из 9 связанных дезоксинуклеозидов, сегмент крыла 5' состоит из четырех связанных нуклеозидов, сегмент крыла 3' состоит из четырех связанных нуклеозидов; четыре связанных нуклеозида сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; четыре связанных нуклеозида сегмента крыла 3' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар и 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит

каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 связанных нуклеозидов, сегмент гэта состоит из 7 связанных дезоксинуклеозидов, и сегмент крыла 5' состоит из шести связанных нуклеозидов, сегмент крыла 3' состоит из четырех связанных нуклеозидов; шесть связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-дезоксинуклеозид и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из четырех связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' представляет собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов, сегмент гэта состоит из 10 связанных дезоксинуклеозидов, сегмент крыла 5' состоит из пяти связанных нуклеозидов, сегмент крыла 3' состоит из пяти связанных нуклеозидов, каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит затрудненный этиловый (сEt) сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов, сегмент гэта состоит из 10 связанных дезоксинуклеозидов, сегмент крыла 5' состоит из пяти связанных нуклеозидов, сегмент крыла 3' состоит из пяти связанных нуклеозидов, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин, причем пять связанных нуклеозидов крыла 5' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-дезоксинуклеозид, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-дезоксинуклеозид и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3', и каждый из пяти связанных нуклеозидов крыла 3' представляет собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеооснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеооснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеооснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из трех связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из трех связанных нуклеозидов. В некоторых аспектах, сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3'; каждый из трех связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' представляет собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, и каждый из трех связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' представляет собой затрудненный этиловый (сEt) сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин. В других аспектах, сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3'; три связанных нуклеозида сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; три связанных нуклеозида сегмента крыла 3' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар и 2'-О-метоксиэтиловый сахар в направлении от 5' к 3'; каждая

межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин. В других аспектах, три связанных нуклеозида сегмента крыла 5' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3', а три связанных нуклеозида сегмента крыла 3' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из двух связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеозидов. В некоторых аспектах, сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3'; два связанных нуклеозида сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; четыре связанных нуклеозида сегмента крыла 3' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар и 2'-О-метоксиэтиловый сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из 9 связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из двух связанных нуклеозидов, причем пять связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-дезоксинуклеозид, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-дезоксинуклеозид и затрудненный (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; два связанных нуклеозида сегмента крыла 3' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар и 2'-О-метоксиэтиловый сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273,

1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из 8 связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из трех связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из пяти связанных нуклеозидов, причем три связанных нуклеозида сегмента крыла 5' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из пяти связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' представляет собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из 8 связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из трех связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из пяти связанных нуклеозидов, причем каждый из трех связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' представляет собой затрудненный этиловый (сEt) сахар; каждый из пяти связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' представляет собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из 9 связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеозидов, каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин. В некоторых аспектах, четыре связанных нуклеозида сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3', а четыре связанных нуклеозида сегмента крыла 3' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар и 2'-О-метоксиэтиловый сахар в направлении от 5' к 3'.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей

мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность

5 нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из 9 связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеозидов, причем четыре связанных нуклеозида сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, 2'-О-

10 метоксиэтиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; четыре связанных нуклеозида сегмента крыла 3' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар и 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой

15 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей

20 мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из 9 связанных дезоксинуклеозидов;

25 б) сегмент крыла 5', состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеозидов, причем четыре связанных нуклеозида сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из четырех связанных нуклеозидов сегмента крыла 3'

30 представляет собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих

35 последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность

40 нуклеоснований комплементарна к SEQ Ю NO: 1, и причем модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из 8 связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеозидов, причем пять связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-

45 дезоксинуклеозид, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-дезоксинуклеозид и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из четырех связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' представляет собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и

каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из 8 связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеозидов, причем пять связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из четырех связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' представляет собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из 7 связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из пяти связанных нуклеозидов, причем пять связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; пять связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' представляют собой затрудненный этиловый (сEt) сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар и 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из 7 связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из шести связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеозидов, причем шесть связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, 2'-О-

метоксиэтиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из четырех связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' представляет собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из 7 связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из шести связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеозидов, причем шесть связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' представляют собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый (сEt) сахар, 2'-дезоксинуклеозид и затрудненный этиловый (сEt) сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из четырех связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' представляет собой 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из пяти связанных нуклеозидов, каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает затрудненный этиловый (сEt) сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из пяти связанных нуклеозидов, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин

метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из пяти связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из двух связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из восьми связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из восьми связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из двух связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов, имеющих

последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из трех связанных нуклеозидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из семи связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из семи связанных нуклеозидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из трех связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из шести связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273,

1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных

5 дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из шести связанных нуклеозидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнауклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый
10 цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 18 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого
15 из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных
20 дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнауклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый
25 цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого
30 из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных
35 дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из трех связанных нуклеозидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнауклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый
40 цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого
45 из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный

олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксирибонуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из двух связанных нуклеозидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из шести связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая междунуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеобаз, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеобаз, комплементарную равной по длине части любого из нуклеобаз, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеобаз комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксирибонуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из шести связанных нуклеозидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из двух связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая междунуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеобаз, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеобаз, комплементарную равной по длине части любого из нуклеобаз, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеобаз комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксирибонуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая междунуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеобаз, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеобаз, комплементарную равной по длине части любого из нуклеобаз, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеобаз комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксирибонуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и в) сегмент крыла 3', состоящий из трех связанных нуклеозидов. Сегмент гэта

располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

5 В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеооснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеооснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273,
10 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеооснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из трех связанных нуклеозидов; и
15 с) сегмент крыла 3', состоящий из пяти связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

20 В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеооснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеооснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273,
25 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеооснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из трех связанных нуклеозидов; и
30 с) сегмент крыла 3', состоящий из трех связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

35 В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеооснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеооснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеооснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO: 1273,
40 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеооснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеозидов;
45 и с) сегмент крыла 3', состоящий из двух связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый

цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из двух связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из пяти связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из трех связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из трех связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из четырех связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 14 связанных нуклеозидов, имеющих

последовательность нуклеосеоснований, содержащую часть, состоящую по меньшей мере из 8 смежных нуклеосеоснований, комплементарную равной по длине части любого из нуклеосеоснований, представленных далее в последовательностях SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, причем указанная последовательность нуклеосеоснований комплементарна к SEQ ID NO:1, и при этом модифицированный олигонуклеотид содержит: а) сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; б) сегмент крыла 5', состоящий из двух связанных нуклеозидов; и с) сегмент крыла 3', состоящий из двух связанных нуклеозидов. Сегмент гэта располагается между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла включает 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнаклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозиноый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

В некоторых вариантах реализации, представленные способы, соединения и композиции ингибируют уровни экспрессии мРНК и/или ДНК HBV и/или уровни белка, и/или уровни антигена.

В другом варианте реализации представлен способ лечения HBV-связанных заболеваний, расстройств и состояний у млекопитающих, включающий введение терапевтически эффективного количества любой фармацевтической композиции, описанной выше, млекопитающему, нуждающемуся в этом, для лечения HBV-связанных заболеваний, расстройств и состояний. В родственных вариантах реализации млекопитающим является человек, а HBV-состояние заболевание, расстройство и состояние представляет собой инфекцию вируса гепатита В от вируса гепатита В человека. Более конкретно, вирус гепатита В человека может быть любым из человеческих географических генотипов: А (Северо-Западная Европа, Северная Америка, Центральная Америка); В (Индонезия, Китай, Вьетнам); С (Восточная Азия, Корея, Китай, Япония, Полинезия, Вьетнам); D (Средиземноморский регион, Ближний восток, Индия); Е (Африка); F (коренные американцы, Полинезия); G (Соединенные Штаты, Франция); или Н (Центральная Америка).

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение или олигонуклеотид, направленный на нуклеиновую кислоту HBV, комплементарен в пределах следующих нуклеотидных областей последовательности SEQ ID NO:1: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-73, 58-74, 58-77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75, 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61-80, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-274; 245-260, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-266, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-265, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 252-267, 253-268, 253-269, 253-272, 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-270, 255-271, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 258-273, 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 380-399, 382-401, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411-427, 411-430, 411-431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427,

414-429, 414-430, 414-433, 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432,
 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435,
 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421-436, 422-437, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473,
 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477,
 5 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491,
 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494,
 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473,
 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567,
 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642,
 10 617-645, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 642-754, 653-672, 662-685,
 665-685, 665-689, 668-687, 670-754, 670-706, 670-685, 670-686, 670-689, 671-690, 671-691,
 671-686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-693, 678-693,
 679-694, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-695, 680-699, 679-699, 681-706,
 681-696, 682-697, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701,
 15 687-754, 688-704, 689-709, 689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710,
 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705,
 689-704, 689-705, 689-708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712,
 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754,
 738-753, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785,
 20 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842,
 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 863-882, 863-885, 878-900, 887-906,
 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970,
 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-
 1015, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-
 25 1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-
 1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-
 1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1176-1285, 1177-1192, 1176-
 1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1262-
 1285, 1251-1285, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261-1285, 1261-1276, 1261-
 30 1277, 1261-1280, 1262-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-
 1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-
 1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-
 1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-
 1290, 1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-
 35 1306, 1281-1324, 1281-1336, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-
 1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-
 1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-
 1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-
 1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-
 40 1605, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-
 1598, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1580-
 1605, 1580-1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-
 1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-
 1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-
 45 1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1586-
 1652, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-
 1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-
 1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-

1795, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778-1889, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1785-1800, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1843, 1823-1838, 1824-1839, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1866-1881, 1867-1882, 1867-1886, 1868-1883, 1869-1885, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887, 1874-1889, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892 и 3161-3182.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение или олигонуклеотид, направленный на нуклеиновую кислоту HBV, направлен на следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO:1: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-73, 58-74, 58-77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75, 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61-80, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-274; 245-260, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-266, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-265, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 252-267, 253-268, 253-269, 253-272, 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-270, 255-271, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 258-273, 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 380-399, 382-401, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411-427, 411-430, 411-431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421-436, 422-437, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 642-754, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687, 670-754, 670-706, 670-685, 670-686, 670-689, 671-690, 671-691, 671-686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-693, 678-693, 679-694, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-695, 680-699, 679-699, 681-706, 681-696, 682-697, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-754, 688-704, 689-709, 689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689-708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716,

697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754, 738-753, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 863-882, 863-885, 878-900, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-1015, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1176-1285, 1177-1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1262-1285, 1251-1285, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1605, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1580-1605, 1580-1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1586-1652, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778-1889, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1785-1800, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1843, 1823-1838, 1824-1839, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1866-1881, 1867-1882, 1867-1886, 1868-1883, 1869-1885, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887, 1874-1889, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892 и 3161-3182.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловое соединение или олигонуклеотид, направленный на нуклеиновую кислоту HBV, комплементарен в пределах генной области второй части pre-S1 HBV, соответствующей нуклеотидной области 1-1932 последовательности SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах реализации, антисмысловое соединение или олигонуклеотид, направленный на нуклеиновую кислоту HBV, комплементарен в пределах генной области первой части pre-S1 HBV, соответствующей

нуклеотидной области 2831-3182 последовательности SEQ ID NO:1.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловое соединение или олигонуклеотид, направленный на нуклеиновую кислоту HBV, нацелен на генную область второй части pre-S I HBV, соответствующую нуклеотидной области 1-1932 последовательности SEQ

5 ID NO:1. В некоторых вариантах реализации, антисмысловое соединение или олигонуклеотид, направленный на нуклеиновую кислоту HBV, нацелен на генную область первой части pre-SI HBV, соответствующую нуклеотидной области 2831-3182 последовательности SEQ ID NO:1.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения или олигонуклеотиды
10 направлены на область нуклеиновой кислоты HBV. В некоторых вариантах реализации, такие соединения или олигонуклеотиды направлены на область нуклеиновой кислоты HBV, имеющую часть смежных нуклеооснований, которая комплементарна равной по длине части нуклеооснований указанной области. Например, эта часть может быть частью, содержащей по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20
15 смежных нуклеооснований, комплементарной равной по длине части области, упомянутой в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации такие соединения или олигонуклеотиды направлены на следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO:1: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-73, 58-74, 58-77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75,
20 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61-80, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-274; 245-260, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-266, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-265, 250-266,
25 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 252-267, 253-268, 253-269, 253-272, 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-270, 255-271, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 258-273, 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321,
30 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 380-399, 382-401, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411-427, 411-430, 411-431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427, 414-429, 414-430, 414-433,
35 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421-436, 422-437, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491,
40 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 642-754, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687,
45 670-754, 670-706, 670-685, 670-686, 670-689, 671-690, 671-691, 671-686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-693, 678-693, 679-694, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-695, 680-699, 679-699, 681-706, 681-696, 682-697, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-754, 688-704, 689-709,

689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689-708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754, 738-753, 739-758, 739-754, 5 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 863-882, 863-885, 878-900, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-1015, 1025-1044, 1031-1056, 10 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1176-1285, 1177-1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1262-1285, 1251-1285, 1259-1296, 15 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290, 1263-1305, 20 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 25 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1605, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1580-1605, 1580-1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 30 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1586-1652, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1797, 1781-1796, 35 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778-1889, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1785-1800, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1843, 1823-1838, 1824-1839, 1827-1846, 1861-1884, 40 1861-1880, 1865-1885, 1866-1881, 1867-1882, 1867-1886, 1868-1883, 1869-1885, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887, 1874-1889, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 45 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892 и 3161-3182.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на область нуклеиновой кислоты HBV. В некоторых вариантах реализации, такие соединения или олигонуклеотиды направлены на область нуклеиновой кислоты

HBV, имеющую часть смежных нуклеоснований, которая комплементарна равной по длине части нуклеоснований указанной области. Например, эта часть может быть частью, содержащей по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеоснований, комплементарной равной по длине части области,

5 упомянутой в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации такие соединения или олигонуклеотиды направлены на следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO:1: 58-73, 58-74, 58-77, 59-74, 60-75, 61-76, 62-77, 245-274; 245-260, 250-265, 251-266, 252-267, 253-268, 254-269, 255-270, 256-271, 256-272, 258-273, 259-274, 380-399, 382-401, 411-437, 411-427, 411-426, 412-427, 413-428, 413-432, 414-429, 10 415-430, 416-431, 417-432, 418-433, 419-434, 420-435, 421-436, 422-437, 457-472, 458-473, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 670-754, 670-706, 670-685, 671-686, 672-687, 673-688, 678-693, 679-694, 680-695, 681-706, 681-696, 682-697, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-702, 688-703, 689-704, 690-705, 691-706, 738-754, 738-753, 739-754, 1176-1285, 1176-1191, 1177-1192, 1261-1285, 1261-1276, 1262-1277, 1263-1278, 1264-1279, 15 1265-1280, 1266-1281, 1267-1282, 1268-1283, 1269-1284, 1270-1285, 1577-1606, 1577-1592, 1578-1593, 1579-1594, 1580-1595, 1581-1596, 1582-1597, 1583-1598, 1584-1599, 1585-1600, 1586-1601, 1587-1602, 1588-1603, 1589-1604, 1590-1605, 1591-1606, 1778-1889, 1778-1800, 1778-1793, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1796, 1782-1797, 1783-1798, 1784-1799, 1785-1800, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1838, 1824-1839, 1866-1881, 1867-1882, 20 1868-1883, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887 или 1874-1889, и причем по меньшей мере один нуклеозид соединения или модифицированного олигонуклеотида включает по меньшей мере один 2'-О-метоксиэтиловый или затрудненный этиловый (сEt) сахар.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение или олигонуклеотид, направленный на нуклеиновую кислоту HBV, комплементарен в пределах следующих нуклеотидных областей последовательности SEQ ID NO:1: 58-73, 58-74, 58-77, 59-74, 59-75, 60-75, 60-76, 61-76, 61-77, 62-77, 253-272, 253-269, 254-270, 255-271, 256-272, 411-437, 411-426, 411-427, 411-430, 412-427, 412-428, 412-431, 413-428, 413-429, 413-432, 414-429, 414-430, 414-433, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-434, 418-437, 457-472, 457-473, 458-473, 670-706, 670-685, 670-686, 30 671-686, 671-687, 672-687, 672-688, 673-688, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 689-704, 689-705, 690-705, 690-706, 691-706, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1577-1606, 1577-1592, 35 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1778-1800, 40 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1794, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1799 и 1784-1800.

В некоторых вариантах реализации антисмысловое соединение или олигонуклеотид, направленный на нуклеиновую кислоту HBV, направлен на следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO:1: 58-73, 58-74, 58-77, 59-74, 59-75, 60-75, 60-76, 61-76, 61-77, 62-77, 253-272, 253-269, 254-270, 255-271, 256-272, 411-437, 411-426, 411-427, 411-430, 412-427, 412-428, 412-431, 413-428, 413-429, 413-432, 414-429, 414-430, 414-433, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433,

418-434, 418-437, 457-472, 457-473, 458-473, 670-706, 670-685, 670-686, 671-686, 671-687, 672-687, 672-688, 673-688, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 689-704, 689-705, 690-705, 690-706, 691-706, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1794, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1799 и 1784-1800.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на область нуклеиновой кислоты HBV. В некоторых вариантах реализации, такие соединения или олигонуклеотиды направлены на область нуклеиновой кислоты HBV, имеющую часть смежных нуклеоснований, которая комплементарна равной по длине части нуклеоснований указанной области. Например, эта часть может быть частью, содержащей по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеоснований, комплементарной равной по длине части области, упомянутой в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации такие соединения или олигонуклеотиды направлены на следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO:1: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-73, 58-74, 58-77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75, 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61-80, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 253-269, 253-272, 253-274, 254-270, 254-274, 255-271, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411-427, 411-430, 411-431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 642-754, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687, 670-706,

670-685, 670-686, 670-689, 671-690, 671-691, 671-686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-693, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-699, 679-699, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 687-754, 688-704, 689-709, 689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-702, 5 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689-708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 10 863-882, 863-885, 878-900, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-1015, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 15 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1177-1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1262-1285, 1251-1285, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 20 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 25 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1605, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 30 1580-1596, 1580-1599, 1580-1605, 1580-1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1586-1652, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 35 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 40 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1823-1843, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1867-1886, 1869-1885, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 45 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892 и 3161-3182.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на область нуклеиновой кислоты HBV. В некоторых вариантах реализации,

такие соединения или олигонуклеотиды направлены на область нуклеиновой кислоты HBV, имеющую часть смежных нуклеоснований, которая комплементарна равной по длине части нуклеоснований указанной области. Например, эта часть может быть

5 частью, содержащей по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеоснований, комплементарной равной по длине части области, упомянутой в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации такие соединения или олигонуклеотиды направлены на следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO:1: 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-268, 251-269, 245-269, 10 245-266, 245-261, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 253-272, 253-274, 254-274, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-275, 255-276, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 405-424, 409-428, 405-428, 411-430, 411-431, 411-431, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-433, 15 411-427, 414-427, 415-427, 415-428, 415-429, 416-432, 416-429, 418-435, 418-434, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 422-441, 423-436, 425-465, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 642-754, 653-672, и причем по меньшей мере один нуклеозид соединения или модифицированного олигонуклеотида включает по меньшей мере один 2'-О-метоксиэтиловый сахар.

20 В некоторых вариантах реализации, следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO:1, при направленном действии антисмысловых соединений или олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 50% ингибирование: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-77, 58-74, 58-73, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-79, 60-75, 60-76, 61-80, 61-76, 61-77, 62- 25 77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-265, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-266, 251-270, 252-267, 253-268, 30 253-269, 253-272, 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 255-270, 256-271, 256-272, 256-275, 255-276, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 258-273, 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 35 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 380-399, 382-401, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-430, 411-431, 411-431, 412-431, 411-426, 411-427, 411-430, 411-437, 412-428, 412-431, 412-427, 413-432, 413-428, 413-429, 413-433, 411-427, 414-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-427, 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-435, 416-432, 416-431, 40 416-429, 417-432, 417-433, 417-436, 418-437, 418-435, 418-434, 418-433, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421-436, 422-441, 422-437, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 454-476, 455-472, 457-485, 457-473, 457-472, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 45 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 639-654, 641-656, 642-657, 642-754, 643-658, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687,

670-689, 670-706, 670-685, 670-686, 671-686, 671-687, 671-690, 671-691, 672-687, 672-688,
672-693, 672-697, 672-707, 673-688, 674-693, 678-693, 679-707, 679-694, 679-698, 679-701,
679-702, 679-707, 680-699, 679-699, 680-695, 681-696, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701,
682-697, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-702, 687-703, 687-706, 687-754, 688-703,
5 688-704, 689-704, 689-705, 689-709, 689-710, 690-705, 690-706, 691-706, 679-705, 679-710,
679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-703, 687-706, 688-705,
689-708, 690-709, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746,
724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-753, 738-754, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754,
740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833,
10 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906,
854-876, 854-873, 863-882, 863-885, 878-900, 878-897, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958,
905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024,
951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 966-985, 972-1015, 978-997, 1025-
1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-
15 1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-
1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-
1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1177-1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-
1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-
1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1251-1285, 1251-1270, 1254-
20 1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1260-1279, 1261-
1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1261-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1262-
1285, 1262-1296, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-
1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-
1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-
25 1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-
1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1782-1797, 1282-
1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-
1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-
1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-
30 1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-
1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1606, 1577-1605, 1577-1596, 1577-
1592, 1577-1593, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1579-1594, 1579-1595, 1579-
1598, 1571-1598, 1580-1605, 1580-1602, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-
1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-
35 1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-
1601, 1586-1602, 1586-1605, 1586-1652, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-
1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1642-1664, 1651-1720, 1651-
1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-
1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-
40 1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1796, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-
1799, 1784-1800, 1779-1799, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1794-1813, 1780-1795, 1780-
1796, 1780-1799, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1798, 1783-1799, 1784-1799, 1784-
1800, 1785-1800, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-
1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-
45 1837, 1822-1843, 1822-1839, 1823-1843, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1867-
1886, 1869-1885, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-
1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-
1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2278-2297, 2281-2300, 2284-

2303, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892 и 3161-3182.

В некоторых вариантах реализации, следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO:1, при направленном действии антисмысловых

соединений или олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 60% ингибирование:

1-20, 10-29, 10-53, 13-38, 25-50, 43-68, 55-74, 58-84, 58-77, 58-74, 58-73, 58-79, 59-80, 59-74, 59-75, 60-75, 60-76, 61-77, 61-76, 61-80, 62-77, 68-114, 98-123, 101-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 191-215, 196-224, 196-215, 199-228, 199-218, 200-223, 199-218, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-263, 244-263, 245-264, 247-266, 250-265, 251-266, 252-267, 253-272, 253-269, 251-267, 253-274, 254-270, 255-276, 256-279, 256-276, 256-274, 256-272, 256-271, 258-273, 259-274, 265-388, 265-284, 266-291, 266-288, 260-279, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 293-312, 296-315, 302-321, 324-343, 339-367, 339-361, 342-367, 348-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-379, 366-392, 366-385, 369-388, 370-392, 382-401, 405-428, 405-424, 409-428, 411-436, 411-433, 411-431, 411-426, 411-430, 411-427, 412-431, 412-428, 412-427, 413-428, 413-429, 413-433, 414-433, 414-430, 414-429, 414-433, 415-430, 415-431, 415-434, 415-435, 415-436, 416-429, 416-434, 416-431, 416-432, 416-436, 416-435, 417-436, 417-433, 417-432, 418-434, 418-433, 418-437, 419-434, 420-435, 421-436, 422-437, 423-436, 425-465, 454-472, 455-472, 457-476, 457-472, 457-473, 458-485, 458-473, 458-483, 463-498, 467-498, 463-482, 470-493, 472-491, 485-519, 485-513, 500-519, 512-534, 524-546, 536-558, 548-567, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 608-648, 639-654, 640-656, 641-656, 642-657, 642-658, 643-658, 653-672, 662-685, 665-685, 670-706, 670-689, 670-685, 670-686, 671-690, 671-686, 671-687, 672-707, 672-697, 672-693, 672-687, 672-688, 673-688, 679-707, 679-698, 679-694, 680-695, 681-696, 682-697, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-754, 687-702, 687-705, 687-703, 687-706, 688-704, 688-703, 688-704, 688-705, 688-707, 689-710, 689-709, 689-705, 689-704, 690-754, 690-705, 690-706, 691-706, 691-710, 692-711, 697-716, 724-758, 724-754, 724-752, 724-746, 738-754, 738-753, 739-754, 742-785, 757-785, 790-815, 811-906, 811-844, 811-833, 822-867, 822-844, 823-842, 845-867, 854-906, 854-873, 878-897, 899-958, 899-933, 936-958, 945-964, 951-1044, 951-1024, 951-985, 951-997, 963-1044, 963-1024, 963-997, 966-985, 978-997, 1031-1056, 1046-1083, 1070-1095, 1081-1143, 1081-1134, 1082-1101, 1088-1146, 1088-1134, 1118-1146, 1118-1143, 1127-1193, 1170-1189, 1176-1192, 1176-1191, 1177-1192, 1203-1297, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1251-1270, 1251-1285, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1276, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1281, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1297, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1287, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1281-1336, 1281-1324, 1281-1306, 1286-1305, 1290-1324, 1311-1336, 1326-1345, 1353-1381, 1395-1414, 1498-1535, 1498-1532, 1515-1535, 1515-1534, 1521-1540, 1550-1655, 1553-1599, 1553-1590, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1642-1664, 1651-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1800, 1777-1797, 1655-1674, 1778-1794, 1778-1800, 1781-1800, 1781-1797, 1784-1800, 1779-1799, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1797, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1825, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1844, 1815-1834, 1818-1837, 1821-

1837, 1822-1838, 1827-1846, 1861-1884, 1821-1840, 1866-1885, 1867-1886, 1888-1914, 1888-1907, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1919-1938, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2278-2297, 2281-2300, 2284-2303, 2368-2397, 2368-2396, 2368-2394, 2368-2393, 2379-2394, 2381-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2819-2838, 2873-2892 и 3161-3182.

- 5 В некоторых вариантах реализации, следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO:1, при направленном действии антисмысловых соединений или олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 65% ингибирование:
- 1-20, 10-29, 10-53, 13-38, 25-50, 43-68, 55-74, 58-84, 58-79, 58-74, 58-73, 58-77, 59-75, 59-80, 58-77, 60-75, 60-76, 61-77, 61-76, 61-80, 62-77, 68-114, 98-123, 101-123, 113-138, 116-138,
- 10 131-150, 137-162, 152-186, 191-215, 196-215, 199-228, 199-218, 200-223, 199-218, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-263, 244-263, 245-264, 250-265, 251-266, 253-269, 253-274, 255-276, 256-279, 256-276, 256-274, 256-272, 256-271, 247-266, 253-272, 258-273, 266-291, 266-288, 260-279, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 296-315, 293-312, 302-321, 324-343, 339-367, 339-361, 342-367, 348-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-379, 366-392, 366-385,
- 15 369-388, 370-392, 382-401, 405-428, 405-424, 409-428, 411-433, 411-431, 411-430, 411-427, 411-426, 412-431, 412-428, 412-427, 413-433, 413-428, 413-429, 413-432, 414-433, 414-430, 414-429, 415-430, 415-431, 415-434, 415-435, 415-436, 416-434, 416-436, 416-435, 416-432, 416-431, 417-436, 417-433, 417-432, 418-433, 418-434, 418-437, 420-435, 422-437, 423-436, 425-465, 454-472, 455-472, 457-472, 458-485, 458-483, 458-473, 463-498, 467-498, 457-476,
- 20 470-493, 472-491, 485-519, 485-513, 500-519, 512-534, 524-546, 536-558, 548-567, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 608-648, 639-654, 640-656, 641-656, 642-657, 642-658, 643-658, 653-672, 662-685, 665-685, 670-685, 670-706, 670-689, 670-686, 670-685, 671-686, 671-687, 671-690, 672-688, 672-687, 672-707, 672-697, 672-693, 673-688, 679-698, 680-695, 681-696, 682-697, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-702, 688-703, 688-707, 687-754,
- 25 690-754, 690-706, 690-705, 687-705, 687-703, 687-706, 687-702, 688-705, 688-703, 688-704, 689-705, 691-706, 692-711, 697-716, 724-758, 724-754, 724-752, 724-746, 738-754, 739-754, 742-785, 757-785, 790-815, 811-906, 811-844, 811-833, 822-867, 822-844, 823-842, 845-867, 854-906, 854-873, 878-897, 899-958, 899-933, 936-958, 945-964, 951-1044, 951-1024, 951-985, 951-997, 963-1044, 963-1024, 963-997, 966-985, 978-997, 1031-1056, 1046-1083, 1070-1095,
- 30 1081-1143, 1081-1134, 1082-1101, 1088-1146, 1088-1134, 1118-1146, 1118-1143, 1127-1193, 1170-1189, 1176-1192, 1177-1192, 1203-1297, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1251-1270, 1251-1285, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1281, 1262-1277, 1262-1278, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282,
- 35 1264-1297, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1287, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1281-1336, 1281-1324, 1281-1306, 1290-1324, 1311-1336, 1326-1345, 1353-1381, 1395-1414, 1498-1535, 1498-1532, 1515-1535, 1515-1534, 1550-1655, 1553-1599, 1553-1590, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597,
- 40 1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1642-1664, 1651-1720, 1655-1674, 1716-1738, 1743-1763, 1764-1783,
- 45 1773-1792, 1777-1800, 1777-1797, 1778-1800, 1778-1797, 1779-1799, 1778-1794, 1779-1794, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1796, 1780-1799, 1780-1795, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1797, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1825, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1844, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1837, 1822-1838, 1827-1846, 1861-1884, 1866-1885, 1867-1886, 1888-1914,

1888-1907, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1919-1938, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2278-2297, 2281-2300, 2284-2303, 2368-2397, 2368-2396, 2368-2394, 2368-2393, 2379-2394, 2381-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2819-2838, 2873-2892 и 3161-3182.

В некоторых вариантах реализации, следующие нуклеотидные области

- 5 последовательности SEQ ID NO:1, при направленном действии антисмысловых соединений или олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 70% ингибирование: 1-20, 10-29, 10-53, 13-38, 25-50, 43-68, 55-74, 58-84, 58-79, 58-74, 59-75, 59-80, 58-77, 60-75, 60-76, 61-77, 68-114, 98-123, 101-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 191-215, 199-228, 199-218, 200-223, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-263, 244-263, 245-264,
- 10 253-269, 253-274, 255-276, 256-279, 256-276, 256-274, 256-272, 247-266, 250-265, 251-266, 253-272, 256-271, 266-291, 266-288, 260-279, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 293-312, 302-321, 324-343, 339-367, 339-361, 342-367, 348-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-379, 366-392, 366-385, 370-392, 382-401, 405-428, 405-424, 409-428, 411-433, 411-431, 411-430, 411-427, 411-426, 412-431, 412-428, 412-427, 413-428, 413-429, 413-432, 414-433, 414-430,
- 15 414-429, 415-430, 414-433, 415-434, 415-435, 415-436, 416-431, 416-434, 416-436, 416-435, 416-432, 417-436, 417-433, 418-433, 418-437, 423-436, 425-465, 454-472, 455-472, 457-472, 457-476, 458-473, 458-485, 458-483, 463-498, 467-498, 457-476, 470-493, 470-493, 472-491, 485-519, 485-513, 485-519, 485-513, 500-519, 512-534, 524-546, 536-558, 548-567, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 608-648, 639-654, 640-656, 641-656, 642-657, 642-658, 643-658,
- 20 653-672, 662-685, 665-685, 670-706, 670-689, 670-685, 670-686, 671-690, 671-686, 671-687, 672-687, 672-688, 672-707, 672-697, 672-693, 673-688, 679-698, 681-696, 682-697, 682-701, 683-698, 684-699, 686-701, 687-702, 687-754, 687-702, 688-703, 690-754, 690-706, 687-705, 687-703, 687-706, 692-711, 697-716, 724-758, 724-754, 724-752, 724-746, 738-754, 739-754, 738-754, 742-785, 757-785, 790-815, 811-906, 811-844, 811-833, 822-867, 822-844, 845-867,
- 25 854-906, 854-873, 878-897, 899-958, 899-933, 936-958, 945-964, 951-1044, 951-1024, 951-985, 951-997, 963-1044, 963-1024, 963-997, 966-985, 978-997, 1031-1056, 1046-1083, 1070-1095, 1081-1143, 1081-1134, 1082-1101, 1088-1146, 1088-1134, 1118-1146, 1118-1143, 1127-1193, 1170-1189, 1176-1192, 1177-1192, 1203-1297, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1251-1285, 1251-1270,
- 30 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1281, 1262-1277, 1262-1278, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1297, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1287, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1281-1336, 1281-1324, 1281-1306, 1290-1324, 1311-1336, 1326-1345, 1353-1381, 1395-1414,
- 35 1498-1535, 1498-1532, 1515-1535, 1550-1655, 1553-1599, 1553-1590, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603,
- 40 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1642-1664, 1651-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1800, 1777-1797, 1778-1800, 1778-1797, 1779-1799, 1778-1794, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1800, 1782-1797, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1825, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1844, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1837, 1822-1838, 1827-1846, 1861-1884, 1866-1885, 1867-1886, 1888-1914,
- 45 1888-1907, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1919-1938, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2278-2297, 2281-2300, 2284-2303, 2368-2397, 2368-2396, 2368-2394, 2368-2393, 2379-2394, 2381-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2819-2838, 2873-2892 и 3161-3182.

В некоторых вариантах реализации, следующие нуклеотидные области

последовательности SEQ ID NO:1, при направленном действии антисмысловых соединений или олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 75% ингибирование: 13-32, 16-35, 19-38, 25-44, 28-47, 31-50, 43-62, 46-65, 49-68, 55-74, 58-82, 58-74, 58-77, 59-75, 60-75, 60-76, 61-77, 65-84, 98-117, 101-120, 104-123, 116-135, 119-138, 131-150, 137-156, 140-159, 143-162, 158-177, 161-180, 164-183, 167-186, 200-219, 203-226, 209-228, 218-237, 233-252, 236-255, 239-258, 242-264, 247-266, 251-266, 253-272, 255-276, 266-285, 269-288, 281-300, 284-303, 290-313, 298-317, 302-321, 324-343, 339-358, 342-361, 348-367, 358-381, 364-383, 366-386, 370-389, 373-392, 382-401, 405-424, 409-428, 411-430, 411-426, 411-427, 412-427, 412-431, 413-428, 413-429, 413-432, 414-436, 414-430, 414-429, 415-430, 416-431, 416-432, 417-433, 418-437, 422-441, 425-444, 428-447, 434-453, 440-459, 443-462, 446-465, 456-477, 458-473, 464-483, 470-493, 476-495, 479-498, 488-507, 491-510, 494-513, 500-519, 512-531, 515-534, 524-543, 527-546, 536-555, 539-558, 560-579, 566-585, 569-588, 572-591, 575-594, 584-603, 587-606, 608-627, 614-633, 617-636, 620-639, 623-642, 626-645, 629-648, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 653-672, 665-684, 668-688, 670-706, 670-686, 670-685, 671-691, 671-687, 671-686, 672-688, 673-688, 679-703, 681-696, 682-697, 686-701, 686-706, 687-702, 687-703, 688-703, 689-708, 693-712, 695-714, 696-715, 697-716, 727-746, 739-754, 742-761, 748-767, 751-770, 754-773, 757-776, 760-779, 763-782, 766-785, 790-809, 793-812, 796-815, 811-830, 814-833, 817-836, 820-839, 822-844, 845-864, 854-873, 857-876, 863-882, 866-885, 872-891, 875-894, 878-897, 881-900, 884-903, 887-906, 899-918, 902-921, 905-924, 908-927, 911-930, 914-933, 936-955, 939-958, 951-970, 954-973, 957-976, 960-979, 963-982, 966-985, 969-988, 972-991, 975-994, 978-997, 996-1015, 1002-1021, 1025-1044, 1031-1050, 1034-1053, 1037-1056, 1046-1065, 1049-1068, 1052-1071, 1055-1074, 1058-1077, 1061-1080, 1064-1083, 1070-1089, 1073-1092, 1076-1095, 1082-1101, 1088-1107, 1094-1113, 1097-1116, 1100-1119, 1103-1122, 1106-1125, 1109-1128, 1112-1131, 1115-1134, 1121-1140, 1127-1146, 1153-1172, 1156-1175, 1159-1178, 1162-1181, 1165-1184, 1168-1191, 1174-1193, 1206-1225, 1209-1228, 1212-1231, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1239-1258, 1242-1261, 1245-1264, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1283, 1257-1276, 1258-1277, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1277, 1262-1278, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1287, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1272-1291, 1275-1294, 1282-1303, 1286-1306, 1290-1309, 1293-1312, 1296-1315, 1299-1318, 1305-1324, 1311-1330, 1314-1333, 1317-1336, 1353-1381, 1356-1375, 1359-1378, 1498-1517, 1501-1520, 1504-1523, 1510-1529, 1553-1572, 1556-1575, 1559-1578, 1562-1581, 1565-1584, 1571-1590, 1574-1599, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1605, 1586-1602, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1604-1623, 1607-1626, 1630-1649, 1633-1652, 1645-1664, 1651-1670, 1654-1674, 1657-1676, 1660-1679, 1663-1682, 1666-1685, 1689-1708, 1695-1714, 1698-1717, 1701-1720, 1716-1735, 1778-1797, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1800, 1794-1813, 1895-1914, 1898-1917, 1901-1920, 1907-1926, 1910-1929, 1913-1932, 1916-1935, 1919-1938, 2278-2297, 2281-2300 и 2284-2303.

В некоторых вариантах реализации, следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO:1, при направленном действии антисмысловых соединений или олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 80% ингибирование: 13-32, 16-35, 19-38, 25-44, 28-47, 46-65, 49-68, 58-77, 59-80, 63-82, 98-120, 116-135, 137-159,

158-177, 167-186, 203-224, 205-224, 209-228, 218-237, 233-252, 236-263, 245-264, 253-272, 256-275, 257-276, 266-288, 281-300, 290-312, 293-312, 324-343, 339-358, 348-367, 358-378, 360-379, 361-383, 366-385, 373-392, 382-401, 405-424, 411-431, 411-426, 411-427, 411-430, 413-428, 414-433, 414-434, 415-430, 415-434, 416-431, 416-435, 417-436, 418-437, 422-441, 425-444, 434-453, 456-476, 458-473, 458-477, 464-483, 471-493, 488-507, 494-513, 512-531, 524-543, 527-546, 536-558, 560-579, 566-585, 572-591, 575-594, 584-603, 587-606, 608-627, 614-633, 617-636, 620-639, 623-642, 626-645, 629-648, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 665-688, 670-687, 670-686, 671-686, 671-687, 671-691, 673-688, 679-699, 682-697, 682-706, 686-701, 687-702, 687-706, 687-703, 693-715, 727-746, 742-761, 748-767, 757-776, 766-785, 790-815, 814-833, 820-839, 822-844, 845-864, 854-873, 854-876, 863-885, 872-906, 878-897, 899-918, 905-933, 936-955, 951-979, 963-985, 966-985, 972-1015, 978-997, 1002-1021, 1025-1044, 1031-1056, 1049-1074, 1061-1083, 1070-1089, 1082-1101, 1088-11107, 1094-1119, 1109-1134, 1121-1140, 1127-1146, 1159-1187, 1171-1191, 1206-1228, 1209-1228, 1215-1255, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1264, 1251-1279, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1283, 1265-1284, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1275-1294, 1282-1301, 1286-1306, 1293-1318, 1311-1333, 1326-1345, 1359-1378, 1553-1578, 1565-1584, 1571-1590, 1574-1599, 1577-1592, 1577-1596, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1601, 1582-1602, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1603, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1606, 1588-1603, 1589-1604, 1589-1605, 1657-1679, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1913-1935, 2278-2297, 2281-2300 и 2284-2303.

В некоторых вариантах реализации, следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO:1, при направленном действии антисмысловых соединений или олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 85% ингибирование: 13-32, 16-35, 19-38, 25-44, 46-65, 59-80, 101-120, 140-159, 158-177, 167-186, 200-219, 205-224, 209-228, 233-252, 242-263, 253-272, 266-285, 281-300, 290-311, 293-312, 359-379, 361-381, 370-389, 382-401, 411-426, 411-430, 411-427, 413-428, 414-433, 415-430, 416-435, 417-436, 422-441, 456-476, 458-473, 470-493, 512-531, 524-543, 536-558, 566-585, 575-594, 587-606, 608-627, 614-636, 623-645, 639-654, 665-687, 671-686, 671-687, 680-699, 682-703, 687-706, 687-703, 727-746, 742-761, 757-776, 793-812, 822-843, 854-876, 854-873, 863-885, 878-900, 878-897, 887-906, 899-918, 905-927, 914-933, 936-955, 951-985, 966-985, 972-1015, 978-997, 1002-1021, 1025-1044, 1037-1056, 1049-1074, 1064-1083, 1070-1089, 1088-1107, 1094-1119, 1109-1128, 1121-1140, 1156-1175, 1162-1187, 1172-1191, 1206-1228, 1209-1228, 1215-1255, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1264, 1251-1279, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1283, 1265-1284, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1284, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1275-1294, 1282-1301, 1293-1315, 1311-1330, 1359-1378, 1574-1593, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1577-1606, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1598, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1602, 1584-1603, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1605, 1587-1602, 1588-1603, 1780-1799, 1780-1796 и 2278-2297, 2281-2300 и 2284-2303.

В некоторых вариантах реализации, следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO:1, при направленном действии антисмысловых соединений или олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 90% ингибирование:

13-32, 16-35, 60-80, 140-159, 158-177, 167-186, 242-261, 292-311, 362-381, 370-389, 382-401, 411-427, 411-426, 413-428, 415-430, 416-435, 422-441, 473-492, 617-636, 623-642, 639-654, 668-687, 680-699, 682-701, 684-703, 687-706, 727-746, 757-776, 824-843, 854-873, 854-876, 863-882, 878-897, 878-900, 887-906, 899-918, 905-927, 914-933, 936-955, 951-970, 960-985, 966-985, 972-1015, 978-997, 1025-1044, 1037-1056, 1070-1089, 1097-1119, 1109-1128, 1121-1140, 1165-1187, 1172-1191, 1206-1228, 1209-1228, 1215-1234, 1215-1234, 1215-1255, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1264, 1251-1279, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1280, 1262-1278, 1261-1276, 1262-1281, 1262-1277, 1263-1282, 1263-1278, 1264-1283, 1265-1284, 1266-1285, 1268-1284, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1296-1315, 1577-1605, 1577-1596, 1577-1593, 1577-1592, 1578-1597, 1581-1600, 1582-1601, 1583-1602, 1583-1598, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1605, 1588-1603, 1780-1799, 1780-1796, 2278-2297, 2281-2300 и 2284-2303.

В некоторых вариантах реализации, следующие нуклеотидные области последовательности SEQ ID NO:1, при направленном действии антисмысловых соединений или олигонуклеотидов, демонстрируют по меньшей мере 95% ингибирование: 411-426, 411-427, 413-428, 617-636, 623-642, 668-687, 680-699, 682-701, 854-873, 878-897, 887-906, 914-933, 966-985, 978-997, 1209-1228, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1264, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1280, 1262-1281, 1263-1282, 1263-1278, 1264-1283, 1265-1284, 1266-1285, 1268-1284, 1269-1288, 1577-1592, 1577-1596, 1577-1601, 1583-1598, 1585-1601, 1588-1603, 1780-1799, 2278-2297, 2281-2300 и 2284-2303.

В некоторых вариантах реализации, следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на определенную область нуклеиновой кислоты HBV и вызывают по меньшей мере 50% ингибирование мРНК HBV, ISIS ID: 510088, 510089, 510090, 510092, 510096, 510097, 510098, 510099, 510100, 510101, 510102, 505330, 509928, 510104, 509929, 510105, 509930, 510106, 510107, 510108, 510111, 510115, 509931, 510116, 510117, 510118, 510119, 510120, 510121, 509932, 510122, 509933, 510123, 509934, 510124, 509935, 510125, 510126, 510127, 510128, 510140, 146779, 505314, 505315, 505316, 505317, 146821, 505318, 509922, 505319, 509925, 505320, 509952, 505321, 505322, 505323, 505324, 505325, 505326, 505327, 505328, 505329, 509956, 509957, 509927, 509958, 510038, 505330, 509959, 510039, 509960, 510040, 509961, 510041, 509962, 509963, 505331, 505332, 509968, 509969, 510050, 510052, 505333, 505334, 505335, 505336, 509972, 146823, 509974, 505338, 505339, 509975, 505340, 509978, 505341, 509979, 510058, 505342, 509981, 510061, 505344, 505345, 509983, 505346, 509984, 505347, 505348, 505350, 505352, 505353, 505354, 505355, 505356, 146786, 505357, 505358, 505359, 505360, 509985, 509986, 509987, 509988, 505363, 505364, 505365, 505366, 146787, 510079, 524410, 524411, 524413, 524414, 524415, 524416, 524417, 524418, 524419, 524420, 524421, 524422, 524424, 524425, 524426, 524427, 524428, 524429, 524431, 524432, 524433, 524434, 524435, 524436, 524439, 524440, 524442, 524444, 524446, 524447, 524448, 524450, 524451, 524452, 524453, 524454, 524455, 524456, 524457, 524458, 524459, 524460, 524461, 524462, 524464, 524466, 524467, 524468, 524469, 524470, 524471, 524472, 524473, 524474, 524475, 524477, 524478, 524479, 524480, 524481, 524482, 524483, 524484, 524485, 524486, 524487, 524489, 524490, 524491, 524492, 524493, 524494, 524495, 524496, 524498, 524499, 524500, 524501, 524502, 524503, 524504, 524506, 524507, 524508, 524509, 524510, 524511, 524512, 524513, 524514, 524515, 524516, 524517, 524518, 524519, 524520, 524521, 524522, 524523, 524524, 524525, 524526, 524527, 524528, 524529, 524530, 524531, 524532, 524533, 524534, 524535, 524536, 524537, 524538, 524539, 524540, 524541, 524543, 524544, 524546, 524547, 524548, 524549, 524550, 524551, 524552, 524553,

524554, 524555, 524556, 524557, 524558, 524559, 524560, 524561, 524562, 524563, 524564,
 524565, 524568, 524569, 524570, 524571, 524572, 524573, 524574, 524575, 524576, 524577,
 524578, 524579, 524580, 524581, 524582, 524584, 524585, 524586, 524587, 524588, 524589,
 524590, 524591, 524592, 524593, 524594, 524595, 524598, 524599, 524600, 524601, 524602,
 5 524603, 524604, 524605, 524606, 524607, 524608, 524609, 524610, 524611, 524614, 524615,
 524616, 524617, 524618, 524619, 524620, 524621, 524622, 524623, 524624, 524625, 524626,
 524627, 524629, 524632, 524633, 524634, 524635, 524636, 524637, 524638, 524639, 524640,
 524641, 524642, 524643, 524644, 524646, 524647, 524648, 524649, 524650, 524651, 524652,
 524654, 524656, 524657, 524658, 524659, 524660, 524661, 524662, 524663, 524664, 524665,
 10 524666, 524667, 524668, 524669, 524670, 524672, 524673, 524675, 524676, 524678, 524679,
 524680, 524682, 524683, 524684, 524685, 524686, 524687, 524688, 524689, 524690, 524691,
 524692, 524693, 524694, 524695, 524696, 524697, 524698, 524699, 524700, 524701, 524702,
 524703, 524704, 524705, 524706, 524707, 524708, 524709, 524710, 524712, 524713, 524714,
 524715, 524716, 524717, 524718, 524719, 524721, 524722, 524723, 524724, 524726, 524727,
 15 524728, 524729, 524730, 524731, 524732, 524733, 524734, 524735, 524736, 524737, 524738,
 524739, 524740, 524741, 524742, 524743, 524744, 524745, 524746, 524747, 524748, 524749,
 524750, 524751, 524752, 524753, 524754, 524755, 524756, 524757, 524758, 524759, 524760,
 524761, 524762, 524763, 524764, 524765, 524766, 524767, 524768, 524769, 524770, 524771,
 524772, 524773, 524774, 524775, 524776, 524777, 524778, 524779, 524780, 524781, 524782,
 20 524783, 524784, 524785, 524786, 524787, 524788, 524789, 524790, 524791, 524792, 524793,
 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524799, 524800, 524801, 524802, 524803, 524804,
 524805, 524806, 524807, 524808, 524809, 524810, 524811, 524812, 524813, 524814, 524815,
 524816, 524817, 524818, 524819, 524820, 524821, 524822, 524823, 524824, 524825, 524826,
 524827, 524828, 524829, 524830, 524831, 524632, 524833, 524834, 524835, 524842, 524843,
 25 524844, 524845, 524847, 524848, 524856, 524857, 524861, 524866, 524867, 524868, 524869,
 524870, 524871, 524872, 524873, 524875, 524876, 524877, 524878, 524879, 524880, 524881,
 524882, 524883, 524884, 524885, 524886, 524887, 524888, 524889, 524890, 524891, 524892,
 524893, 524894, 524895, 524896, 524897, 524898, 524899, 524900, 524901, 524902, 524903,
 524904, 524905, 524906, 524907, 524908, 524909, 524910, 524911, 524912, 524913, 524914,
 30 524915, 524916, 524917, 524918, 524919, 524921, 524922, 524923, 524924, 524925, 524926,
 524927, 524928, 524929, 524930, 524931, 524932, 524933, 524934, 524935, 524936, 524937,
 524938, 524939, 524940, 524941, 524942, 524943, 524944, 524945, 524946, 524947, 524948,
 524949, 524950, 524951, 524952, 524953, 524954, 524955, 524956, 524957, 524958, 524959,
 524960, 524961, 524962, 524964, 524965, 524976, 524977, 524978, 524979, 524980, 524981,
 35 524982, 524983, 524984, 524985, 524986, 524987, 524988, 524989, 524991, 524992, 524993,
 524994, 524997, 524998, 525021, 525022, 525037, 525039, 525043, 525050, 525052, 525086,
 525090, 525100, 551909, 551910, 551911, 551912, 551913, 551916, 551917, 551918, 551919,
 551920, 551921, 551922, 551923, 551924, 551925, 551926, 551927, 551928, 551929, 551930,
 551932, 551933, 551934, 551935, 551936, 551937, 551939, 551940, 551941, 551942, 551943,
 40 551944, 551945, 551946, 551947, 551948, 551949, 551950, 551951, 551952, 551953, 551954,
 551955, 551956, 551957, 551958, 551959, 551960, 551962, 551963, 551964, 551965, 551966,
 551967, 551968, 551971, 551972, 551973, 551974, 551975, 551976, 551977, 551978, 551979,
 551980, 551981, 551982, 551983, 551984, 551985, 551986, 551987, 551988, 551989, 551990,
 551992, 551993, 551994, 551995, 551996, 551997, 551998, 551999, 552000, 552001, 552002,
 45 552003, 552004, 552005, 552006, 552007, 552009, 552010, 552011, 552012, 552013, 552014,
 552015, 552016, 552017, 552018, 552019, 552020, 552021, 552022, 552023, 552024, 552025,
 552026, 552027, 552028, 552029, 552030, 552031, 552032, 552033, 552034, 552035, 552036,
 552037, 552038, 552039, 552040, 552041, 552042, 552043, 552044, 552045, 552046, 552047,

552048, 552049, 552050, 552051, 552052, 552053, 552054, 552055, 552056, 552057, 552058,
 552059, 552060, 552061, 552062, 552063, 552064, 552065, 552067, 552068, 552069, 552070,
 552071, 552072, 552073, 552074, 552075, 552076, 552077, 552078, 552079, 552080, 552081,
 552082, 552083, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552089, 552090, 552091, 552092,
 5 552093, 552094, 552095, 552096, 552097, 552098, 552099, 552100, 552101, 552102, 552114,
 552115, 552116, 552117, 552118, 552119, 552122, 552123, 552124, 552125, 552126, 552127,
 552128, 552129, 552131, 552132, 552133, 552134, 552135, 552136, 552137, 552138, 552139,
 552140, 552141, 552142, 552143, 552144, 552145, 552146, 552147, 552148, 552149, 552150,
 552151, 552152, 552153, 552154, 552155, 552158, 552159, 552160, 552161, 552162, 552163,
 10 552164, 552165, 552167, 552168, 552169, 552170, 552171, 552175, 552176, 552177, 552178,
 552179, 552180, 552181, 552182, 552183, 552185, 552186, 552187, 552188, 552189, 552191,
 552192, 552193, 552194, 552195, 552196, 552197, 552198, 552199, 552200, 552201, 552202,
 552203, 552204, 552205, 552206, 552207, 552208, 552209, 552210, 552211, 552212, 552213,
 552214, 552215, 552216, 552217, 552218, 552220, 552222, 552224, 552225, 552230, 552239,
 15 552240, 552241, 552242, 552243, 552246, 552247, 552248, 552249, 552250, 552251, 552252,
 552253, 552254, 552255, 552256, 552257, 552258, 552259, 552260, 552261, 552262, 552263,
 552264, 552265, 552266, 552267, 552268, 552269, 552270, 552271, 552279, 552285, 552288,
 552293, 552294, 552295, 552296, 552297, 552300, 552301, 552302, 552303, 552304, 552305,
 552306, 552307, 552308, 552309, 552310, 552312, 552313, 552314, 552315, 552316, 552317,
 20 552318, 552319, 552320, 552321, 552322, 552323, 552325, 552326, 552330, 552331, 552332,
 552333, 552337, 552338, 552339, 552340, 552341, 552342, 552343, 552344, 552345, 552347,
 552348, 552349, 552350, 552351, 552352, 552354, 552355, 552356, 552357, 552358, 552359,
 552360, 552361, 552362, 552363, 552364, 552365, 552366, 552367, 552368, 552369, 552370,
 552371, 552372, 552373, 552374, 552375, 552376, 552377, 552378, 552379, 552380, 552385,
 25 552386, 552390, 552391, 552393, 552394, 552395, 552396, 552397, 552398, 552399, 552400,
 552401, 552402, 552403, 552408, 552409, 552410, 552411, 552412, 552413, 552414, 552415,
 552416, 552417, 552418, 552419, 552420, 552421, 552422, 552423, 552424, 552425, 552428,
 552430, 552431, 552432, 552433, 552440, 552442, 552443, 552444, 552445, 552446, 552447,
 552448, 552449, 552450, 552452, 552453, 552455, 552456, 552458, 552459, 552464, 552465,
 30 552466, 552467, 552468, 552469, 552470, 552471, 552472, 552473, 552474, 552475, 552476,
 552477, 552478, 552479, 552480, 552481, 552482, 552484, 552485, 552486, 552487, 552488,
 552490, 552491, 552493, 552497, 552499, 552500, 552501, 552502, 552503, 552504, 552505,
 552506, 552508, 552509, 552510, 552511, 552512, 552513, 552514, 552515, 552516, 552517,
 552520, 552521, 552522, 552523, 552525, 552526, 552527, 552528, 552529, 552530, 552531,
 35 552532, 552533, 552534, 552535, 552538, 552539, 552540, 552541, 552542, 552544, 552547,
 552548, 552553, 552554, 552555, 552557, 552558, 552559, 552561, 552562, 552565, 552566,
 552567, 552568, 552569, 552570, 552571, 552572, 552576, 552577, 552578, 552579, 552580,
 552581, 552582, 552583, 552584, 552585, 552586, 552587, 552588, 552589, 552590, 552591,
 552592, 552594, 552595, 552596, 552597, 552598, 552600, 552606, 552608, 552787, 552788,
 40 552789, 552790, 552791, 552794, 552795, 552796, 552797, 552798, 552799, 552800, 552801,
 552802, 552803, 552804, 552805, 552806, 552807, 552808, 552809, 552810, 552811, 552812,
 552813, 552814, 552815, 552816, 552817, 552818, 552819, 552820, 552821, 552822, 552823,
 552824, 552825, 552826, 552827, 552828, 552829, 552830, 552831, 552832, 552833, 552834,
 552835, 552836, 552837, 552838, 552839, 552840, 552841, 552842, 552843, 552844, 552845,
 45 552846, 552847, 552848, 552849, 552850, 552851, 552852, 552853, 552854, 552855, 552856,
 552857, 552858, 552859, 552860, 552861, 552862, 552863, 552864, 552865, 552866, 552868,
 552870, 552871, 552872, 552876, 552889, 552890, 552891, 552892, 552893, 552894, 552895,
 552896, 552898, 552899, 552901, 552902, 552903, 552904, 552905, 552907, 552908, 552909,

552910, 552911, 552912, 552913, 552914, 552915, 552916, 552917, 552918, 552919, 552922,
 552923, 552925, 552926, 552927, 552928, 552929, 552930, 552931, 552932, 552933, 552934,
 552935, 552936, 552937, 552938, 552939, 552940, 552941, 552942, 552943, 552944, 552945,
 552946, 552947, 552948, 552950, 552951, 552953, 552954, 552955, 552956, 552957, 552958,
 5 552959, 552960, 552961, 552965, 552966, 552969, 552970, 552971, 552972, 552973, 552974,
 552975, 552976, 552977, 552979, 552980, 552981, 552982, 552983, 552984, 552987, 552988,
 552989, 552990, 552991, 552992, 552993, 552994, 552995, 552996, 552997, 552998, 552999,
 553000, 553001, 553002, 553003, 553004, 553005, 553006, 553007, 553008, 553009, 553010,
 553011, 553012, 553014, 553015, 553016, 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120,
 10 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577129, 577130, 577131,
 577132, 577133, 577134, 577135, 577136, 582665 и 582666.

В некоторых вариантах реализации, следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на определенную область нуклеиновой кислоты HBV и вызывают по меньшей мере 50% ингибирование мРНК HBV, SEQ ID NO:5, 6, 7, 9, 10,
 15 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 38, 39, 40, 41, 42, 43,
 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 74, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 96, 98, 99, 100,
 102, 103, 104, 106, 108, 109, 111, 112, 115, 117, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 136,
 137, 139, 140, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 165,
 166, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 186, 187, 188, 189,
 20 190, 191, 192, 193, 194, 197, 198, 199, 201, 203, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 215,
 217, 218, 220, 221, 222, 224, 225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 240,
 241, 242, 243, 244, 250, 283, 321, 322, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 335,
 336, 337, 338, 339, 340, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 350, 351, 353, 355, 357, 358, 359, 361,
 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381,
 25 382, 383, 384, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 399, 400, 401, 402, 403,
 404, 405, 406, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424,
 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443,
 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 453, 454, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464,
 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 473, 474, 475, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486,
 30 487, 488, 489, 490, 491, 492, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 508,
 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 524, 525, 526, 527, 528, 529,
 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 539, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551,
 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 564, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572,
 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 582, 583, 585, 586, 588, 589, 590, 592, 593, 594, 595,
 35 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614,
 615, 616, 617, 618, 619, 620, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 631, 632, 633, 634, 636,
 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655,
 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674,
 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693,
 40 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712,
 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731,
 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 754, 755, 756,
 757, 759, 760, 768, 769, 773, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 786, 787, 788, 789, 790,
 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809,
 45 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828,
 829, 830, 831, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848,
 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867,
 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 876, 877, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897,

898, 899, 900, 901, 903, 904, 905, 906, 909, 910, 933, 934, 949, 951, 955, 962, 964, 998, 1002, 1013, 1052, 1267, 1271, 1272, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1375 и 1376.

В некоторых вариантах реализации, следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на определенную область нуклеиновой кислоты HBV и вызывают по меньшей мере 60% ингибирование мРНК HBV, ISIS ID: 510090, 510100, 510102, 505330, 509928, 510104, 509929, 510105, 509930, 510106, 510107, 510111, 509931, 510116, 510117, 510118, 510119, 510120, 510121, 509932, 510122, 509933, 510123, 509934, 510124, 509935, 510125, 510128, 146779, 505314, 505315, 505316, 505317, 146821, 505318, 505319, 505322, 505323, 505324, 505325, 505326, 505327, 505328, 505329, 509956, 509957, 509958, 505330, 509959, 510041, 505332, 509968, 505333, 505335, 146823, 509974, 505338, 505339, 509975, 505340, 505341, 509979, 505342, 509981, 505344, 505345, 509983, 505346, 509984, 505347, 505348, 505353, 505354, 505356, 146786, 505357, 505358, 505359, 505360, 509985, 509986, 505363, 505366, 524410, 524413, 524414, 524415, 524416, 524417, 524418, 524419, 524420, 524421, 524422, 524424, 524425, 524426, 524428, 524431, 524432, 524433, 524434, 524435, 524439, 524440, 524446, 524447, 524448, 524451, 524452, 524453, 524454, 524455, 524456, 524457, 524459, 524460, 524461, 524464, 524466, 524467, 524468, 524469, 524471, 524472, 524473, 524474, 524475, 524477, 524478, 524479, 524480, 524481, 524482, 524485, 524486, 524487, 524489, 524490, 524491, 524492, 524493, 524494, 524495, 524496, 524499, 524500, 524501, 524502, 524503, 524504, 524506, 524507, 524508, 524509, 524510, 524511, 524512, 524513, 524514, 524515, 524516, 524517, 524519, 524520, 524521, 524523, 524525, 524526, 524527, 524528, 524529, 524532, 524533, 524534, 524535, 524536, 524537, 524538, 524539, 524540, 524541, 524543, 524546, 524547, 524549, 524550, 524552, 524553, 524554, 524555, 524556, 524557, 524558, 524559, 524560, 524561, 524562, 524563, 524564, 524565, 524568, 524569, 524570, 524571, 524572, 524573, 524574, 524575, 524576, 524577, 524578, 524579, 524580, 524581, 524582, 524585, 524586, 524587, 524588, 524589, 524590, 524591, 524593, 524594, 524595, 524598, 524599, 524600, 524602, 524603, 524604, 524605, 524606, 524607, 524610, 524611, 524614, 524615, 524616, 524617, 524618, 524619, 524620, 524621, 524622, 524623, 524625, 524627, 524629, 524632, 524633, 524634, 524635, 524636, 524637, 524638, 524639, 524640, 524641, 524642, 524643, 524644, 524646, 524647, 524648, 524649, 524650, 524651, 524654, 524656, 524657, 524658, 524659, 524661, 524662, 524663, 524664, 524665, 524666, 524667, 524668, 524669, 524670, 524673, 524675, 524676, 524678, 524679, 524680, 524683, 524684, 524685, 524686, 524687, 524688, 524689, 524690, 524691, 524692, 524694, 524695, 524696, 524697, 524698, 524699, 524700, 524701, 524702, 524703, 524704, 524705, 524706, 524707, 524708, 524709, 524710, 524713, 524714, 524715, 524716, 524717, 524718, 524719, 524721, 524722, 524724, 524726, 524727, 524728, 524729, 524730, 524731, 524732, 524733, 524734, 524735, 524736, 524737, 524738, 524739, 524741, 524742, 524743, 524744, 524746, 524747, 524748, 524749, 524750, 524751, 524752, 524753, 524754, 524755, 524756, 524757, 524758, 524759, 524760, 524761, 524762, 524763, 524764, 524765, 524766, 524767, 524768, 524769, 524770, 524771, 524772, 524773, 524774, 524775, 524776, 524777, 524778, 524779, 524780, 524781, 524782, 524783, 524784, 524785, 524787, 524788, 524789, 524790, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524799, 524800, 524801, 524802, 524803, 524804, 524805, 524806, 524807, 524808, 524809, 524810, 524811, 524812, 524813, 524814, 524815, 524816, 524817, 524818, 524819, 524820, 524821,

524822, 524823, 524824, 524825, 524826, 524827, 524828, 524829, 524830, 524632, 524833, 524842, 524843, 524844, 524845, 524847, 524856, 524866, 524867, 524868, 524869, 524870, 524871, 524872, 524873, 524876, 524878, 524879, 524880, 524881, 524882, 524883, 524884, 524885, 524886, 524887, 524888, 524889, 524890, 524891, 524892, 524893, 524894, 524895, 524896, 524897, 524898, 524899, 524900, 524901, 524902, 524903, 524904, 524905, 524906, 524907, 524908, 524909, 524910, 524911, 524912, 524913, 524914, 524915, 524916, 524921, 524922, 524923, 524924, 524925, 524926, 524928, 524929, 524930, 524931, 524932, 524933, 524936, 524937, 524938, 524939, 524940, 524941, 524942, 524944, 524946, 524947, 524948, 524949, 524950, 524952, 524953, 524954, 524955, 524961, 524977, 524978, 524979, 524980, 524981, 524982, 524983, 524984, 524985, 524986, 524987, 524988, 524991, 524992, 524993, 524994, 525037, 525052, 551909, 551911, 551919, 551920, 551921, 551922, 551924, 551925, 551926, 551927, 551928, 551932, 551933, 551934, 551935, 551936, 551941, 551943, 551944, 551948, 551949, 551950, 551951, 551952, 551953, 551954, 551955, 551956, 551957, 551958, 551959, 551960, 551962, 551963, 551965, 551966, 551967, 551968, 551973, 551975, 551979, 551981, 551982, 551983, 551984, 551985, 551986, 551987, 551989, 551990, 551992, 551993, 551994, 551995, 551996, 551997, 551998, 551999, 552000, 552001, 552002, 552003, 552005, 552006, 552007, 552009, 552010, 552012, 552013, 552014, 552015, 552016, 552017, 552018, 552019, 552020, 552021, 552022, 552023, 552024, 552025, 552026, 552027, 552028, 552029, 552030, 552031, 552032, 552033, 552034, 552035, 552036, 552038, 552039, 552041, 552042, 552044, 552045, 552046, 552047, 552048, 552049, 552050, 552051, 552052, 552053, 552054, 552055, 552056, 552057, 552058, 552059, 552060, 552061, 552062, 552063, 552064, 552065, 552068, 552069, 552070, 552071, 552073, 552074, 552075, 552076, 552077, 552078, 552079, 552080, 552081, 552082, 552083, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552089, 552090, 552091, 552092, 552093, 552094, 552095, 552096, 552097, 552098, 552099, 552100, 552101, 552102, 552114, 552115, 552116, 552117, 552118, 552119, 552123, 552124, 552125, 552126, 552127, 552128, 552129, 552131, 552132, 552133, 552134, 552135, 552136, 552138, 552139, 552140, 552141, 552143, 552144, 552145, 552146, 552147, 552148, 552149, 552150, 552151, 552152, 552153, 552155, 552158, 552159, 552160, 552162, 552163, 552168, 552169, 552170, 552171, 552176, 552178, 552179, 552180, 552182, 552183, 552185, 552187, 552188, 552191, 552192, 552193, 552194, 552195, 552196, 552197, 552198, 552199, 552200, 552201, 552202, 552203, 552204, 552205, 552206, 552207, 552208, 552209, 552210, 552211, 552212, 552213, 552214, 552215, 552216, 552222, 552224, 552225, 552239, 552240, 552242, 552246, 552247, 552248, 552252, 552253, 552254, 552255, 552256, 552257, 552258, 552259, 552261, 552263, 552265, 552266, 552268, 552285, 552293, 552294, 552295, 552296, 552301, 552302, 552303, 552306, 552307, 552308, 552309, 552310, 552312, 552313, 552314, 552315, 552316, 552317, 552318, 552320, 552321, 552322, 552323, 552325, 552326, 552331, 552332, 552337, 552338, 552339, 552340, 552343, 552345, 552347, 552348, 552349, 552351, 552354, 552355, 552356, 552358, 552359, 552360, 552361, 552362, 552363, 552364, 552365, 552366, 552367, 552368, 552369, 552370, 552371, 552372, 552373, 552374, 552375, 552376, 552377, 552378, 552379, 552396, 552397, 552398, 552403, 552408, 552409, 552410, 552411, 552412, 552414, 552416, 552418, 552419, 552420, 552421, 552422, 552423, 552424, 552431, 552442, 552445, 552449, 552455, 552456, 552459, 552464, 552465, 552466, 552467, 552469, 552472, 552473, 552474, 552475, 552477, 552478, 552479, 552480, 552484, 552487, 552497, 552508, 552509, 552511, 552512, 552515, 552516, 552520, 552521, 552522, 552523, 552526, 552527, 552528, 552529, 552530, 552531, 552534, 552540, 552541, 552542, 552559, 552567, 552568, 552569, 552570, 552572, 552576, 552577, 552578, 552579, 552582, 552583, 552584, 552585, 552586, 552587, 552588, 552590, 552595, 552596, 552597, 552788, 552789, 552790, 552791, 552796, 552800, 552801, 552803, 552804, 552805, 552806, 552807, 552808, 552809, 552811, 552812, 552813,

552814, 552815, 552816, 552817, 552818, 552819, 552820, 552821, 552822, 552823, 552824, 552826, 552827, 552828, 552829, 552830, 552831, 552832, 552833, 552834, 552835, 552836, 552837, 552838, 552839, 552841, 552842, 552843, 552844, 552845, 552846, 552847, 552848, 552849, 552850, 552851, 552852, 552853, 552854, 552855, 552856, 552857, 552858, 552859, 552860, 552861, 552862, 552863, 552864, 552865, 552866, 552872, 552891, 552892, 552893, 552894, 552902, 552903, 552904, 552905, 552907, 552908, 552909, 552910, 552911, 552912, 552913, 552914, 552915, 552916, 552917, 552918, 552922, 552923, 552925, 552927, 552928, 552929, 552930, 552931, 552932, 552933, 552934, 552935, 552936, 552937, 552938, 552939, 552940, 552941, 552942, 552943, 552944, 552945, 552946, 552951, 552955, 552956, 552957, 552958, 552960, 552961, 552966, 552969, 552971, 552972, 552973, 552974, 552975, 552976, 552977, 552979, 552980, 552981, 552982, 552983, 552984, 552988, 552989, 552990, 552991, 552992, 552993, 552994, 552995, 552996, 552998, 552999, 553000, 553001, 553002, 553003, 553004, 553005, 553006, 553007, 553008, 553009, 553010, 553011, 553012, 553016, 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577129, 577130, 577131, 577132, 577133, 577134, 577135, 577136 и 582666.

В некоторых вариантах реализации, следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на определенную область нуклеиновой кислоты HBV и вызывают по меньшей мере 60% ингибирование мРНК HBV, SEQ ID NO:7, 9, 10, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 33, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 96, 98, 100, 102, 103, 112, 115, 117, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 136, 137, 139, 140, 142, 143, 145, 147, 149, 150, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 166, 167, 168, 172, 174, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 198, 199, 201, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 218, 220, 222, 224, 225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 240, 243, 321, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 335, 336, 337, 339, 342, 343, 344, 345, 346, 350, 351, 357, 358, 359, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 370, 371, 372, 375, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 395, 396, 397, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 429, 430, 431, 433, 435, 436, 437, 438, 439, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 453, 456, 457, 459, 460, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 473, 474, 475, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 503, 504, 505, 508, 509, 510, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 520, 521, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 535, 537, 539, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 564, 566, 567, 568, 569, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 583, 585, 586, 588, 589, 590, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 631, 632, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 652, 653, 654, 655, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 740, 741, 742, 744, 745, 754, 755, 756, 757, 759, 768, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 787, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 856, 858, 859, 860, 861, 862, 864, 865, 866, 867, 873, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 903, 904, 905, 906, 949, 964, 1271, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299,

1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372 и 1376.

5 В некоторых вариантах реализации, следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на определенную область нуклеиновой кислоты HBV и вызывают по меньшей мере 70% ингибирование мРНК HBV, ISIS ID: 510100, 505330, 509928, 509929, 509930, 510106, 509931, 510116, 510119, 510120, 510121, 509932, 510122, 509933, 510123, 509934, 510124, 509935, 146779, 505317, 146821, 505318, 505319, 505323, 10 505325, 505326, 505327, 509957, 505330, 505332, 505335, 509974, 505338, 505339, 509975, 505342, 509981, 505345, 505346, 505347, 505348, 146786, 505357, 505358, 505359, 505363, 524410, 524413, 524414, 524415, 524416, 524418, 524419, 524420, 524421, 524424, 524425, 524426, 524428, 524431, 524432, 524433, 524434, 524435, 524446, 524447, 524448, 524452, 524453, 524457, 524459, 524460, 524461, 524464, 524466, 524467, 524468, 524469, 524472, 15 524473, 524474, 524475, 524477, 524478, 524479, 524480, 524481, 524482, 524485, 524487, 524490, 524491, 524492, 524493, 524494, 524495, 524499, 524500, 524502, 524503, 524507, 524508, 524510, 524511, 524512, 524513, 524514, 524515, 524516, 524517, 524520, 524525, 524526, 524528, 524532, 524533, 524534, 524535, 524536, 524537, 524538, 524539, 524540, 524541, 524547, 524549, 524552, 524553, 524554, 524555, 524556, 524557, 524558, 524559, 20 524560, 524561, 524563, 524564, 524565, 524568, 524569, 524570, 524571, 524572, 524573, 524574, 524575, 524577, 524578, 524579, 524580, 524582, 524586, 524587, 524590, 524591, 524594, 524595, 524598, 524600, 524602, 524603, 524604, 524605, 524606, 524607, 524610, 524611, 524614, 524615, 524616, 524617, 524618, 524619, 524620, 524621, 524629, 524633, 524634, 524635, 524636, 524637, 524638, 524641, 524642, 524643, 524644, 524646, 524647, 25 524648, 524649, 524650, 524651, 524656, 524657, 524659, 524661, 524662, 524663, 524664, 524665, 524666, 524667, 524668, 524669, 524670, 524678, 524679, 524680, 524685, 524686, 524687, 524688, 524689, 524690, 524691, 524692, 524695, 524696, 524698, 524699, 524700, 524701, 524702, 524703, 524704, 524705, 524706, 524707, 524708, 524709, 524713, 524714, 524715, 524716, 524717, 524718, 524721, 524722, 524724, 524726, 524727, 524728, 524729, 30 524730, 524731, 524732, 524733, 524734, 524735, 524736, 524737, 524738, 524739, 524741, 524742, 524743, 524746, 524747, 524748, 524749, 524750, 524751, 524752, 524754, 524755, 524756, 524758, 524760, 524761, 524762, 524763, 524764, 524765, 524766, 524767, 524768, 524769, 524771, 524773, 524775, 524776, 524777, 524778, 524779, 524780, 524781, 524782, 524783, 524784, 524785, 524787, 524788, 524789, 524790, 524791, 524792, 524793, 524794, 35 524795, 524796, 524797, 524798, 524799, 524800, 524801, 524802, 524803, 524804, 524805, 524806, 524807, 524808, 524809, 524810, 524811, 524812, 524813, 524814, 524815, 524816, 524817, 524818, 524819, 524821, 524822, 524823, 524824, 524825, 524826, 524827, 524828, 524829, 524830, 524833, 524842, 524843, 524844, 524845, 524856, 524866, 524867, 524868, 524869, 524870, 524871, 524873, 524879, 524880, 524881, 524882, 524883, 524884, 524885, 40 524886, 524887, 524888, 524889, 524890, 524891, 524892, 524893, 524894, 524895, 524896, 524897, 524898, 524899, 524900, 524902, 524903, 524905, 524906, 524907, 524908, 524909, 524910, 524911, 524912, 524913, 524914, 524915, 524916, 524921, 524922, 524930, 524931, 524932, 524937, 524940, 524942, 524948, 524980, 524981, 524982, 524983, 524984, 524985, 524986, 524987, 524988, 551919, 551921, 551922, 551924, 551925, 551926, 551933, 551941, 45 551950, 551951, 551952, 551953, 551955, 551956, 551957, 551958, 551966, 551983, 551984, 551985, 551986, 551987, 551989, 551990, 551992, 551993, 551994, 551995, 551996, 551997, 551998, 551999, 552000, 552005, 552006, 552009, 552012, 552013, 552014, 552015, 552017, 552018, 552019, 552020, 552021, 552022, 552023, 552024, 552025, 552026, 552027, 552028,

552029, 552030, 552031, 552032, 552033, 552034, 552038, 552039, 552041, 552044, 552046, 552047, 552049, 552050, 552051, 552052, 552053, 552054, 552055, 552056, 552057, 552058, 552059, 552060, 552061, 552062, 552063, 552064, 552065, 552068, 552069, 552070, 552071, 552073, 552074, 552075, 552076, 552077, 552078, 552079, 552080, 552081, 552082, 552083, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552089, 552090, 552091, 552092, 552093, 552094, 552095, 552096, 552097, 552098, 552099, 552100, 552101, 552115, 552117, 552123, 552125, 552127, 552128, 552129, 552132, 552133, 552138, 552139, 552140, 552141, 552143, 552144, 552145, 552146, 552147, 552148, 552149, 552150, 552151, 552152, 552158, 552159, 552160, 552163, 552168, 552179, 552187, 552188, 552192, 552193, 552195, 552199, 552200, 552201, 552202, 552203, 552204, 552205, 552206, 552207, 552208, 552210, 552211, 552213, 552214, 552222, 552246, 552247, 552248, 552253, 552254, 552255, 552258, 552294, 552301, 552302, 552306, 552307, 552308, 552309, 552310, 552312, 552314, 552315, 552317, 552318, 552321, 552322, 552323, 552325, 552332, 552337, 552339, 552347, 552348, 552349, 552354, 552355, 552358, 552359, 552360, 552361, 552362, 552363, 552364, 552365, 552366, 552367, 552368, 552369, 552371, 552373, 552374, 552375, 552376, 552377, 552378, 552379, 552403, 552408, 552409, 552411, 552418, 552419, 552420, 552424, 552442, 552464, 552465, 552466, 552467, 552472, 552474, 552475, 552477, 552478, 552521, 552522, 552523, 552527, 552528, 552529, 552530, 552534, 552567, 552578, 552579, 552584, 552586, 552587, 552588, 552590, 552789, 552803, 552804, 552805, 552808, 552816, 552817, 552818, 552819, 552820, 552821, 552822, 552823, 552824, 552828, 552829, 552830, 552833, 552834, 552835, 552842, 552843, 552844, 552846, 552848, 552849, 552850, 552851, 552852, 552853, 552854, 552855, 552856, 552857, 552858, 552859, 552860, 552861, 552863, 552864, 552865, 552872, 552894, 552903, 552904, 552907, 552909, 552910, 552911, 552913, 552914, 552915, 552916, 552917, 552918, 552922, 552923, 552925, 552927, 552928, 552929, 552930, 552931, 552932, 552933, 552934, 552935, 552936, 552937, 552938, 552939, 552940, 552941, 552942, 552943, 552944, 552945, 552946, 552957, 552961, 552966, 552969, 552971, 552972, 552974, 552976, 552979, 552980, 552981, 552983, 552984, 552988, 552989, 552990, 552991, 552995, 552996, 552998, 552999, 553001, 553002, 553003, 553004, 553006, 553008, 553009, 553010, 553011, 553012, 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577129, 577130, 577131, 577132, 577133, 577134, 577135, 577136 и 582666.

В некоторых вариантах реализации, следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на определенную область нуклеиновой кислоты HBV и вызывают по меньшей мере 70% ингибирование мРНК HBV, SEQ ID NO:12, 17, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 39, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 83, 89, 92, 96, 98, 100, 103, 112, 123, 125, 126, 127, 136, 137, 139, 140, 142, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 166, 167, 168, 174, 176, 177, 178, 179, 181, 186, 187, 188, 190, 198, 201, 207, 209, 210, 211, 212, 213, 224, 225, 226, 227, 232, 234, 240, 321, 324, 325, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 335, 336, 337, 339, 342, 343, 344, 345, 346, 357, 358, 359, 363, 364, 368, 370, 371, 372, 375, 376, 377, 378, 379, 382, 383, 384, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 395, 397, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 409, 410, 412, 413, 417, 418, 420 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 430, 435, 436, 438, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 457, 459, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 473, 474, 475, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 487, 488, 489, 490, 492, 496, 497, 500, 501, 504, 505, 508, 510, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 520, 521, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 539, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 566, 567, 569, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 588, 589, 590, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 605, 606, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 631, 632, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 652, 653, 654, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 665, 666, 667,

669, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 682, 684, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 740, 741, 742, 745, 754, 755, 756, 757, 768, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 784, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 814, 815, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 833, 834, 842, 843, 844, 849, 852, 854, 860, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1320, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349 и 1350, 1367, 1368, 1369, 1370, 1372 и 1376.

В некоторых вариантах реализации, следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на определенную область нуклеиновой кислоты HBV и вызывают по меньшей мере 80% ингибирование мРНК HBV, ISIS ID: 510100, 509931, 510116, 505317, 505319, 505323, 505326, 505327, 505330, 505339, 505346, 505347, 505358, 509934, 146786, 524414, 524415, 524416, 524418, 524419, 524425, 524426, 524431, 524432, 524434, 524446, 524447, 524452, 524459, 524460, 524466, 524469, 524475, 524477, 524478, 524479, 524482, 524485, 524490, 524491, 524492, 524493, 524494, 524495, 524499, 524502, 524503, 524507, 524510, 524511, 524512, 524520, 524525, 524528, 524532, 524533, 524534, 524535, 524536, 524540, 524541, 524547, 524552, 524553, 524556, 524561, 524564, 524565, 524568, 524570, 524571, 524572, 524573, 524578, 524580, 524586, 524590, 524591, 524594, 524595, 524602, 524604, 524606, 524607, 524610, 524611, 524614, 524616, 524617, 524618, 524619, 524620, 524621, 524633, 524634, 524635, 524636, 524637, 524641, 524643, 524644, 524646, 524649, 524650, 524651, 524657, 524662, 524664, 524667, 524670, 524678, 524679, 524680, 524686, 524688, 524690, 524691, 524692, 524695, 524698, 524699, 524701, 524702, 524704, 524705, 524706, 524707, 524708, 524709, 524713, 524715, 524716, 524717, 524718, 524721, 524726, 524727, 524728, 524729, 524730, 524731, 524733, 524734, 524735, 524737, 524739, 524741, 524742, 524743, 524747, 524748, 524749, 524751, 524752, 524754, 524758, 524760, 524762, 524763, 524764, 524767, 524768, 524769, 524771, 524773, 524777, 524778, 524779, 524780, 524781, 524783, 524784, 524788, 524789, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524801, 524803, 524804, 524805, 524806, 524807, 524808, 524809, 524810, 524811, 524813, 524816, 524819, 524822, 524823, 524824, 524827, 524828, 524829, 524833, 524842, 524844, 524880, 524881, 524882, 524884, 524886, 524887, 524888, 524889, 524890, 524891, 524893, 524907, 524908, 524980, 524986, 524987, 551921, 551924, 551925, 551953, 551956, 551957, 551984, 551986, 551987, 551989, 551990, 551993, 551994, 551995, 551996, 551997, 551998, 551999, 552000, 552005, 552006, 552018, 552019, 552020, 552021, 552022, 552023, 552024, 552025, 552026, 552027, 552028, 552029, 552030, 552031, 552032, 552033, 552034, 552039, 552044, 552046, 552050, 552051, 552052, 552053, 552054, 552055, 552056, 552057, 552058, 552059, 552060, 552061, 552062, 552063, 552064, 552065, 552073, 552077, 552078, 552079, 552080, 552082, 552083, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552089, 552090, 552091, 552092, 552093, 552094, 552095, 552096, 552097, 552098, 552138, 552139, 552145, 552146, 552147, 552149, 552192, 552193, 552199, 552200, 552201, 552207, 552246, 552247, 552253, 552301, 552307, 552308, 552310, 552317, 552347, 552348, 552354, 552355, 552360, 552361, 552362, 552363, 552364, 552365, 552366, 552367, 552371, 552375, 552464, 552465, 552521, 552808, 552816, 552817, 552818, 552819, 552820, 552822, 552824, 552834, 552844, 552849, 552850, 552851, 552852, 552853, 552854, 552916, 552922, 552923, 552925, 552930, 552931, 552932, 552933, 552936, 552937, 552938, 552939, 552942,

552943, 552944, 552980, 552988, 552989, 552996, 552998, 553002, 553003, 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577130, 577131, 577132, 577133, 577134, 577135, 577136 и 582666.

В некоторых вариантах реализации, следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на определенную область нуклеиновой кислоты HBV и вызывают по меньшей мере 80% ингибирование мРНК HBV, SEQ ID NO:17, 20, 22, 24, 26, 28, 39, 40, 50, 51, 83, 89, 103, 123, 126, 127, 136, 137, 143, 147, 149, 168, 176, 177, 178, 179, 187, 188, 210, 211, 212, 224, 225, 226, 227, 232, 325, 326, 327, 329, 330, 336, 337, 342, 343, 345, 357, 358, 363, 370, 371, 376, 379, 387, 388, 389, 392, 395, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 409, 412, 413, 417, 420 421, 422, 430, 435, 438, 442, 443, 444, 445, 446, 450, 451, 457, 462, 463, 466, 474, 475, 478, 480, 481, 482, 483, 488, 490, 496, 500, 501, 504, 505, 512, 514, 516, 517, 520, 521, 524, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 543, 544, 545, 546, 547, 551, 553, 554, 555, 559, 560, 561, 567, 572, 574, 577, 580, 588, 589, 590, 596, 598, 600, 601, 602, 605, 608, 609, 611, 612, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 623, 625, 626, 627, 628, 631, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 643, 644, 645, 646, 648, 650, 652, 653, 654, 658, 659, 660, 662, 663, 665, 669, 671, 673, 674, 675, 678, 679, 680, 682, 684, 688, 689, 690, 691, 692, 694, 695, 699, 700, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 712, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 725, 728, 731, 734, 735, 736, 740, 741, 745, 756, 791, 792, 793, 795, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 804, 805, 806, 807, 819, 820, 892, 898, 899, 1292, 1293, 1295, 1296, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1310, 1312, 1316, 1322, 1324, 1325, 1326, 1327, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1338, 1339, 1340, 1341, 1344, 1345, 1349, 1350, 1368, 1372 и 1376.

В некоторых вариантах реализации, следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на определенную область нуклеиновой кислоты HBV и вызывают по меньшей мере 90% ингибирование мРНК HBV, ISIS ID: 524414, 524415, 524432, 524460, 524466, 524469, 524475, 524477, 524493, 524512, 524535, 524540, 524552, 524561, 524572, 524617, 524619, 524634, 524641, 524644, 524657, 524667, 524691, 524698, 524699, 524701, 524706, 524707, 524709, 524713, 524715, 524716, 524718, 524721, 524726, 524729, 524730, 524731, 524733, 524734, 524735, 524739, 524743, 524754, 524763, 524764, 524767, 524771, 524780, 524781, 524784, 524788, 524789, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524801, 524803, 524804, 524805, 524806, 524807, 524808, 524809, 524810, 524811, 524822, 524827, 524842, 551986, 551987, 551989, 552005, 552018, 552019, 552020, 552021, 552022, 552023, 552025, 552046, 552050, 552051, 552052, 552053, 552054, 552055, 552057, 552082, 552083, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552089, 552092, 552093, 552096, 552097, 552307, 552317, 552355, 552361, 552362, 552363, 552817, 552851, 552922, 552923, 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577130, 577131, 577132, 577134, 577135, 577136 и 582666.

В некоторых вариантах реализации, следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на определенную область нуклеиновой кислоты HBV и вызывают по меньшей мере 90% ингибирование мРНК HBV, SEQ ID NO:17, 24, 50, 51, 137, 143, 147, 176, 211, 212, 224, 226, 227, 325, 326, 343, 371, 376, 379, 403, 422, 445, 450, 462, 482, 527, 529, 544, 551, 554, 567, 577, 601, 608, 609, 611, 616, 617, 619, 623, 625, 626, 628, 631, 636, 639, 640, 641, 643, 644, 645, 646, 650, 654, 665, 674, 675, 678, 682, 691, 692, 695, 699, 700, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 712, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 735, 801, 804, 805, 807, 1296, 1302, 1303, 1304, 1312, 1325, 1326, 1332, 1334, 1340, 1345, 1349 и 1376.

В некоторых вариантах реализации, следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на определенную область нуклеиновой кислоты HBV и

вызывают по меньшей мере 95% ингибирование мРНК HBV, ISIS ID: 524619, 524634, 524641, 505339, 524698, 524709, 524718, 524731, 524734, 524789, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524801, 524803, 524804, 524805, 524806, 505346, 146785, 524807, 505347, 524808, 524809, 524810, 524811, 146786, 525101, 525102, 525103, 525107, 525108, 525109, 525110, 525111, 525112, 525113, 525114, 525115, 525116, 525117, 525118, 525119, 525120, 552018, 552050, 552019, 552051, 552020, 552052, 551987, 552021, 552053, 552005, 552022, 552054, 551989, 552023, 552055, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552361, 552317, 566831, 577123, 577124, 566830, 566828, 566829, 577127, 577135, 577132, 577136, 566832 и 577122.

В некоторых вариантах реализации, следующие антисмысловые соединения или олигонуклеотиды направлены на определенную область нуклеиновой кислоты HBV и вызывают по меньшей мере 95% ингибирование мРНК HBV, SEQ ID NO:17, 50, 137, 143, 187, 210, 212, 224, 529, 544, 551, 608, 619, 628, 641, 645, 700, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 712, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 1014, 1015, 1016, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1236, 1302, 1312, 1334, 1340, 1345, 1349.

В некоторых вариантах реализации представлены способы лечения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния у животного, включающие введение животному, нуждающемуся в этом, соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO:5-310, 321-802, 804-1272, 1288-1350, 1364-1372, 1375, 1376 и 1379.

В некоторых вариантах реализации представлены способы лечения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния у животного, включающие введение животному, нуждающемуся в этом, соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO:17, 51, 86, 93, 95, 98, 100, 102, 104, 106, 109, 112, 115, 117, 137, 140, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 167, 168, 176, 177-179, 181, 188, 190-192, 194, 199, 201, 208, 209, 211, 226, 230-237, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 271, 1318-1347, 1364-1372, 1375, 1376 и 1379, при чем по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида включает по меньшей мере один 2'-О-метоксиэтиловый сахар и/или затрудненный этиловый (сEt) сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 16 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3 или 4 нуклеозида с модифицированным сахаром.

В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения экспрессии HBV у животного, включающий введение этому животному соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной 10-30 связанных нуклеозидов, направленный на HBV и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеоснований любой из

последовательностей нуклеосеоснований SEQ ID NO:5-310, 321-802, 804-1272, 1288-1350, 1364-1372, 1375, 1376 и 1379.

В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения экспрессии HBV у животного, включающий введение этому животному соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной 10-30 связанных нуклеозидов, направленный на HBV и имеющий последовательность нуклеосеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеосеоснований любой из последовательностей нуклеосеоснований SEQ ID NO:17, 51, 86, 93, 95, 98, 100, 102, 104, 106, 109, 112, 115, 117, 137, 140, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 167, 168, 176, 177-179, 181, 188, 190-192, 194, 199, 201, 208, 209, 211, 226, 230-237, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 271, 1318-1347, 1364-1372, 1375 и 1376, причем по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида включает по меньшей мере один 2'-О-метоксиэтиловый сахар и/или затрудненный этиловый (сEt) сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 16 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэл из 9 или 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэл, каждый независимо имеет 2, 3, 4 или 5 нуклеозидов с модифицированным сахаром.

В некоторых вариантах реализации представлен способ предотвращения, улучшения или лечения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния у животного, включающий введение этому животному соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной 10-30 связанных нуклеозидов, направленный на HBV и имеющий последовательность нуклеосеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеосеоснований любой из последовательностей нуклеосеоснований SEQ ID NO:17, 51, 86, 93, 95, 98, 100, 102, 104, 106, 109, 112, 115, 117, 137, 140, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 167, 168, 176, 177-179, 181, 188, 190-192, 194, 199, 201, 208, 209, 211, 226, 230-237, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 271, 1318-1347, 1364-1372, 1375 и 1376, причем по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида включает по меньшей мере один 2'-О-метоксиэтиловый сахар и/или затрудненный этиловый (сEt) сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 16 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэл из 9 или 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэл, каждый независимо имеет 2, 3, 4 или 5 нуклеозидов с модифицированным сахаром.

В некоторых вариантах реализации представлены способы лечения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния у животного, включающие введение животному, нуждающемуся в этом, соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеосеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеосеоснований любой из последовательностей нуклеосеоснований SEQ ID NO:5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802 или 804-1272.

В некоторых вариантах реализации представлены способы лечения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния у животного, включающие введение животному, нуждающемуся в этом, соединения или композиции, описанной в настоящем

документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO:6-14, 17-32, 34-38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538, причем по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида включает по меньшей мере один 2'-О-метоксиэтиловый сахар.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 14 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-3 или 2 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 16 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 9 или 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5, 2-4 или 3 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3, 4 или 5 нуклеозидов с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 17 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 9 или 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5, 2-4 или 3-4 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеозидов с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 18 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5, 3-5 или 4 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5 или 5 нуклеозидов с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 нуклеозидов с модифицированным сахаром.

В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения экспрессии HBV у животного, включающий введение этому животному соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной 10-30 связанных нуклеозидов, направленный на HBV и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO:5-310, 321-802, 804-1272 или 1288-1350.

В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения экспрессии HBV у животного, включающий введение этому животному соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение

или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной 10-30 связанных нуклеозидов, направленный на HBV и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO:5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802 или 804-1272.

В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения экспрессии HBV у животного, включающий введение этому животному соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной 10-30 связанных нуклеозидов, направленный на HBV и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO:6-14, 17-32, 34-38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538, причем по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида включает по меньшей мере один 2'-О-метоксиэтиловый сахар.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 14 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-3 или 2 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 16 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 9 или 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3, 4 или 5 нуклеозидов с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 16 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5, 2-4 или 3 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 17 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 9 или 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеозидов с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 17 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5, 2-4 или 3-4 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 18 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5, 3-5 или 4 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 20 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 нуклеозидов с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 20 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации,

модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5 или 5 нуклеозидов с модифицированным сахаром.

В некоторых вариантах реализации представлен способ предотвращения, улучшения или лечения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния у животного, включающий введение этому животному соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной от 10 до 30 связанных нуклеозидов, нацеленный на HBV. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной 10-30 связанных нуклеозидов, направленный на HBV и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO:5-310, 321-802, 804-1272 или 1288-1350, причем по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит по меньшей мере один 2'-О-метоксиэтиловый сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO:5-310, 321-802 или 804-1272. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеоснований, включающую по меньшей мере 10 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO: 5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802 или 804-1272. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 10 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO:6-14, 17-32, 34-38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538, причем по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит по меньшей мере один 2'-О-метоксиэтиловый сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 14 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-3 или 2 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 16 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 9 или 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3, 4 или 5 нуклеозидов с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 16 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5, 2-4 или 3 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 17 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 9 или 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3, 4, 5 или 6 нуклеозидов с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 17 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5, 2-4 или 3-4 нуклеозида с модифицированным сахаром.

В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 18 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5, 3-5 или 4 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 20 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 нуклеозидов с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 20 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэта из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэта, каждый независимо имеет 1-5 или 5 нуклеозидов с модифицированным сахаром.

Примеры HBV-связанных заболеваний, расстройств или состояний включают, но не ограничиваясь этим, хроническую инфекцию HBV, желтуху, рак печени, воспаление печени, фиброз печени, цирроз печени, печеночную недостаточность, диффузное гепатоцеллюлярное воспалительное заболевание, гемофагоцитарный синдром, серозный гепатит, виремию HBV и состояния, имеющие симптомы, которые могут включать любой или все из следующих: болезнь, похожую на грипп, слабость, боли, головную боль, жар, потерю аппетита, диарею, тошноту и рвоту, боль в области печени, стул земляного или серого цвета, зуд по всему телу и мочу темного цвета, в сочетании с положительным тестом на присутствие вируса гепатита В, вирусного антигена гепатита В или положительным тестом на присутствие антитела, специфичного к вирусному антигену гепатита В.

В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения экспрессии мРНК HBV у животного, включающий введение этому животному соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной от 10 до 30 связанных нуклеозидов, нацеленный на HBV. В некоторых вариантах реализации снижение экспрессии мРНК HBV у животного предупреждает, улучшает или лечит HBV-связанное заболевание, расстройство или состояние. В некоторых вариантах реализации снижение экспрессии мРНК HBV у животного предупреждает, улучшает или лечит заболевание печени. В некоторых вариантах реализации экспрессия мРНК HBV снижается по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения уровня белка HBV у животного, включающий введение этому животному соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной от 10 до 30 связанных нуклеозидов, нацеленный на HBV. В некоторых вариантах реализации снижение уровня белка HBV у животного предупреждает, улучшает или лечит HBV-связанное заболевание, расстройство или состояние. В некоторых вариантах реализации снижение уровня белка HBV у животного предупреждает, улучшает или лечит заболевание печени. В некоторых вариантах реализации уровень белка HBV снижается по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения уровня ДНК HBV у животного, включающий введение этому животному соединения или композиции,

описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной от 10 до 30 связанных нуклеозидов, нацеленный на HBV. В некоторых вариантах реализации снижение уровня ДНК HBV у животного предупреждает, улучшает или лечит HBV-связанное заболевание, расстройство или состояние. В некоторых вариантах реализации млекопитающим может быть человек, а вирусом гепатита В может быть вирус гепатита В человека. Более конкретно, вирус гепатита В человека может быть любым из человеческих географических генотипов: А (Северо-Западная Европа, Северная Америка, Центральная Америка); В (Индонезия, Китай, Вьетнам); С (Восточная Азия, Корея, Китай, Япония, Полинезия, Вьетнам); D (Средиземноморский регион, Ближний восток, Индия); Е (Африка); F (коренные американцы, Полинезия); G (Соединенные Штаты, Франция); или Н (Центральная Америка). В некоторых вариантах реализации снижение уровня ДНК HBV у животного предупреждает, улучшает или лечит заболевание печени. В некоторых вариантах реализации уровень ДНК HBV снижается по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения уровня антигена HBV у животного, включающий введение этому животному соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной от 10 до 30 связанных нуклеозидов, нацеленный на HBV. В некоторых вариантах реализации антиген представляет собой HBsAG или HBeAG. В некоторых вариантах реализации снижение уровня антигена HBV у животного предупреждает, улучшает или лечит HBV-связанное заболевание, расстройство или состояние. В некоторых вариантах реализации снижение уровня антигена HBV у животного предупреждает, улучшает или лечит заболевание печени. В некоторых вариантах реализации уровень антигена HBV снижается по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения уровня ДНК HBV и антигена HBV у животного, инфицированного вирусом гепатита В, включающий введение этому животному соединения или композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной от 10 до 30 связанных нуклеозидов, нацеленный на HBV. В некоторых вариантах реализации антиген представляет собой HBsAG или HBeAG. В некоторых вариантах реализации количество антигена HBV может быть снижено достаточно для сероконверсии, которую определяют как отсутствие HBeAg в сыворотке плюс присутствие HBeAb в сыворотке, в случае мониторинга HBeAg как определителя сероконверсии, или которую определяют как отсутствие HBsAg в сыворотке, в случае мониторинга HBsAg как определителя сероконверсии, по результатам определения доступных в настоящее время пределов обнаружения коммерческих систем иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA).

В некоторых вариантах реализации представлен способ лечения животного с HBV-связанным заболеванием, расстройством или состоянием, включающий: а) идентификацию указанного животного с HBV-связанным заболеванием, расстройством или состоянием, и b) введение указанному животному терапевтически эффективного количества соединения или композиции, содержащей модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 14-20 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеосеоснований по меньшей мере на 90% комплементарную

любой из последовательностей SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363, по результатам измерения целостности указанного модифицированного олигонуклеотида. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество соединения или композиции, введенной животному, лечит или уменьшает HBV-связанное заболевание, расстройство или состояние, или его симптом, у животного. В некоторых вариантах реализации HBV-связанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой заболевание печени. В некоторых вариантах реализации, связанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой хроническую инфекцию HBV, желтуху, рак печени, воспаление печени, фиброз печени, цирроз печени, печеночную недостаточность, диффузное гепатоцеллюлярное воспалительное заболевание, гемофагоцитарный синдром, серозный гепатит, виремию HBV или заболевание печени, связанное с трансплантацией.

В некоторых вариантах реализации представлен способ лечения животного с HBV-связанным заболеванием, расстройством или состоянием, включающий: а) идентификацию указанного животного с HBV-связанным заболеванием, расстройством или состоянием, и б) введение указанному животному терапевтически эффективного количества соединения или композиции, содержащей модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 14-20 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеоснований по меньшей мере на 90% комплементарную последовательности SEQ ID NO:1, по результатам измерения целостности указанного модифицированного олигонуклеотида. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество соединения или композиции, введенной животному, лечит или уменьшает HBV-связанное заболевание, расстройство или состояние, или его симптом, у животного. В некоторых вариантах реализации HBV-связанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой заболевание печени. В некоторых вариантах реализации, связанное заболевание, расстройство или состояние представляет собой хроническую инфекцию HBV, желтуху, рак печени, воспаление печени, фиброз печени, цирроз печени, печеночную недостаточность, диффузное гепатоцеллюлярное воспалительное заболевание, гемофагоцитарный синдром, серозный гепатит, виремию HBV или заболевание печени, связанное с трансплантацией.

В некоторых вариантах реализации HBV имеет последовательность, представленную далее под номером доступа GenBank U95551.1 (включена в настоящий документ как SEQ ID NO:1) или любой ее вариант или фрагмент. В некоторых вариантах реализации HBV имеет усеченные части человеческой последовательности, как представлено далее в SEQ ID NO:1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362 и 1363.

В некоторых вариантах реализации животное представляет собой человека.

В некоторых вариантах реализации соединения или композиции разработаны в качестве первого средства. В некоторых вариантах реализации способы включают введение первого средства и одного или нескольких вторых средств. В некоторых вариантах реализации способы включают введение первого средства и одного или нескольких вторых средств. В некоторых вариантах реализации первое средство и одно или несколько вторых средств вводят совместно. В некоторых вариантах реализации первое средство и одно или несколько вторых средств вводят последовательно или параллельно.

В некоторых вариантах реализации одно или несколько вторых средств также

представляют собой соединение или композицию, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации одно или несколько вторых средств являются отличными от соединения или композиции, описанной в настоящем документе. Примеры одного или нескольких вторых средств включают, но не ограничиваясь этим, 5 противовоспалительное средство, химиотерапевтическое средство или противoinфекционное средство.

В других родственных вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство может быть агентом HBV, агентом HCV, химиотерапевтическим средством, антибиотиком, анальгетиком, нестероидным противовоспалительным средством 10 (NSAID), противогрибковым средством, антипаразитарным средством, средством против тошноты, средством против диареи или иммуноподавляющим средством.

В некоторых вариантах реализации одно или несколько вторых агентов представляют собой агент HBV. В некоторых вариантах реализации агент HBV может включать, но не ограничиваясь этим, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2a и интерферон 15 альфакон-1 (пегилированный и не пегилированный), рибавирин; ингибитор репликации РНК HBV; второй антисмысловый олигомер; терапевтическую вакцину HBV; профилактическую вакцину HBV; ламивудин (3TC); энтекавир (ETV); тенофовир диизопроксил-фумарат (TDF); телбивудин (LdT); адефовир; или любую терапию HBV антителами (моноклональными или поликлональными).

В некоторых вариантах реализации одно или несколько вторых агентов представляют собой агент HCV. В некоторых вариантах реализации агент HBV может включать, но не ограничиваясь этим, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2a и интерферон 20 альфакон-1 (пегилированный и не пегилированный); рибавирин; ингибитор репликации РНК HCV (например, серии VP50406 производства ViroPharma); антисмысловый агент HCV; терапевтическую вакцину HCV; ингибитор протеазы HCV; ингибитор геликазы 25 HCV; или терапию HCV моноклональными или поликлональными антителами.

В некоторых вариантах реализации одно или несколько вторых средств представляют собой противовоспалительное средство (то есть терапию, снижающую воспаление). В некоторых вариантах реализации терапия, снижающая воспаление, может включать, 30 но не ограничиваясь этим, терапевтическое изменение образа жизни, стероид, NSAID или DMARD. Стероид может быть кортикостероидом. NSAID может быть аспирином, ацетаминофеном, ибупрофеном, напроксеном, ингибиторами COX, индометацином и тому подобными. DMARD может быть ингибитором TNF, ингибитором синтеза пурина, ингибитором кальциневрина, ингибитором синтеза пиримидина, сульфасалазином, 35 метотрексатом и тому подобными.

В некоторых вариантах реализации одно или несколько вторых средств представляют собой химиотерапевтическое средство (то есть средство лечения рака).

Химиотерапевтические средства могут включать, но не ограничиваясь этим, даунорубицин, дауномицин, дактиномицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, 40 эзрубицин, блеомицин, мафосфамид, ифосфамид, цитозин арабинозид, бис-хлорэтилнитрозомочевину, бусульфамид, митомицин С, актиномицин D, митрамицин, преднизон, гидроксипрогестерон, тестостерон, тамоксифен, дакарбазин, прокарбазин, гексаметилмеламин, пентаметилмеламин, митоксантрон, амсакрин, хлорамбуцил, метилциклогексилнитрозомочевину, азотные иприты, мелфалан, циклофосфамид, 6- 45 меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин (CA), 5-азацитидин, гидроксимочевину, дезоксиформицин, 4-гидроксипероксициклофосфорамид, 5-фторурацил (5-FU), 5-фтордезоксиформицин (5-FUdR), метотрексат (MTX), колхицин, таксол, винкристин, винбластин, этопозид, триметрексат, тенипозид, цисплатин, гемцитабин и

диэтилстильбэстрол (DES).

В некоторых вариантах реализации одно или несколько вторых агентов представляют собой противомикробное средство. Примеры противомикробных средств включают, но не ограничиваясь этим, антибиотики, противогрибковые лекарства и

противовирусные лекарства.

В некоторых вариантах реализации, введение включает парентеральное введение.

В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения количества мРНК, ДНК, белка HBV и/или антигена HBV у млекопитающего, инфицированного вирусом гепатита В, включающий введение терапевтически эффективного количества

фармацевтической композиции, описанной выше, млекопитающему, нуждающемуся в этом, для снижения инфекции вируса гепатита В и антигена гепатита В, по сравнению с количеством мРНК, белка HBV и количеством антигена HBV у млекопитающего до лечения. В некоторых вариантах реализации млекопитающим может быть человек, а вирусом гепатита В может быть вирус гепатита В человека. Более конкретно, вирус гепатита В человека может быть любым из человеческих географических генотипов:

А (Северо-Западная Европа, Северная Америка, Центральная Америка); В (Индонезия, Китай, Вьетнам); С (Восточная Азия, Корея, Китай, Япония, Полинезия, Вьетнам); D (Средиземноморский регион, Ближний восток, Индия); Е (Африка); F (коренные американцы, Полинезия); G (Соединенные Штаты, Франция); или Н (Центральная Америка).

В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения количества мРНК, ДНК, белка HBV и/или антигена HBV у млекопитающего, инфицированного вирусом гепатита В, включающий введение терапевтически эффективного количества

фармацевтической композиции, описанной выше, млекопитающему, нуждающемуся в этом, для снижения инфекции вируса гепатита В и антигена гепатита В, по сравнению с количеством мРНК, белка HBV и количеством антигена HBV у млекопитающего до лечения, причем количество мРНК снижается по меньшей мере на 70% по сравнению с количеством до введения модифицированного анисмыслового олигонуклеотида. В

некоторых вариантах реализации представлен способ снижения количества мРНК, ДНК, белка HBV и/или антигена HBV у млекопитающего, инфицированного вирусом гепатита В, включающий введение терапевтически эффективного количества

фармацевтической композиции, описанной выше, млекопитающему, нуждающемуся в этом, для снижения инфекции вируса гепатита В и антигена гепатита В, по сравнению с количеством мРНК, белка HBV и количеством антигена HBV у млекопитающего до лечения, причем количество мРНК снижается по меньшей мере на 75% по сравнению с количеством до введения модифицированного анисмыслового олигонуклеотида. В

некоторых вариантах реализации представлен способ снижения количества мРНК, ДНК, белка HBV и/или антигена HBV у млекопитающего, инфицированного вирусом гепатита В, включающий введение терапевтически эффективного количества

фармацевтической композиции, описанной выше, млекопитающему, нуждающемуся в этом, для снижения инфекции вируса гепатита В и антигена гепатита В, по сравнению с количеством мРНК, белка HBV и количеством антигена HBV у млекопитающего до лечения, причем количество мРНК снижается по меньшей мере на 80% по сравнению с количеством до введения модифицированного анисмыслового олигонуклеотида. В

некоторых вариантах реализации представлен способ снижения количества мРНК, ДНК, белка HBV и/или антигена HBV у млекопитающего, инфицированного вирусом гепатита В, включающий введение терапевтически эффективного количества

фармацевтической композиции, описанной выше, млекопитающему, нуждающемуся в

этом, для снижения инфекции вируса гепатита В и антигена гепатита В, по сравнению с количеством мРНК, белка HBV и количеством антигена HBV у млекопитающего до лечения, причем количество мРНК снижается по меньшей мере на 85% по сравнению с количеством до введения модифицированного анисмыслового олигонуклеотида. В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения количества мРНК, ДНК, белка HBV и/или антигена HBV у млекопитающего, инфицированного вирусом гепатита В, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной выше, млекопитающему, нуждающемуся в этом, для снижения инфекции вируса гепатита В и антигена гепатита В, по сравнению с количеством мРНК, белка HBV и количеством антигена HBV у млекопитающего до лечения, причем количество мРНК снижается по меньшей мере на 90% по сравнению с количеством до введения модифицированного анисмыслового олигонуклеотида. В некоторых вариантах реализации представлен способ снижения количества мРНК, ДНК, белка HBV и/или антигена HBV у млекопитающего, инфицированного вирусом гепатита В, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной выше, млекопитающему, нуждающемуся в этом, для снижения инфекции вируса гепатита В и антигена гепатита В, по сравнению с количеством мРНК, белка HBV и количеством антигена HBV у млекопитающего до лечения, причем количество мРНК снижается по меньшей мере на 95% по сравнению с количеством до введения модифицированного анисмыслового олигонуклеотида. В родственных способах антигеном HBV может быть HBsAg или может быть HBeAg, и более конкретно, количество антигена HBV может быть существенно снижено для сероконверсии, которую определяют как отсутствие HBeAg в сыворотке плюс присутствие HBeAb в сыворотке, в случае мониторинга HBeAg как определителя сероконверсии, или которую определяют как отсутствие HBsAg в сыворотке, в случае мониторинга HBsAg как определителя сероконверсии, по результатам определения доступных в настоящее время пределов обнаружения коммерческих систем иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA).

В некоторых вариантах реализации представлен способ ускорения сероконверсии вируса гепатита В у млекопитающего, инфицированного HBV, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной выше, млекопитающему, инфицированному гепатитом В; мониторинг присутствия HBeAg плюс HBeAb в образце сыворотки млекопитающего, или мониторинг присутствия HBsAg в образце сыворотки млекопитающего, как отсутствие HBeAg в сыворотке плюс присутствие HBeAb в образце сыворотки, в случае мониторинга HBeAg как определителя сероконверсии, или отсутствие HBsAg в образце сыворотки, в случае мониторинга HBsAg как определителя сероконверсии, по результатам определения доступных в настоящее время пределов обнаружения коммерческих систем иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA), представляет собой показатель сероконверсии у млекопитающего.

В некоторых вариантах реализации представлено применение соединения или композиции, описанной в настоящем документе, для предупреждения, улучшения или лечения заболевания печени или его симптома у млекопитающего. В некоторых вариантах реализации, соединение или композиция содержит модифицированный олигонуклеотид длиной от 10 до 30 связанных нуклеозидов, нацеленный на HBV. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеоснований, включающую по меньшей мере 10 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO:17, 51,

86, 93, 95, 98, 100, 102, 104, 106, 109, 112, 115, 117, 137, 140, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 167, 168, 176, 177-179, 181, 188, 190-192, 194, 199, 201, 208, 209, 211, 226, 230-237, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 271, 1318-1347, 1364- 1372, 1375, 1376 и 1379.

5 В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции, описанные в настоящем документе, являются эффективными на основании того, что они имеют значение *in vitro* IC₅₀ менее 250 нМ, менее 200 нМ, менее 150 нМ, менее 100 нМ, менее 90 нМ, менее 80 нМ, менее 70 нМ, менее 65 нМ, менее 60 нМ, менее 55 нМ, менее 50 нМ, менее 49 нМ, менее 47 нМ, менее 46 нМ, при доставке в клетки HepG2.2.1. В
10 некоторых вариантах реализации, ингибирование измеряют при помощи набора затравочных зондов RTS3370, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции, описанные в настоящем документе, являются эффективными на основании того, что они имеют значение *in vitro* IC₅₀ менее 250 нМ, менее 200 нМ, менее 100 нМ, менее 90 нМ, менее
15 80 нМ, менее 70 нМ, менее 60 нМ, менее 50 нМ, менее 40 нМ, менее 35 нМ, менее 34 нМ, менее 33 нМ, менее 32 нМ, менее 31 нМ, при доставке в клетки HepG2.2.1. В некоторых вариантах реализации, ингибирование измеряют при помощи набора затравочных зондов RTS3371, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции, описанные в настоящем документе, являются эффективными на основании того, что они имеют значение *in vitro* IC₅₀ менее 20 мкМ, менее 10 мкМ, менее 9, 5 мкМ, менее 9,0 мкМ, менее
20 8, 5 мкМ, менее 8,0 мкМ, менее 7, 5 мкМ, менее 7,0 мкМ, менее 6, 5 мкМ, менее 6,0 мкМ, менее 5, 5 мкМ, менее 5,0 мкМ, менее 4, 5 мкМ, менее 4,0 мкМ, менее 3, 5 мкМ, менее 3,0 мкМ, менее 2, 5 мкМ, при доставке в клетки HepG2.2.1, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции, описанные в настоящем документе, являются высоко переносимыми, что демонстрируется тем, что они увеличивают по меньшей мере одно из значений ALT или AST не более чем в 4 раза,
30 3 раза или 2 раза по сравнению с животными, обработанными солевым раствором, или увеличивают вес печени, селезенки или почек не более чем на 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 5% или 2%. В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции, описанные в настоящем документе, являются высоко переносимыми, что демонстрируется тем, что они не увеличивают ALT или AST по сравнению с животными, обработанными
35 солевым раствором. В некоторых вариантах реализации, соединения или композиции, описанные в настоящем документе, являются высоко переносимыми, что демонстрируется тем, что они не увеличивают вес печени, селезенки или почек по сравнению с животными, обработанными солевым раствором. В некоторых вариантах реализации, эти соединения или композиции содержат ISIS 146779, ISIS 146786, ISIS
40 505317, ISIS 505329, ISIS 505332, ISIS 505346, ISIS 505347, ISIS 505358, ISIS 509926, ISIS 509927, ISIS 509932, ISIS 509934, ISIS 509960, ISIS 509974, ISIS 510038, ISIS 510039, ISIS 510040, ISIS 510041, ISIS 510050, ISIS 509975, ISIS 510100, ISIS 510106 и ISIS 510116. В некоторых вариантах реализации, такие соединения или композиции содержат соединения, содержащие последовательность нуклеосидов любой из
45 последовательностей SEQ ID NO:5-310, 321-802 или 804-1272. В некоторых вариантах реализации, такие соединения или композиции содержат соединения, содержащие последовательность нуклеосидов любой из последовательностей SEQ ID NO:5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802 или 804-1272. В

некоторых вариантах реализации, такие соединения или композиции содержат последовательность нуклеосеоснований любой из последовательностей SEQ ID NO:6-14, 17-32, 34-38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538 (обновленные SEQ ID NO), причем по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит по меньшей мере один 2'-О-метоксиэтиловый сахар. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 14 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэл из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэл, каждый независимо имеет 1-3 или 2 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 16 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэл из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэл, каждый независимо имеет 1-5, 2-4 или 3 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 17 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэл из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэл, каждый независимо имеет 1-5, 2-4 или 3-4 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 18 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэл из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэл, каждый независимо имеет 1-5, 3-5 или 4 нуклеозида с модифицированным сахаром. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет 20 нуклеозидов в длину и имеет сегмент гэл из 10 связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, модифицированный олигонуклеотид имеет сегмент крыла на конце 5' и конце 3' сегмента гэл, каждый независимо имеет 1-5 или 5 нуклеозидов с модифицированным сахаром.

В некоторых вариантах реализации представлено применение соединения или композиции, описанной в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения, улучшения, отсрочки или предупреждения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния у животного.

В некоторых вариантах реализации представлено применение соединения или композиции, описанной в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения, улучшения, отсрочки или предупреждения заболевания печени у животного.

В некоторых вариантах реализации представлен набор для лечения, предупреждения или улучшения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния, или его симптома, как описано в настоящем документе, причем указанный набор включает: а) соединение или композиции, описанные в настоящем документе; и необязательно б) дополнительное средство или терапию, описанную в настоящем документе. Набор может дополнительно включать инструкции или этикетку по применению набора для лечения, предупреждения или улучшения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния.

Антисмысловые соединения

Олигомерные соединения включают, но не ограничиваясь этим, олигонуклеотиды, олигонуклеозиды, олигонуклеотидные аналоги, олигонуклеотид-миметики, антисмысловые соединения, антисмысловые олигонуклеотиды и миРНК. Олигомерное соединение может быть «антисмысловым» для целевой нуклеиновой кислоты, что означает, что оно способно подвергаться гибридизации с целевой нуклеиновой кислотой

вариантах реализации, антисмысловое соединение имеет 8-80, 12-50, 13-30, 13-50, 14-30, 14-50, 15-30, 15-50, 16-30, 16-50, 17-30, 17-50, 18-22, 18-24, 18-30, 18-50, 19-22, 19-30, 19-50 или 20-30 связанных субъединиц. В некоторых таких вариантах реализации, антисмысловые соединения имеют длину 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 связанных субъединиц, или диапазон, определяемый любыми двумя из представленных выше значений. В некоторых вариантах реализации, антисмысловое соединение представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, а связанные субъединицы являются нуклеотидами.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловые олигонуклеотиды, направленные на нуклеиновую кислоту HBV, могут быть укорочены или усечены. Например, одна субъединица может быть удалена с конца 5' (усечение 5'), или, альтернативно, с конца 3' (усечение 3'). Укороченное или усеченное антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, может иметь две субъединицы, удаленные с конца 5', или, альтернативно, может иметь две субъединицы, удаленные с конца 3' антисмыслового соединения. Альтернативно, удаленные нуклеозиды могут быть рассредоточены в антисмысловом соединении, например, в антисмысловом соединении, имеющем один нуклеозид, удаленный с конца 5', и один нуклеозид, удаленный с конца 3'.

При наличии одной дополнительной субъединицы в удлиненном антисмысловом соединении, эта дополнительная субъединица может быть расположена на конце 5' или 3' антисмыслового соединения. При наличии двух или более дополнительных субъединиц, добавленные субъединицы могут быть соседними относительно друг друга, например, в антисмысловом соединении, имеющем две субъединицы, добавленные в конце 5' (присоединение 5'), или, альтернативно, в конце 3' (присоединение 3') антисмыслового соединения. Альтернативно, добавленные субъединицы могут быть рассредоточены в антисмысловом соединении, например, в антисмысловом соединении, имеющем одну субъединицу, присоединенную к концу 5', и одну субъединицу, присоединенную к концу 3'.

Можно увеличивать или уменьшать длину антисмыслового соединения, такого как антисмысловый олигонуклеотид, и/или внедрять несовпадающие основания без аннулирования активности. Например, в публикации Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992), были испытаны серии антисмысловых олигонуклеотидов из 13-25 нуклеоснований на их способность вызывать расщепление целевой РНК в модели инъекции ооцита. Антисмысловые олигонуклеотиды длиной 25 нуклеоснований с 8 или 11 не совпадающими основаниями вблизи концов антисмысловых олигонуклеотидов были способны направлять специфическое расщепление целевой мРНК, хотя и в меньшей степени, чем антисмысловые олигонуклеотиды, не содержащие несовпадений. Точно так же, целевое специфическое расщепление было достигнуто с использованием антисмысловых олигонуклеотидов из 13 нуклеоснований, включая олигонуклеотиды с 1 или 3 несовпадениями.

Gautschi et al. (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001) продемонстрировали способность олигонуклеотида, имеющего 100% комплементарность с мРНК bcl-2 и имеющего 3 несовпадения с мРНК bcl-xL, снижать экспрессию bcl-2 и bcl-xL in vitro и in vivo. Более того, этот олигонуклеотид показал потенциальную противоопухолевую активность in vivo.

Maher and Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) исследовали серию последовательных антисмысловых олигонуклеотидов из 14 нуклеоснований, а также

антисмысловые олигонуклеотиды из 28 и 42 нуклеоснований, включающих последовательность из двух или трех последовательных антисмысловых олигонуклеотидов, соответственно, на их способность блокировать трансляцию DHFR человека в анализе ретикулоцитов кроликов. Каждый из трех антисмысловых олигонуклеотидов из 14 нуклеоснований по отдельности был способен ингибировать трансляцию, хотя и на более слабом уровне, чем антисмысловые олигонуклеотиды из 28 или 42 нуклеоснований.

Мотивы антисмысловых соединений

В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения, направленные на нуклеиновую кислоту HBV, содержали химически модифицированные субъединицы, расположенные в таких последовательностях, или мотивах, чтобы придавать антисмысловым соединениям такие свойства, как усиленная ингибирующая активность, повышенная связывающая аффинность к целевой нуклеиновой кислоте или устойчивость к разрушению под действием нуклеаз *in vivo*.

Химерные антисмысловые соединения обычно содержат по меньшей мере одну область, модифицированную так, чтобы придавать повышенную устойчивость к нуклеазному расщеплению, повышенное клеточное поглощение, повышенную связывающую аффинность к целевой нуклеиновой кислоте и/или повышенную ингибирующую активность. Вторая область химерного антисмыслового соединения может необязательно служить в качестве субстрата для клеточной эндонуклеазы РНазы Н, которая расщепляет цепь РНК дуплекса РНК: ДНК.

Антисмысловые соединения, имеющие мотив химерного олигонуклеотида, считают химерными антисмысловыми соединениями. В химерном олигонуклеотиде, внутренняя область, содержащая множество нуклеотидов, которые поддерживают расщепление РНазы Н, расположена между внешними областями, содержащими множество нуклеотидов, которые являются химически отличными от нуклеозидов внутренней области. В случае если антисмысловый олигонуклеотид имеет мотив химерного олигонуклеотида, то сегмент гэп обычно служит в качестве субстрата для эндонуклеазного расщепления, тогда как сегменты крыльев включают модифицированные нуклеозиды. В некоторых вариантах реализации, области химерного олигонуклеотида дифференцируются по типу сахарных фрагментов, составляющих каждую отдельную область. Типы сахарных фрагментов, которые используют для дифференциации областей химерного олигонуклеотида, могут, в некоторых вариантах реализации, включать β -D-рибонуклеозиды, β -D-дезоксирибонуклеозиды, 2'-модифицированные нуклеозиды (такие как 2'-модифицированные нуклеозиды могут включать 2'-МОЕ и 2'-О-CH₃, среди прочих) и модифицированные нуклеозиды с бициклическим сахаром (такие модифицированные нуклеозиды с бициклическим сахаром могут включать нуклеозиды, содержащие затрудненный этил). В некоторых вариантах реализации, нуклеозиды в крыльях могут включать несколько модифицированных сахарных фрагментов, включая, например, 2'-МОЕ и бициклические сахарные фрагменты, такие как затрудненный этил или БНК. В некоторых вариантах реализации, крылья могут включать несколько модифицированных и не модифицированных сахарных фрагментов. В некоторых вариантах реализации, крылья могут включать различные комбинации нуклеозидов 2'-МОЕ, бициклических сахарных фрагментов, таких как затрудненные этилнуклеозиды или БНК-нуклеозиды, и 2'-дезоксинуклеозидов.

Каждая отдельная область может включать одинаковые сахарные фрагменты, вариантные или измененные сахарные фрагменты. Мотив крыло-гэп-крыло зачастую описывают как «X-Y-Z», где «X» представляет собой длину 5'-крыла, «Y» представляет

собой длину гэта, и «Z» представляет собой длину 3'-крыла. «X» и «Z» могут содержать одинаковые, вариантыные или измененные сахарные фрагменты. В некоторых вариантах реализации, «X» и «Y» могут включать один или несколько 2'-дезоксинуклеозидов. «Y» может включать 2'-дезоксинуклеозиды. При использовании в настоящем документе, химерный олигонуклеотид, описанный как «X-Y-Z», имеет такую конфигурацию, что гэта расположен сразу возле каждого из 5'-крыла и 3'-крыла. Следовательно, между 5'-крылом и гэта, или между гэта и 3'-крылом нет промежуточных нуклеотидов. Любые антисмысловые соединения, описанные в настоящем документе, могут иметь мотив химерного олигонуклеотида. В некоторых вариантах реализации, «X» и «Z» являются одинаковыми; в других вариантах реализации они различные. В некоторых вариантах реализации, «Y» содержит от 8 до 15 нуклеозидов. X, Y или Z могут иметь 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 или более нуклеозидов.

В некоторых вариантах реализации, химерные олигонуклеотиды, представленные в настоящем документе, содержат, например, 11-меры, имеющие мотив 1-9-1.

В некоторых вариантах реализации, химерные олигонуклеотиды, представленные в настоящем документе, содержат, например, 12-меры, имеющие мотив 1-9-2, 2-9-1 или 1-10-1.

В некоторых вариантах реализации, химерные олигонуклеотиды, представленные в настоящем документе, содержат, например, 13-меры, имеющие мотив 1-9-3, 2-9-2, 3-9-1, 1-10-2 или 2-10-1.

В некоторых вариантах реализации, химерные олигонуклеотиды, представленные в настоящем документе, содержат, например, 14-меры, имеющие мотив 1-9-4, 2-9-3, 3-9-2, 4-9-1, 1-10-3, 2-10-2 или 3-10-1.

В некоторых вариантах реализации, химерные олигонуклеотиды, представленные в настоящем документе, содержат, например, 15-меры, имеющие мотив 1-9-5, 2-9-4, 3-9-3, 4-9-2, 5-9-1, 1-10-4, 2-10-3, 3-10-2 или 4-10-1.

В некоторых вариантах реализации, химерные олигонуклеотиды, представленные в настоящем документе, содержат, например, 16-меры, имеющие мотив 4-8-4, 2-9-5, 3-9-4, 4-9-3, 5-9-2, 1-10-5, 2-10-4, 3-10-3, 4-10-2, 3-8-5 или 5-10-1.

В некоторых вариантах реализации, химерные олигонуклеотиды, представленные в настоящем документе, содержат, например, 17-меры, имеющие мотив 3-9-5, 3-10-4, 4-9-4, 5-9-3, 2-10-5, 3-10-4, 4-10-3, 5-10-2, 2-9-6, 5-8-4, 5-7-5, 6-7-4 или 6-9-2.

В некоторых вариантах реализации, химерные олигонуклеотиды, представленные в настоящем документе, содержат, например, 18-меры, имеющие мотив 4-9-5, 5-9-4, 3-10-5, 4-10-4 или 5-10-3.

В некоторых вариантах реализации, химерные олигонуклеотиды, представленные в настоящем документе, содержат, например, 19-меры, имеющие мотив 5-9-5, 4-10-5 или 5-10-4.

В некоторых вариантах реализации, химерные олигонуклеотиды, представленные в настоящем документе, содержат, например, 20-меры, имеющие мотив 5-10-5, 2-10-8, 8-10-2, 3-10-7, 7-10-3, 4-10-6 или 6-10-4.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловое соединение содержит мотив «олигомера крыла», имеющий конфигурацию крыло-гэта или гэта-крыло, то есть конфигурацию X-Y или Y-Z, как описано выше для конфигурации химерного олигонуклеотида. Следовательно, конфигурации олигомера крыла, представленные в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, например, 5-10, 8-4, 4-12, 12-4, 3-14, 16-2, 18-1, 10-3, 2-10, 1-10, 8-2, 2-13, 5-13, 5-8 или 6-8.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловое соединение, направленное на

k-d(10)-k

e-d(10)-k

k-d(10)-e

k-k-d(10)-k-k

5 k-k-d(10)-e-e

e-e-d(10)-k-k

k-k-k-d(10)-k-k-k

e-e-e-d(10)-k-k-k

k-k-k-d(10)-e-e-e

10 k-k-k-d(10)-k-k-k

e-k-k-d(10)-k-k-e

e-e-k-d(10)-k-k-e

e-d-k-d(10)-k-k-e

e-k-d(10)-k-e-k-e

15 k-d(10)-k-e-k-e-e

e-e-k-d(10)-k-e-k-e

e-d-d-k-d(9)-k-k-e

e-e-e-e-d(9)-k-k-e

e-e-e-e-e-d(10)-e-e-e-e-e

20 k-d-k-d-k-d(9)-e-e

e-e-k-k-d(9)-e-k-e-e

k-d-k-d-k-d(10)-e-e-e-e-e

k-e-k-d(10)-k-e-k

e-e-e-k-k-d(8)-e-e-e-e

25 e-e-e-k-k-d(7)-k-k-e-e-e

e-e-e-k-d(9)-k-e-e-e

e-e-e-k-k-d(7)-k-k-e-e-e

e-e-e-e-k-k-d(7)-e-e-e-e

e-k-e-k-d(9)-e-e-e-e

30 e-k-e-k-d-k-d(7)-e-e-e-e

e-e-e-k-k-d(7)-k-k-e-e-e

k-d-k-d-k-d(8)-e-e-e-e-e

причем k представляет собой затруженный этилнуклеозид, e представляет собой 2'-МОЕ замещенный нуклеозид, и d представляет собой 2'-дезоксинуклеозид.

35 В некоторых вариантах реализации, антисмысловый олигонуклеотид имеет сахарный мотив, описанный Формулой А, представленной ниже: $(J)_m-(B)_n-(J)_p-(B)_r-(A)_t-(D)_g-(A)_v-(B)_w-(J)_x-(B)_y-(J)_z$

причем:

40 каждый А независимо представляет собой 2'-замещенный нуклеозид;

каждый В независимо представляет собой бициклический нуклеозид;

каждый J независимо представляет собой 2'-замещенный нуклеозид или 2'-дезоксинуклеозид;

каждый D представляет собой 2'-дезоксинуклеозид;

45 m равен 0-4; n равен 0-2; p равен 0-2; r равен 0-2; t равен 0-2; v равен 0-2; w равен 0-4; x равен 0-2; y равен 0-2; z равен 0-4; g равен 6-14;

при условии, что:

по меньшей мере, один из m, n и r является отличным от 0;

по меньшей мере, один из w и y является отличным от 0;

сумма m, n, p, r и t составляет от 2 до 5; и сумма v, w, x, y и z составляет от 2 до 5.

Целевые нуклеиновые кислоты, целевые области и нуклеотидные последовательности

Нуклеотидная последовательность, кодирующая HBV, включает, без ограничения, следующую: номер доступа GENBANK U95551.1 (в настоящий документ включена как SEQ ID NO:1).

Следует понимать, что последовательность, представленная далее в каждом SEQ ID NO в Примерах, содержащихся в настоящем документе, является не зависимой от любых модификаций сахарного фрагмента, межнуклеозидной связи или нуклеооснования.

Поэтому антисмысловые соединения, определенные номером SEQ ID NO, могут включать, независимо, одну или несколько модификаций сахарного фрагмента, межнуклеозидной связи или нуклеооснования. Антисмысловые соединения, описанные этим номером Isis (Isis №), указывают комбинацию последовательности нуклеооснования и мотива.

В некоторых вариантах реализации, целевая область является структурно определенной областью целевой нуклеиновой кислоты. Например, целевая область может охватывать 3' не транскрируемую область (UTR), 5' не транскрируемую область, экзон, интрон, экзон-интронное сочленение, кодирующую область, область инициации трансляции, область обрыва трансляции или другую определенную область нуклеиновой кислоты. Структурно определенные области для HBV могут быть получены по номеру доступа из базы данных последовательностей, такой как NCBI, и такая информация включена в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах реализации, целевая область может охватывать последовательность от 5' целевого сайта любого целевого сегмента в пределах целевой области от 3' целевого сайта другого целевого сегмента в пределах той же целевой области.

Таргетинг включает определение по меньшей мере одного целевого сегмента, с которым гибридизуется антисмысловое соединение с возникновением заданного эффекта. В некоторых вариантах реализации заданный эффект представляет собой снижение уровней целевой нуклеиновой кислоты мРНК. В некоторых вариантах реализации, заданный эффект представляет собой снижение уровней белка, кодирующего целевую нуклеиновую кислоту или фенотипическое изменение, связанное с целевой нуклеиновой кислотой.

Целевая область может содержать один или несколько целевых сегментов. Несколько целевых сегментов в пределах целевой области могут перекрываться. Альтернативно, они могут не перекрываться. В некоторых вариантах реализации, целевые сегменты в пределах целевой области разделены не более чем около 300 нуклеотидами. В некоторых вариантах реализации, целевые сегменты в пределах целевой области разделены количеством нуклеотидов, которое составляет, или примерно равно, или не превышает, или примерно не превышает 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10 нуклеотидов целевой нуклеиновой кислоты, или находится в диапазоне, определенном любыми из двух предшествующих значений. В некоторых вариантах реализации, целевые сегменты в пределах целевой области разделены не более чем или примерно не более чем 5 нуклеотидами целевой нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации, целевые сегменты являются смежными. Подразумевается целевые области, определенные диапазоном, имеющим исходную нуклеиновую кислоту, то есть любой из 5' целевых сайтов или 3' целевых сайтов, перечисленных в настоящем документе.

Соответствующие целевые сегменты могут находиться в 5' не транскрируемой области, кодирующей области, 3' не транскрируемой области, интроне, экзоне или экзон-интронном сочленении. Целевые сегменты, содержащие иницирующий кодон или

стоп-кодон, также являются пригодными целевыми сегментами. Соответствующий целевой сегмент может специально исключать некоторую структурно определенную область, такую как иницирующий кодон или стоп-кодон.

5 Определение соответствующих целевых сегментов может включать сравнение последовательности целевой нуклеиновой кислоты с другими последовательностями генома. Например, для определения областей сходства среди различных нуклеиновых кислот может быть использован алгоритм BLAST. Это сравнение может предотвращать выбор последовательностей антисмысловых соединений, которые могут гибридизоваться неспецифическим образом с последовательностями, отличными от выбранной целевой
10 нуклеиновой кислоты (то есть нецелевыми последовательностями).

В пределах активной целевой области может наблюдаться изменение активности (например, по результатам определения процентного снижения уровней целевой нуклеиновой кислоты) антисмысловых соединений. В некоторых вариантах реализации, снижение уровней мРНК HBV является показателем ингибирования экспрессии HBV.
15 Снижение уровней белка HBV также является показателем ингибирования экспрессии целевой мРНК. Кроме того, показателем ингибирования экспрессии HBV являются фенотипические изменения. В некоторых вариантах реализации, показателем ингибирования экспрессии HBV может быть уменьшение усталости, уменьшение симптомов, похожих на грипп, улучшение аппетита, снижение тошноты, уменьшение
20 боли в суставах, уменьшение желтухи, уменьшение боли в животе, снижение слабости, снижение потери веса, уменьшение роста молочной железы у мужчин, уменьшение сыпи на пальцах, уменьшение проблем свертываемости крови, уменьшение цирроза, уменьшение пакувидных кровеносных сосудов на коже, повышение абсорбции витаминов А и D, снижение роста опухоли, снижение объема опухоли, уменьшение
25 головной боли, уменьшение жара, уменьшение диареи, уменьшение боли в области печени организма, уменьшение стула земляного или серого цвета, уменьшение зуда, уменьшение мочи темного цвета и уменьшение тошноты и рвоты. В некоторых вариантах реализации, показателем ингибирования экспрессии HBV может быть улучшение симптомов, обусловленных HBV-связанными состояниями, заболеваниями и
30 расстройствами. В некоторых вариантах реализации, показателем ингибирования экспрессии HBV является уменьшение цирроза. В некоторых вариантах реализации, показателем ингибирования экспрессии HBV является уменьшение маркеров рака печени.

Гибридизация

35 В некоторых вариантах реализации, гибридизация происходит между антисмысловым соединением, описанным в настоящем документе, и нуклеиновой кислотой HBV. Наиболее общий механизм гибридизации включает водородное связывание (например, Уотсона-Крика, Хугстина или обратное водородное связывание Хугстина) между комплементарными нуклеосо основаниями молекул нуклеиновых кислот.

40 Гибридизация может происходить при различных условиях. Обязательным условием является зависимость от последовательностей, и она определяется природой и составом молекул нуклеиновых кислот, подлежащих гибридизации.

Способы определения того, может ли определенная последовательность специфически гибридизоваться с целевой нуклеиновой кислотой, хорошо известны в данной области
45 техники. В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения, представленные в настоящем документе, могут специфически гибридизоваться с нуклеиновой кислотой HBV.

Комплементарность

Антисмысловое соединение и целевая нуклеиновая кислоты комплементарны друг другу, если достаточное количество нуклеоснований антисмыслового соединения может быть связано водородной связью с соответствующими нуклеоснованиями целевой нуклеиновой кислоты, так что возникает заданный эффект (например, антисмысловое ингибирование целевой нуклеиновой кислоты, такой как нуклеиновая кислота HBV).

Не комплементарные нуклеоснования между антисмысловым соединением и нуклеиновой кислотой HBV могут быть допустимы при условии, что антисмысловое соединение остается способным специфически гибридизоваться с целевой нуклеиновой кислотой. Более того, антисмысловое соединение может гибридизоваться в одном или нескольких сегментах нуклеиновой кислоты HBV, так что промежуточные или соседние сегменты не участвуют в гибридизации (например, петлевая структура, не совпадающая или шпильчатая структура).

В некоторых вариантах реализации, антисмысловое соединение, представленное в настоящем документе, или его определенная часть комплементарны или по меньшей мере на 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарны нуклеиновой кислоте HBV, целевой области, целевому сегменту или определенной их части. Процент комплементарности антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой может быть определен стандартными способами.

Например, антисмысловое соединение, в котором 18 из 20 нуклеоснований указанного антисмыслового соединения комплементарны целевой области и, следовательно, будут специфически гибридизоваться, представляет 90 процентную комплементарности. В этом примере оставшиеся не комплементарные нуклеоснования могут быть сгруппированы или перемежаться с комплементарными нуклеоснованиями, и не обязательно должны быть смежными друг с другом или с комплементарными нуклеоснованиями. Поэтому антисмысловое соединение длиной 18 нуклеоснований, имеющее четыре не комплементарных нуклеоснования, к которым примыкают две области полной комплементарности с целевой нуклеиновой кислотой, имеет общую комплементарность с целевой нуклеиновой кислотой 77,8%, и, следовательно, входит в рамки настоящего изобретения. Процент комплементарности антисмыслового соединения с областью целевой нуклеиновой кислоты может быть определен обычным способом с использованием программ BLAST (программ для обнаружения сходства последовательностей белков путем их локального выравнивания) и программ Power BLAST, известных в данной области техники (Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403 410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649 656). Процент гомологичности, идентичности или комплементарности последовательности может быть определен, например, программой Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, версия 8 для Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Мэдисон, штат Висконсин), с использованием настроек по умолчанию, в которых используется алгоритм Smith and Waterman (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482 489).

В некоторых вариантах реализации, антисмысловое соединение, представленное в настоящем документе, или определенная его часть полностью комплементарны (то есть на 100% комплементарны) целевой нуклеиновой кислоте или определенной ее части. Например, антисмысловое соединение может быть полностью комплементарно к нуклеиновой кислоте HBV, или ее целевой области, или целевому сегменту, или целевой последовательности. При использовании в настоящем документе, «полностью комплементарен» обозначает, что каждое нуклеоснование антисмыслового соединения

может участвовать в точном спаривании оснований с соответствующими нуклеосо́снова́ниями целевой нуклеино́вой кислоты. Например, антисмысловое соединение из 20 нуклеосо́снова́ний полностью комплементарно целевой последовательности длиной 400 нуклеосо́снова́ний, если существует соответствующая

5 часть из 20 нуклеосо́снова́ний целевой нуклеино́вой кислоты, которая полностью комплементарна указанному антисмысловому соединению. Термин «полностью комплементарен» может быть использован также в отношении определенной части первой и/или второй нуклеино́вой кислоты. Например, часть из 20 нуклеосо́снова́ний антисмыслового соединения, состоящего из 30 нуклеосо́снова́ний, может быть

10 «полностью комплементарна» целевой последовательности длиной 400 нуклеосо́снова́ний. Часть из 20 нуклеосо́снова́ний олигонуклеотида, состоящего из 30 нуклеосо́снова́ний, полностью комплементарна целевой последовательности, если целевая последовательность имеет соответствующую часть из 20 нуклеосо́снова́ний, в которой каждое нуклеосо́снова́ние комплементарно части из 20 нуклеосо́снова́ний указанного

15 антисмыслового соединения. В то же время целое антисмысловое соединение из 30 нуклеосо́снова́ний может быть или может не быть полностью комплементарным к целевой последовательности, в зависимости от того, являются ли оставшиеся 10 нуклеосо́снова́ний антисмыслового соединения также комплементарными целевой последовательности.

20 Не комплементарное нуклеосо́снова́ние может быть расположено у конца 5' или конца 3' антисмыслового соединения. Альтернативно, не комплементарное нуклеосо́снова́ние или нуклеосо́снова́ния могут быть во внутреннем положении антисмыслового соединения. В случае наличия двух или более не комплементарных нуклеосо́снова́ний, они могут быть смежными (то есть связанными) или не смежными. В одном варианте реализации,

25 не комплементарное нуклеосо́снова́ние расположено в сегменте крыла химерного антисмыслового олигонуклеотида.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения, которые имеют длину или которые содержат до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеосо́снова́ний, содержат не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 не комплементарного

30 нуклеосо́снова́ния(ий) относительно целевой нуклеино́вой кислоты, такой как нуклеино́вая кислота HBV, или ее определенная часть.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения, которые имеют длину или которые содержат до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеосо́снова́ний, содержат не более 6, не более 5, не более 4, не более

35 3, не более 2 или не более 1 не комплементарного нуклеосо́снова́ния(ий) относительно целевой нуклеино́вой кислоты, такой как нуклеино́вая кислота HBV, или ее определенная часть.

Представленные антисмысловые соединения включают также те, которые комплементарны части целевой нуклеино́вой кислоты. При использовании в настоящем

40 документе, «часть» относится к определенному количеству смежных (то есть связанных) нуклеосо́снова́ний в пределах области или сегмента целевой нуклеино́вой кислоты. «Часть» может также относиться к определенному количеству смежных нуклеосо́снова́ний антисмыслового соединения. В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере

45 из 8 нуклеосо́снова́ний. В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 9 нуклеосо́снова́ний. В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 10 нуклеосо́снова́ний. В некоторых вариантах

реализации, антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 11 нуклеоснований. В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 12 нуклеоснований. В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 13 нуклеоснований. В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 14 нуклеоснований. В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 15 нуклеоснований. Также подразумеваются антисмысловые соединения, которые комплементарны части целевого сегмента по меньшей мере из 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более нуклеоснований, или в диапазоне между любыми из двух этих значений.

Идентичность

Антисмысловые соединения, представленные в настоящем документе, также могут иметь определенный процент идентичности с определенной нуклеотидной последовательностью, SEQ ID NO или соединением, представленным номером Isis, или их частью. При использовании в настоящем документе, антисмысловое соединение является идентичным к последовательности, описанной в настоящем документе, если оно имеет такую же способность к спариванию нуклеоснований. Например, РНК, которая содержит урацил вместо тимидина в описанной последовательности ДНК, считается идентичной к этой последовательности ДНК, поскольку и урацил, и тимидин спариваются с аденином. Подразумеваются также укороченные и удлиненные версии антисмысловых соединений, описанных в настоящем документе, а также соединения, имеющие не идентичные основания по сравнению с антисмысловыми соединениями, представленными в настоящем документе. Не идентичные основания могут быть соседними друг к другу или рассредоточены в антисмысловом соединении. Процент идентичности антисмыслового соединения рассчитывают по количеству оснований, имеющих идентичное спаривание оснований, по сравнению с последовательностью, с которой его сравнивают.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения или их части являются по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичными к одному или нескольким антисмысловым соединениям или последовательностям SEQ ID NO, или их частям, описанным в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации, часть антисмыслового соединения сравнивают с частью целевой нуклеиновой кислоты такой же длины. В некоторых вариантах реализации сравнивают часть из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеоснований с равной по длине частью целевой нуклеиновой кислоты.

В некоторых вариантах реализации, часть антисмыслового олигонуклеотида сравнивают с частью целевой нуклеиновой кислоты такой же длины. В некоторых вариантах реализации сравнивают часть из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеоснований с равной по длине частью целевой нуклеиновой кислоты.

Модификации

Нуклеозид представляет собой комбинацию основания и сахара. Часть нуклеоснования (известная также как основание) нуклеозида, как правило, представляет собой фрагмент гетероциклического основания. Нуклеотиды представляют собой нуклеозиды, которые дополнительно включают фосфатную группу, ковалентно связанную с сахарной частью нуклеозида. Для тех нуклеозидов, которые включают

пентафуранозный сахар, фосфатная группа может быть связана с 2', 3' или 5' гидроксильным фрагментом сахара. Олигонуклеотиды образуются посредством ковалентного связывания соседних нуклеозидов друг с другом с образованием линейного полимерного олигонуклеотида. В пределах олигонуклеотидной структуры, фосфатные группы обычно упоминают как образующие межнуклеозидные связи олигонуклеотида.

Модификации антисмысловых соединений включают замещения или изменения межнуклеозидных связей, сахарных фрагментов или нуклеоснований.

Модифицированные антисмысловые соединения зачастую являются предпочтительными по сравнению с нативными формами за счет желательных свойств, таких как, например, усиленное клеточное поглощение, усиленная аффинность к целевой нуклеиновой кислоте, увеличенная устойчивость в присутствии нуклеаз или увеличенная ингибирующая активность.

Химически модифицированные нуклеозиды также могут быть использованы для увеличения связывающей аффинности укороченного или усеченного антисмыслового соединения к его целевой нуклеиновой кислоте. Следовательно, зачастую могут быть получены сравнимые результаты с укороченными антисмысловыми соединениями, которые имеют такие химически модифицированные нуклеозиды.

Модифицированные межнуклеозидные связи

Природная межнуклеозидная связь РНК и ДНК представляет собой фосфодиэфирную связь 3' с 5'. Антисмысловые соединения, имеющие одну или несколько модифицированных, то есть неприродных, межнуклеозидных связей, зачастую выбирают вместо антисмысловых соединений, имеющих природные межнуклеозидные связи из-за желательных свойств, таких как, например, усиленное клеточное поглощение, усиленная аффинность к целевым нуклеиновым кислотам и увеличенная устойчивость в присутствии нуклеаз.

Олигонуклеотиды, имеющие модифицированные межнуклеозидные связи, включают межнуклеозидные связи, которые сохраняют атом фосфора, а также межнуклеозидные связи, которые не имеют атома фосфора. Иллюстративные межнуклеозидные связи, содержащие фосфор, включают, но не ограничиваясь этим, фосфодиэфиры, фосфотриэфиры, метилфосфонаты, фосфорамидаты и фосфотиоаты. Хорошо известны способы получения фосфоросодержащих и не фосфоросодержащих связей.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения, направленные на нуклеиновую кислоту HBV, содержат одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации, модифицированные межнуклеозидные связи представляют собой фосфотиоатные связи. В некоторых вариантах реализации, каждая межнуклеозидная связь антисмыслового соединения представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь.

Модифицированные сахарные фрагменты

Антисмысловые соединения, представленные в настоящем документе, могут необязательно содержать один или несколько нуклеозидов, в которых модифицирована сахарная группа. Такие нуклеозиды с модифицированным сахаром могут придавать улучшенную устойчивость к действию нуклеаз, увеличенную связывающую аффинность или какое-либо другое преимущественное биологическое свойство антисмысловым соединениям. В некоторых вариантах реализации, нуклеозиды включают химически модифицированный рибофуранозный кольцевой фрагмент. Примеры химически модифицированных рибофуранозных колец включают, без ограничения, добавление групп заместителей (включая 5' и 2' группы заместителей); связывание мостиком не геминальных кольцевых атомов с образованием бициклических нуклеиновых кислот

(БцНК); замену рибозильного кольцевого кислородного атома на S, N(R) или C(R1)(R)2 (R=H, C₁-C₁₂ алкил или защитная группа); и их комбинации. Примеры химически модифицированных сахаров включают 2'-F-5'-метил-замещенный нуклеозид (смотри Международную заявку РСТ WO 2008/101157, опубликованную 8/21/08, где описаны другие 5', 2'-бис-замещенные нуклеозиды), замену рибозильного кольцевого кислородного атома на S с дополнительным замещением в 2'-положении (смотри опубликованную заявку на патент США US2005/0130923, опубликованную 16 июня 2005 года), или, альтернативно, 5'-замещение БцНК (смотри Международную заявку РСТ WO 2007/134181, опубликованную 11/22/07, в которой БНК замещена, например, 5'-метиловой или 5'-виниловой группой).

Примеры нуклеозидов, имеющих модифицированные сахарные фрагменты включают, без ограничения, нуклеозиды, включающие 5'-винил, 5'-метил (R или S), 4'-S, 2'-F, 2'-OSCH₃ и 2'-O(CH₂)₂OSCH₃ группы заместителей. Заместитель в 2' положении также может быть выбран из аллила, amino, azido, thio, O-аллила, O-C₁-C₁₀ алкила, OCF₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂-O-N(Rm)(Rn) и O-CH₂-C(=O)-N(Rm)(Rn), причем каждый Rm и Rn независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ алкил.

При использовании в настоящем документе, «бициклические нуклеозиды» относятся к модифицированным нуклеозидам, содержащим бициклический сахарный фрагмент. Примеры бициклических нуклеозидов включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие мостик между 4' и 2' рибозильными кольцевыми атомами. В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения, представленные в настоящем документе, содержат один или несколько бициклических нуклеозидов, причем мостик содержит бициклический нуклеозид 4'-2'. Примеры таких бициклических нуклеозидов 4'-2' включают, но не ограничиваясь этим, нуклеозиды формул: 4'-(CH₂)-O-2' (БНК); 4'-(CH₂)-S-2'; 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); 4'-CH(CH₃)-O-2' (сEt) и 4'-CH(CH₂OSCH₃)-O-2', и их аналоги (смотри патент США 7399845, опубликованный 15 июля 2008 года; 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2', и его аналоги (смотри опубликованную Международную заявку РСТ W02009/006478, опубликованную 8 января 2009 года); 4'-CH₂-N(OSCH₃)-2', и его аналоги (смотри опубликованную Международную заявку РСТ WO 2008/150729, опубликованную 11 декабря 2008 года); 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (смотри опубликованную заявку на патент США US 2004/0171570, опубликованную 2 сентября 2004 года); 4'-CH₂-N(R)-O-2', причем R представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил или защитную группу (смотри патент США 7427672, опубликованный 23 сентября 2008 года); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (смотри публикацию Chattopadhyaya, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134); и 4'-CH₂-C(=CH₂)-2', и его аналоги (смотри опубликованную Международную заявку РСТ WO 2008/154401, опубликованную 8 декабря 2008 года). Также смотри, например: Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 129(26) 8362-8379 (Jul. 4, 2007); Elayadi et al., Curr. Opinion Invens. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; патенты США №№ U.S. 6670461, 7053207, 6268490, 6770748, 6794499, 7034133, 6525191, 7399845; опубликованный Международные заявки РСТ WO 2004/106356, WO 94/14226, WO 2005/021570 и WO 2007/134181; публикации патентов США №№ US 2004/0171570, US 2007/0287831 и US 2008/0039618; и патенты США

серийных №№12/129154, 60/989574, 61/026995, 61/026998, 61/056564, 61/086231, 61/097787 и 61/099844; а также Международной заявки РСТ №№РСТ/US2008/064591, РСТ/US2008/066154 и РСТ/US2008/068922. Каждый из представленных выше бициклических нуклеозидов может быть получен с одним или несколькими стереохимическими конфигурациями сахара, включая, например, α -L-рибофуранозу и β -D-рибофуранозу (смотри Международную заявку РСТ РСТ/DK98/00393, опубликованную 25 марта 1999 года как WO 99/14226).

В некоторых вариантах реализации, бициклические сахарные фрагменты БцНК нуклеозидов включают, но не ограничиваясь этим, соединения, имеющие по меньшей мере один мостик между положением 4' и 2' пентафуранозного сахарного фрагмента, причем такие мостики независимо содержат 1 или от 2 до 4 связанных групп, независимо выбранных из $-\text{C}(\text{R}_a)(\text{R}_b)_n-$, $-\text{C}(\text{R}_a)=\text{C}(\text{R}_b)-$, $-\text{C}(\text{R}_a)=\text{N}-$, $-\text{C}(=\text{NR}_a)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{Si}(\text{R}_a)_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_x-$ и $-\text{N}(\text{R}_a)-$;

причем:

x равен 0, 1 или 2;

n равен 1, 2, 3 или 4;

каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкил, замещенный $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкенил, замещенный $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкинил, замещенный $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкинил, $\text{C}_5\text{-C}_{20}$ арил, замещенный $\text{C}_5\text{-C}_{20}$ арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, $\text{C}_5\text{-C}_7$ алициклический радикал, замещенный $\text{C}_5\text{-C}_7$ алициклический радикал, галоген, OJ_1 , NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , COOJ_1 , ацил ($\text{C}(=\text{O})\text{-H}$), замещенный ацил, CN, сульфонил ($\text{S}(=\text{O})_2\text{-J}_1$) или сульфоксил ($\text{S}(=\text{O})_2\text{-J}_1$); и

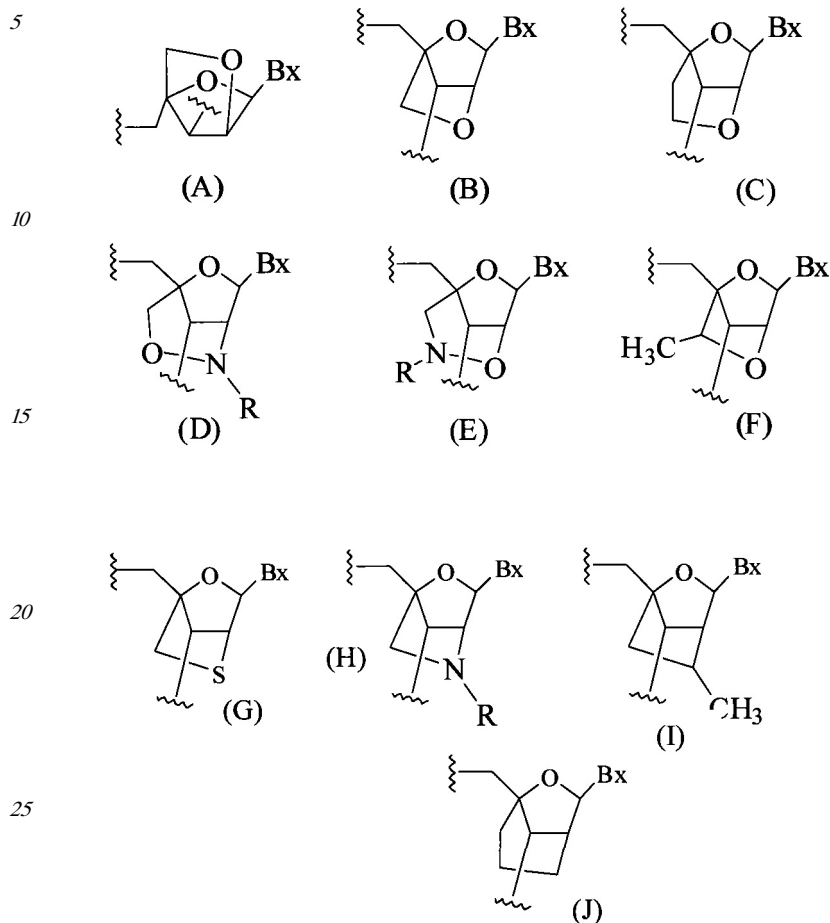
каждый J_1 и J_2 независимо представляет собой, H, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкил, замещенный $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкенил, замещенный $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкинил, замещенный $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкинил, $\text{C}_5\text{-C}_{20}$ арил, замещенный $\text{C}_5\text{-C}_{20}$ арил, ацил ($\text{C}(=\text{O})\text{-H}$), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ аминоксил, замещенный $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ аминоксил или защитную группу.

В некоторых вариантах реализации, мостик бициклического сахарного фрагмента представляет собой $-\text{C}(\text{R}_a)(\text{R}_b)_n-$, $-\text{C}(\text{R}_a)(\text{R}_b)_n\text{-O-}$, $-\text{C}(\text{R}_a\text{R}_b)\text{-N(R)-O-}$ или $-\text{C}(\text{R}_a\text{R}_b)\text{-O-N(R)-}$. В некоторых вариантах реализации, мостик представляет собой 4'- $\text{CH}_2\text{-2'}$, 4'-(CH_2) 2-2' , 4'-(CH_2) 3-2' , 4'- $\text{CH}_2\text{-O-2'}$, 4'-(CH_2) 2-O-2' , 4'- $\text{CH}_2\text{-O-N(R)-2'}$ и 4'- $\text{CH}_2\text{-N(R)-O-2'}$ -, причем каждый R независимо представляет собой H, защитную группу или $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкил.

В некоторых вариантах реализации, бициклические нуклеозиды дополнительно определены по изомерной конфигурации. Например, нуклеозид, содержащий 4'-2' метиленокси-мостик, может быть в α -L конфигурации или β -D конфигурации. Ранее в антисмысловые олигонуклеотиды, демонстрирующие антисмысловую активность, были внедрены α -L-метиленокси (4'- $\text{CH}_2\text{-O-2'}$) БцНК (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372).

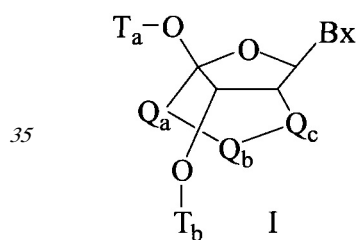
В некоторых вариантах реализации, бициклические нуклеозиды включают, но не ограничиваясь этим, (A) α -L-метиленокси (4'- $\text{CH}_2\text{-O-2'}$) БцНК, (B) β -D-метиленокси (4'- $\text{CH}_2\text{-O-2'}$) БцНК, (C) этиленокси (4'-(CH_2) 2-O-2') БцНК, (D) аминоксил (4'- $\text{CH}_2\text{-O-N(R)-2'}$) БцНК, (E) оксиамино (4'- $\text{CH}_2\text{-N(R)-O-2'}$) БцНК, (F) метил(метиленокси) (4'- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-2'}$) БцНК.

О-2') БцНК, (G) метилен-тио (4'-CH₂-S-2') БцНК, (H) метилен-амино (4'-CH₂-N(R)-2') БцНК, (I) метил-карбоциклические (4'-CH₂-CH(CH₃)-2') БцНК и (J) пропилен-карбоциклические (4'-(CH₂)₃-2') БцНК, изображенные ниже.



причем Bx представляет собой фрагмент основания, а R независимо представляет собой H, защитную группу или C₁-C₁₂ алкил.

В некоторых вариантах реализации, бициклический нуклеозид имеет Формулу I:



причем:

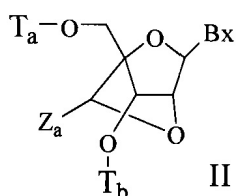
Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

-Q_a-Q_b-Q_c- представляет собой -CH₂-N(R_c)-CH₂-, -C(=O)-N(R_c)-CH₂-, -CH₂-O-N(R_c)-, -CH₂-N(R_c)-O- или -N(R_c)-O-CH₂;

R_c представляет собой C₁-C₁₂ алкил или амино-защитную группу; и

T_a и T_б, каждый независимо, представляют собой H, гидрокси-защитную группу, сопряженную группу, химически активную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное связывание со стабилизирующей средой.

В некоторых вариантах реализации, бициклический нуклеозид имеет Формулу II:



причем:

Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

Ta и Tb, каждый независимо, представляют собой H, гидрокси-защитную группу, сопряженную группу, химически активную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к среде подложки;

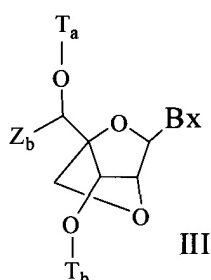
Za представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, замещенный C₁-C₆ алкил, замещенный C₃-C₆ алкенил, замещенный C₂-C₆ алкинил, ацил, замещенный ацил, замещенный амид, тиол или замещенный тио.

В одном варианте реализации, каждая из замещенных групп независимо представляет собой моно- или полизамещенную группу с группами заместителей, независимо выбранными из галогена, оксо, гидроксила, OJ_c, NJ_cJ_d, SJ_c, N₃, OC(=X)J_c и NJ_cC(=X)

NJ_cJ_d, причем каждый J_c, J_d и J_c независимо представляют собой H, C₁-C₆ алкил ил

изамещенный C₁-C₆ алкил, и X представляет собой O или NJ_c.

В некоторых вариантах реализации, бициклический нуклеозид имеет Формулу III:

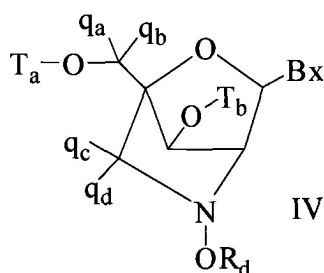


причем:

Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

Ta и Tb, каждый независимо, представляют собой H, гидрокси-защитную группу, сопряженную группу, химически активную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к среде подложки;

Zb представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, замещенный C₁-C₆ алкил, 5 замещенный C₁-C₆ алкенил, замещенный C₂-C₆ алкинил или замещенный ацил (C(=O)-). В некоторых вариантах реализации, бициклический нуклеозид имеет Формулу IV:



причем:

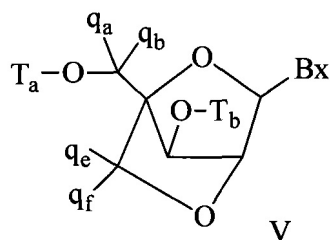
Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

T_a и T_b , каждый независимо, представляют собой Н, гидрокси-защитную группу, сопряженную группу, химически активную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к среде подложки;

R_d представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, замещенный C_1 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или замещенный C_2 - C_6 алкинил;

каждый q_a , q_b , q_c и q_d независимо представляет собой Н, галоген, C_1 - C_6 алкил, замещенный C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, замещенный C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или замещенный C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 алкоксил, замещенный C_1 - C_6 алкоксил, ацил, замещенный ацил, C_1 - C_6 аминоалкил или замещенный C_1 - C_6 аминоалкил;

В некоторых вариантах реализации, бициклический нуклеозид имеет Формулу V:



причем:

Vx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

T_a и T_b , каждый независимо, представляют собой Н, гидрокси-защитную группу, сопряженную группу, химически активную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к среде подложки;

q_a , q_b , q_e и q_f , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, C_1 - C_{12} алкил, замещенный C_1 - C_{12} алкил, C_2 - C_{12} алкенил, замещенный C_2 - C_{12} алкенил, C_2 - C_{12} алкинил, замещенный C_2 - C_{12} алкинил, C_1 - C_{12} алкокси, замещенный C_1 - C_{12} алкокси, OJ_j , SJ_j , SOJ_j , SO_2J_j , NJ_jJ_k , N_3 , CN , $C(=O)OJ_j$, $C(=O)NJ_jJ_k$, $C(=O)J_j$, $O-C(=O)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=NH)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=O)NJ_jJ_k$ или $N(H)C(=S)NJ_jJ_k$;

или q_e и q_f вместе представляют собой $=C(q_g)(q_h)$;

q_g и q_h , каждый независимо, представляют собой Н, галоген, C_1 - C_{12} алкил или замещенный C_1 - C_{12} алкил.

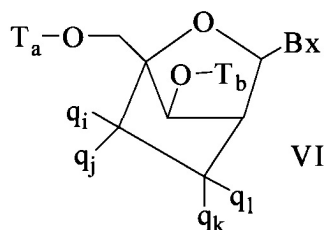
Были описаны синтез и получение метиленокси (4'- CH_2 -O-2') БцНК мономеров аденина, цитозина, гуанина, 5-метил-цитозина, тимина и урацила, а также их олигомеризация и свойства распознавания нуклеиновых кислот (смотри, например, Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630). БцНК и их получение описаны также в WO 98/39352 и WO 99/14226.

Также были получены аналоги метиленокси (4'- CH_2 -O-2') БцНК, метиленокси (4'- CH_2 -O-2') БцНК и 2'-тио-БцНК (смотри, например, Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222). Было описано также получение блокированных нуклеозидных аналогов, включающих олигодезоксирибонуклеотидные дуплексы в качестве субстратов для полимераз нуклеиновых кислот (смотри, например, Wengel et al., WO 99/14226).

Кроме того, в данной области техники описан синтез 2'-амино-БцНК, нового конформационно ограниченного олигонуклеотидного аналога с высокой аффинностью (смотри, например, Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039). Кроме того, ранее были описаны 2'-амино- и 2'-метиламино-БцНК, а также термическая устойчивость их

дуплексов с комплементарными цепями РНК и ДНК.

В некоторых вариантах реализации, бициклический нуклеозид имеет Формулу VI:



причем:

Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

Ta и Tb, каждый независимо, представляют собой H, гидрокси-защитную группу, сопряженную группу, химически активную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное присоединение к среде подложки;

каждый qi, qj, qk и qj независимо, представляет собой H, галоген, C1-C12 алкил, замещенный C1-C12 алкил, C2-C12 алкенил, замещенный C2-C12 алкенил, C2-C12 алкинил, замещенный C2-C12 алкинил, C1-C12 алкоксил, замещенный C1-C12 алкоксил, OJj, SJj, SOJj, SO2Jj, NJjJk, N3, CN, C(=O)OJj, C(=O)NJjJk, C(=O)Jj, O-C(=O)NJjJk, N(H)C(=NH)NJjJk, N(H)C(=O)NJjJk или N(H)C(=S)NJjJk; и

qi и qj или qi и qk вместе представляют собой =C(qg)(qh), причем qg и qh, каждый независимо, представляют собой H, галоген, C1-C12 алкил или замещенный C1-C12 алкил.

Описан один карбоциклический бициклический нуклеозид, имеющий мостик 4'-(CH2)3-2', и алкениловый аналог, мостик 4'-CH=CH-CH2-2' (смотри, например, Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443 и Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740). Также был описан синтез и получение карбоциклических бициклических нуклеозидов, их олигомеризация и биохимические исследования (смотри, например, Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129(26), 8362-8379).

При использовании в настоящем документе, «бициклический нуклеозид» относится к нуклеозиду, содержащему мостиковое соединение двух атомов углерода сахарного кольца, с образованием посредством этого бициклического сахарного фрагмента. В некоторых вариантах реализации, мостик соединяет 2' углерод и другой углерод сахарного кольца.

При использовании в настоящем документе, «4'-2' бициклический нуклеозид» или «4'-2' бициклический нуклеозид» относится к бициклическому нуклеозиду, содержащему фуранозное кольцо, содержащее мостиковое соединение 2' углеродного атома и 4' углеродного атома.

При использовании в настоящем документе, «моноциклические нуклеозиды» относятся к нуклеозидам, содержащим модифицированные сахарные фрагменты, которые не являются бициклическими сахарными фрагментами. В некоторых вариантах реализации, сахарный фрагмент или аналог сахарного фрагмента нуклеозида может быть модифицированным или замещенным в любом положении.

При использовании в настоящем документе, «2'-модифицированный сахар» обозначает фуранозный сахар, модифицированный в 2'-положении. В некоторых вариантах реализации, такие модификации включают заместители, выбранные из: галогенида, включая, но не ограничиваясь этим, замещенный и незамещенный алкокси, замещенный и незамещенный тиаалкил, замещенный и незамещенный аминоалкил,

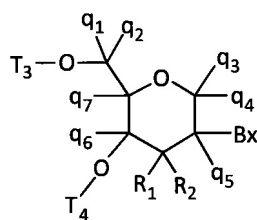
замещенный и незамещенный алкил, замещенный и незамещенный аллил, и замещенный и незамещенный алкинил. В некоторых вариантах реализации, 2'-модификации выбраны из заместителей, включающих, но не ограничиваясь этим: $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nONH_2$, $OCH_2C(=O)_n(H)CH_3$ и $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$, причем

пит равны от 1 до около 10. Другие группы 2'-заместителей также могут быть выбраны из: C_1 - C_{12} алкила; замещенного алкила; алкенила; алкинила; алкарила; аралкила; О-алкарила или О-аралкила; SH; SCH₃; OCN; Cl; Br; CN; CF₃; OCF₃; SOCH₃; SO₂CH₃; ONO₂; NO₂; N₃; NH₂; гетероциклоалкила; гетероциклоалкарила; аминоалкиламино; полиалкиламино; замещенного силила; РНК-расщепляющей группы; репортерной группы; интеркалятора; групп для улучшения фармакокинетических свойств; и групп для улучшения фармакодинамических свойств антисмыслового соединения, а также других заместителей, имеющих аналогичные свойства. В некоторых вариантах реализации, модифицированные нуклеозиды включают боковую цепь 2'-МОЕ (смотри, например, Baker et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000). Такое 2'-МОЕ замещение может быть описано как обладающее улучшенной связывающей аффинностью по сравнению с не модифицированными нуклеозидами и с другими модифицированными нуклеозидами, такими как 2'-О-метил, О-пропил и О-аминопропил. Было также показано, что олигонуклеотиды, имеющие заместитель 2'-МОЕ, являются антисмысловыми ингибиторами генной экспрессии с многообещающими характеристиками для применения in vivo (смотри, например, Martin, P., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504; Altmann et al., Chimia, 1996, 50, 168-176; Altmann et al., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637; и Altmann et al., Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917-926).

При использовании в настоящем документе, «модифицированный тетрагидропирановый нуклеозид» или «модифицированный ТГП нуклеозид» обозначает нуклеозид, имеющий шестичленный тетрагидропирановый «сахар», замещающий пентафуранозный остаток в нормальных нуклеозидах (заменитель сахара).

Модифицированные ТГП нуклеозиды включают, но не ограничиваясь этим, так называемые гекситоловые нуклеиновые кислоты (ГНК), анитоловые нуклеиновые кислоты (АНК), маннитоловые нуклеиновые кислоты (МНК) (смотри Leumann, C.J. Bioorg. & Med. Chem. (2002) 10:841-854), фтор-ГНК (F-ГНК) или соединения, имеющие

Формулу X:



X

причем независимо для каждого из упомянутого по меньшей мере одного тетрагидропиранового нуклеозидного аналога Формулы X:

Vx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

T₃ и T₄, каждый независимо, межнуклеозидная связывающая группа, связывающая тетрагидропирановый нуклеозидный аналог с антисмысловым соединением или одним из T₃ и T₄, представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую тетрагидропирановый нуклеозидный аналог с антисмысловым соединением, а другой

из T₃ и T₄ представляет собой H, гидроксид-защитную группу, связанную сопряженную группу или 5' или 3'-концевую группу;

q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ и q₇, каждый независимо, представляет собой, H, C₁-C₆ алкил, замещенный C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, замещенный C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил или замещенный C₂-C₆ алкинил; и

один из R₁ и R₂ представляет собой водород, а другой выбран из галогена, замещенного или незамещенного алкокси, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂ и CN, причем X представляет собой O, S или NJ₁, и каждый J₁, J₂ и J₃ независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил.

В некоторых вариантах реализации, представлены модифицированные ТГП нуклеозиды Формулы X, в которых каждый q_m, q_n, q_p, q_r, q_s, q_t и q_u представляет собой H. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из q_m, q_n, q_p, q_r, q_s, q_t и q_u является отличным от H. В некоторых вариантах реализации, по меньшей мере один из q_m, q_n, q_p, q_r, q_s, q_t и q_u представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации представлены ТГП нуклеозиды Формулы X, в которых один из R₁ и R₂ представляет собой F. В некоторых вариантах реализации R₁ представляет собой фтор, а R₂ представляет собой H, R₁ представляет собой метокси, а R₂ представляет собой H, и R₁ представляет собой метоксиэтокси, а R₂ представляет собой H.

При использовании в настоящем документе, «2'-модифицированный нуклеозид» или «2'-замещенный нуклеозид» относится к нуклеозиду, включающему сахар, содержащий заместитель в 2'-положении фуранозного кольца, отличный от H или OH. 2'-модифицированные нуклеозиды включают, но не ограничиваясь этим, бициклические нуклеозиды, в которых мостик, соединяющий два углеродных атома сахарного кольца, соединяет 2' углерода и другой углерод сахарного кольца, а также нуклеозиды с немостиковыми 2' заместителями, такими как аллил, амино, азидо, тии, O-аллил, O-C₁-C₁₀ алкил, -OCF₃, O-(CH₂)₂-O-CH₃, 2'-O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n) или O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n), причем каждый R_m и R_n независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁-C₁₀ алкил. 2'-модифицированные нуклеозиды могут дополнительно содержать другие модификации, например, в других положениях сахара и/или в нуклеобазе.

При использовании в настоящем документе, «2'-F» относится к сахару, содержащему фтор-группу в 2'-положении.

При использовании в настоящем документе, «2'-OMe» или «2'-OCH₃», или «2'-O-метил», каждый относится к нуклеозиду, включающему сахар, содержащий группу -OCH₃ в 2'-положении сахарного кольца.

При использовании в настоящем документе, «олигонуклеотид» относится к соединению, содержащему множество связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации, один или несколько из множества нуклеозидов являются модифицированными. В некоторых вариантах реализации, олигонуклеотид содержит один или несколько рибонуклеозидов (РНК) и/или дезоксирибонуклеозидов (ДНК).

В данной области техники известны многие другие бициклические и трициклические кольцевые системы, заменяющие сахар, которые могут быть использованы для модификации нуклеозидов для внедрения в антисмысловые соединения (смотри, например, обзорную статью: Leumann, J.C, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, 10,

841-854). Такие кольцевые системы могут подвергаться различным дополнительным замещениям для усиления активности.

Специалистам в данной области хорошо известны способы получения модифицированных сахаров.

5 В нуклеотидах, имеющих модифицированные сахарные фрагменты, фрагменты нуклеосахаров (природные, модифицированные или их комбинации) сохраняются для гибридизации с соответствующей мишенью нуклеиновой кислоты.

В некоторых вариантах реализации, антисмысловые соединения содержат один или несколько нуклеотидов, имеющих модифицированные сахарные фрагменты. В
10 некоторых вариантах реализации, модифицированный сахарный фрагмент представляет собой 2'-МОЕ. В некоторых вариантах реализации, 2'-МОЕ модифицированные нуклеотиды расположены в мотиве химерного олигонуклеотида. В некоторых вариантах реализации, модифицированный сахарный фрагмент представляет собой сEt. В некоторых вариантах реализации сEt модифицированные нуклеотиды расположены в
15 крыльях мотива химерного олигонуклеотида.

Композиции и способы составления фармацевтических композиций

Антисмысловые олигонуклеотиды могут быть смешаны с фармацевтически приемлемыми активными или инертными веществами для получения фармацевтических композиций или рецептур. Композиции и способы составления фармацевтических
20 композиций зависят от ряда критериев, включая, но не ограничиваясь этим, способ введения, степень заболевания или дозу, подлежащую введению.

Антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, может быть использовано в фармацевтических композициях путем смешивания указанного антисмыслового соединения с соответствующим фармацевтически приемлемым
25 разбавителем или носителем. Фармацевтически приемлемый разбавитель включает фосфатно-солевой буферный раствор (PBS). PBS представляет собой разбавитель, пригодный для применения в композициях, доставляемых парентерально. Соответственно, в одном варианте реализации, используемом в способах, описанных в настоящем документе, представлена фармацевтическая композиция, включающая
30 антисмысловое соединение, направленное на нуклеиновую кислоту HBV, и фармацевтически приемлемый разбавитель. В некоторых вариантах реализации, фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой PBS. В некоторых вариантах реализации, антисмысловое соединение представляет собой антисмысловый олигонуклеотид.

35 Фармацевтические композиции, включающие антисмысловые соединения, охватывают любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или соли таких сложных эфиров, или любые другие олигонуклеотиды, которые, при введении животному, включая человека, могут обеспечивать (прямо или косвенно) биологически активный метаболит или его остаток. Соответственно, настоящее описание относится
40 также к фармацевтически приемлемым солям антисмысловых соединений, пролекарствам, фармацевтически приемлемым солям таких пролекарств и другим биоэквивалентам. Применимые фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваясь этим, соли натрия и калия.

Пролекарство может включать внедрение дополнительных нуклеозидов с одного
45 или с обоих концов антисмыслового соединения, которые расщепляются под действием эндогенных нуклеаз в организме, с образованием активного антисмыслового соединения.

Сопряженные антисмысловые соединения

Антисмысловые соединения могут быть ковалентно связаны с одним или несколькими

фрагментами или конъюгатами, которые усиливают активность, клеточное распределение или клеточное поглощение образующихся антисмысловых олигонуклеотидов. Типичные сопряженные группы включают холестеринные фрагменты и жирные фрагменты. Дополнительные сопряженные группы включают углеводы, фосфолипиды, биотин, феназин, фолат, фенантридин, антрахинон, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины и красители.

Антисмысловые соединения могут быть также модифицированы для получения одной или нескольких стабилизирующих групп, которые обычно присоединяются к одному или к обоим концам антисмысловых соединений для усиления свойств, таких как, например, устойчивость к действию нуклеаз. В стабилизирующие группы включены кэп-структуры. Эти концевые модификации защищают антисмысловое соединение, имеющее концевую нуклеиновую кислоту, от экзонуклеазного расщепления, и могут способствовать доставке и/или локализации в клетке. Кэп может присутствовать на 5'-конце (5'-кэп) или на 3'-конце (3'-кэп), или может присутствовать на обоих концах. Кэп-структуры хорошо известны в данной области и включают, например, инвертированные дезокси-кэпы с удаленными азотистыми основаниями. Дополнительные 3' и 5'-стабилизирующие группы, которые могут быть использованы для закрывания одного или обоих концов антисмыслового соединения, чтобы обеспечить устойчивость к действию нуклеаз, включают группы, описанные в WO 03/004602, опубликованной 16 января 2003 года.

Клеточная культура и обработка антисмысловыми соединениями

Влияние антисмысловых соединений на уровень, активность или экспрессию нуклеиновых кислот HBV может быть испытана *in vitro* в различных типах клеток. Клеточные, используемые для таких анализов, доступны в продаже у коммерческих поставщиков (например, American Type Culture Collection, Manassus, штат Вирджиния; Zen-Bio, Inc., Research Triangle Park, штат Северная Калифорния; Clonetics Corporation, Walkersville, штат Мэриленд), и их выращивают в соответствии с инструкциями поставщика с использованием имеющихся в продаже реактивов (например, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, штат Калифорния). Иллюстративные клеточные типы включают, но не ограничиваясь этим, клетки HuVEC, клетки b.END, клетки HepG2, клетки Hep3B и первичные гепатоциты.

In vitro испытание антисмысловых олигонуклеотидов

В настоящем документе описаны способы обработки клеток антисмысловыми олигонуклеотидами, которые могут быть модифицированы соответствующим образом для обработки другими антисмысловыми соединениями.

Клетки могут быть обработаны антисмысловыми олигонуклеотидами, когда клетки достигают примерно 60-80% слияния в культуре.

Один реагент, которые обычно используют для введения антисмысловых олигонуклеотидов в выращенные клетки, включает катионный липидный реагент трансфекции LIPOFECTIN (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния). Антисмысловые олигонуклеотиды могут быть смешаны с LIPOFECTIN в среде OPTI-MEM 1 (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния) для достижения заданной конечной концентрации антисмыслового олигонуклеотида и концентрации LIPOFECTIN, которая может находиться в диапазоне от 2 до 12 мкг/мл на 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида.

Другой реагент, используемый для введения антисмысловых олигонуклеотидов в выращенные клетки, включает LIPOFECTAMINE (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния). Антисмысловый олигонуклеотид может быть смешан с LIPOFECTAMINE в среде OPTI-MEM 1 с пониженным содержанием сыворотки (Invitrogen, Карлсбад, штат

Калифорния) для достижения заданной концентрации антисмыслового олигонуклеотида и концентрации LIPOFECTAMINE, которая может находиться в диапазоне от 2 до 12 мкг/мл на 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида.

Другие методики, используемые для введения антисмысловых олигонуклеотидов в выращенные клетки, включают электропорацию.

Клетки обрабатывают антисмысловыми олигонуклеотидами стандартами способами. Клетки могут быть собраны через 16-24 часа после обработки антисмысловым олигонуклеотидом, и в это время измеряют уровни РНК или белка целевых нуклеиновых кислот по способам, известным в данной области техники и описанным в настоящем документе. Как правило, при выполнении обработки в нескольких экземплярах, данные представляют как среднее значение повторных обработок.

Используемая концентрация антисмыслового олигонуклеотида варьируется от одной клеточной линии к другой. Способы определения оптимальной концентрации антисмыслового олигонуклеотида для конкретной клеточной линии хорошо известны в данной области. Антисмысловые олигонуклеотиды, как правило, используют в концентрациях от 1 нМ до 300 нМ, при трансфекции с LIPOFECTAMINE. Антисмысловые олигонуклеотиды используют в более высоких концентрациях, от 625 до 20000 нМ, при трансфекции при помощи электропорации.

Выделение РНК

Анализ РНК может быть выполнен на общей клеточной РНК или поли(А)+мРНК. В данной области техники известны способы выделения РНК. РНК готовят с использованием способов, хорошо известных в данной области, например, используя реагент TRIZOL (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния) по методикам, рекомендованным производителем.

Анализ ингибирования уровней или экспрессии мишени

Ингибирование уровней или экспрессии нуклеиновой кислоты HBV может быть анализировано различными способами, известными в данной области. Например, уровни целевой нуклеиновой кислоты могут быть количественно определены, например, нозерн-блоттингом, сравнительной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) или количественной ПЦР в реальном времени. Анализ РНК может быть выполнен на общей клеточной РНК или поли(А)+мРНК. Способы выделения РНК хорошо известны в данной области. Анализ нозерн-блоттинга также является стандартным в данной области. Количественная ПЦР в реальном времени может быть легко осуществлена с использованием имеющейся в продаже системы обнаружения последовательностей ABI PRISM 7600, 7700 или 7900 производства PE-Applied Biosystems, Фостер-сити, штат Калифорния, которую используют в соответствии с инструкциями производителя.

Количественный анализ ПЦР в реальном времени уровней целевой РНК

Количественное определение уровней целевой РНК может быть осуществлено количественной ПЦР в реальном времени с использованием системы обнаружения последовательностей ABI PRISM 7600, 7700 или 7900 (PE-Applied Biosystems, Фостер-сити, штат Калифорния) по инструкциям производителя. Способы количественной ПЦР в реальном времени хорошо известны в данной области техники.

Перед ПЦР в реальном времени, выделенную РНК подвергают реакции с обратной транскриптазой (RT), в результате чего образуется комплементарная ДНК (кДНК), которую затем используют как субстрат для амплификации ПЦР в реальном времени. Реакции RT и ПЦР в реальном времени выполняют последовательно в одной и той же лунке с образцом. Реактивы для RT и ПЦР в реальном времени можно приобрести у компании Invitrogen (Карлсбад, штат Калифорния). Реакции RT и ПЦР в реальном

времени выполняют по способам, хорошо известным специалистам в данной области.

Количества целевого гена (или РНК), полученные по ПЦР в реальном времени, нормализуют с использованием уровня экспрессии гена, экспрессия которого является постоянной, такого как циклофилин А, или количественным определением общей РНК, используя RIBOGREEN (Invitrogen Inc., Карлсбад, штат Калифорния). Экспрессию циклофилина А количественно определяют по ПЦР в реальном времени, которую осуществляют одновременно с мишенью, поочередно или отдельно. Общую РНК количественно определяют с использованием реагента для количественного определения РНК RIBOGREEN (Invitrogen Inc., Юджин, штат Орегон). Способы количественного определения РНК при помощи RIBOGREEN описаны в публикации Jones, L.J., et al., (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374). Для измерения флуоресценции RIBOGREEN используют прибор CYTOFLUOR 4000 (PE Applied Biosystems).

Образцы и праймеры предназначены для гибридизации с нуклеиновой кислотой HBV. Способы разработки образцов и праймеров для ПЦР в реальном времени хорошо известны в данной области, и могут включать применение программного обеспечения, такого как программа PRIMER EXPRESS (Applied Biosystems, Фостер-сити, штат Калифорния).

Количественный анализ ПЦР в реальном времени уровней целевой ДНК

Количественное определение уровней целевой ДНК может быть осуществлено количественной ПЦР в реальном времени с использованием системы обнаружения последовательностей ABI PRISM 7600, 7700 или 7900 (PE-Applied Biosystems, Фостер-сити, штат Калифорния) по инструкциям производителя. Способы количественной ПЦР в реальном времени хорошо известны в данной области техники.

Количества целевого гена (или ДНК), полученные по ПЦР в реальном времени, нормализуют с использованием уровня экспрессии гена, экспрессия которого является постоянной, такого как циклофилин А, или количественным определением общей ДНК, используя RIBOGREEN (Invitrogen Inc., Карлсбад, штат Калифорния). Экспрессию циклофилина А количественно определяют по ПЦР в реальном времени, которую осуществляют одновременно с мишенью, поочередно или отдельно. Общую ДНК количественно определяют с использованием реагента для количественного определения РНК RIBOGREEN (Invitrogen Inc., Юджин, штат Орегон). Способы количественного определения ДНК при помощи RIBOGREEN описаны в публикации Jones, L.J., et al., (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374). Для измерения флуоресценции RIBOGREEN используют прибор CYTOFLUOR 4000 (PE Applied Biosystems).

Образцы и праймеры предназначены для гибридизации с нуклеиновой кислотой HBV. Способы разработки образцов и праймеров для ПЦР в реальном времени хорошо известны в данной области, и могут включать применение программного обеспечения, такого как программа PRIMER EXPRESS (Applied Biosystems, Фостер-сити, штат Калифорния).

Анализ уровней белка

Антисмысловое ингибирование нуклеиновых кислот HBV может быть определено измерением уровней белка HBV. Уровни белка HBV могут быть оценены или количественно определены различными способами, хорошо известными в данной области, такими как иммунопреципитация, анализ вестерн-блоттинга (иммуноблоттинг), иммуноферментный твердофазный анализ (ELISA), количественные анализы белка, анализы активности белка (например, анализы активности каспазы), иммуногистохимия, иммуноцитохимия или сортировка флуоресцентно-активированных клеток (FACS). Антитела, направленные на мишень, могут быть идентифицированы и получены из

различных источников, таких как каталог антител MSRS (Aerie Corporation, Бирмингем, штат Мичиган), или могут быть получены стандартными способами получения моноклональных или поликлональных антител, хорошо известными в данной области.

In vivo исследование антисмысловых соединений

5 Антисмысловые соединения, например, антисмысловые олигонуклеотиды, испытывают на животных для оценки их способности ингибировать экспрессию HBV и вызывать фенотипические изменения. Испытание может быть выполнено на здоровых животных или в экспериментальных моделях заболеваний. Для введения животным, антисмысловые олигонуклеотиды составляют в композицию в фармацевтически приемлемом разбавителе, таком как фосфатно-солевой буферный раствор. Введение включает парентеральные пути введения, такие как внутрибрюшинное, внутривенное, подкожное, интратекальное и интрацеребровентрикулярное. Расчет дозы антисмыслового олигонуклеотида и частоты доз находится в рамках возможностей специалистов в данной области и зависит от таких факторов, как способ введения и вес 10 тела животного. После периода обработки антисмысловыми олигонуклеотидами, РНК выделяют из печеночной ткани и измеряют изменения экспрессии нуклеиновой кислоты HBV. Измеряют также изменения уровней ДНК HBV. Измеряют также изменения уровней белка HBV. Измеряют также изменения уровней HBeAg HBV. Измеряют также изменения уровней HBsAg HBV.

20 Некоторые показания

В некоторых вариантах реализации, в настоящем документе представлены способы, соединения и композиции для лечения пациента, включающие введение одной или нескольких фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, пациент страдает HBV-связанным состоянием. В 25 некоторых вариантах реализации, хроническая инфекция HBV, воспаление, фиброз, цирроз, рак печени, серозный гепатит, желтуха, рак печени, воспаление печени, фиброз печени, цирроз печени, печеночная недостаточность, диффузное гепатоцеллюлярное воспалительное заболевание, гепатофагоцитарный синдром, серозный гепатит и виремия HBV. В некоторых вариантах реализации, HBV-связанное состояние может включать 30 любое или все из следующих: болезнь, похожую на грипп, слабость, боли, головную боль, жар, потерю аппетита, диарею, желтуху, тошноту и рвоту, боль в области печени, стул земляного или серого цвета, зуд по всему телу и мочу темного цвета, в сочетании с положительным тестом на присутствие вируса гепатита В, вирусного антигена гепатита В или положительным тестом на присутствие антитела, специфичного к вирусному 35 антигену гепатита В. В некоторых вариантах реализации, пациент имеет риск HBV-связанного состояния. Сюда входят пациенты, имеющие один или несколько факторов риска для развития HBV-связанного состояния, включая половые отношения с пациентом, инфицированным вирусом гепатита В, проживание в одном доме с пациентом с хронической инфекцией вируса гепатита В, воздействие крови человека, 40 инфицированного вирусом гепатита В, инъекция запрещенных лекарств, заболевание гемофилией и посещение мест распространения гепатита В. В некоторых вариантах реализации, пациента определяют как нуждающегося в лечении HBV-связанного состояния. В некоторых вариантах реализации, в настоящем документе представлены способы профилактического снижения экспрессии HBV у пациента. Некоторые варианты 45 реализации включают лечение пациента, нуждающегося в этом, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества антисмыслового соединения, направленного на нуклеиновую кислоту HBV.

За счет пересечения путей передачи, многие люди подвергаются воздействию вируса

гепатита В (HBV) и вируса гепатита С (HCV), и меньшая часть является хронически инфицированной обоими вирусами, особенно в таких регионах, как Азия, где HBV является эндемичным. По оценкам, до 10% людей с HCV могут также страдать HBV, тогда как, вероятно, 20% людей с HBV инфицированы также HCV. Однако лечение гепатита В или гепатита С у пациентов, инфицированных одновременно HBV-HCV, не было хорошо изучено. Лечение усложняется тем фактом, что HCV и HBV ингибируют репликацию друг друга (хотя это взаимодействие наблюдалось не во всех исследованиях). Следовательно, лечение, которое полностью подавляет HBV, может потенциально снижать рецидив HCV или наоборот. Поэтому соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть преимущественно использованы для лечения пациентов, инфицированных одновременно HBV и HCV. Примеры возможностей лечения гепатита С (HCV) включают интерфероны, например, интерферон-альфа-2b, интерферон альфа-2a и интерферон альфакон-1. Более редкая частота дозирования интерферона может быть достигнута при использовании пегилированного интерферона (интерферона, присоединенного к полиэтиленгликольному фрагменту, что улучшает его фармакокинетический профиль). Было также показано, что комплексная терапия с интерфероном альфа-2b (пегилированным и не пегилированным) и рибавирином является преимущественной для некоторых групп пациентов. Другие средства, разработанные в настоящее время, включают ингибиторы репликации РНК HCV (например, серии VP50406 производства ViroPharma), антисмысловые агенты HCV, терапевтические вакцины HCV, ингибиторы протеазы HCV, ингибиторы геликазы HCV и терапию антителами HCV (моноклональными или поликлональными).

В некоторых вариантах реализации, лечение способами, соединениями и композициями, описанными в настоящем документе, применимо для предупреждения HBV-связанного состояния, обусловленного наличием вируса гепатита В. В некоторых вариантах реализации, лечение способами, соединениями и композициями, описанными в настоящем документе, применимо для предупреждения HBV-связанного состояния.

В одном варианте реализации, введение терапевтически эффективного количества антисмыслового соединения, направленного на нуклеиновую кислоту HBV, сопровождается контролем уровней мРНК HBV в сыворотке пациента для определения реакции пациента на введение антисмыслового соединения. В некоторых вариантах реализации, введение терапевтически эффективного количества антисмыслового соединения, направленного на нуклеиновую кислоту HBV, сопровождается контролем уровней ДНК HBV в сыворотке пациента для определения реакции пациента на введение антисмыслового соединения. В некоторых вариантах реализации, введение терапевтически эффективного количества антисмыслового соединения, направленного на нуклеиновую кислоту HBV, сопровождается контролем уровней белка HBV в сыворотке пациента для определения реакции пациента на введение антисмыслового соединения. В некоторых вариантах реализации, введение терапевтически эффективного количества антисмыслового соединения, направленного на нуклеиновую кислоту HBV, сопровождается контролем уровней антигена S HBV (HbsAg) в сыворотке пациента для определения реакции пациента на введение антисмыслового соединения. В некоторых вариантах реализации, введение терапевтически эффективного количества антисмыслового соединения, направленного на нуклеиновую кислоту HBV, сопровождается контролем уровней антигена Е HBV (HBeAg) в сыворотке пациента для определения реакции пациента на введение антисмыслового соединения. Реакцию пациента на введение антисмыслового соединения врач использует для

определения количества и продолжительности терапевтического вмешательства.

В некоторых вариантах реализации, введение антисмыслового соединения, направленного на нуклеиновую кислоту HBV, приводит к снижению экспрессии HBV по меньшей мере на 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 99%,
 5 или в диапазоне, определенном двумя из этих значений. В некоторых вариантах реализации, введение антисмыслового соединения, направленного на нуклеиновую кислоту HBV, приводит к уменьшению симптомов, связанных с HBV-связанным состоянием, и к снижению HBV-связанных маркеров в крови. В некоторых вариантах реализации, введение антисмыслового соединения HBV снижает уровни РНК HBV,
 10 уровни ДНК HBV, уровни белка HBV, уровни HBsAg или уровни HBeAg по меньшей мере на 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 99%, или в диапазоне, определенном двумя из этих значений.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтические композиции, содержащие антисмысловое соединение, направленное на HBV, используют для получения
 15 лекарственных средств для лечения пациента, страдающего или восприимчивого к HBV-связанному состоянию.

Некоторые комплексные терапии

В некоторых вариантах реализации, одну или несколько фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, вводят совместно с одним или
 20 несколькими другими фармацевтическими средствами. В некоторых вариантах реализации, такое одно или несколько других фармацевтических средств предназначены для лечения того же заболевания, расстройства или состояния, что и одна или несколько фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, такое одно или несколько других фармацевтических средств
 25 предназначены для лечения другого заболевания, расстройства или состояния, чем одна или несколько фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, такое одно или несколько других фармацевтических средств предназначены для лечения нежелательного побочного действия одной или нескольких фармацевтических композиций, представленных в
 30 настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, одну или несколько фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, вводят совместно с другим фармацевтическим средством для лечения нежелательного действия этого другого фармацевтического средства. В некоторых вариантах реализации, одну
 35 или несколько фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, вводят совместно с другим фармацевтическим средством для получения комбинационного эффекта. В некоторых вариантах реализации, одну или несколько фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, вводят совместно с другим фармацевтическим средством для получения синергетического эффекта.

40 В некоторых вариантах реализации, одну или несколько фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, и один или несколько других фармацевтических средств вводят одновременно. В некоторых вариантах реализации, одну или несколько фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, и один или несколько других фармацевтических средств вводят в разное
 45 время. В некоторых вариантах реализации, одну или несколько фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, и один или несколько других фармацевтических средств готовят вместе в одной композиции. В некоторых вариантах реализации, одну или несколько фармацевтических композиций, представленных в

настоящем документе, и один или несколько других фармацевтических средств готовят по отдельности. В некоторых вариантах реализации, описанные антисмысловые олигонуклеотиды вводят в комбинации с HCV агентом. В следующих вариантах реализации, HCV соединение вводят одновременно с антисмысловым соединением; в других вариантах реализации, HCV соединение вводят отдельно; так, чтобы дозы HCV агента и антисмыслового соединения перекрывались, по времени, в организме пациента. В родственных вариантах реализации, агент HCV может быть выбран из интерферона альфа-2b, интерферона альфа-2a и интерферона альфакон-1 (пегилированного и не пегилированного); рибавирина; ингибитора репликации РНК HCV (например, серии VP50406 производства ViroPharma); антисмыслового агента HCV; терапевтической вакцины HCV; ингибитора протеазы HCV; ингибитора геликазы HCV; и терапии HCV антителами (моноклональными или поликлональными антителами).

В других вариантах реализации, антисмысловое соединение HBV настоящего изобретения может быть введено пациенту, инфицированному HBV, в комбинации с одним или несколькими HBV терапевтическими средствами, причем одно или несколько HBV терапевтических средств могут быть введены в той же лекарственной композиции, что и соединение антисмыслового олигонуклеотида HBV, или могут быть введены в отдельной композиции. Одно или несколько HBV терапевтических средств могут быть введены одновременно с соединением антисмыслового олигонуклеотида HBV, или могут быть введены отдельно, так, чтобы дозы соединения антисмыслового олигонуклеотида HBV и терапевтического агента HBV перекрывались, по времени, в организме пациента. В родственных вариантах реализации, одно или несколько HBV терапевтических средств могут быть выбраны из интерферона альфа-2b, интерферона альфа-2a и интерферона альфакон-1 (пегилированного и не пегилированного), рибавирина; ингибитора репликации РНК HBV; второго антисмыслового соединения HBV; терапевтической вакцины HBV; профилактической вакцины HBV; ламивудина (ЗТС); энтекавира (ETV); тенофовира; телбивудина (LdT); адефовира; и терапии HBV антителами (моноклональными или поликлональными).

ПРИМЕРЫ

Исключение ограничения настоящего описания и включение путем ссылки

Хотя некоторые соединения, композиции и способы, описанные в настоящем документе, были описаны с особенностями в соответствии с некоторыми вариантами реализации, следующие примеры служат лишь для иллюстрации соединений, описанных в настоящем документе, и не предназначены для их ограничения. Каждая ссылка, цитируемая в настоящей заявке, включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме.

Пример 1: Антисмысловое ингибирование вирусной мРНК HBV в клетках HepG2.2.15 химерными олигонуклеотидами МОЕ

Антисмысловые олигонуклеотиды были разработаны для направленного действия на вирусную нуклеиновую кислоту HBV, и были испытаны на их действие на мРНК HBV *in vitro*. Культивированные клетки HepG2.2.15 при плотности 25000 клеток на лунку трансфицировали при помощи электропорации 15000 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 часов обработки, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Набор вирусных затравочных зондов RTS3370 (прямая последовательность CTTGGTCATGGGCCATCAG, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:2; обратная последовательность CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:3; последовательность зонда TGCGTGGAACCTTTTCGGCTCC, в настоящем документе

обозначена как SEQ ID NO:4) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Новые разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблице 1 разработали как 5-10-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды или 3-10-4 МОЕ химерные олигонуклеотиды. 5-10-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие по пять нуклеозидов. 3-10-4 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 17 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие три и 4 нуклеозида, соответственно. Каждый нуклеозид в 5' сегменте крыла, и каждый нуклеозид в 3' сегменте крыла имеет МОЕ модификацию сахара. Каждый нуклеозид в центральном сегменте гэта имеет дезокси-сахарную модификацию. Межнуклеозидные связи в каждом химерном олигонуклеотиде представляют собой фосфотиоатные (P=S) связи. Все цитозиновые остатки в каждом химерном олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозины.

«Вирусный целевой сайт инициации» указывает 5'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. «Вирусный целевой терминирующий сайт» указывает 3'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. Колонка «мотив» указывает структуру гэта и крыльев каждого химерного олигонуклеотида. Каждый химерный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 1, направлен на вирусную геномную последовательность, обозначенную в настоящем документе как SEQ ID NO:1 (доступ GENBANK №U95551.1).

Таблица 1						
Ингибирование уровней мРНК HBV действием МОЕ химерных олигонуклеотидов, направленных на SEQ ID NO:1						
Вирусный сайт инициации	Вирусный терминирующий сайт	ISIS №	Последовательность	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
245	261	510088	CCACGAGTCTAGACTCT	3-10-4	55	5
250	266	510089	GTCCACCACGAGTCTAG	3-10-4	59	6
251	267	510090	AGTCCACCACGAGTCTA	3-10-4	60	7
252	268	510091	AAGTCCACCACGAGTCT	3-10-4	47	8
253	269	510092	GAAGTCCACCACGAGTC	3-10-4	59	9
254	270	510093	AGAAGTCCACCACGAGT	3-10-4	32	10
255	271	510094	GAGAAGTCCACCACGAG	3-10-4	41	11
256	272	510095	AGAGAAGTCCACCACGA	3-10-4	44	12
257	273	510096	GAGAGAAGTCCACCACG	3-10-4	54	13
258	274	510097	TGAGAGAAGTCCACCAC	3-10-4	57	14
384	400	510098	TGATAAAACGCCGACAG	3-10-4	55	15
385	401	510099	ATGATAAAACGCCGACAG	3-10-4	59	16
411	427	510100	GGCATAGCAGCAGGATG	3-10-4	85	17
412	428	510101	AGGCATAGCAGCAGGAT	3-10-4	51	18
413	429	510102	GAGGCATAGCAGCAGGA	3-10-4	69	19
414	433	505330	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	5-10-5	74	20
414	430	510103	TGAGGCATAGCAGCAGG	3-10-4	12	21
415	434	509928	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	5-10-5	71	22
415	431	510104	ATGAGGCATAGCAGCAG	3-10-4	69	23
416	435	509929	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	5-10-5	78	24
416	432	510105	GATGAGGCATAGCAGCA	3-10-4	69	25

5	417	436	509930	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	5-10-5	72	26
	417	433	510106	AGATGAGGCATAGCAGC	3-10-4	77	27
	418	437	146783	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	5-10-5	15	28
	418	434	510107	AAGATGAGGCATAGCAG	3-10-4	69	29
	419	435	510108	GAAGATGAGGCATAGCA	3-10-4	59	30
10	420	436	510109	AGAAGATGAGGCATAGC	3-10-4	0	31
	421	437	510110	AAGAAGATGAGGCATAG	3-10-4	38	32
	457	473	510111	ACGGGCAACATACCTTG	3-10-4	62	33
	639	658	146784	CTGAGGCCCACTCCCATAGG	5-10-5	5	34
	639	655	510112	AGGCCCACTCCCATAGG	3-10-4	44	35
15	640	656	510113	GAGGCCCACTCCCATAG	3-10-4	27	36
	641	657	510114	TGAGGCCCACTCCCATA	3-10-4	44	37
	642	658	510115	CTGAGGCCCACTCCCAT	3-10-4	52	38
	687	706	509931	CGAACCCTGAACAAATGGC	5-10-5	89	39
	687	703	510116	ACCACTGAACAAATGGC	3-10-4	89	40
20	688	704	510117	AACCACTGAACAAATGG	3-10-4	69	41
	689	705	510118	GAACCCTGAACAAATG	3-10-4	63	42
	690	706	510119	CGAACCCTGAACAAAT	3-10-4	74	43
	738	754	510120	ACCACATCATCCATATA	3-10-4	71	44
	1176	1192	510121	TCAGCAAACACTTGGCA	3-10-4	73	45
25	1778	1797	509932	AATTTATGCCTACAGCCTCC	5-10-5	76	46
	1778	1794	510122	TTATGCCTACAGCCTCC	3-10-4	76	47
	1779	1798	509933	CAATTTATGCCTACAGCCTC	5-10-5	72	48
	1779	1795	510123	TTTATGCCTACAGCCTC	3-10-4	75	49
	1780	1799	509934	CCAATTTATGCCTACAGCCT	5-10-5	75	50
30	1780	1796	510124	ATTTATGCCTACAGCCT	3-10-4	73	51
	1781	1800	509935	ACCAATTTATGCCTACAGCC	5-10-5	72	52
	1781	1797	510125	AATTTATGCCTACAGCC	3-10-4	69	53
	1782	1798	510126	CAATTTATGCCTACAGC	3-10-4	59	54
	1783	1799	510127	CCAATTTATGCCTACAG	3-10-4	58	55
35	1784	1800	510128	ACCAATTTATGCCTACA	3-10-4	60	56
	1822	1838	510129	AGGCAGAGGTGAAAAAG	3-10-4	47	57
	1823	1839	510130	TAGGCAGAGGTGAAAAA	3-10-4	30	58
	1865	1884	509936	GCACAGCTTGGAGGCTTGAA	5-10-5	39	59
	1865	1881	510131	CAGCTTGGAGGCTTGAA	3-10-4	4	60
40	1866	1885	509937	GGCACAGCTTGGAGGCTTGA	5-10-5	35	61
	1866	1882	510132	ACAGCTTGGAGGCTTGA	3-10-4	0	62
	1867	1886	505370	AGGCACAGCTTGGAGGCTTG	5-10-5	36	63
	1867	1883	510133	CACAGCTTGGAGGCTTG	3-10-4	12	64
	1868	1887	509938	AAGGCACAGCTTGGAGGCTT	5-10-5	7	65
45	1868	1884	510134	GCACAGCTTGGAGGCTT	3-10-4	20	66
	1869	1888	509939	CAAGGCACAGCTTGGAGGCT	5-10-5	36	67
	1869	1885	510135	GGCACAGCTTGGAGGCT	3-10-4	22	68
	1870	1889	505371	CCAAGGCACAGCTTGGAGGC	5-10-5	35	69
	1870	1886	510136	AGGCACAGCTTGGAGGC	3-10-4	14	70
50	1871	1887	510137	AAGGCACAGCTTGGAGG	3-10-4	0	71
	1872	1888	510138	CAAGGCACAGCTTGGAG	3-10-4	6	72
	1873	1889	510139	CCAAGGCACAGCTTGGGA	3-10-4	17	73
	1918	1934	510140	GCTCCAAATCTTTATA	3-10-4	59	74
	2378	2397	509940	TCTGCGAGGCGAGGGAGTTC	3-10-4	10	75
55	2378	2394	510141	GCGAGGCGAGGGAGTTC	3-10-4	5	76
	2379	2395	510142	TGCGAGGCGAGGGAGTT	3-10-4	0	77
	2380	2396	510143	CTGCGAGGCGAGGGAGT	3-10-4	8	78
	2381	2397	510144	TCTGCGAGGCGAGGGAG	3-10-4	17	79
	2820	2836	510145	TTCCCAAGAATATGGTG	3-10-4	22	80
60	2821	2837	510146	GTTCCCAAGAATATGGT	3-10-4	11	81

2822	2838	510147	TGTTCCCAAGAATATGG	3-10-4	21	82

Пример 2: Антисмысловое ингибирование вирусной мРНК ИВУ в клетках HepG2.2.15 химерными олигонуклеотидами МОЕ

Дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды были разработаны для направленного действия на вирусную нуклеиновую кислоту HBV, и были испытаны на их действие на мРНК HBV in vitro. Культивированные клетки HepG2.2.15 при плотности 25000 клеток на лунку трансфицировали при помощи электропорации 15000 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 часов обработки, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали набор вирусных затравочных зондов RTS3370. RTS3370 обнаружил первичную мРНК и вторичные части транскриптов мРНК pre-S1, pre-S2 и pre-C. Химерные олигонуклеотиды испытали также с дополнительными наборами затравочных зондов. Набор вирусных затравочных зондов RTS3371 (прямая последовательность CCAAACCTTCGGACGGAАА, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:311; обратная последовательность TGAGGCCCACTCCCATAGG, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 312; последовательность зонда CCCATCATCCTGGGCTTTTCGGAAAAT, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:313) также использовали для измерения уровней мРНК. RTS3371 обнаружил первичную мРНК и вторичные части транскриптов мРНК pre-S1, pre-S2 и pre-C, аналогичные RTS3370, но в других областях. Набор вирусных затравочных зондов RTS3372 (прямая последовательность ATCCTATCAACACTTCCGGAAACT, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:314; обратная последовательность CGACGCGGCGATTGAG, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:315; последовательность зонда AAGAACTCCCTCGCCTCGCAGACG, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:316) использовали для измерения уровней мРНК. RTS3372 обнаружил первичную геномную последовательность. Набор вирусных затравочных зондов RTS3373MGB (прямая последовательность CCGACCTTGAGGCATACTTCA, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:317; обратная последовательность AATTTATGCCTACAGCCTCCTAGTACA, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:318; последовательность зонда TTAAAGACTGGGAGGAGTTG, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:319) использовали для измерения уровней мРНК. RTS3373MGB обнаружил первичную мРНК и вторичные части транскриптов мРНК pre-S 1, pre-S2, pre-C и pre-X.

Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Новые разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблице 2 разработали как 5-10-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды или 3-10-3 МОЕ химерные олигонуклеотиды, или 2-10-2 МОЕ химерные олигонуклеотиды. 5-10-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэл содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие по пять нуклеозидов. 3-10-3 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 16 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэл содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие по три нуклеозида. 2-10-2 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 14 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэл содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие по два нуклеозида. Каждый нуклеозид в 5'

сегменте крыла, и каждый нуклеозид в 3' сегменте крыла имеет МОЕ модификацию сахара. Каждый нуклеозид в центральном сегменте гэта имеет дезокси-сахарную модификацию. Межнуклеозидные связи в каждом химерном олигонуклеотиде представляют собой фосфотиоатные (P=S) связи. Все цитозинные остатки в каждом химерном олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозины.

«Сайт инициации» указывает 5'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. «Терминирующий сайт» указывает 3'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. Колонка «мотив» указывает структуру гэта и крыльев каждого химерного олигонуклеотида. Каждый химерный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 2, направлен на вирусную геномную последовательность, обозначенную в настоящем документе как SEQ ID NO:1 (доступ GENBANK №U95551.1).

Таблица 2									
Ингибирование уровней мРНК HBV действием МОЕ химерных олигонуклеотидов, направленных на SEQ ID NO:1 (обнаружено по RTS3370, RTS3371, RTS3372 и RTS3373MGB)									
Сайт инициации	Терминирующий сайт	№ ISIS	Последовательность	RTS3370% ингибирование	RTS3371% ингибирование	RTS3372% ингибирование	RTS3373 MGB % ингибирование	Мотив	SEQ ID NO
58	77	146779	GACTGGACCCACCGG	76	80	82	81	5-10-5	83
58	71	510019	GAGCCACCAGCAGG	38	32	45	31	2-10-2	84
61	80	505314	CTGACTGGACCCACCGG	68	71	67	66	5-10-5	85
62	77	509941	GAAGTGGAGCCACGAG	36	32	71	53	3-10-3	86
196	215	505315	AAAAACCCCTGAGC	69	74	80	88	5-10-5	87
199	218	505316	AAGAAAAACCCCTGAGC	60	60	64	64	5-10-5	88
205	224	505317	GTCACACAGAAAAACCCCTG	85	83	79	85	5-10-5	89
228	241	510020	GTATTGTGAGGATT	28	18	0	16	2-10-2	90
229	242	510021	GGTATTGTGAGGAT	40	37	19	34	2-10-2	91
244	263	146821	CACACGAGTCTAGACTCTG	74	73	62	75	5-10-5	92
245	260	509942	CACGAGTCTAGACTCT	18	15	45	46	3-10-3	93
245	258	510022	CGAGTCTAGACTCT	32	26	23	19	2-10-2	94
246	261	509943	CCACGAGTCTAGACTC	34	35	63	60	3-10-3	95
247	266	505318	GTCCACACGAGTCTAGACT	75	77	64	75	5-10-5	96
250	269	509921	GAAGTCCACACGAGTCTAG	46	46	39	40	5-10-5	97
250	265	509944	TCCACACGAGTCTAG	38	39	65	59	3-10-3	98
251	270	509922	AGAAGTCCACACGAGTCTA	55	56	17	38	5-10-5	99
251	266	509945	GTCCACACGAGTCTA	34	35	64	51	3-10-3	100
252	271	509923	GAGAAGTCCACACGAGTCT	39	38	39	33	5-10-5	101
252	267	509946	AGTCCACACGAGTCT	47	51	50	45	3-10-3	102
253	272	505319	AGAGAAGTCCACACGAGTC	88	83	80	78	5-10-5	103
253	268	509947	AAGTCCACACGAGTC	46	50	56	46	3-10-3	104
254	273	509924	GAGAAGTCCACACGAGT	43	40	49	44	5-10-5	105
254	269	509948	GAAGTCCACACGAGT	41	46	51	44	3-10-3	106
254	267	510023	AGTCCACACGAGT	41	32	47	48	2-10-2	107
255	274	509925	TGAGAAGTCCACACGAG	50	57	55	55	5-10-5	108
255	270	509949	AGAAGTCCACACGAG	40	41	52	34	3-10-3	109
255	268	510024	AAGTCCACACGAG	26	29	19	23	2-10-2	110
256	275	505320	TGAGAAGTCCACACGA	51	57	55	66	5-10-5	111
256	271	509950	GAGAAGTCCACACGA	30	31	43	33	3-10-3	112
256	269	510025	GAAGTCCACACGA	44	38	53	54	2-10-2	113
257	270	510026	AGAAGTCCACACG	39	42	32	25	2-10-2	114
258	273	509952	GAGAAGTCCACAC	54	52	60	48	3-10-3	115
258	271	510027	GAGAAGTCCACAC	29	30	25	19	2-10-2	116

5

259	274	509953	TGAGAGAAGTCCACCA	39	44	47	38	3-10-3	117
259	272	510028	AGAGAAGTCCACCA	31	29	3	15	2-10-2	118
260	273	510029	GAGAGAAGTCCACC	21	19	23	18	2-10-2	119
261	274	510030	TGAGAGAAGTCCAC	16	22	21	20	2-10-2	120
262	281	505321	AGAAAATGAGAGAAGT	53	58	52	56	5-10-5	121
265	284	505322	CCTAGAAAATGAGAGAAGT	62	65	69	67	5-10-5	122
293	312	505323	ATTTTCCCAAGACACCG	86	84	81	85	5-10-5	123
296	315	505324	CGAATTTTCCCAAGACACA	67	67	69	64	5-10-5	124
302	321	505325	GGATTCGGAATTTGCCAA	77	75	73	76	5-10-5	125
360	379	505326	TCCACCGATACCAAGACAA	89	90	77	91	5-10-5	126
366	385	505327	GACACATCCACCGATACCA	83	85	75	86	5-10-5	127
369	388	505328	CCAGACACATCCACCGATAA	65	68	49	57	5-10-5	128
384	399	509954	GATAAAACGCCCGCAGA	37	46	53	35	3-10-3	129

10

15

384	397	510031	TAAAACGCCCGCAGA	36	36	33	33	2-10-2	130
385	398	510032	ATAAAACGCCCGCAG	12	7	19	15	2-10-2	131
386	401	509955	ATGATAAAACGCCCGCA	49	55	57	53	3-10-3	132
386	399	510033	GATAAAACGCCCGCA	39	39	45	37	2-10-2	133
387	400	510034	TGATAAAACGCCCGC	40	37	29	39	2-10-2	134
388	401	510035	ATGATAAAACGCCCG	22	24	9	22	2-10-2	135
411	430	505329	TGAGGCATAGCACAGGATG	60	64	47	55	5-10-5	136
411	426	509956	GCATAGCAGCAGGATG	62	64	71	60	3-10-3	137
411	424	510036	ATAGCAGCAGGATG	44	34	30	48	2-10-2	138
412	431	509926	ATGAGGCATAGCACAGGAT	45	54	71	62	5-10-5	139
412	427	509957	GGCATAGCAGCAGGAT	72	75	80	71	3-10-3	140
412	425	510037	CATAGCAGCAGGAT	29	24	24	20	2-10-2	141
413	432	509927	GATGAGGCATAGCACAGGA	54	58	54	49	5-10-5	142
413	428	509958	AGGCATAGCAGCAGGA	63	66	68	64	3-10-3	143
413	426	510038	GCATAGCAGCAGGA	55	54	37	46	2-10-2	144
414	433	505330	AGATGAGGCATAGCACAGG	85	87	74	82	5-10-5	20
414	429	509959	GAGGCATAGCAGCAGG	64	64	80	68	3-10-3	145
414	427	510039	GGCATAGCAGCAGG	58	54	41	45	2-10-2	146
415	430	509960	TGAGGCATAGCAGCAG	59	59	66	64	3-10-3	147
415	428	510040	AGGCATAGCAGCAG	58	55	38	41	2-10-2	148
416	431	509961	ATGAGGCATAGCAGCA	56	54	65	56	3-10-3	149
416	429	510041	GAGGCATAGCAGCA	64	62	64	57	2-10-2	150
417	432	509962	GATGAGGCATAGCAGC	57	52	58	49	3-10-3	151

20

25

30

35

417	430	510042	TGAGGCATAGCAGC	48	50	55	48	2-10-2	152
418	433	509963	AGATGAGGCATAGCAG	50	52	64	51	3-10-3	153
418	431	510043	ATGAGGCATAGCAG	36	31	36	26	2-10-2	154
419	434	509964	AAGATGAGGCATAGCA	48	47	72	65	3-10-3	155
419	432	510044	GATGAGGCATAGCA	44	28	0	14	2-10-2	156
420	435	509965	GAAGATGAGGCATAGC	45	41	65	62	3-10-3	157
420	433	510045	AGATGAGGCATAGC	41	43	37	29	2-10-2	158
421	436	509966	AGAAGATGAGGCATAG	32	29	64	51	3-10-3	159
421	434	510046	AAGATGAGGCATAG	21	18	26	27	2-10-2	160
422	437	509967	AAGAAGATGAGGCATA	21	17	55	46	3-10-3	161
422	435	510047	GAAGATGAGGCATA	25	24	23	25	2-10-2	162
423	436	510048	AGAAGATGAGGCAT	21	17	25	19	2-10-2	163
424	437	510049	AAGAAGATGAGGCA	17	11	38	27	2-10-2	164
454	473	505331	ACGGCAACATACCTTGATA	55	57	65	60	5-10-5	165
457	476	505332	CAACCGGCAACATACCTTG	73	77	77	74	5-10-5	166
457	472	509968	CGGGCAACATACCTTG	60	61	73	70	3-10-3	167
458	473	509969	ACGGGCAACATACCTT	58	63	64	58	3-10-3	168
458	471	510050	GGGCAACATACCTT	58	56	57	46	2-10-2	169
459	472	510051	CGGGCAACATACCT	49	43	47	37	2-10-2	170

460	473	510052	ACGGGCAACATACC	50	50	54	51	2-10-2	171
463	482	505333	AGCGCAACCCCAACAT	64	68	64	71	5-10-5	172
466	485	505334	ATTAGCGCAACCCCAAA	59	62	42	69	5-10-5	173
472	491	505335	CCGGAATTAGCGCAAC	78	81	73	86	5-10-5	174

5	475	494	505336	GATCCTGGAATTAGAGGACA	56	65	61	72	5-10-5	175
	639	654	509970	GGCCCACTCCCATAGG	38	55	74	48	3-10-3	176
	641	656	509971	GAGGCCCACTCCCATA	30	46	77	54	3-10-3	177
	642	657	509972	TGAGGCCCACTCCCAT	58	57	84	66	3-10-3	178
	643	658	509973	CTGAGGCCCACTCCCA	38	53	70	66	3-10-3	179
10	670	689	146823	GGCACTAGTAACTGAGCCA	61	64	63	63	5-10-5	180
	670	685	509974	CTAGTAACTGAGCCA	71	71	78	80	3-10-3	181
	670	683	510053	AGTAACTGAGCCA	49	48	52	53	2-10-2	182
	671	684	510054	TAGTAACTGAGCC	41	38	19	30	2-10-2	183
	672	685	510055	CTAGTAACTGAGC	25	27	42	47	2-10-2	184
15	673	692	505337	AATGGCACTAGTAACTGAG	34	46	49	52	5-10-5	185
	679	698	505338	TGAACAAATGGCACTAGTAA	74	77	71	80	5-10-5	186
	682	701	505339	CACGAAACAAATGGCACTAG	82	83	71	82	5-10-5	187
	687	702	509975	CCACTGAACAAATGGC	72	73	76	80	3-10-3	188
	688	707	505340	ACGAACCACTGAACAAATGG	69	69	78	76	5-10-5	189
20	688	703	509976	ACCACTGAACAAATGG	47	48	67	65	3-10-3	190
	689	704	509977	AACCACTGAACAAATG	33	33	39	41	3-10-3	191
	690	705	509978	GAACCACTGAACAAAT	50	49	63	48	3-10-3	192
	691	710	505341	CCTACGAACCACTGAACAAA	64	70	70	72	5-10-5	193
	691	706	509979	CGAACCACTGAACAAA	67	66	78	77	3-10-3	194
25	691	704	510056	AACCACTGAACAAA	36	36	23	32	2-10-2	195
	692	705	510057	GAACCACTGAACAA	45	44	51	43	2-10-2	196
	693	706	510058	CGAACCACTGAACA	59	52	48	49	2-10-2	197
	697	716	505342	GAAACCCCTAGAACCACTG	76	80	73	83	5-10-5	198
	738	753	509980	CCACATCATCCA-TATA	40	33	62	54	3-10-3	199
30	738	751	510059	ACATCATCCATA-TA	19	9	30	27	2-10-2	200
	739	754	509981	ACCACATCATCCA-TAT	76	78	93	85	3-10-3	201
	739	752	510060	CACATCATCCATAT	45	35	24	17	2-10-2	202
	740	753	510061	CCACATCATCCA-TA	52	49	43	40	2-10-2	203
	741	754	510062	ACCACATCATC-CAT	44	45	48	47	2-10-2	204
35	756	775	505343	TGTACAGACTTGGCCCCAA	47	56	55	68	5-10-5	205
	823	842	505344	AGGTTTAAATGTATACCA	66	71	64	72	5-10-5	206
	1170	1189	505345	GCAACACTTGGCAGACC	76	80	35	70	5-10-5	207
	1176	1191	509982	CAGCAAACACTTGGCA	42	44	56	54	3-10-3	208
	1177	1192	509983	TCAGCAAACACTTGGC	60	54	74	70	3-10-3	209
40	1259	1278	505346	CCCGATATGGATCGGAGA	88	82	57	80	5-10-5	210
	1261	1276	509984	GCAATATGGATCGGCA	61	58	65	72	3-10-3	211
	1262	1281	505347	GTTCGCGATATGGATCGGC	84	81	71	83	5-10-5	212
	1268	1287	505348	CTAGGATGTTCGCGATGG	78	68	70	79	5-10-5	213
	1271	1290	505349	CGCTAGGATGTTCGCGAT	47	54	59	61	5-10-5	214
45	1277	1296	505350	AACAAGCGCTAGGATGCC	55	62	69	69	5-10-5	215
	1280	1299	505351	CAAAACAGCGCTAGGAT	20	49	49	54	5-10-5	216
	1283	1302	505352	GACAAAACAGCGCTAGG	53	83	73	87	5-10-5	217
	1286	1305	505353	TGCGCAAAACAGCGCT	64	73	68	78	5-10-5	218
	1413	1426	510063	ACAAAGGACGTCCC	14	8	0	0	2-10-2	219
50	1515	1534	505354	GAGTCCCCCGTGGTGG	68	81	61	80	5-10-5	220

5	1518	1537	505355	AGAGAGTCCCCCGTGT	59	75	75	84	5-10-5	221
	1521	1540	505356	TAAAGAGTCCCCCGT	63	76	83	78	5-10-5	222
	1550	1563	510064	AAGGCACAGACGGG	35	38	25	32	2-10-2	223
	1577	1596	146786	GIGAAGCGAGTGCACCG	88	91	84	93	5-10-5	224
	1580	1599	505357	GAGTGAAGCGAGTGCACA	70	75	71	82	5-10-5	225
10	1583	1602	505358	CCAGAGTGAAGCGAGTGC	77	82	72	84	5-10-5	226
	1586	1605	505359	CGTCAAGAGTGCCTTATG	72	73	67	80	5-10-5	227
	1655	1674	505360	AGTCAAGAGTGCCTTATG	66	68	54	68	5-10-5	228
	1706	1719	510065	CAGTCTTTGAAGTA	19	19	26	17	2-10-2	229
	1778	1793	509985	TATGCCTACAGCCTCC	64	60	64	63	3-10-3	230
15	1779	1794	509986	TTATGCCTACAGCCTC	66	66	77	73	3-10-3	231
	1780	1795	509987	TTTATGCCTACAGCCT	56	55	68	67	3-10-3	232
	1781	1796	509988	ATTTATGCCTACAGCC	52	52	68	63	3-10-3	233
	1782	1797	509989	AATTTATGCCTACAGC	48	44	70	59	3-10-3	234
	1783	1798	509990	CAATTTATGCCTACAG	24	18	39	40	3-10-3	235
	1784	1799	509991	CCAATTTATGCCTACA	37	37	55	55	3-10-3	236
	1785	1800	509992	ACCAATTTATGCCTAC	35	36	60	55	3-10-3	237
	1806	1825	505361	AAAGTGCATGCTGCTG	42	55	75	61	5-10-5	238
	1809	1828	505362	GAAAAAGTGCATGCTG	45	56	64	53	5-10-5	239
	1812	1831	505363	GGTAAAAAGTGCATG	71	70	80	72	5-10-5	240
	1815	1834	505364	AGCGTAAAAAGTGCATG	51	57	77	82	5-10-5	241
	1818	1837	505365	GGTAAAAAGTGCATG	54	63	76	78	5-10-5	242
20	1821	1840	505366	TTAGCGAGGTGAAAAAG	61	65	80	66	5-10-5	243
	1822	1837	509993	GGCAGAGGTGAAAAAG	47	51	74	54	3-10-3	244
	1823	1838	509994	AGGCAGAGGTGAAAAAG	47	40	76	54	3-10-3	245
	1824	1843	505367	TGATAGCGAGGTGAAAA	41	39	62	29	5-10-5	246
	1824	1839	509995	TAGGCAGAGGTGAAAA	46	42	79	59	3-10-3	247
25	1826	1839	510066	TAGGCAGAGGTGAA	40	33	44	31	2-10-2	248
	1827	1846	505368	AGATGATAGCGAGGTGA	27	46	62	51	5-10-5	249
	1861	1880	146787	AGCTTGGAGGCTTGAA	59	61	65	72	5-10-5	250
	1864	1883	505369	CACAGCTTGGAGGCTTG	11	21	48	31	5-10-5	251
	1865	1880	509996	AGCTTGGAGGCTTGAA	13	1	45	40	3-10-3	252
30	1865	1878	510067	CTTGGAGGCTTGAA	22	17	20	14	2-10-2	253
	1866	1881	509997	CAGCTTGGAGGCTTGA	29	19	51	45	3-10-3	254
	1866	1879	510068	GCTTGGAGGCTTGA	24	25	37	32	2-10-2	255
	1867	1886	505370	AGGCAGCTTGGAGGCTT	32	36	58	33	5-10-5	63
	1867	1882	509998	ACAGCTTGGAGGCTTG	1	4	23	12	3-10-3	256
35	1867	1880	510069	AGCTTGGAGGCTTGA	23	24	17	23	2-10-2	257
	1868	1883	509999	CACAGCTTGGAGGCTT	5	1	48	41	3-10-3	258
	1868	1881	510070	CAGCTTGGAGGCTT	21	20	0	18	2-10-2	259
	1869	1884	510000	GCACAGCTTGGAGGCT	14	10	50	37	3-10-3	260
	1869	1882	510071	ACAGCTTGGAGGCT	19	22	24	27	2-10-2	261
40	1870	1889	505371	CCAAGGCAGCTTGGAGG	27	40	68	38	5-10-5	69
	1870	1885	510001	GGCACAGCTTGGAGGC	10	12	43	16	3-10-3	262
	1870	1883	510072	CACAGCTTGGAGGC	28	31	33	30	2-10-2	263
	1871	1886	510002	AGGCACAGCTTGGAGG	24	20	46	25	3-10-3	264
	1871	1884	510073	GCACAGCTTGGAGG	20	18	22	15	2-10-2	265
45	1872	1887	510003	AAGGCACAGCTTGGAG	6	0	45	24	3-10-3	266
	1872	1885	510074	GGCACAGCTTGGAG	18	18	32	23	2-10-2	267
	1873	1892	505372	CACCAAGGCAGCTTGA	18	8	55	16	5-10-5	268
	1873	1888	510004	CAAGGCACAGCTTGA	9	0	31	15	3-10-3	269
	1873	1886	510075	AGGCACAGCTTGA	23	9	27	10	2-10-2	270
	1874	1889	510005	CCAAGGCACAGCTTGA	0	0	39	25	3-10-3	271
	1876	1895	505373	AGGCACAGCTTGA	47	50	69	56	5-10-5	272
	1879	1898	505374	CAAGGCACAGCTTGA	27	27	55	30	5-10-5	273

1882	1901	505375	CCCCAAGCCACCAAGCCA	34	40	54	39	5-10-5	274
1885	1904	505376	ATCCCCCAAGCCACCAAG	41	43	54	52	5-10-5	275
1888	1907	505377	TCCATCCCCCAAGCCACCA	40	42	72	40	5-10-5	276
1891	1910	505378	ATGTCATCCCCCAAGCCA	35	33	70	40	5-10-5	277

5	1918	1933	510006	CTCCAAATTCTTTA-TA	9	2	53	41	3-10-3	278
	1918	1931	510076	CCAAATTCTTTATA	28	22	7	22	2-10-2	279
	1919	1934	510007	GCTCCAAATTCTTTAT	43	39	72	57	3-10-3	280
	1919	1932	510077	TCCAAATTCTTTAT	19	11	0	2	2-10-2	281
	1920	1933	510078	CTCCAAATTCTTTA	19	11	0	0	2-10-2	282
10	1921	1934	510079	GCTCCAAATTCTTT	50	48	61	55	2-10-2	283
	1957	1976	505379	CGAAGAAGTCGAAGCAA	17	14	81	39	5-10-5	284
	2270	2285	510008	GTGCGAATCCACACTC	21	4	36	11	3-10-3	285
	2270	2283	510080	GCGAATCCACACTC	32	29	41	33	2-10-2	286
	2271	2284	510081	TGCGAATCCACACT	28	20	25	11	2-10-2	287
	2272	2285	510082	GTGCGAATCCACAC	28	20	32	22	2-10-2	288
15	2368	2387	505380	GAGGAGTCTCTCTAGG	24	22	90	48	5-10-5	289
	2378	2393	510009	CGAGGCGAGGGAGTTC	12	1	65	10	3-10-3	290
	2378	2391	510083	AGGCGAGGGAGTTC	17	18	29	25	2-10-2	291
	2379	2394	510010	GCGAGGCGAGGGAGTT	18	13	82	37	3-10-3	292
	2379	2392	510084	GAGGCGAGGGAGTT	29	22	54	30	2-10-2	293
	2380	2395	510011	TGCGAGGCGAGGGAGT	13	11	69	44	3-10-3	294
20	2380	2393	510085	CGAGGCGAGGGAGT	25	20	53	42	2-10-2	295
	2381	2396	510012	CTGCGAGGCGAGGGAG	17	14	79	53	3-10-3	296
	2381	2394	510086	GCGAGGCGAGGGAG	33	29	66	48	2-10-2	297
	2382	2397	510013	TCTGCGAGGCGAGGGA	18	4	77	47	3-10-3	298
	2420	2439	505381	CCGAGATGAGATCTCTCC	12	18	83	28	5-10-5	299
25	2459	2478	505382	CCACCTTATGATCCAAGG	14	19	80	36	5-10-5	300

	2819	2838	505383	TGTCCCAAGAATATGGTGA	29	32	78	44	5-10-5	301
	2820	2835	510014	TCCCAAGAATATGGTG	10	10	68	40	3-10-3	302
	2821	2836	510015	TTCCCAAGAATATGGT	5	0	62	24	3-10-3	303
	2822	2837	510016	GTTCCCAAGAATATGG	6	2	42	16	3-10-3	304
30	2823	2838	510017	TGTTCCCAAGAATATG	18	18	47	18	3-10-3	305
	2824	2839	510018	TTGTTCCCAAGAATAT	7	5	57	19	3-10-3	306
	2825	2838	510087	TGTTCCCAAGAATA	25	20	44	25	2-10-2	307
	2873	2892	505384	GAAAGAATCCAGGGATG	8	4	61	22	5-10-5	308
	3161	3180	146833	ACTGCAAGCCAGGATGA	47	46	82	54	5-10-5	309
	3163	3182	505385	CCATGCAAGCCAGGAT	25	34	69	19	5-10-5	310

35 Пример 3: Антисмысловое ингибирование вирусной мРНК HBV в клетках HepAD38 (Tet-HBV) химерными олигонуклеотидами МОЕ

Некоторые антисмысловые олигонуклеотиды, выбранные из исследования, описанного в Примере 2, испытали на их влияние на мРНК HBV в другой клеточной линии, клетках гепатомы человека HepAD38, в которых выработка HBV контролируется тетрациклин-регулируемым промотором. Культивированные клетки HepAD38 (Tet-HBV) при плотности 45000 клеток на лунку трансфицировали при помощи электропорации 15000 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 часов обработки, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК HBV количественной ПНР в реальном времени. Наборы вирусных затравочных зондов RTS3372 и RTS3373MGB использовали по отдельности для измерения уровней мРНК. Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены в Таблице 3 как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Таблица 3						
Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV MOE химерными олигонуклеотидами в клетках HepAD38 (Tet-HBV) (обнаружено по RTS3372 и RTS3373MGB)						
Сайт инициации	Терминирующий сайт	№ ISIS	Мотив	RTS3373MGB % ингибирование	RTS3372% ингибирование	SEQ ID NO

5

58	77	146779	5-10-5	76	82	83
58	71	510019	5-10-5	0	9	84
61	80	505314	5-10-5	65	75	85
196	215	505315	5-10-5	46	65	87
199	218	505316	5-10-5	57	71	88
205	224	505317	5-10-5	83	87	89
228	241	510020	2-10-2	6	0	90
229	242	510021	2-10-2	19	24	91
244	263	146821	5-10-5	72	71	92
245	258	510022	2-10-2	6	24	94
247	266	505318	5-10-5	68	77	96
250	269	509921	5-10-5	25	47	97
251	270	509922	5-10-5	28	46	99
252	271	509923	5-10-5	19	40	101
253	272	505319	5-10-5	69	66	103
254	273	509924	5-10-5	9	39	105
254	267	510023	2-10-2	19	15	107
255	274	509925	5-10-5	26	55	108
255	268	510024	2-10-2	0	5	110
256	275	505320	5-10-5	62	68	111
256	269	510025	2-10-2	0	8	113
257	270	510026	2-10-2	7	21	114
258	271	510027	2-10-2	0	0	116
259	272	510028	2-10-2	0	0	118
260	273	510029	2-10-2	0	9	119
261	274	510030	2-10-2	0	0	120
262	281	505321	5-10-5	53	54	121
265	284	505322	5-10-5	59	60	122
293	312	505323	5-10-5	65	77	123
296	315	505324	5-10-5	78	83	124
302	321	505325	5-10-5	71	80	125
360	379	505326	5-10-5	76	84	126
366	385	505327	5-10-5	77	83	127
369	388	505328	5-10-5	65	78	128
384	397	510031	2-10-2	0	16	130
385	398	510032	2-10-2	0	0	131
386	399	510033	2-10-2	1	21	133
387	400	510034	2-10-2	8	28	134
388	401	510035	2-10-2	0	0	135
411	430	505329	5-10-5	58	72	136
411	424	510036	2-10-2	6	11	138
412	431	509926	5-10-5	20	54	139
412	425	510037	2-10-2	0	10	141

45

413	432	509927	5-10-5	56	76	142
413	426	510038	2-10-2	54	68	144
414	433	505330	5-10-5	66	81	20
414	427	510039	2-10-2	60	74	146
415	428	510040	2-10-2	33	39	148
416	429	510041	2-10-2	30	58	150
417	430	510042	2-10-2	34	57	152

RU 2 667 524 C2

5	418	431	510043	2-10-2	0	2	154
	419	432	510044	2-10-2	0	29	156
	420	433	510045	2-10-2	3	31	158
	421	434	510046	2-10-2	0	0	160
	422	435	510047	2-10-2	0	0	162
10	423	436	510048	2-10-2	0	0	163
	424	437	510049	2-10-2	0	0	164
	454	473	505331	5-10-5	60	77	165
	457	476	505332	5-10-5	55	74	166
	458	471	510050	2-10-2	47	47	169
15	459	472	510051	2-10-2	35	55	170
	460	473	510052	2-10-2	27	41	171
	463	482	505333	5-10-5	66	78	172
	466	485	505334	5-10-5	53	63	173
	472	491	505335	5-10-5	70	76	174
20	475	494	505336	5-10-5	64	77	175
	670	689	146823	5-10-5	74	79	180
	670	683	510053	2-10-2	18	20	182
	671	684	510054	2-10-2	13	21	183
	672	685	510055	2-10-2	4	2	184
25	673	692	505337	5-10-5	60	72	185
	679	698	505338	5-10-5	62	75	186
	682	701	505339	5-10-5	81	90	187
	688	707	505340	5-10-5	67	81	189
	691	710	505341	5-10-5	68	80	193
30	691	704	510056	2-10-2	0	0	195
	692	705	510057	2-10-2	37	48	196
	693	706	510058	2-10-2	44	59	197
	697	716	505342	5-10-5	80	87	198
	738	751	510059	2-10-2	0	0	200
35	739	752	510060	2-10-2	0	0	202
	740	753	510061	2-10-2	23	19	203
	741	754	510062	2-10-2	25	30	204
	756	775	505343	5-10-5	62	71	205
	823	842	505344	5-10-5	52	66	206
40	1170	1189	505345	5-10-5	83	81	207
	1259	1278	505346	5-10-5	84	81	210
	1262	1281	505347	5-10-5	89	84	212
	1268	1287	505348	5-10-5	78	78	213
	1271	1290	505349	5-10-5	74	77	214
45	1277	1296	505350	5-10-5	75	77	215
	1280	1299	505351	5-10-5	49	62	216
	1283	1302	505352	5-10-5	70	66	217
	1286	1305	505353	5-10-5	62	60	218
	1413	1426	510063	2-10-2	0	0	219
50	1515	1534	505354	5-10-5	85	75	220
	1518	1537	505355	5-10-5	81	74	221
	1521	1540	505356	5-10-5	57	52	222
	1550	1563	510064	2-10-2	0	0	223
	1577	1596	146786	5-10-5	94	85	224
55	1580	1599	505357	5-10-5	86	79	225
	1583	1602	505358	5-10-5	89	79	226
	1586	1605	505359	5-10-5	82	68	227
	1655	1674	505360	5-10-5	84	74	228
	1706	1719	510065	2-10-2	0	0	229
60	1806	1825	505361	5-10-5	66	66	238

5	1809	1828	505362	5-10-5	52	59	239
	1812	1831	505363	5-10-5	72	75	240
	1815	1834	505364	5-10-5	73	80	241
	1818	1837	505365	5-10-5	68	82	242
	1821	1840	505366	5-10-5	50	76	243
10	1824	1843	505367	5-10-5	58	76	246
	1826	1839	510066	2-10-2	0	31	248
	1827	1846	505368	5-10-5	71	84	249
	1861	1880	146787	5-10-5	25	35	250
	1864	1883	505369	5-10-5	29	65	251
15	1865	1878	510067	2-10-2	0	0	253
	1866	1879	510068	2-10-2	0	20	255
	1867	1886	505370	5-10-5	45	70	63
	1867	1880	510069	2-10-2	0	0	257
	1868	1881	510070	2-10-2	0	0	259
20	1869	1882	510071	2-10-2	0	0	261
	1870	1889	505371	5-10-5	48	66	69
	1870	1883	510072	2-10-2	0	0	263
	1871	1884	510073	2-10-2	0	0	265
	1872	1885	510074	2-10-2	0	2	267
	1873	1892	505372	5-10-5	48	67	268
	1873	1886	510075	2-10-2	0	0	270
	1876	1895	505373	5-10-5	23	48	272
25	1879	1898	505374	5-10-5	0	34	273
	1882	1901	505375	5-10-5	39	66	274
	1885	1904	505376	5-10-5	0	40	275
	1888	1907	505377	5-10-5	4	47	276
	1891	1910	505378	5-10-5	65	77	277
30	1918	1931	510076	2-10-2	0	0	279
	1919	1932	510077	2-10-2	0	0	281
	1920	1933	510078	2-10-2	0	0	282
	1921	1934	510079	2-10-2	18	50	283
	1957	1976	505379	5-10-5	42	84	284
35	2270	2283	510080	2-10-2	0	0	286
	2271	2284	510081	2-10-2	0	0	287
	2272	2285	510082	2-10-2	0	10	288
	2368	2387	505380	5-10-5	29	79	289
	2378	2391	510083	2-10-2	0	0	291
40	2379	2392	510084	2-10-2	31	17	293
	2380	2393	510085	2-10-2	0	8	295
	2381	2394	510086	2-10-2	10	2	297
	2420	2439	505381	5-10-5	30	86	299
	2459	2478	505382	5-10-5	16	87	300
	2819	2838	505383	5-10-5	26	81	301
	2825	2838	510087	2-10-2	0	0	307
	2873	2892	505384	5-10-5	31	59	308
	3161	3180	146833	5-10-5	55	76	309
	3163	3182	505385	5-10-5	58	83	310

Пример 4: Антисмысловое ингибирование вирусной мРНК HBV в клетках HepAD38 (Tet-HBV) химерными олигонуклеотидами МОЕ

Некоторые антисмысловые олигонуклеотиды из исследования, описанного в Примерах 1 и 2, испытали на их влияние на мРНК HBV in vitro. Культивированные клетки HepAD38 (Tet-HBV) при плотности 45000 клеток на лунку трансфицировали при помощи электропорации 15000 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно

24 часов обработки, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК HBV количественной ПНР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали набор вирусных затравочных зондов RTS3372. При помощи набора затравочных зондов RTS3373MGB измерили также уровни мРНК. Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены в Таблице 4 как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Таблица 4						
Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV МОЕ химерными олигонуклеотидами (RTS3372 и RTS3373MGB)						
Сайт инициации	Терминирующий сайт	№ ISIS	Мотив	RTS3372% ингибирования	RTS3373MGB % ингибирование	SEQ ID NO
62	77	509941	3-10-3	36	5	86
245	260	509942	3-10-3	3	0	93
245	261	510088	3-10-4	24	10	5
246	261	509943	3-10-3	27	13	95
250	265	509944	3-10-3	46	34	98
250	266	510089	3-10-4	61	33	6
251	266	509945	3-10-3	54	43	100
251	267	510090	3-10-4	58	32	7
252	267	509946	3-10-3	50	28	102
252	268	510091	3-10-4	60	42	8
253	268	509947	3-10-3	49	40	104
253	269	510092	3-10-4	40	9	9
254	269	509948	3-10-3	13	22	106
254	270	510093	3-10-4	39	2	10
255	270	509949	3-10-3	33	24	109
255	271	510094	3-10-4	40	16	11
256	271	509950	3-10-3	31	23	112
256	272	510095	3-10-4	24	6	12
257	273	510096	3-10-4	62	44	13
258	273	509952	3-10-3	42	40	115
258	274	510097	3-10-4	65	48	14
259	274	509953	3-10-3	35	29	117
384	399	509954	3-10-3	35	18	129
384	400	510098	3-10-4	62	43	15
385	401	510099	3-10-4	67	50	16
386	401	509955	3-10-3	44	37	132
411	426	509956	3-10-3	67	53	137
411	427	510100	3-10-4	88	69	17
412	427	509957	3-10-3	86	76	140
412	428	510101	3-10-4	71	46	18
413	428	509958	3-10-3	78	74	143
413	429	510102	3-10-4	77	52	19
414	433	505330	5-10-5	81	60	20
414	429	509959	3-10-3	62	49	145
414	430	510103	3-10-4	9	5	21
415	434	509928	5-10-5	81	66	22
415	430	509960	3-10-3	67	57	147
415	431	510104	3-10-4	71	57	23
416	435	509929	5-10-5	82	69	24
416	431	509961	3-10-3	62	43	149
416	432	510105	3-10-4	81	64	25
417	436	509930	5-10-5	74	45	26
417	432	509962	3-10-3	59	48	151

RU 2 667 524 C2

5	417	433	510106	3-10-4	86	70	27
	418	437	146783	5-10-5	19	3	28
	418	433	509963	3-10-3	48	28	153
	418	434	510107	3-10-4	74	51	29
	419	434	509964	3-10-3	50	39	155
10	419	435	510108	3-10-4	67	50	30
	420	435	509965	3-10-3	49	38	157
	420	436	510109	3-10-4	12	13	31
	421	436	509966	3-10-3	23	22	159
	421	437	510110	3-10-4	34	16	32
15	422	437	509967	3-10-3	3	12	161
	457	472	509968	3-10-3	56	38	167
	457	473	510111	3-10-4	68	51	33
	458	473	509969	3-10-3	53	39	168
	639	658	146784	5-10-5	0	0	34
20	639	654	509970	3-10-3	51	15	176
	639	655	510112	3-10-4	66	32	35
	640	656	510113	3-10-4	70	31	36
	641	656	509971	3-10-3	54	31	177
	641	657	510114	3-10-4	67	45	37
25	642	657	509972	3-10-3	51	25	178
	642	658	510115	3-10-4	73	50	38
	643	658	509973	3-10-3	49	32	179
	670	685	509974	3-10-3	74	67	181
	687	706	509931	5-10-5	92	83	39
30	687	702	509975	3-10-3	72	71	188
	687	703	510116	3-10-4	83	74	40
	688	703	509976	3-10-3	46	52	190
	688	704	510117	3-10-4	71	57	41
	689	704	509977	3-10-3	18	22	191
35	689	705	510118	3-10-4	71	50	42
	690	705	509978	3-10-3	57	37	192
	690	706	510119	3-10-4	80	64	43
	691	706	509979	3-10-3	65	55	194
	738	753	509980	3-10-3	48	44	199
40	738	754	510120	3-10-4	70	54	44
	739	754	509981	3-10-3	54	45	201
	1176	1191	509982	3-10-3	44	36	208
	1176	1192	510121	3-10-4	74	69	45
	1177	1192	509983	3-10-3	57	53	209
45	1261	1276	509984	3-10-3	57	50	211
	1778	1797	509932	5-10-5	30	76	46
	1778	1793	509985	3-10-3	0	46	230
	1778	1794	510122	3-10-4	0	60	47
	1779	1798	509933	5-10-5	54	78	48
50	1779	1794	509986	3-10-3	56	81	231
	1779	1795	510123	3-10-4	74	85	49
	1780	1799	509934	5-10-5	69	84	50
	1780	1795	509987	3-10-3	52	78	232
	1780	1796	510124	3-10-4	75	84	51
55	1781	1800	509935	5-10-5	72	85	52
	1781	1796	509988	3-10-3	57	68	232
	1781	1797	510125	3-10-4	68	72	53
	1782	1797	509989	3-10-3	46	41	234
	1782	1798	510126	3-10-4	56	51	54
60	1783	1798	509990	3-10-3	16	25	234

RU 2 667 524 C2

5	1783	1799	510127	3-10-4	61	69	55
	1784	1799	509991	3-10-3	41	41	236
	1784	1800	510128	3-10-4	61	68	56
	1785	1800	509992	3-10-3	43	43	237
	1822	1837	509993	3-10-3	72	44	244
10	1822	1838	510129	3-10-4	66	33	57
	1823	1838	509994	3-10-3	79	32	245
	1823	1839	510130	3-10-4	49	31	58
	1824	1839	509995	3-10-3	63	30	247
	1865	1884	509936	5-10-5	74	59	59
15	1865	1880	509996	3-10-3	36	0	252
	1865	1881	510131	3-10-4	26	0	60
	1866	1885	509937	5-10-5	78	63	61
	1866	1881	509997	3-10-3	5	0	254
	1866	1882	510132	3-10-4	37	4	62
20	1867	1886	505370	5-10-5	54	17	63
	1867	1882	509998	3-10-3	13	0	256
	1867	1883	510133	3-10-4	42	25	64
	1868	1887	509938	5-10-5	9	6	65
	1868	1883	509999	3-10-3	47	6	258
25	1868	1884	510134	3-10-4	56	27	66
	1869	1888	509939	5-10-5	64	29	67
	1869	1884	510000	3-10-3	24	1	260
	1869	1885	510135	3-10-4	70	43	68
	1870	1889	505371	5-10-5	63	46	69
30	1870	1885	510001	3-10-3	39	12	262
	1870	1886	510136	3-10-4	52	23	70
	1871	1886	510002	3-10-3	10	0	264
	1871	1887	510137	3-10-4	28	0	71
	1872	1887	510003	3-10-3	21	0	266
35	1872	1888	510138	3-10-4	25	7	72
	1873	1888	510004	3-10-3	21	38	269
	1873	1889	510139	3-10-4	18	0	73
	1874	1889	510005	3-10-3	8	0	271
	1918	1933	510006	3-10-3	0	0	278
40	1918	1934	510140	3-10-4	81	67	74
	1919	1934	510007	3-10-3	69	66	280
	2270	2285	510008	3-10-3	23	0	285
	2378	2397	509940	3-10-4	66	7	75
	2378	2393	510009	3-10-3	23	0	290
45	2378	2394	510141	3-10-4	10	11	76
	2379	2394	510010	3-10-3	39	6	292
	2379	2395	510142	3-10-4	46	24	77
	2380	2395	510011	3-10-3	33	23	294
	2380	2396	510143	3-10-4	59	36	78
50	2381	2396	510012	3-10-3	38	22	296
	2381	2397	510144	3-10-4	54	20	79
	2382	2397	510013	3-10-3	42	0	298
	2820	2835	510014	3-10-3	51	9	302
	2820	2836	510145	3-10-4	68	19	80
55	2821	2836	510015	3-10-3	35	2	303
	2821	2837	510146	3-10-4	65	15	81
	2822	2837	510016	3-10-3	9	0	304
	2822	2838	510147	3-10-4	30	0	85
	2823	2838	510017	3-10-3	18	0	305
60	2824	2839	510018	3-10-3	24	5	306

Пример 5: Зависимое от дозы ингибирование вирусной РНК HBV в клетках HepG2.2.15 химерными олигонуклеотидами МОЕ

Некоторые химерные олигонуклеотиды из исследования, описанного в Примерах 3 и 4, испытали при различных дозах в клетках HepG2.2.15 человека. Клетки поместили на планшет при плотности 25000 клеток на лунку и трансфицировали электропорацией антисмысловыми олигонуклеотидами в концентрациях 2, 5 мкМ, 5,0 мкМ, 10,0 мкМ и 20,0 мкМ, как показано в Таблице 5. Примерно через 16 часов обработки, РНК выделили из клеток, и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали набор вирусных затравочных зондов RTS3370. Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Полумаксимальные ингибирующие концентрации (IC_{50}) каждого олигонуклеотида также представлены в Таблице 5. Как показано в Таблице 5, в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами, существенно снизились уровни мРНК HBV зависимым от дозы образом.

Таблица 5					
Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование РНК HBV в клетках HepG2.2.15 с использованием RTS3370					
№ ISIS	2, 5 мкМ	5,0 мкМ	10,0 мкМ	20,0 мкМ	IC_{50} (мкМ)
146786	33	50	54	81	5,7
505317	35	40	63	67	6,6
505323	16	33	48	63	11,1
505326	27	44	64	67	6,9
509929	21	44	60	62	8,4
509931	51	63	75	75	<2, 5
509957	37	53	57	70	5,4
509974	25	35	54	63	9, 5
509975	36	55	62	81	4,7
509981	7	23	35	52	18,8
510039	27	46	60	69	6,9
510040	10	28	43	59	13,4
510041	29	41	53	66	8,3
510058	9	34	42	63	11,9

Пример 6: Зависимое от дозы ингибирование вирусной РНК HBV в клетках HepG2.2.15 химерными олигонуклеотидами МОЕ

Дополнительные химерные олигонуклеотиды из исследования, описанного в Примерах 3 и 4, дополнительно испытали при различных дозах в клетках HepG2.2.15 человека. Клетки поместили на планшет при плотности 28000 клеток на лунку и трансфицировали при помощи реагента LipofectAMINE 2000® антисмысловыми олигонуклеотидами в концентрациях 15,625 нМ, 31,25 нМ, 62, 5 нМ, 125,0 нМ и 250,0 нМ, как показано в Таблице 6. Примерно через 16 часов обработки, РНК выделили из клеток, и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали набор вирусных затравочных зондов RTS3370. Уровни мРНК

HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Полумаксимальные ингибирующие концентрации (IC_{50}) каждого олигонуклеотида

также представлены в Таблице 6. Как показано в Таблице 6, в некоторых клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами, существенно снизились уровни мРНК HBV зависимым от дозы образом.

5

Таблица 6						
Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование РНК HBV в клетках HepG2.2.15 с использованием RTS3370						
№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62, 5 нМ	125,0 нМ	250,0 нМ	IC ₅₀ (нМ)
146779	14	25	44	70	78	73,1
146786	10	35	64	85	93	49,4
146833	12	16	32	62	72	99,8
505317	19	31	44	69	83	65,2
505319	5	11	24	39	69	152,8
505323	2	11	26	68	90	85,4
505326	1	15	45	72	89	73,7
505327	0	4	12	56	74	128, 5
505329	3	16	33	51	64	130,4
505339	26	32	59	82	92	46,0
505342	10	4	34	69	74	95,7
505347	20	26	41	70	92	63,0
505356	0	0	0	38	69	182,0
505358	8	28	47	71	84	67,9
505382	5	0	3	26	19	>250,0
509926	0	6	18	42	67	159,3
509927	3	17	33	55	76	103,2
509929	7	19	36	60	69	102,9
509931	18	28	52	76	87	57,4
509934	14	14	40	61	76	89,3
509957	20	28	51	71	79	63,1
509958	12	17	37	56	76	96,4
509959	12	11	18	59	70	121,7
509960	9	19	30	57	74	103,4
509972	15	6	17	27	45	>250,0
509974	25	35	57	83	92	45,3
509975	33	44	45	61	80	53,1
509981	0	15	11	35	60	224,4
510007	0	0	15	31	45	>250,0
510038	12	19	48	73	84	68,9
510039	17	25	44	69	72	77,3
510040	17	20	23	59	72	108,6
510041	11	21	43	64	79	80, 5
510050	3	21	16	51	70	132,4
510058	7	9	16	22	46	>250,0
510079	0	6	11	29	32	>250,0
510100	18	34	50	79	83	56,1
510106	23	25	35	69	74	78,4
510116	20	44	65	79	91	42,6
510140	7	28	30	55	58	136, 5

При помощи набора затравочных зондов RTS3371 измерили также уровни мРНК. Результаты представлены в Таблице 7.

45

Таблица 7						
Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование РНК HBV в клетках HepG2.2.15 с использованием RTS3371						
№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62, 5 нМ	125,0 нМ	250,0 нМ	IC ₅₀ (нМ)
146779	16	7	38	69	68	96,9

	146786	28	39	65	86	93	35
	146833	26	22	52	61	65	82,3
	505317	18	33	40	77	84	61,4
	505319	0	0	0	15	55	>250,0
5	505323	0	0	33	66	87	100, 5
	505326	0	21	7	57	85	114,6
	505327	0	0	40	50	63	132,3
	505329	11	22	35	66	77	90,7
	505342	15	0	1	40	59	190,1
	505347	3	35	44	65	90	68,4
10	505356	0	0	3	42	76	153,2
	505358	20	11	39	71	78	79,7
	505382	0	0	0	0	0	>250,0
	509926	0	4	14	55	72	130,6
	509927	11	25	31	61	78	88,4
	509929	11	26	41	70	77	75,8
15	509931	25	39	55	79	85	46,6
	509934	0	25	32	54	65	119,9
	509957	25	44	48	74	80	50,6
	509958	24	18	20	57	72	114, 5
	509959	2	9	31	52	65	132,3
20	509960	16	28	22	57	75	101,8
	509972	3	5	1	39	60	236,3
	509974	38	46	65	83	94	31,2
	509975	30	7	24	49	67	148,2
	509981	22	22	23	46	58	194,7
	510007	3	0	15	33	39	>250,0
25	510038	16	22	50	76	84	62,9
	510039	23	36	32	70	68	79,7
	510040	18	15	41	59	67	101,9
	510041	0	27	38	62	81	84, 5
	510050	1	16	17	52	63	149
	510058	20	19	40	44	51	214,1
30	510079	0	2	5	41	49	>250,0
	510100	35	52	61	86	90	30,7
	510106	27	23	5	75	81	87,9
	510116	11	44	70	72	94	46, 5
	510140	0	18	26	45	41	>250,0

Пример 7: Переносимость МОЕ химерных олигонуклеотидов, направленных на HBV, у мышей BALB/c

Мыши BALB/c mice (Charles River, штат Массачусетс) представляют собой многоцелевую модель мышей, которую часто используют для испытаний безопасности и эффективности. Мышей обработали антисмысловыми олигонуклеотидами ISIS, выбранными из исследований, описанных выше, и оценили изменения уровней различных метаболитических маркеров.

Испытание 1

Каждой мышке из группы четырех мышей BALB/c дважды в неделю, в течение 3 недель, подкожно вводили 50 мг/кг ISIS 146779, ISIS 146786, ISIS 505317, ISIS 505319, ISIS 505330, ISIS 505332, ISIS 505339, ISIS 505346, ISIS 505347, ISIS 505358, ISIS 509929, ISIS 509931, ISIS 509932, ISIS 509934, ISIS 509957, ISIS 510100, ISIS 510106, ISIS 510116 и ISIS 510140. Группе из четырех мышей BALB/c дважды в неделю, в течение 3 недель, подкожно вводили 50 мг/кг ISIS 141923 (CCTCCCTGAAGGTTCTCTCC (SEQ ID NO:320)), МОЕ химерного олигонуклеотида 5-10-5 без известной гомологии с какой-либо геной

последовательностью человека или мыши. Другой группе из 4 мышей BALB/c дважды в неделю, в течение 3 недель, подкожно вводили PBS. Эта группа мышей служила в качестве контрольной группы. Через три дня после последней дозы в каждой временной точке измерили вес тела, мышей умертвили и собрали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Вес тела и органов

Вес тела мышей измерили перед введением дозы и в конце каждого периода обработки. Вес тела представлен в Таблице 8 и выражен как процентное изменение от веса, измеренного перед началом обработки. В конце исследования измерили вес печени, селезенки и почек, значения представлены в Таблице 9 как процентная разница от веса соответствующего органа контрольного образца с PBS. Результаты показывают, что большинство олигонуклеотидов ISIS не приводят к каким-либо неблагоприятным эффектам на вес тела или органов.

Таблица 8

Изменение веса тела мышей BALB/c после обработки антисмысловым олигонуклеотидом (%)

Вес тела

PBS	9
ISIS 141923	9
ISIS 146779	11
ISIS 146786	9
ISIS 505317	10
ISIS 505319	14
ISIS 505330	11
ISIS 505332	10
ISIS 505339	14
ISIS 505346	12
ISIS 505347	16
ISIS 505358	12
ISIS 509929	8
ISIS 509931	9
ISIS 509932	21
ISIS 509934	14
ISIS 509957	10
ISIS 510100	10
ISIS 510106	15
ISIS 510116	16
ISIS 510140	19

Таблица 9

Изменение веса органов мышей BALB/c после обработки антисмысловым олигонуклеотидом (%)

	Печень	Почки	Селезенка
PBS	-	-	-
ISIS 141923	3	-3	-9
ISIS 146779	10	1	13
ISIS 146786	19	-3	4
ISIS 505317	-4	-7	9
ISIS 505319	1	-16	23
ISIS 505330	12	-4	9
ISIS 505332	7	-2	14
ISIS 505339	5	-6	7
ISIS 505346	7	-6	0
ISIS 505347	12	-7	5
ISIS 505358	8	0	3
ISIS 509929	17	14	200

ISIS 509931	-4	-9	3
ISIS 509932	18	-9	79
ISIS 509934	6	-6	2
ISIS 509957	0	-2	15
ISIS 510100	2	1	8
ISIS 510106	5	-2	58
ISIS 510116	12	-8	7
ISIS 510140	20	-8	49

Функция печени

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на печеночную функцию, измерили концентрации трансаминаз в плазме при помощи автоматического клинического анализатора химического состава (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, штат Нью-Йорк). Измерили концентрации ALT (аланин-трансаминазы) и AST (аспартат-трансаминазы) в плазме и представили результаты, выраженные в МЕ/л, в Таблице 10. Измерили также уровни холестерина и триглицеридов в плазме, используя тот же клинический анализатор химического состава, и также представили результаты в Таблице 10.

Таблица 10				
Влияние обработки антисмысловым олигонуклеотидом на метаболические маркеры в печени мышей BALB/c				
	ALT (МЕ/л)	AST (МЕ/л)	Холестерин (мг/дл)	Триглицериды (мг/дл)
PBS	37	58	114	238
ISIS 141923	36	57	114	234
ISIS 146779	43	56	121	221
ISIS 146786	53	76	118	327
ISIS 505317	68	103	117	206
ISIS 505319	136	152	144	168
ISIS 505330	281	194	119	188
ISIS 505332	67	70	123	226

ISIS 505339	113	111	135	249
ISIS 505346	56	63	128	234
ISIS 505347	79	83	122	347
ISIS 505358	78	175	112	214
ISIS 509929	111	166	61	175
ISIS 509931	635	508	110	179
ISIS 509932	92	113	118	131
ISIS 509934	38	89	97	176
ISIS 509957	159	229	85	173
ISIS 510100	90	87	86	222
ISIS 510106	61	88	79	239
ISIS 510116	70	95	124	214
ISIS 510140	1247	996	161	167

Функция печени

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на почечную функцию, измерили концентрации азота мочевины крови (BUN) при помощи автоматического клинического анализатора химического состава (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, штат Нью-Йорк). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в Таблице 11.

Таблица 11	
Влияние обработки антисмысловым олигонуклеотидом на почечные маркеры мышей BALB/c	
BUN (мг/дл)	
PBS	29
ISIS 141923	29
ISIS 146779	28

5	ISIS 146786	30
	ISIS 505317	30
	ISIS 505319	30
	ISIS 505330	29
	ISIS 505332	28
	ISIS 505339	29
	ISIS 505346	27
	ISIS 505347	26
	ISIS 505358	26
	ISIS 509929	25
10	ISIS 509931	23
	ISIS 509932	28
	ISIS 509934	25

15	ISIS 509957	24
	ISIS 510100	27
	ISIS 510106	27
	ISIS 510116	25
	ISIS 510140	22

Испытание 2

Каждой мыши из группы четырех мышей BALB/c дважды в неделю, в течение 3 недель, подкожно вводили 50 мг/кг ISIS 505329, ISIS 509926, ISIS 509927, ISIS 509958, ISIS 509959, ISIS 509960, ISIS 509974, ISIS 509975, ISIS 510038, ISIS 510039, ISIS 510040, ISIS 510041 и ISIS 510050. Группе из 4 мышей BALB/c дважды в неделю, в течение 3 недель, подкожно вводили PBS. Эта группа мышей служила в качестве контрольной группы. Через три дня после последней дозы в каждой временной точке измерили вес тела, мышей умертвили и собрали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Вес органов

В конце исследования измерили вес печени, селезенки и почек, и значения также представлены в Таблице 12 как процентное изменение от веса соответствующего органа контрольного образца с PBS.

Таблица 12			
Изменение веса органов мышей BALB/c после обработки антисмысловым олигонуклеотидом (%)			
№ ISIS	Печень	Почки	Селезенка
505329	12	2	12
509926	23	3	30
509927	8	-4	27
509958	1	-4	9
509959	7	0	26
509960	16	6	30
509974	5	8	7
509975	1	-1	7
510038	6	4	23
510039	0	15	9
510040	3	1	2
510041	6	6	10
510050	5	5	18

Функция печени

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на печеночную функцию, измерили концентрации трансаминаз в плазме при помощи автоматического клинического анализатора химического состава (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, штат Нью-Йорк). Измерили концентрации ALT (аланин-трансаминазы) и AST (аспартат-трансаминазы)

в плазме и представили результаты, выраженные в МЕ/л, в Таблице 13.

Таблица 13		
Влияние обработки антисмысловым олигонуклеотидом на трансаминазы (МЕ/л) в печени мышей BALB/c		
	ALT	AST
PBS	37	78
ISIS 505329	48	65
ISIS 509926	77	120
ISIS 509927	71	92
ISIS 509958	106	105
ISIS 509959	119	122
ISIS 509960	40	66
ISIS 509974	38	43
ISIS 509975	33	45
ISIS 510038	69	66
ISIS 510039	32	61
ISIS 510040	83	113
ISIS 510041	32	45
ISIS 510050	26	47

Функция печени

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на почечную функцию, измерили концентрации азота мочевины крови (BUN) при помощи автоматического клинического анализатора химического состава (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, штат Нью-Йорк). Результаты, выраженные в мг/дл, представлены в Таблице 14.

Таблица 14		
Влияние обработки антисмысловым олигонуклеотидом на почечные маркеры мышей BALB/c		
	BUN	
25		
	PBS	21
	ISIS 505329	22
	ISIS 509926	20
	ISIS 509927	20
	ISIS 509958	22
30		
	ISIS 509959	21
	ISIS 509960	20
	ISIS 509974	19
	ISIS 509975	19
	ISIS 510038	19
35		
	ISIS 510039	19
	ISIS 510040	22
	ISIS 510041	18
	ISIS 510050	22

Пример 8: Зависимое от дозы подтверждение направленного действия МОЕ химерных олигонуклеотидов на HBV в клетках HepG2.2.15

Химерные олигонуклеотиды выбрали на основании сохранения последовательности, активности и переносимости, по результатам измерения в исследовании, описанном в Примерах 7 и 8, и испытали в различных дозах на клетках HepG2.2.15. Клетки поместили на планшет при плотности 28000 клеток на лунку и трансфицировали при помощи реагента LipofectAMINE 2000 антисмысловым олигонуклеотидом в концентрациях 15,625 нМ, 31,25 нМ, 62,5 нМ, 125,0 нМ и 250,0 нМ. Через два дня после трансфекции среду заменили свежей средой. Образцы собрали через 4 дня после трансфекции. В надосадочной жидкости измерили уровни ДНК, РНК, HBsAg и HBeAg.

Уровни мРНК HBV измерили количественной ПЦР в реальном времени. Для

измерения уровней мРНК использовали набор затравочных зондов RTS3370. Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками. Как показано в Таблице 15, уровни мРНК HBV снизились зависимым от дозы образом в большинстве клеток, обработанных антисмысловым олигонуклеотидом.

Антигены HBV в надосадочных жидкостях обнаружили при помощи иммуноферментного анализа твердофазного (ELISA). Уровни антигена HBs (HBsAg) обнаружили иммуноферментным твердофазным анализом компании Abazyme LLC, штат Массачусетс. Как показано в Таблице 16, обработка олигонуклеотидами ISIS 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 510038, 510039, 510040, 510041, 510100, 510106 и 510116 вызвала существенное снижение уровней HBsAg. Уровни антигена HBe (HBeAg) обнаружили иммуноферментным твердофазным анализом компании International Immune-diagnostics, штат Калифорния. Как показано в Таблице 17, обработка олигонуклеотидами ISIS 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 510038, 510039, 510040, 510041, 510100, 510106 и 510116 вызвала существенное снижение уровней HBeAg. Уровни ДНК HBV измерили при помощи набора затравочных зондов RTS3370. Как показано в Таблице 18, обработка олигонуклеотидами ISIS 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 510038, 510039, 510040, 510041, 510100, 510106 и 510116 вызвала существенное снижение уровней ДНК HBV. Общее содержание белка в надосадочных жидкостях измерили DC анализом белка (BioRad), как показано в Таблице 19.

Таблица 15

Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование РНК HBV в клетках HepG2.2.15

№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62, 5 нМ	125 нМ	250 нМ
146779	10	25	42	64	95
146786	23	59	78	84	90
505329	45	49	57	69	83
505330	31	61	65	80	93
505339	31	56	78	89	97
505347	30	50	72	87	96
505358	28	52	75	86	95
509927	41	61	67	61	76
509934	38	61	64	82	58
509958	50	67	72	79	89
509959	50	63	73	80	86
509960	63	61	72	82	74
509974	29	44	75	91	96
510038	29	40	85	89	93
510039	32	34	63	84	84
510040	18	0	51	71	77
510041	34	53	67	76	71
510100	29	64	70	89	93
510106	28	65	64	81	85
510116	13	34	78	89	95

Таблица 16

Зависимое от дозы снижение антигена S в надосадочной жидкости клеток HepG2.2.15

№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62, 5 нМ	125 нМ
146779	40	58	80	92

146786	47	75	92	98

5

505329	37	58	71	89
505330	45	66	84	95
505339	62	79	93	96
505347	68	71	89	97
505358	69	83	92	96
509927	54	74	88	94
509934	40	59	78	89
509958	57	77	91	93
509959	54	72	84	100
509960	44	72	91	91
509974	58	77	92	95
510038	58	78	94	98
510039	53	74	89	95
510040	39	70	80	90
510041	47	65	82	92
510100	74	83	95	96
510106	54	75	86	92
510116	61	74	91	94

Таблица 17

Зависимое от дозы снижение антигена Е в надсадочной жидкости клеток HepG2.2.15

20

№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62, 5 нМ	125 нМ
146779	14	45	66	76
146786	26	58	75	80
505329	19	26	60	73
505330	28	70	69	80
505339	31	57	77	82
505347	24	33	64	77
505358	26	45	72	81
509927	34	54	72	79
509934	21	42	59	73
509958	29	45	72	77
509959	60	64	77	80
509960	19	36	67	77
509974	16	48	72	80
510038	20	35	79	80
510039	14	41	64	78
510040	0	8	37	69
510041	9	34	63	76
510100	26	52	73	81

25

30

35

510106	7	42	62	76
510116	27	56	76	81

Таблица 18

Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование ДНК HBV в клетках HepG2.2.15

40

№ ISIS	15,625 нМ	31,25 нМ	62, 5 нМ	125 нМ
146779	71	71	84	85
146786	67	81	82	75
505329	53	65	72	67
505330	72	76	86	90
505339	83	85	89	88
505347	76	78	81	87
505358	79	82	90	87
509927	51	75	78	69
509934	61	60	64	75
509958	57	73	69	71

45

5	509959	59	54	73	73
	509960	48	66	63	54
	509974	76	90	84	85
	510038	69	76	90	87
	510039	70	79	81	86
	510040	40	67	68	68
	510041	53	71	62	68
	510100	76	81	87	87
	510106	46	74	73	76
	510116	79	84	89	86
10	Таблица 19				
	Общие уровни белка в надосадочной жидкости клеток HepG2.2.15				
15		15,625 нМ	31,25 нМ	62, 5 нМ	125 нМ
	PBS	5601	5601	5601	5601
	146779	6491	6631	6027	5067
	146786	5408	5328	4839	3518
	505329	5719	5285	5384	4994
	505330	7514	7262	6627	5179
	505339	6572	6343	5349	4550
	505347	7315	6602	6378	5908
	505358	6357	6871	5798	5720
20	509927	5581	5487	5145	3601
	509934	5476	5610	5394	4127
	509958	5193	5492	5071	3957
	509959	5051	5312	5144	3893
	509960	4726	5160	5071	3305
	509974	6913	7624	5798	5389
25	510038	5707	6381	5772	6733
	510039	5981	7629	4802	6156
	510040	4302	5209	5049	4188
	510041	5565	5607	5205	3757
	510100	8466	8378	7985	6402
	510106	5703	5940	5231	4005
30	510116	5880	5380	4797	4757

Пример 9: In vivo ингибирование мРНК HBV МОЕ химерными олигонуклеотидами у HBV-трансгенных мышей

ISIS 146786, МОЕ химерный олигонуклеотид 5-10-5, и ISIS 510100, МОЕ химерный олигонуклеотид 3-10-4 МОЕ, демонстрирующие существенное ингибирование мРНК HBV, испытывали на трансгенных мышцах, содержащих ген HBV (линия Chisari 1.3.32) (Guidotti, L.G. et al., J. Virol. 1995, 69, 6158-6169) и оценили эффективность указанных химерных олигонуклеотидов.

Обработка

Двум группам по десять-одиннадцать HBV-трансгенных самцов и самок мышей дважды в неделю, в течение четырех недель, подкожно вводили 25 мг/кг ISIS 146786 или ISIS 510100. Другой группе из 14 самцов и самок HBV-трансгенных мышей вводили энтекавир, пероральное противовирусное лекарство, которое используют для лечения инфекции гепатита В, в дозе 1 мг/кг, ежедневно в течение двух недель. Другой группе из 10 самцов и самок HBV-трансгенных самок мышей подкожно вводили PBS дважды в неделю, в течение четырех недель. Мышей, которым делали инъекции PBS, использовали в качестве контрольной группы. Измерили уровни мРНК и ДНК HBV, ALT в плазме и вес тела и органов.

Анализ РНК

РНК экстрагировали из печеночной ткани для анализа ПЦР HBV в реальном времени, используя наборы затравочных зондов RTS3370, RTS3371 и RTS3372. Результаты представлены как процентное ингибирование мРНК HBV, по сравнению с контрольным образцом с PBS. Как показано в Таблице 20, обработка антисмысловыми олигонуклеотидами ISIS привела к существенному снижению мРНК HBV по сравнению с PBS контрольным образцом, независимо от набора затравочных зондов, использованного для измерения. Энтекавир не снижает экспрессию мРНК HBV.

Таблица 20

Ингибирование мРНК HBV в печени HBV-трансгенных мышей по сравнению с PBS контролем			
№ ISIS	RTS3370	RTS3371	RTS3372
146786	82	75	81
510100	93	83	89

Анализ ДНК

ДНК экстрагировали из печеночной ткани для анализа ПЦР HBV в реальном времени, используя наборы затравочных зондов RTS3370 и RTS3371. Уровни нормализовали к RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование ДНК HBV, по сравнению с контрольным образцом с PBS. Как показано в Таблице 21, обработка антисмысловыми олигонуклеотидами ISIS привела к существенному снижению ДНК HBV по сравнению с PBS контрольным образцом, независимо от набора затравочных зондов, использованного для измерения. Обработка энтекавиром, как и ожидалось, также снижает уровни ДНК.

Таблица 21

Ингибирование ДНК HBV в печени HBV-трансгенных мышей по сравнению с PBS контролем		
№ ISIS	RTS3370	RTS3371
146786	65	69
510100	67	73
Энтекавир	75	96

Функция печени

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на печеночную функцию, измерили концентрации трансаминазы в плазме с использованием ручного клинического анализатора химического состава (Teco Diagnostics, Анахайм, штат Калифорния). Измерили концентрации ALT (аланин-трансаминазы) и представили результаты, выраженные в МЕ/л, в Таблице 22. Эти результаты показывают, что антисмысловое ингибирование HBV не вызывает неблагоприятного действия на функцию печени мышей.

Таблица 22

Влияние обработки антисмысловым олигонуклеотидом на ALT в печени трансгенных мышей	
	МЕ/мл
PBS	12,7
ISIS 146786	24,1
ISIS 510100	25,8
Энтекавир	23,7

Данные этого исследования показывают, что ISIS 146786 and ISIS 510100 вызывают устойчивое снижение РНК и ДНК HBV в печени, и обработка этими олигонуклеотидами хорошо переносится трансгенными мышами.

Пример 10: Антисмысловое ингибирование вирусной мРНК HBV в клетках HepG2.2.15 химерными олигонуклеотидами МОЕ

Дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды были разработаны для направленного действия на вирусную нуклеиновую кислоту HBV, и были испытаны на их действие на мРНК HBV *in vitro*. В этот анализ включили также несколько антисмысловых олигонуклеотидов из исследований, описанных выше.

5 Культивированные клетки HepG2.2.15 при плотности 28000 клеток на лунку трансфицировали при помощи LipofectAMINE 2000® 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 часов обработки, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения
10 уровней мРНК использовали набор вирусных затравочных зондов RTS3370. Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Новые разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблице 23 были разработаны как 5-10-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды. Эти химерные
15 олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэнп содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие по пять нуклеозидов. Каждый нуклеозид в 5' сегменте крыла, и каждый нуклеозид в 3' сегменте крыла имеет МОЕ модификацию сахара. Каждый нуклеозид в центральном сегменте гэнп имеет дезокси-сахарную
20 модификацию. Межнуклеозидные связи в каждом химерном олигонуклеотиде представляют собой фосфотиоатные (P=S) связи. Все цитозиновые остатки в каждом химерном олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозины.

«Вирусный целевой сайт инициации» указывает 5'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. «Вирусный
25 целевой терминирующий сайт» указывает 3'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. Каждый химерный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 23, направлен на вирусную геномную последовательность, обозначенную в настоящем документе как SEQ ID NO:1 (доступ GENBANK №U95551.1).

30

Таблица 23					
Ингибирование уровней мРНК HBV действием химерных антисмысловых олигонуклеотидов, направленных на SEQ ID NO:1 (RTS3370)					
Вирусный сайт инициации	Вирусный терминирующий сайт	№ ISIS	Последовательность	% ингибирования	SEQ ID NO
1	20	524410	TGGTGAAAGGTTGTGGAATT	70	321
4	23	524411	GTTTGGTGAAAGGTTGTGGA	51	322
7	26	524412	AGAGTTTGGTGAAAGGTTGT	47	323
10	29	524413	TGCAGAGTTTGGTGAAAGGT	74	324
13	32	524414	TCTTGCAGAGTTTGGTGAAA	91	325
16	35	524415	GGATCTTGCAGAGTTTGGTG	93	326
19	38	524416	CTGGGATCTTGCAGAGTTTG	85	327
22	41	524417	ACTCTGGGATCTTGCAGAGT	66	328
25	44	524418	CTCACTCTGGGATCTTGCAG	86	329
28	47	524419	CCTCTCACTCTGGGATCTTG	81	330
31	50	524420	AGGCCTCTCACTCTGGGATC	77	331
34	53	524421	TACAGGCCTCTCACTCTGGG	71	332
37	56	524422	AAATACAGGCCTCTCACTCT	68	333
40	59	524423	GGGAAATACAGGCCTCTCAC	43	334
43	62	524424	GCAGGGAAATACAGGCCTCT	76	335
46	65	524425	CCAGCAGGGAAATACAGGCC	89	336
49	68	524426	CCACCAGCAGGGAAATACAG	82	337

5	52	71	524427	GAGCCACCAGCAGGGAAATA	53	338
	55	74	524428	CTGGAGCCACCAGCAGGGAA	76	339
	56	75	524429	ACTGGAGCCACCAGCAGGGA	55	340
	57	76	524430	AACTGGAGCCACCAGCAGGG	45	341
	58	77	146779	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	57	83
	59	78	524431	TGAACTGGAGCCACCAGCAG	85	342
	60	79	524432	CTGAACTGGAGCCACCAGCA	90	343
	61	80	505314	CCTGAACTGGAGCCACCAGC	93	85
10	62	81	524433	TCCTGAACTGGAGCCACCAG	79	344
	63	82	524434	CTCCTGAACTGGAGCCACCA	82	345
	65	84	524435	TGCTCCTGAACTGGAGCCAC	78	346
	68	87	524436	TACTGCTCCTGAACTGGAGC	58	347
	71	90	524437	GTTTACTGCTCCTGAACTGG	40	348
	74	93	524438	AGGGTTTACTGCTCCTGAAC	45	349
	77	96	524439	AACAGGGTTTACTGCTCCTG	69	350
	80	99	524440	CGGAACAGGGTTTACTGCTC	67	351
15	83	102	524441	AGTCGGAACAGGGTTTACTG	47	352
	86	105	524442	AGTAGTCGGAACAGGGTTTA	59	353
	89	108	524443	GGCAGTAGTCGGAACAGGGT	47	354
	92	111	524444	AGAGGCAGTAGTCGGAACAG	54	355
	95	114	524445	GGGAGAGGCAGTAGTCGGA	49	356
	98	117	524446	TAAGGGAGAGGCAGTAGTCG	81	357
	101	120	524447	CGATAAGGGAGAGGCAGTAG	86	358
	104	123	524448	TGACGATAAGGGAGAGGCAG	79	359
20	107	126	524449	GATTGACGATAAGGGAGAGG	27	360
	110	129	524450	GAAGATTGACGATAAGGGAG	53	361
	113	132	524451	CGAGAAGATTGACGATAAGG	67	362
	116	135	524452	CCTCGAGAAGATTGACGATA	84	363
	119	138	524453	AATCCTCGAGAAGATTGACG	79	364
	122	141	524454	CCCAATCCTCGAGAAGATTG	65	365
	125	144	524455	GTCCCCAATCCTCGAGAAGA	66	366
	128	147	524456	AGGGTCCCCAATCCTCGAGA	67	367
25	131	150	524457	CGCAGGGTCCCCAATCCTCG	76	368
	134	153	524458	CAGCGCAGGGTCCCCAATCC	59	369
	137	156	524459	GTTTCAGCGCAGGGTCCCCAA	80	370
	140	159	524460	CATGTTTCAGCGCAGGGTCCC	90	371
	143	162	524461	CTCCATGTTTCAGCGCAGGGT	75	372
	146	165	524462	GTTCTCCATGTTTCAGCGCAG	54	373
	149	168	524463	GATGTTCTCCATGTTTCAGCG	27	374
	152	171	524464	TGTGATGTTCTCCATGTTCA	72	375
30	158	177	524466	TCCTGATGTGATGTTCTCCA	91	376
	161	180	524467	GAATCCTGATGTGATGTTCT	77	377
	164	183	524468	TAGGAATCCTGATGTGATGT	77	378
	167	186	524469	TCCTAGGAATCCTGATGTGA	94	379
	170	189	524470	GGGTCCTAGGAATCCTGATG	56	380
	188	207	524471	CGCCTGTAAACACGAGAAGGG	65	381
	191	210	524472	CCCCGCCTGTAAACACGAGAA	71	382
	194	213	524473	AAACCCCGCCTGTAAACACGA	74	383
35	195	214	524474	AAAACCCCGCCTGTAAACACG	72	384
	196	215	505315	AAAAACCCCGCCTGTAAACAC	52	87
	197	216	524475	GAAAAACCCCGCCTGTAAACA	38	385
	198	217	524476	AGAAAAACCCCGCCTGTAAAC	18	386
	200	219	524477	CAAGAAAAACCCCGCCTGTAA	86	387
	203	222	524478	CAACAAGAAAAACCCCGCCT	84	388
	204	223	524479	TCAACAAGAAAAACCCCGCC	80	389
	205	224	505317	GTCAACAAGAAAAACCCCGC	84	89

206	225	524480	TGTCAACAAGAAAAACCCCG	79	390
207	226	524481	TTGTCAACAAGAAAAACCCC	76	391
209	228	524482	TCTTGTCAACAAGAAAAACC	86	392

5	212	231	524483	GATTCTTGTCAACAAGAAAA	57	393
	215	234	524484	GAGGATTCTTGTCAACAAGA	51	394
	218	237	524485	TGTGAGGATTCTTGTCAACA	83	395
	221	240	524486	TATTGTGAGGATTCTTGTCA	61	396
	224	243	524487	CGGTATTGTGAGGATTCTTG	74	397
10	227	246	524488	CTGCGGTATTGTGAGGATTC	49	398
	230	249	524489	ACTCTGCGGTATTGTGAGGA	67	399
	233	252	524490	TAGACTCTGCGGTATTGTGA	88	400
	236	255	524491	GTCTAGACTCTGCGGTATTG	84	401
	239	258	524492	CGAGTCTAGACTCTGCGGTA	82	402
15	242	261	524493	CCACGAGTCTAGACTCTGCG	94	403
	243	262	524494	ACCACGAGTCTAGACTCTGC	87	404
	244	263	146821	CACCACGAGTCTAGACTCTG	87	92
	245	264	524495	CCACCACGAGTCTAGACTCT	80	405
	246	265	524496	TCCACCACGAGTCTAGACTC	65	406
20	247	266	505318	GTCCACCACGAGTCTAGACT	65	96
	248	267	524497	AGTCCACCACGAGTCTAGAC	46	407
	249	268	524498	AAGTCCACCACGAGTCTAGA	54	408
	250	269	509921	GAAGTCCACCACGAGTCTAG	35	97
	251	270	509922	AGAAGTCCACCACGAGTCTA	51	99
25	252	271	509923	GAGAAGTCCACCACGAGTCT	49	101
	253	272	505319	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	60	103
	254	273	509924	GAGAGAAGTCCACCACGAGT	46	105
	255	274	509925	TGAGAGAAGTCCACCACGAG	79	108
	256	275	505320	TTGAGAGAAGTCCACCACGA	84	111
30	257	276	524499	ATTGAGAGAAGTCCACCACG	83	409
	260	279	524500	AAAATTGAGAGAAGTCCACC	71	410
	263	282	524501	TAGAAAATTGAGAGAAGTCC	67	411
	266	285	524502	CCCTAGAAAATTGAGAGAAG	88	412
	269	288	524503	TCCCCCTAGAAAATTGAGAG	82	413
35	272	291	524504	AGTTCCCCCTAGAAAATTGA	66	414
	275	294	524505	GGTAGTTCCCCCTAGAAAAT	0	415
	278	297	524506	CACGGTAGTTCCCCCTAGAA	65	416
	281	300	524507	ACACACGGTAGTTCCCCCTA	87	417
	284	303	524508	AAGACACACGGTAGTTCCCC	76	418
40	287	306	524509	GCCAAGACACACGGTAGTTC	61	419
	290	309	524510	TTGGCCAAGACACACGGTAG	87	420
	291	310	524511	TTTGGCCAAGACACACGGTA	87	421
	292	311	524512	TTTTGGCCAAGACACACGGT	93	422
	293	312	505323	ATTTTGGCCAAGACACACGG	83	123
45	294	313	524513	AATTTTGGCCAAGACACACG	79	423
	295	314	524514	GAATTTTGGCCAAGACACAC	74	424
	298	317	524515	TGCGAATTTGGCCAAGACA	78	425

45	300	319	524516	ACTGCGAATTTTGGCCAAGA	71	426
	301	320	524517	GACTGCGAATTTTGGCCAAG	71	427
	302	321	505325	GGACTGCGAATTTTGGCCAA	50	125
	303	322	524518	GGGACTGCGAATTTTGGCCA	55	428
	321	340	524519	GTGAGTGATTGGAGGTTGGG	68	429
	324	343	524520	TTGGTGAGTGATTGGAGGTT	84	430
	327	346	524521	AGGTTGGTGAGTGATTGGAG	64	431
	330	349	524522	AGGAGGTTGGTGAGTGATTG	58	432
	333	352	524523	GACAGGAGGTTGGTGAGTGA	62	433

5	336	355	524524	GAGGACAGGAGGTTGGTGAG	56	434
	339	358	524525	TTGGAGGACAGGAGTTGGT	81	435
	342	361	524526	AAGTTGGAGGACAGGAGGTT	77	436
	345	364	524527	GACAAGTTGGAGGACAGGAG	69	437
	348	367	524528	CAGGACAAGTTGGAGGACAG	82	438
10	351	370	524529	AACCAGGACAAGTTGGAGGA	67	439
	354	373	524530	GATAACCAGGACAAGTTGGA	53	440
	357	376	524531	AGCGATAACCAGGACAAGTT	55	441
	358	377	524532	CAGCGATAACCAGGACAAGT	84	442
	359	378	524533	CCAGCGATAACCAGGACAAG	86	443
15	360	379	505326	TCCAGCGATAACCAGGACAA	79	126
	361	380	524534	ATCCAGCGATAACCAGGACA	85	444
	362	381	524535	CATCCAGCGATAACCAGGAC	90	445
	364	383	524536	CACATCCAGCGATAACCAGG	82	446
	365	384	524537	ACACATCCAGCGATAACCAG	72	447
20	366	385	505327	GACACATCCAGCGATAACCA	61	127
	367	386	524538	AGACACATCCAGCGATAACC	79	448
	368	387	524539	CAGACACATCCAGCGATAAC	73	449
	370	389	524540	CGCAGACACATCCAGCGATA	94	450
	373	392	524541	CGCCGCAGACACATCCAGCG	84	451
25	390	409	524542	AGAGGAAGATGATAAACCGC	45	452
	393	412	524543	TGAAGAGGAAGATGATAAAA	62	453
	396	415	524544	GGATGAAGAGGAAGATGATA	58	454
	399	418	524545	GCAGGATGAAGAGGAAGAT G	48	455
	402	421	524546	GCAGCAGGATGAAGAGGAA G	60	456
30	405	424	524547	ATAGCAGCAGGATGAAGAGG	84	457
	408	427	524548	GGCATAGCAGCAGGATGAAG	56	458
	409	428	524549	AGGCATAGCAGCAGGATGAA	78	459
	410	429	524550	GAGGCATAGCAGCAGGATGA	67	460
	411	430	505329	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	85	136
35	412	431	509926	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	84	139
	413	432	509927	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	68	142
40	414	433	505330	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	82	20
	415	434	509928	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	83	22
	416	435	509929	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	80	24
	417	436	509930	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	78	26
	418	437	146783	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	80	28
45	419	438	524551	CAAGAAGATGAGGCATAGCA	55	461
	422	441	524552	CAACAAGAAGATGAGGCATA	90	462
	425	444	524553	AACCAACAAGAAGATGAGGC	82	463
	428	447	524554	AAGAACCAACAAGAAGATG A	79	464
	431	450	524555	CAGAAGAACCAACAAGAAG A	72	465
50	434	453	524556	GTCCAGAAGAACCAACAAGA	87	466
	437	456	524557	ATAGTCCAGAAGAACCAACA	72	467
	440	459	524558	TTGATAGTCCAGAAGAACCA	76	468
	443	462	524559	ACCTTGATAGTCCAGAAGAA	78	469
	446	465	524560	CATACCTTGATAGTCCAGAA	77	470
55	449	468	524561	CAACATACCTTGATAGTCCA	69	471
	452	471	524562	GGGCAACATACCTTGATAGT	39	472
	455	474	524563	AACGGGCAACATACCTTGAT	72	473
	456	475	524564	AAACGGGCAACATACCTTGA	86	474
	457	476	505332	CAAACGGGCAACATACCTTG	85	166
60	458	477	524565	ACAAACGGGCAACATACCTT	80	475
	459	478	524566	GACAAACGGGCAACATACCT	42	476
	461	480	524567	AGGACAAACGGGCAACATAC	47	477
	464	483	524568	TAGAGGACAAACGGGCAACA	81	478

5	467	486	524569	AATTAGAGGACAAACGGGCA	72	479
	470	489	524570	TGGAATTAGAGGACAAACGG	84	480
	471	490	524571	CTGGAATTAGAGGACAAACG	86	481
	472	491	505335	CCTGGAATTAGAGGACAAAC	89	174
	473	492	524572	TCCTGGAATTAGAGGACAAA	92	482
10	474	493	524573	ATCCTGGAATTAGAGGACAA	86	483
	476	495	524574	GGATCCTGGAATTAGAGGAC	76	484
	479	498	524575	TGAGGATCCTGGAATTAGAG	77	485
	482	501	524576	GGTTGAGGATCCTGGAATTA	62	486
	485	504	524577	GGTGGTTGAGGATCCTGGAA	73	487
15	488	507	524578	GCTGGTGGTTGAGGATCCTG	84	488
	491	510	524579	CGTGCTGGTGGTTGAGGATC	79	489
	494	513	524580	TCCCGTGCTGGTGGTTGAGG	83	490
	497	516	524581	TGGTCCCGTGCTGGTGGTTG	66	491
	500	519	524582	GCATGGTCCCGTGCTGGTGG	77	492
20	503	522	524583	TCGGCATGGTCCCGTGCTGG	0	493
	506	525	524584	GGTTCGGCATGGTCCCGTGC	56	494
25	509	528	524585	GCAGGTTCCGGCATGGTCCCG	61	495
	512	531	524586	CATGCAGGTTCCGGCATGGTC	87	496
	515	534	524587	AGTCATGCAGGTTCCGGCATG	77	497
	518	537	524588	AGTAGTCATGCAGGTTCCGGC	64	498
	521	540	524589	AGCAGTAGTCATGCAGGTTC	61	499
30	524	543	524590	TTGAGCAGTAGTCATGCAGG	86	500
	527	546	524591	TCCTTGAGCAGTAGTCATGC	80	501
	530	549	524592	GGTTCCTTGAGCAGTAGTCA	50	502
	533	552	524593	AGAGGTTCCCTTGAGCAGTAG	61	503
	536	555	524594	CATAGAGGTTCCCTTGAGCAG	89	504
35	539	558	524595	ATACATAGAGGTTCCCTTGAG	87	505
	542	561	524596	GGGATACATAGAGGTTCCCTT	0	506
	545	564	524597	GGAGGGATACATAGAGGTTC	38	507
	548	567	524598	ACAGGAGGGATACATAGAGG	73	508
	551	570	524599	GCAACAGGAGGGATACATAG	67	509
40	554	573	524600	ACAGCAACAGGAGGGATACA	72	510
	557	576	524601	GGTACAGCAACAGGAGGGAT	59	511
	560	579	524602	TTTGGTACAGCAACAGGAGG	81	512
	563	582	524603	AGGTTTGGTACAGCAACAGG	74	513
	566	585	524604	CGAAGGTTTGGTACAGCAAC	85	514
45	569	588	524605	GTCCGAAGGTTTGGTACAGC	76	515
	572	591	524606	TCCGTCCGAAGGTTTGGTAC	80	516
	575	594	524607	ATTTCCGTCCGAAGGTTTGG	88	517
	578	597	524608	GCAATTTCCGTCCGAAGGTT	50	518
	581	600	524609	GGTGCAATTTCCGTCCGAAG	55	519
50	584	603	524610	ACAGGTGCAATTTCCGTCCG	81	520
	587	606	524611	AATACAGGTGCAATTTCCGT	88	521
	590	609	524612	GGGAATACAGGTGCAATTTTC	32	522
	593	612	524613	GATGGGAATACAGGTGCAAT	49	523
	608	627	524614	AGCCCAGGATGATGGGATGG	89	524
55	611	630	524615	GAAAGCCCAGGATGATGGGA	71	525
	614	633	524616	TCCGAAAGCCCAGGATGATG	86	526
	617	636	524617	TTTTCCGAAAGCCCAGGATG	97	527
	620	639	524618	GAATTTTCCGAAAGCCCAGG	80	528
	623	642	524619	TAGGAATTTTCCGAAAGCCC	95	529
60	626	645	524620	CCATAGGAATTTTCCGAAAG	88	530
	629	648	524621	CTCCCATAGGAATTTTCCGA	83	531
	632	651	524622	CCACTCCCATAGGAATTTTC	68	532
	635	654	524623	GGCCCACTCCCATAGGAATT	60	533

638	657	524624	TGAGGCCCACTCCCATAGGA	57	534
641	660	524625	GGCTGAGGCCCACTCCCATATA	62	535
644	663	524626	ACGGGCTGAGGCCCACTCCC	57	536
647	666	524627	GAAACGGGCTGAGGCCCACT	62	537

5	650	669	524628	GGAGAAACGGGCTGAGGCCC	31	538
	653	672	524629	CCAGGAGAAACGGGCTGAGG	77	539
	656	675	524630	GAGCCAGGAGAAACGGGCTG	48	540
	659	678	524631	ACTGAGCCAGGAGAAACGGG	43	541
	662	681	524632	TAAACTGAGCCAGGAGAAAC	67	542
10	665	684	524633	TAGTAACTGAGCCAGGAGA	86	543
	668	687	524634	CACTAGTAACTGAGCCAGG	96	544
	669	688	524635	GCACTAGTAACTGAGCCAG	83	545
	671	690	524636	TGGCACTAGTAACTGAGCC	84	546
	672	691	524637	ATGGCACTAGTAACTGAGC	82	547
15	674	693	524638	AAATGGCACTAGTAACTGA	74	548
	677	696	524639	AACAAATGGCACTAGTAAAC	63	549
	678	697	524640	GAACAAATGGCACTAGTAAA	67	550
	679	698	505338	TGAACAAATGGCACTAGTAA	84	186
	680	699	524641	CTGAACAAATGGCACTAGTA	95	551
20	681	700	524642	ACTGAACAAATGGCACTAGT	77	552
	682	701	505339	CACTGAACAAATGGCACTAG	95	187
	683	702	524643	CCACTGAACAAATGGCACTA	89	553
	684	703	524644	ACCACTGAACAAATGGCACT	90	554
	686	705	524646	GAACCACTGAACAAATGGCA	82	555
25	687	706	509931	CGAACCACTGAACAAATGGC	90	39
	689	708	524647	TACGAACCACTGAACAAATG	79	556
	690	709	146824	CTACGAACCACTGAACAAAT	72	557
	692	711	524648	CCCTACGAACCACTGAACAA	73	558
	693	712	524649	GCCCTACGAACCACTGAACA	83	559
30	695	714	524650	AAGCCCTACGAACCACTGAA	82	560
	696	715	524651	AAAGCCCTACGAACCACTGA	81	561
	697	716	505342	GAAAGCCCTACGAACCACTG	66	198
	698	717	524652	GGAAAGCCCTACGAACCACT	59	562
	699	718	524653	GGGAAAGCCCTACGAACCAC	46	563
35	718	737	524654	ACTGAAAGCCAAACAGTGGG	64	564
	721	740	524655	ATAACTGAAAGCCAAACAGT	0	565
	724	743	524656	CATATAACTGAAAGCCAAAC	70	566
	727	746	524657	ATCCATATAACTGAAAGCCA	91	567
	730	749	524658	ATCATCCATATAACTGAAAG	69	568
40	733	752	524659	CACATCATCCATATAACTGA	70	569
	736	755	524660	TACCACATCATCCATATAAC	57	570
	739	758	524661	CAATACCACATCATCCATAT	70	571
	742	761	524662	CCCCAATACCACATCATCCA	85	572
	745	764	524663	GGCCCCCAATACCACATCAT	70	573
45	748	767	524664	CTTGCCCCCAATACCACAT	82	574
	751	770	524665	AGACTTGGCCCCCAATACCA	77	575
	754	773	524666	TACAGACTTGGCCCCCAATA	77	576

45	757	776	524667	CTGTACAGACTTGGCCCCCA	90	577
	760	779	524668	ATGCTGTACAGACTTGGCCC	79	578
	763	782	524669	AAGATGCTGTACAGACTTGG	79	579
	766	785	524670	CTCAAGATGCTGTACAGACT	84	580
	769	788	524671	GGACTCAAGATGCTGTACAG	24	581
	772	791	524672	AAGGGACTCAAGATGCTGTA	57	582
	775	794	524673	AAAAAGGGACTCAAGATGCT	66	583
	778	797	524674	GGTAAAAAGGGACTCAAGAT	30	584

5	781	800	524675	AGCGGTAAAAAGGGACTCAA	68	585
	784	803	524676	AACAGCGGTAAAAAGGGACT	67	586
	787	806	524677	GGTAACAGCGGTAAAAAGGG	48	587
	790	809	524678	ATTGGTAACAGCGGTAAAAA	81	588
	793	812	524679	AAAATTGGTAACAGCGGTAA	89	589
10	796	815	524680	AAGAAAATTGGTAACAGCGG	84	590
	799	818	524681	CAAAAAGAAAATTGGTAACAG	41	591
	802	821	524682	AGACAAAAGAAAATTGGTAA	51	592
	805	824	524683	CAAAGACAAAAGAAAATTGG	66	593
	808	827	524684	ACCCAAAGACAAAAGAAAAT	61	594
15	811	830	524685	TATACCCAAAGACAAAAGAA	79	595
	814	833	524686	ATGTATACCCAAAGACAAAA	84	596
	817	836	524687	TAAATGTATACCCAAAGACA	77	597
	820	839	524688	GTTTAAATGTATACCCAAAG	80	598
	821	840	524689	GGTTTAAATGTATACCCAAA	71	599
20	822	841	524690	GGGTTTAAATGTATACCCAA	85	600
	823	842	505344	AGGGTTTAAATGTATACCCA	85	206
	824	843	524691	TAGGGTTTAAATGTATACCC	90	601
	825	844	524692	TTAGGGTTTAAATGTATACC	83	602
	827	846	524693	TGTTAGGGTTTAAATGTATA	53	603
25	830	849	524694	TTTTGTAGGGTTTAAATGT	67	604
	845	864	524695	AACCCCATCTCTTTGTTTG	81	605
	848	867	524696	AGTAACCCCATCTCTTGTT	71	606
	851	870	524697	GAGAGTAACCCCATCTCTT	65	607
	854	873	524698	TCAGAGAGTAACCCCATCTC	96	608
30	857	876	524699	AATTCAGAGAGTAACCCCAT	94	609
	860	879	524700	TAAAATTTCAGAGAGTAACCC	71	610
	863	882	524701	CCATAAAATTTCAGAGAGTAA	90	611
	866	885	524702	AACCCATAAAATTTCAGAGAG	86	612
	869	888	524703	CATAACCCATAAAATTTCAGA	72	613
35	872	891	524704	TGACATAACCCATAAAATTC	81	614
	875	894	524705	CAATGACATAACCCATAAAA	81	615
	878	897	524706	TTCCAATGACATAACCCATA	95	616
	881	900	524707	AACTTCCAATGACATAACCC	91	617
	884	903	524708	CATAACTTCCAATGACATAA	83	618
40	887	906	524709	ACCCATAACTTCCAATGACA	95	619
	890	909	524710	AGGACCCATAACTTCCAATG	66	620
	893	912	524711	GCAAGGACCCATAACTTCCA	41	621
	896	915	524712	GTGGCAAGGACCCATAACTT	53	622
	899	918	524713	CTTGTGGCAAGGACCCATAA	91	623
45	902	921	524714	GTTCTTGTGGCAAGGACCCA	77	624
	905	924	524715	TGTGTTCTTGTGGCAAGGAC	90	625
	908	927	524716	TGATGTGTTCTTGTGGCAAG	90	626
	911	930	524717	GTATGATGTGTTCTTGTGGC	82	627
	914	933	524718	TTGTATGATGTGTTCTTGT	95	628
50	930	949	524719	AAACATTCTTTGATTTTTG	61	629
	933	952	524720	CTAAAACATTCTTTGATTTT	43	630
	936	955	524721	TTTCTAAAACATTCTTTGAT	90	631
	939	958	524722	AGTTTTCTAAAACATTCTTT	75	632
	942	961	524723	GGAAGTTTTCTAAAACATTC	52	633
55	945	964	524724	ATAGGAAGTTTTCTAAAACA	74	634
	948	967	524725	TTAATAGGAAGTTTTCTAAA	40	635
	951	970	524726	CTGTTAATAGGAAGTTTCT	93	636
	954	973	524727	GGCCTGTTAATAGGAAGTTT	87	637
	957	976	524728	ATAGGCCTGTTAATAGGAAG	85	638
60	960	979	524729	TCAATAGGCCTGTTAATAGG	92	639

5	963	982	524730	CAATCAATAGGCCTGTTAAT	90	640
	966	985	524731	TTCCAATCAATAGGCCTGTT	96	641
	969	988	524732	ACTTTCCAATCAATAGGCCT	77	642
	972	991	146826	CATACTTTCCAATCAATAGG	92	643
	975	994	524733	TGACATACTTTCCAATCAAT	91	644
10	978	997	524734	CGTTGACATACTTTCCAATC	95	645
	996	1015	524735	CCCAAAAAGACCCACAATTCG	92	646
	999	1018	524736	AAACCCAAAAGACCCACAAT	74	647
	1002	1021	524737	GCAAAAACCCAAAAGACCCAC	85	648
	1005	1024	524738	GCAGCAAAAACCCAAAAGACC	70	649
15	1025	1044	524739	AACCACATTGTGTAAATGGG	90	650
	1028	1047	524740	GATAACCACATTGTGTAAAT	58	651
	1031	1050	524741	CAGGATAACCACATTGTGTAA	83	652
	1034	1053	524742	ACGCAGGATAACCACATTGT	84	653
	1037	1056	524743	TTAACGCAGGATAACCACAT	93	654
20	1040	1059	524744	GCATTAACGCAGGATAACCA	60	655
	1043	1062	524745	AGGGCATTAAACGCAGGATAA	58	656
	1046	1065	524746	ACAAGGGCATTAAACGCAGGA	75	657
	1049	1068	524747	CATACAAGGGCATTAAACGCA	89	658
	1052	1071	524748	ATGCATACAAGGGCATTAAAC	87	659
25	1055	1074	524749	TACATGCATACAAGGGCATT	86	660
	1058	1077	524750	GAATACATGCATACAAGGGC	75	661
30	1061	1080	524751	ATTGAATACATGCATACAAG	81	662
	1064	1083	524752	TAGATTGAATACATGCATAC	85	663
	1067	1086	524753	GCTTAGATTGAATACATGCA	69	664
	1070	1089	524754	CCTGCTTAGATTGAATACAT	90	665
	1073	1092	524755	AAGCCTGCTTAGATTGAATA	76	666
35	1076	1095	524756	TGAAAGCCTGCTTAGATTGA	76	667
	1079	1098	524757	AAGTGAAAGCCTGCTTAGAT	68	668
	1082	1101	524758	AGAAAGTGAAAGCCTGCTTA	81	669
	1085	1104	524759	GCGAGAAAGTGAAAGCCTGC	61	670
	1088	1107	524760	TTGGCGAGAAAGTGAAAGCC	89	671
40	1091	1110	524761	AAGTTGGCGAGAAAGTGAAA	74	672
	1094	1113	524762	TGTAAGTTGGCGAGAAAGTG	85	673
	1097	1116	524763	CCTTGTAAGTTGGCGAGAAA	90	674
	1100	1119	524764	AGGCCTTGTAAGTTGGCGAG	93	675
	1103	1122	524765	GAAAGGCCTTGTAAGTTGGC	78	676
45	1106	1125	524766	ACAGAAAGGCCTTGTAAGTT	76	677
	1109	1128	524767	TACACAGAAAGGCCTTGTA	94	678
	1112	1131	524768	GTTTACACAGAAAGGCCTTG	80	679
	1115	1134	524769	ATTGTTTACACAGAAAGGCC	83	680
	1118	1137	524770	GGTATTGTTTACACAGAAAG	63	681
50	1121	1140	524771	TCAGGTATTGTTTACACAGA	93	682
	1124	1143	524772	GGTTCAGGTATTGTTTACAC	68	683
	1127	1146	524773	AAAGGTTTCAGGTATTGTTTA	82	684
	1130	1149	524774	GGTAAAGGTTTCAGGTATTGT	68	685
	1150	1169	524775	TGGCCGTTGCCGGGCAACGG	74	686
55	1153	1172	524776	ACCTGGCCGTTGCCGGGCAA	77	687
	1156	1175	524777	CAGACCTGGCCGTTGCCGGG	88	688
	1159	1178	524778	GCACAGACCTGGCCGTTGCC	80	689
	1162	1181	524779	TTGGCACAGACCTGGCCGTT	85	690
	1165	184	524780	CACTTGGCACAGACCTGGCC	93	691
60	1168	187	524781	AAACACTTGGCACAGACCTG	90	692
	1169	188	524782	CAAACACTTGGCACAGACCT	75	693
	1170	189	505345	GCAAACACTTGGCACAGACC	78	207
	1171	190	524783	AGCAAACACTTGGCACAGAC	84	694

5	1172	1191	524784	CAGCAAACACTTGGCACAGA	90	695
	1174	1193	524785	GTCAGCAAACACTTGGCACA	79	696
	1200	1219	524786	ACCAAGCCCCAGCCAGTGGG	57	697
	1203	1222	524787	ATGACCAAGCCCCAGCCAGT	74	698
	1206	1225	524788	CCCATGACCAAGCCCCAGCC	90	699
	1209	1228	524789	TGGCCCATGACCAAGCCCCA	96	700
	1212	1231	524790	TGATGGCCCATGACCAAGCC	79	701
	1215	1234	524791	CGCTGATGGCCCATGACCAA	97	702
	1218	1237	524792	ACGCGCTGATGGCCCATGAC	98	703
10	1221	1240	524793	CGCACGCGCTGATGGCCCAT	98	704
	1224	1243	524794	CCACGCACGCGCTGATGGCC	98	705
	1227	1246	524795	GTTCCACGCACGCGCTGATG	98	706
	1230	1249	524796	AAGGTTCCACGCACGCGCTG	99	707
	1233	1252	524797	GAAAAGGTTCCACGCACGCG	97	708
	1236	1255	524798	GCCGAAAAGGTTCCACGCAC	98	709
	1239	1258	524799	GGAGCCGAAAAGGTTCCACG	75	710
	1242	1261	524800	AGAGGAGCCGAAAAGGTTCC	79	711
15	1245	1264	524801	GGCAGAGGAGCCGAAAAGGT	98	712
	1248	1267	524802	ATCGGCAGAGGAGCCGAAAA	73	713
	1251	1270	524803	TGGATCGGCAGAGGAGCCGA	91	714
	1254	1273	524804	GTATGGATCGGCAGAGGAGC	98	715
	1257	1276	524805	GCAGTATGGATCGGCAGAGG	98	716
	1258	1277	524806	CGCAGTATGGATCGGCAGAG	98	717
	1259	1278	505346	CCGCAGTATGGATCGGCAGA	98	210
	1260	1279	146785	TCCGCAGTATGGATCGGCAG	98	718
20	1261	1280	524807	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	98	719
	1262	1281	505347	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	98	212
	1263	1282	524808	AGTTCGCGAGTATGGATCGG	96	720
	1264	1283	524809	GAGTTCGCGAGTATGGATCG	97	721
	1266	1285	524810	AGGAGTTCGCGAGTATGGAT	96	722
	1269	1288	524811	GCTAGGAGTTCGCGAGTATG	96	723
	1272	1291	524812	GCGGCTAGGAGTTCGCGAGT	75	724
	1275	1294	524813	CAAGCGGCTAGGAGTTCGCG	86	725
30	1278	1297	524814	AAACAAGCGGCTAGGAGTTC	73	726
	1281	1300	524815	GCAAAACAAGCGGCTAGGAG	71	727
	1282	1301	524816	AGCAAAACAAGCGGCTAGGA	89	728
	1283	1302	505352	GAGCAAAACAAGCGGCTAGG	76	217
	1284	1303	524817	CGAGCAAAACAAGCGGCTAG	78	729
	1285	1304	524818	GCGAGCAAAACAAGCGGCTA	71	730
	1286	1305	505353	TGCGAGCAAAACAAGCGGCT	82	218
	1287	1306	524819	CTGCGAGCAAAACAAGCGGC	82	731
35	1288	1307	524820	GCTGCGAGCAAAACAAGCGG	67	732
	1290	1309	524821	CTGCTGCGAGCAAAACAAGC	79	733
	1293	1312	524822	GACCTGCTGCGAGCAAAACA	87	734
	1296	1315	524823	CCAGACCTGCTGCGAGCAAAA	94	735
	1299	1318	524824	GCTCCAGACCTGCTGCGAGC	80	736
	1302	1321	524825	TTTGCTCCAGACCTGCTGCG	70	737
	1305	1324	524826	ATGTTTGCTCCAGACCTGCT	75	738
	1308	1327	524827	ATAATGTTTGCTCCAGACCT	55	739
40	1311	1330	524828	CCGATAATGTTTGCTCCAGA	87	740
	1314	1333	524829	GTCCCGATAATGTTTGCTCC	80	741
45	1317	1336	524830	TCAGTCCCGATAATGTTTGC	76	742
	1320	1339	524831	TTATCAGTCCCGATAATGTT	53	743
	1577	1596	146786	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	96	224

Пример 11: Антисмысловое ингибирование вирусной мРНК ИВУ в клетках HepG2.2.15 химерными олигонуклеотидами МОЕ

Дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды были разработаны для направленного действия на вирусную нуклеиновую кислоту HBV, и были испытаны на их действие на мРНК HBV *in vitro*. В этот анализ включили также несколько антисмысловых олигонуклеотидов из исследований, описанных выше.

Культивированные клетки HepG2.2.15 при плотности 28000 клеток на лунку трансфицировали при помощи LipofectAMINE 2000® 70 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 часов обработки, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали набор вирусных затравочных зондов RTS3370. Уровни мРНК некоторых химерных олигонуклеотидов также измерили при помощи RTS3372. Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Новые разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблицах 24 и 25 были разработаны как 5-10-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды. Эти химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие по пять нуклеозидов. Каждый нуклеозид в 5' сегменте крыла, и каждый нуклеозид в 3' сегменте крыла имеет МОЕ модификацию сахара. Каждый нуклеозид в центральном сегменте гэта имеет дезокси-сахарную модификацию. Межнуклеозидные связи в каждом химерном олигонуклеотиде представляют собой фосфотиоатные (P=S) связи. Все цитозиновые остатки в каждом химерном олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозины.

«Вирусный целевой сайт инициации» указывает 5'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. «Вирусный целевой терминирующий сайт» указывает 3'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. Каждый химерный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 24, направлен на вирусную геномную последовательность, обозначенную в настоящем документе как SEQ ID NO:1 (доступ GENBANK №U95551.1). Каждый химерный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 25, направлен на вирусную геномную последовательность, обозначенную в настоящем документе как SEQ ID NO:1286 (переставленная версия доступа GENBANK №U95551.1). «Н/и» указывает, что данные ингибирования для этого конкретного химерного олигонуклеотида не были измерены конкретным набором затравочных зондов.

Таблица 24						
Ингибирование уровней мРНК HBV действием химерных антисмысловых олигонуклеотидов, направленных на SEQ ID NO:1 (RTS3370 и RTS3372)						
Сайт инициации	Терминирующий сайт	№ ISIS	Последовательность	RTS3370% ингибирование	RTS3372% ингибирование	SEQ ID NO
1323	1342	524832	GAGTTATCAGTCCCGATAAT	63	н/и	744
1326	1345	524833	ACAGAGTTATCAGTCCCGAT	82	н/и	745
1329	1348	524834	ACAACAGAGTTATCAGTCCC	52	н/и	746
1332	1351	524835	AGGACAACAGAGTTATCAGT	57	н/и	747
1335	1354	524836	GAGAGGACAACAGAGTTATC	49	н/и	748
1338	1357	524837	CGGGAGAGGACAACAGAGTT	0	н/и	749
1341	1360	524838	TTGCGGGAGAGGACAACAGA	17	н/и	750
1344	1363	524839	TATTTGCGGGAGAGGACAAC	30	н/и	751

5	1347	1366	524840	GTATATTTGCGGGAGAGGAC	22	н/и	752
	1350	1369	524841	GATGTATATTTGCGGGAGAG	32	н/и	753
	1353	1372	524842	TACGATGTATATTTGCGGGA	76	н/и	754
	1356	1375	524843	GGATACGATGTATATTTGCG	76	н/и	755
	1359	1378	524844	CATGGATACGATGTATATTT	87	н/и	756
10	1362	1381	524845	AGCCATGGATACGATGTATA	70	н/и	757
	1365	1384	524846	AGCAGCCATGGATACGATGT	22	н/и	758
	1368	1387	524847	CCTAGCAGCCATGGATACGA	67	н/и	759
	1371	1390	524848	CAGCCTAGCAGCCATGGATA	56	н/и	760
	1374	1393	524849	GCACAGCCTAGCAGCCATGG	38	н/и	761
15	1377	1396	524850	GCAGCACAGCCTAGCAGCCA	11	н/и	762
	1380	1399	524851	TTGGCAGCACAGCCTAGCAG	34	н/и	763
	1383	1402	524852	CAGTTGGCAGCACAGCCTAG	47	н/и	764
	1386	1405	524853	ATCCAGTTGGCAGCACAGCC	45	н/и	765
	1389	1408	524854	AGGATCCAGTTGGCAGCACA	36	н/и	766
20	1392	1411	524855	CGCAGGATCCAGTTGGCAGC	41	н/и	767
	1395	1414	524856	CCGCGCAGGATCCAGTTGGC	72	н/и	768
	1398	1417	524857	GTCCCGCGCAGGATCCAGTT	55	н/и	769
	1457	1476	524858	AGCGACCCCGAGAAGGGTCG	17	н/и	770
	1460	1479	524859	CCAAGCGACCCCGAGAAGGG	45	н/и	771
25	1463	1482	524860	GTCCCAAGCGACCCCGAGAA	8	н/и	772
	1466	1485	524861	AGAGTCCCAAGCGACCCCGA	51	н/и	773
	1469	1488	524862	GAGAGAGTCCCAAGCGACCC	28	н/и	774
	1472	1491	524863	GACGAGAGAGTCCCAAGCGA	37	н/и	775
	1492	1511	524864	GAACGGCAGACGGAGAAGGG	27	н/и	776
30	1498	1517	524866	CGGTCGGAACGGCAGACGGA	78	н/и	777
	1501	1520	524867	GGTCGGTCGGAACGGCAGAC	78	н/и	778
	1504	1523	524868	CGTGGTCGGTCGGAACGGCA	79	н/и	779
	1507	1526	524869	CCCCGTGGTCGGTCGGAACG	70	н/и	780
	1510	1529	524870	GCGCCCCGTGGTCGGTCGGA	78	н/и	781
35	1513	1532	524871	GGTGCGCCCCGTGGTCGGTC	74	н/и	782
	1514	1533	524872	AGGTGCGCCCCGTGGTCGGT	63	н/и	783
	1515	1534	505354	GAGGTGCGCCCCGTGGTCGG	70	н/и	220
	1516	1535	524873	AGAGGTGCGCCCCGTGGTCG	72	н/и	784
	1517	1536	524874	GAGAGGTGCGCCCCGTGGTC	49	н/и	785
40	1518	1537	505355	AGAGAGGTGCGCCCCGTGGT	64	н/и	221
	1519	1538	524875	AAGAGAGGTGCGCCCCGTGG	57	н/и	786
	1520	1539	524876	AAAGAGAGGTGCGCCCCGTG	63	н/и	787
	1521	1540	505356	TAAAGAGAGGTGCGCCCCGT	68	н/и	222
	1522	1541	524877	GTAAAGAGAGGTGCGCCCCG	50	н/и	788
45	1523	1542	524878	CGTAAAGAGAGGTGCGCCCC	64	н/и	789
	1550	1569	524879	GATGAGAAGGCACAGACGGG	70	н/и	790
	1553	1572	524880	GCAGATGAGAAGGCACAGAC	81	н/и	791
	1556	1575	524881	CCGGCAGATGAGAAGGCACA	80	н/и	792
	1559	1578	524882	GGTCCGGCAGATGAGAAGGC	84	н/и	793
50	1562	1581	524883	CACGGTCCGGCAGATGAGAA	79	н/и	794
	1565	1584	524884	GCACACGGTCCGGCAGATGA	83	н/и	795
	1568	1587	524885	AGTGACACAGGTCCGGCAGA	77	н/и	796
	1571	1590	524886	CGAAGTGACACGGTCCGGC	89	н/и	797
	1574	1593	524887	AAGCGAAGTGACACGGTCC	85	н/и	798
55	1575	1594	524888	GAAGCGAAGTGACACGGTTC	83	н/и	799
	1576	1595	524889	TGAAGCGAAGTGACACGGT	83	н/и	800
	1577	1596	146786	GTGAAGCGAAGTGACACGG	88	85	224
	1578	1597	524890	GGTGAAGCGAAGTGACACG	83	н/и	801
	1579	1598	524891	AGGTGAAGCGAAGTGACAC	82	н/и	802

5	1580	1599	505357	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	79	н/и	803
	1581	1600	524892	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	73	н/и	804
	1582	1601	524893	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	80	н/и	805
	1583	1602	505358	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	84	н/и	226
	1584	1603	524894	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	74	н/и	806
	1585	1604	524895	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	72	н/и	807
	1586	1605	505359	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	78	н/и	227
	1604	1623	524896	ACGGTGGTCTCCATGCGACG	79	н/и	808
10	1630	1649	524898	CCTTGGGCAACATTCGGTGG	77	н/и	810
	1633	1652	524899	AGACCTTGGGCAACATTCGG	76	н/и	811
	1636	1655	524900	GTAAGACCTTGGGCAACATT	73	н/и	812
	1639	1658	524901	TATGTAAGACCTTGGGCAAC	60	н/и	813
	1642	1661	524902	TCTTATGTAAGACCTTGGGC	72	н/и	814
	1645	1664	524903	TCCTCTTATGTAAGACCTTG	75	н/и	815
	1648	1667	524904	GAGTCCTCTTATGTAAGACC	65	н/и	816
	1651	1670	524905	CAAGAGTCCTCTTATGTAAG	76	н/и	817
15	1654	1673	524906	GTCCAAGAGTCCTCTTATGT	78	н/и	818
	1657	1676	524907	AGAGTCCAAGAGTCCTCTTA	82	н/и	819
	1660	1679	524908	CAGAGAGTCCAAGAGTCCTC	82	н/и	820
	1663	1682	524909	TTGCAGAGAGTCCAAGAGTC	76	н/и	821
	1666	1685	524910	ACATTGCAGAGAGTCCAAGA	76	н/и	822
	1669	1688	524911	TTGACATTGCAGAGAGTCCA	74	н/и	823
	1689	1708	524912	GTATGCCTCAAGGTCGGTCG	76	н/и	824
	1692	1711	524913	GAAGTATGCCTCAAGGTCGG	73	н/и	825
20	1695	1714	524914	TTTGAAGTATGCCTCAAGGT	76	н/и	826
	1698	1717	524915	GTCTTTGAAGTATGCCTCAA	75	н/и	827
	1701	1720	524916	ACAGTCTTTGAAGTATGCCT	77	н/и	828
	1704	1723	524917	CAAACAGTCTTTGAAGTATG	55	н/и	829
	1707	1726	524918	AAACAAACAGTCTTTGAAGT	59	н/и	830
	1710	1729	524919	TTTAAACAAACAGTCTTTGA	53	н/и	831
	1713	1732	524920	GTCTTTAAACAAACAGTCTT	3	н/и	832
	1716	1735	524921	CCAGTCTTTAAACAAACAGT	75	н/и	833
25	1719	1738	524922	CTCCCAGTCTTTAAACAAAC	70	н/и	834
30	1722	1741	524923	CTCCTCCCAGTCTTTAAACA	68	н/и	835
	1725	1744	524924	CAACTCCTCCCAGTCTTTAA	62	н/и	836
	1728	1747	524925	CCCCAACTCCTCCCAGTCTT	63	н/и	837
	1731	1750	524926	CTCCCCAACTCCTCCCAGT	62	н/и	838
	1734	1753	524927	CTCCTCCCCAACTCCTCCC	55	н/и	839
	1737	1756	524928	AATCTCCTCCCCAACTCCT	61	н/и	840
	1740	1759	524929	TCTAATCTCCTCCCCAACT	61	н/и	841
	1743	1762	524930	TAATCTAATCTCCTCCCCA	70	н/и	842
35	1746	1765	524931	CTTAAATCTAATCTCCTCCC	74	н/и	843
	1749	1768	524932	GACCTTTAATCTAATCTCCT	74	н/и	844
	1752	1771	524933	AAAGACCTTTAATCTAATCT	60	н/и	845
	1755	1774	524934	TACAAAGACCTTTAATCTAA	55	н/и	846
	1758	1777	524935	TAGTACAAAGACCTTTAATC	54	н/и	847
	1761	1780	524936	TCCTAGTACAAAGACCTTTA	69	н/и	848
	1764	1783	524937	GCCTCCTAGTACAAAGACCT	72	н/и	849
	1767	1786	524938	ACAGCCTCCTAGTACAAAGA	60	н/и	850
40	1770	1789	524939	CCTACAGCCTCCTAGTACAA	66	н/и	851
	1773	1792	524940	ATGCCTACAGCCTCCTAGTA	70	н/и	852
	1776	1795	524941	TTTATGCCTACAGCCTCCTA	63	н/и	853
	1777	1796	524942	ATTTATGCCTACAGCCTCCT	70	н/и	854
	1778	1797	509932	AATTTATGCCTACAGCCTCC	68	н/и	46

1779	1798	509933	CAATTTATGCCTACAGCCTC	68	н/и	48
1780	1799	509934	CCAATTTATGCCTACAGCCT	65	н/и	50
1781	1800	509935	ACCAATTTATGCCTACAGCC	64	н/и	52
1782	1801	524943	GACCAATTTATGCCTACAGC	57	н/и	855
1783	1802	524944	AGACCAATTTATGCCTACAG	60	н/и	856

5

1785	1804	524945	GCAGACCAATTTATGCCTAC	54	н/и	857
1788	1807	524946	TGCGCAGACCAATTTATGCC	68	н/и	858
1791	1810	524947	TGGTGCAGACCAATTTAT	64	н/и	859
1794	1813	524948	TGCTGGTGCAGACCAATT	75	н/и	860
1797	1816	524949	TGGTGTGGTGCAGACCA	68	н/и	861
1800	1819	524950	GCATGGTGTGGTGCAGACA	69	н/и	862
1803	1822	524951	GTTGCATGGTGTGGTGC	59	н/и	863
1807	1826	524952	AAAAGTTGCATGGTGTGGT	61	н/и	864
1810	1829	524953	TGAAAAAGTTGCATGGTGT	60	н/и	865
1813	1832	524954	AGGTGAAAAAGTTGCATGGT	61	н/и	866
1816	1835	524955	CAGAGGTGAAAAAGTTGCAT	63	н/и	867
1819	1838	524956	AGGCAGAGGTGAAAAAGTTG	57	н/и	868
1822	1841	524957	ATTAGGCAGAGGTGAAAAAG	50	н/и	869
1823	1842	524958	GATTAGGCAGAGGTGAAAAA	57	н/и	870
1825	1844	524959	ATGATTAGGCAGAGGTGAAA	54	н/и	871
1828	1847	524960	GAGATGATTAGGCAGAGGTG	59	н/и	872
1831	1850	524961	CAAGAGATGATTAGGCAGAG	61	н/и	873
1834	1853	524962	GAACAAGAGATGATTAGGCA	56	н/и	874
1837	1856	524963	CATGAACAAGAGATGATTAG	24	н/и	875
1840	1859	524964	GGACATGAACAAGAGATGAT	54	н/и	876
1843	1862	524965	GTAGGACATGAACAAGAGAT	52	н/и	877
1846	1865	524966	ACAGTAGGACATGAACAAGA	47	н/и	878
1849	1868	524967	TGAACAGTAGGACATGAACA	33	н/и	879
1852	1871	524968	GCTTGAACAGTAGGACATGA	44	н/и	880
1855	1874	524969	GAGGCTTGAACAGTAGGACA	43	н/и	881

10

15

20

25

1858	1877	524970	TTGGAGGCTTGAACAGTAGG	28	н/и	882
1862	1881	524971	CAGCTTGGAGGCTTGAACAG	30	н/и	883
1871	1890	524972	CCCAAGGCACAGCTTGGAGG	38	н/и	884
1874	1893	524973	CCACCCAAGGCACAGCTTGG	47	н/и	885
1877	1896	524974	AAGCCACCCAAGGCACAGCT	49	н/и	886
1880	1899	524975	CCAAAGCCACCCAAGGCACA	32	н/и	887
1883	1902	524976	GCCCCAAAGCCACCCAAGGC	56	н/и	888
1886	1905	524977	CATGCCCCAAAGCCACCCAA	63	н/и	889
1889	1908	524978	GTCCATGCCCCAAAGCCACC	64	н/и	890
1892	1911	524979	GATGTCCATGCCCCAAAGCC	65	н/и	891
1895	1914	524980	GTCGATGTCCATGCCCCAAA	80	н/и	892
1898	1917	524981	AGGGTCGATGTCCATGCCCC	79	н/и	893
1901	1920	524982	ATAAGGGTCGATGTCCATGC	79	н/и	894
1904	1923	524983	TTTATAAGGGTCGATGTCCA	71	н/и	895
1907	1926	524984	TTCTTTATAAGGGTCGATGT	77	н/и	896
1910	1929	524985	AAATTCTTTATAAGGGTCGA	79	н/и	897
1913	1932	524986	TCCAAATTCTTTATAAGGGT	80	н/и	898
1916	1935	524987	AGCTCCAAATTCTTTATAAG	80	н/и	899
1919	1938	524988	AGTAGCTCCAAATTCTTTAT	76	н/и	900
1922	1941	524989	CACAGTAGCTCCAAATTCTT	59	н/и	901
1925	1944	524990	CTCCACAGTAGCTCCAAATT	46	н/и	902
1928	1947	524991	TAACTCCACAGTAGCTCCAA	63	н/и	903
1931	1950	524992	GAGTAACTCCACAGTAGCTC	65	н/и	904
1934	1953	524993	CGAGAGTAACTCCACAGTAG	69	н/и	905
1937	1956	524994	AAACGAGAGTAACTCCACAG	61	н/и	906

30

35

40

45

	1940	1959	524995	CAAAAACGAGAGTAACTCCA	46	н/и	907
5	1943	1962	524996	AGGCAAAAACGAGAGTAACT	39	н/и	908
	1946	1965	524997	AGAAGGCCAAAAACGAGAGTA	53	н/и	909
	1949	1968	524998	GTCAGAAGGCCAAAAACGAGA	56	н/и	910
	1952	1971	524999	GAAGTCAGAAGGCCAAAAACG	49	н/и	911
	1955	1974	525000	AAAGAAGTCAGAAGGCCAAAA	29	н/и	912
10	1958	1977	525001	AGGAAAGAAGTCAGAAGGCA	41	н/и	913
	1961	1980	525002	TGAAGGAAAGAAGTCAGAAG	34	н/и	914
	1964	1983	525003	TACTGAAGGAAAGAAGTCAG	26	н/и	915
	1984	2003	525004	GCGGTATCTAGAAGATCTCG	24	н/и	916
	1987	2006	525005	GAGGCGGTATCTAGAAGATC	29	н/и	917
15	1990	2009	525006	GCTGAGGCGGTATCTAGAAG	29	н/и	918
	1993	2012	525007	AGAGCTGAGGCGGTATCTAG	13	н/и	919
	1996	2015	525008	TACAGAGCTGAGGCGGTATC	6	н/и	920
	1999	2018	525009	CGATACAGAGCTGAGGCGGT	3	н/и	921
	2002	2021	525010	TCCCGATACAGAGCTGAGGC	27	н/и	922
20	2005	2024	525011	GCTTCCCGATACAGAGCTGA	43	н/и	923
	2008	2027	525012	AAGGCTTCCCGATACAGAGC	33	н/и	924
	2011	2030	525013	TCTAAGGCTTCCCGATACAG	34	н/и	925
	2014	2033	525014	GACTCTAAGGCTTCCCGATA	38	н/и	926
	2017	2036	525015	GGAGACTCTAAGGCTTCCCG	16	н/и	927
25	2020	2039	525016	TCAGGAGACTCTAAGGCTTC	16	н/и	928
	2023	2042	525017	TGCTCAGGAGACTCTAAGGC	14	н/и	929
	2026	2045	525018	CAATGCTCAGGAGACTCTAA	34	н/и	930
	2029	2048	525019	GAACAATGCTCAGGAGACTC	32	н/и	931
	2032	2051	525020	GGTGAACAATGCTCAGGAGA	9	н/и	932
30	2035	2054	525021	TGAGGTGAACAATGCTCAGG	50	н/и	933
	2038	2057	525022	TGGTGAGGTGAACAATGCTC	54	н/и	934
	2041	2060	525023	GTATGGTGAGGTGAACAATG	47	н/и	935
	2044	2063	525024	GCAGTATGGTGAGGTGAACA	40	н/и	936
	2047	2066	525025	AGTGCAGTATGGTGAGGTGA	35	н/и	937
35	2050	2069	525026	CTGAGTGCAGTATGGTGAGG	43	н/и	938
	2053	2072	525027	TGCCTGAGTGCAGTATGGTG	45	н/и	939
	2056	2075	525028	GCTTGCCTGAGTGCAGTATG	42	н/и	940
	2059	2078	525029	ATTGCTTGCCTGAGTGCAGT	39	н/и	941
	2062	2081	525030	AGAATTGCTTGCCTGAGTGC	27	н/и	942
40	2065	2084	525031	CAAAGAATTGCTTGCCTGAG	42	н/и	943
	2068	2087	525032	CAGCAAAGAATTGCTTGCCT	49	н/и	944
	2071	2090	525033	CCCCAGCAAAGAATTGCTTG	41	н/и	945
	2074	2093	525034	TCCCCCAGCAAAGAATTGC	39	н/и	946
	2077	2096	525035	AGTTCCCCCAGCAAAGAAT	39	н/и	947
45	2080	2099	525036	ATTAGTCCCCCAGCAAAG	43	н/и	948
	2083	2102	525037	GTCATTAGTTCCCCCAGCA	64	н/и	949
	2086	2105	525038	AGAGTCATTAGTTCCCCCA	45	н/и	950
	2089	2108	525039	GCTAGAGTCATTAGTTCCCC	58	н/и	951
	2092	2111	525040	GTAGCTAGAGTCATTAGTTC	45	н/и	952
	2095	2114	525041	CAGGTAGCTAGAGTCATTAG	44	н/и	953
	2098	2117	525042	ACCCAGGTAGCTAGAGTCAT	39	н/и	954
	2101	2120	525043	CCCACCCAGGTAGCTAGAGT	51	н/и	955
	2104	2123	525044	ACACCCACCCAGGTAGCTAG	27	н/и	956
	2107	2126	525045	TTAACACCCACCCAGGTAGC	41	н/и	957
	2110	2129	525046	AAATTAACACCCACCCAGGT	44	н/и	958
	2113	2132	525047	TCCAAATTAACACCCACCCA	29	н/и	959
	2116	2135	525048	TCTTCCAAATTAACACCCAC	31	н/и	960

5	2119	2138	525049	GGATCTTCCAAATTAACACC	42	н/и	961
	2122	2141	525050	GCTGGATCTTCCAAATTAAC	53	н/и	962
	2125	2144	525051	GATGCTGGATCTTCCAAATT	41	н/и	963
	2128	2147	525052	CTAGATGCTGGATCTTCCAA	62	н/и	964
	2131	2150	525053	TCTCTAGATGCTGGATCTTC	41	83	965
10	2134	2153	525054	AGGTCTCTAGATGCTGGATC	26	73	966
	2137	2156	525055	ACTAGGTCTCTAGATGCTGG	36	74	967
	2140	2159	525056	ACTACTAGGTCTCTAGATGC	22	63	968
	2143	2162	525057	CTGACTACTAGGTCTCTAGA	28	80	969
	2146	2165	525058	TAAGTACTACTAGGTCTCT	47	83	970
15	2149	2168	525059	ACATAACTGACTACTAGGTC	31	77	971
	2152	2171	525060	TTGACATAACTGACTACTAG	34	75	972
	2155	2174	525061	GTGTTGACATAACTGACTAC	42	75	973
	2158	2177	525062	TTAGTGTGACATAACTGAC	48	81	974
	2161	2180	525063	ATATTAGTGTGACATAACT	33	73	975
20	2164	2183	525064	CCCATAATTAGTGTGACATA	41	82	976
	2167	2186	525065	AGGCCCATATTAGTGTGAC	39	77	977
	2170	2189	525066	TTAGGCCCATATTAGTGTT	46	83	978
	2173	2192	525067	AACTTTAGGCCCATATTAGT	38	69	979
	2176	2195	525068	CTGAACCTTAGGCCCATATT	41	85	980
25	2179	2198	525069	TGCCTGAACCTTAGGCCCAT	38	81	981
	2182	2201	525070	AGTTGCCTGAACCTTAGGCC	17	67	982
	2185	2204	525071	AAGAGTTGCCTGAACCTTAG	27	62	983
	2188	2207	525072	CACAAGAGTTGCCTGAACCT	27	64	984
	2191	2210	525073	AACCACAAGAGTTGCCTGAA	41	80	985
30	2194	2213	525074	TGAAACCACAAGAGTTGCCT	32	75	986
	2197	2216	525075	ATGTGAAACCACAAGAGTTG	43	67	987
	2200	2219	525076	GAAATGTGAAACCACAAGAG	34	74	988
	2203	2222	525077	CAAGAAATGTGAAACCACAA	22	65	989
	2206	2225	525078	AGACAAGAAATGTGAAACCA	39	70	990
35	2209	2228	525079	GTGAGACAAGAAATGTGAAA	32	74	991
	2212	2231	525080	AAAGTGAGACAAGAAATGTG	30	63	992
	2215	2234	525081	CCAAAAGTGAGACAAGAAAT	25	58	993
	2218	2237	525082	CTTCCAAAAGTGAGACAAGA	36	74	994
	2221	2240	525083	TCTCTTCCAAAAGTGAGACA	42	84	995
40	2224	2243	525084	GTTTCTCTTCCAAAAGTGAG	33	75	996
	2227	2246	525085	ACGGTTTCTCTTCCAAAAGT	32	68	997
	2230	2249	525086	ATAACGGTTTCTCTTCCAAA	51	80	998
	2233	2252	525087	TCTATAACGGTTTCTCTTCC	36	77	999
	2236	2255	525088	TACTCTATAACGGTTTCTCT	23	69	1000
45	2239	2258	525089	AAATACTCTATAACGGTTTC	45	77	1001
	2242	2261	525090	ACCAAATACTCTATAACGGT	57	82	1002
	2245	2264	525091	GACACCAAATACTCTATAAC	36	77	1003
	2248	2267	525092	AAAGACACCAAATACTCTAT	42	80	1004
	2251	2270	525093	CCGAAAGACACCAAATACTC	41	89	1005
50	2254	2273	525094	ACTCCGAAAGACACCAAATA	29	73	1006
	2257	2276	525095	CACACTCCGAAAGACACCAA	33	92	1007
	2260	2279	525096	ATCCACACTCCGAAAGACAC	18	74	1008
	2263	2282	525097	CGAATCCACACTCCGAAAGA	30	57	1009
	2266	2285	525098	GTGCGAATCCACACTCCGAA	28	67	1010
55	2269	2288	146789	GGAGTGCGAATCCACACTCC	37	72	1011
	2272	2291	525099	GGAGGAGTGCGAATCCACAC	36	64	1012
	2275	2294	525100	GCTGGAGGAGTGCGAATCCA	52	90	1013
	2278	2297	525101	TAAGCTGGAGGAGTGCGAAT	49	96	1014
	2281	2300	525102	CTATAAGCTGGAGGAGTGCG	37	96	1015

5	2284	2303	525103	GGTCTATAAGCTGGAGGAGT	30	97	1016
	2287	2306	525104	GGTGGTCTATAAGCTGGAGG	22	77	1017
	2290	2309	525105	TTTGGTGGTCTATAAGCTGG	41	76	1018
	2293	2312	525106	GCATTTGGTGGTCTATAAGC	39	76	1019
	2313	2332	525107	GAAGTGTGTAGGATAGGG	27	97	1020
10	2316	2335	525108	CCGGAAGTGTGATAGGATA	42	97	1021
	2319	2338	525109	TTCCCGGAAGTGTGATAGG	48	99	1022
	2322	2341	525110	TAGTTTCCCGAAGTGTGAT	18	98	1023
	2325	2344	525111	CAGTAGTTCCCGAAGTGT	19	98	1024
	2328	2347	525112	CAACAGTAGTTTCCGGAAGT	29	96	1025
15	2331	2350	525113	TAACAACAGTAGTTCCGGA	39	95	1026
	2334	2353	525114	GTCTAACACAGTAGTTTCC	40	99	1027
	2369	2388	525115	CGAGGGAGTCTTCTCTAG	42	98	1028
	2372	2391	525116	AGGCGAGGGAGTCTTCTTC	31	97	1029
	2375	2394	525117	GCGAGGCGAGGGAGTCTTC	22	98	1030
20	2379	2398	525118	GTCTGCGAGGCGAGGGAGTT	20	99	1031
	2398	2417	525119	CGCGGCGATTGAGACCTTCG	26	97	1032
	2401	2420	525120	CGACGCGGCGATTGAGACCT	23	97	1033
	2404	2423	525121	CTGCGACGCGGCGATTGAGA	47	92	1034
	2407	2426	525122	CTTCTGCGACGCGGCGATTG	27	74	1035
25	2410	2429	525123	GATCTTCTGCGACGCGGCGA	36	87	1036
	2413	2432	146790	TGAGATCTTCTGCGACGCGG	25	85	1037
	2416	2435	525124	GATTGAGATCTTCTGCGACG	17	84	1038
	2419	2438	525125	CGAGATTGAGATCTTCTGCG	24	82	1039
	2422	2441	525126	TCCCGAGATTGAGATCTTCT	29	74	1040
30	2425	2444	525127	GGTTCCCGAGATTGAGATCT	14	79	1041
	2428	2447	525128	TGAGGTTCCCGAGATTGAGA	41	76	1042
	2431	2450	525129	CATTGAGGTTCCCGAGATTG	39	72	1043
	2434	2453	525130	TAACATTGAGGTTCCCGAGA	37	71	1044
	2437	2456	525131	TACTAACATTGAGGTTCCCG	42	76	1045
35	2440	2459	525132	GAATACTAACATTGAGGTTTC	21	75	1046
	2443	2462	525133	AAGGAATACTAACATTGAGG	36	75	1047
	2446	2465	525134	TCCAAGGAATACTAACATTG	29	77	1048
	2449	2468	525135	GAGTCCAAGGAATACTAACA	32	76	1049
	2452	2471	525136	TATGAGTCCAAGGAATACTA	23	62	1050
40	2455	2474	525137	CCTTATGAGTCCAAGGAATA	27	57	1051
	2458	2477	525138	CCACCTTATGAGTCCAAGGA	52	82	1052
	2461	2480	525139	TCCCCACCTTATGAGTCCAA	46	80	1053
	2464	2483	525140	AGTTCCCCACCTTATGAGTC	14	59	1054
	2467	2486	525141	TAAAGTTCCCCACCTTATGA	20	45	1055
45	2470	2489	525142	CAGTAAAGTTCCCCACCTTA	14	72	1056
	2473	2492	525143	GACCAGTAAAGTTCCCCACC	30	77	1057
	2476	2495	525144	AAAGACCAGTAAAGTTCCCC	19	72	1058
	2479	2498	525145	AATAAAGACCAGTAAAGTTC	18	55	1059
	2482	2501	525146	AAGAATAAAGACCAGTAAAG	16	51	1060
50	2485	2504	525147	TAGAAGAATAAAGACCAGTA	22	68	1061
	2488	2507	525148	CAGTAGAAGAATAAAGACCA	13	59	1062
	2491	2510	525149	GTACAGTAGAAGAATAAAGA	0	45	1063
	2494	2513	525150	CAGGTACAGTAGAAGAATAA	31	62	1064
	2497	2516	525151	AGACAGGTACAGTAGAAGAA	8	62	1065
55	2500	2519	525152	TAAAGACAGGTACAGTAGAA	29	61	1066
	2503	2522	525153	GATTAAAGACAGGTACAGTA	28	67	1067
	2506	2525	525154	GAGGATTAAAGACAGGTACA	38	76	1068
	2509	2528	525155	AATGAGGATTAAAGACAGGT	30	72	1069
	2512	2531	525156	TCCAATGAGGATTAAAGACA	24	67	1070

5	2515	2534	525157	TTTTCCAATGAGGATTAAG	0	44	1071
	2518	2537	525158	GTGTTTTCCAATGAGGATTA	20	74	1072
	2521	2540	525159	ATGGTGTTTTCCAATGAGGA	30	71	1073
	2524	2543	525160	AAGATGGTGTTTTCCAATGA	22	68	1074
	2527	2546	525161	GAAAAGATGGTGTTTTCCAA	19	61	1075
	2530	2549	525162	TAGGAAAAGATGGTGTTTC	14	52	1076
	2533	2552	525163	TATTAGGAAAAGATGGTGTT	1	47	1077
	2536	2555	525164	GTATATTAGGAAAAGATGGT	0	60	1078
	2539	2558	525165	AATGTATATTAGGAAAAGAT	0	30	1079
	2542	2561	525166	GTAAATGTATATTAGGAAAA	1	18	1080
10	2545	2564	525167	GGTGTAATGTATATTAGGA	23	72	1081
	2548	2567	525168	CTTGGTGTAATGTATATTA	32	75	1082
	2551	2570	525169	TGTCTTGGTGTAATGTATA	12	65	1083
	2554	2573	525170	TAATGTCTTGGTGTAATGT	3	51	1084
	2557	2576	525171	TGATAATGTCTTGGTGTA	24	62	1085
15	2560	2579	525172	TTTTGATAATGTCTTGGTGT	18	66	1086
	2563	2582	525173	ATTTTTTGATAATGTCTTGG	11	63	1087
	2566	2585	525174	CACATTTTTTGATAATGTCT	20	68	1088
	2569	2588	525175	GTCACATTTTTTGATAATG	38	68	1089
	2572	2591	525176	ACTGTTACATTTTTTGATA	12	61	1090
20	2575	2594	525177	CAAACCTGTTACATTTTTTG	25	56	1091
	2578	2597	525178	CTACAACTGTTACATTTTT	21	47	1092
	2581	2600	525179	GGCCTACAACTGTTACAT	28	83	1093
	2584	2603	525180	GTGGGCCTACAACTGTTCA	7	72	1094
	2587	2606	525181	TAAGTGGGCCTACAACTGT	26	75	1095
25	2590	2609	525182	CTGTAAGTGGGCCTACAAAC	35	78	1096
	2593	2612	525183	TAACGTAAAGTGGGCCTACA	29	69	1097
	2596	2615	525184	CATTAACGTAAAGTGGGCCT	22	73	1098
	2599	2618	525185	TCTCATTAACGTAAAGTGGG	31	81	1099
	2602	2621	525186	TTTTCTCATTAACGTAAAGT	15	58	1100
30	2605	2624	525187	TTCTTTTCTCATTAACGTGA	14	71	1101
	2608	2627	525188	ATCTTCTTTTCTCATTAAC	19	71	1102
	2611	2630	525189	GCAATCTTCTTTTCTCATTA	36	79	1103
	2614	2633	525190	ATTGCAATCTTCTTTTCTCA	38	82	1104
	2617	2636	525191	TCAATTGCAATCTTCTTTTC	23	61	1105
35	2620	2639	525192	TAATCAATTGCAATCTTCTT	10	67	1106
	2623	2642	525193	GCATAATCAATTGCAATCTT	27	71	1107
	2626	2645	525194	CAGGCATAATCAATTGCAAT	23	71	1108
	2629	2648	525195	TAGCAGGCATAATCAATTGC	30	77	1109
	2632	2651	525196	ACCTAGCAGGCATAATCAAT	7	70	1110
	2635	2654	525197	AAAACCTAGCAGGCATAATC	47	70	1111
40	2638	2657	525198	GATAAAACCTAGCAGGCATA	41	81	1112
	2641	2660	525199	TTGGATAAAACCTAGCAGGC	30	78	1113
	2644	2663	525200	CCTTTGGATAAAACCTAGCA	31	76	1114
	2647	2666	525201	TAACCTTTGGATAAAACCTA	25	63	1115
	2650	2669	525202	TGGTAACCTTTGGATAAAAC	24	76	1116
45	2653	2672	525203	ATTTGGTAACCTTTGGATAA	20	64	1117
	2656	2675	525204	AATATTTGGTAACCTTTGGA	16	77	1118
	2659	2678	525205	GTAAATATTTGGTAACCTTT	39	80	1119
	2662	2681	525206	ATGGTAAATATTTGGTAACC	40	75	1120
	2665	2684	525207	CCAATGGTAAATATTTGGTA	38	75	1121
	2668	2687	525208	TATCCAATGGTAAATATTTG	0	0	1122
	2671	2690	525209	CCTTATCCAATGGTAAATAT	28	57	1123
	2674	2693	525210	TACCCTTATCCAATGGTAAA	18	71	1124
	2677	2696	525211	TAATACCTTATCCAATGGT	35	76	1125

5	2680	2699	525212	GTTTAATACCCTTATCCAAT	41	77	1126
	2683	2702	525213	AAGGTTTAATACCCTTATCC	11	79	1127
	2686	2705	525214	AATAAGGTTTAATACCCTTA	35	75	1128
	2689	2708	525215	GATAATAAGGTTTAATACCC	22	54	1129
	2692	2711	525216	CTGGATAATAAGGTTTAATA	19	35	1130
	2695	2714	525217	GTTCTGGATAATAAGGTTTA	24	58	1131
	2698	2717	525218	GATGTTCTGGATAATAAGGT	20	73	1132
	2701	2720	525219	CTAGATGTTCTGGATAATAA	26	66	1133
	2704	2723	525220	TAAGTAGATGTTCTGGATAA	21	66	1134
	2707	2726	525221	GATTAAGTAGATGTTCTGGA	30	78	1135
10	2710	2729	525222	AATGATTAAGTAGATGTTCT	30	61	1136
15	2713	2732	525223	AGTAATGATTAAGTAGATGT	9	57	1137
	2716	2735	525224	GGAAGTAATGATTAAGTAGA	18	72	1138
	2719	2738	525225	TTTGGAAGTAATGATTAAGT	7	67	1139
	2722	2741	525226	TAGTTTGGAAGTAATGATTA	2	30	1140
	2725	2744	525227	GTCTAGTTTGGAAGTAATGA	27	78	1141
	2728	2747	525228	AGTGTCTAGTTTGGAAGTAA	27	75	1142
	2731	2750	525229	AATAGTGTCTAGTTTGGAAG	34	73	1143
	2734	2753	525230	GTAAATAGTGTCTAGTTTGG	28	68	1144
	2737	2756	525231	TGTGTAAATAGTGTCTAGTT	27	79	1145
	2740	2759	525232	GAGTGTGTAAATAGTGTCTA	27	71	1146
20	2743	2762	525233	ATAGAGTGTGTAAATAGTGT	17	75	1147
25	2746	2765	525234	TCCATAGAGTGTGTAAATAG	18	75	1148
	2749	2768	525235	CCTTCCATAGAGTGTGTAAA	23	80	1149
	2752	2771	525236	CCGCCTCCATAGAGTGTGT	26	82	1150
	2755	2774	525237	TACCCGCCTTCCATAGAGTG	19	80	1151
	2758	2777	525238	ATATACCCGCCTTCCATAGA	0	67	1152
	2761	2780	525239	ATAATATACCCGCCTTCCAT	19	70	1153
	2764	2783	525240	TATATAATATACCCGCCTTC	9	73	1154
	2767	2786	525241	TCTTATATAATATACCCGCC	20	80	1155
	2770	2789	525242	CTCTCTTATATAATATACCC	29	76	1156
	2773	2792	525243	TTTCTCTTATATAATATA	16	58	1157
30	2776	2795	525244	TGTTTCTCTTATATAAT	26	57	1158
35	2779	2798	525245	GTGTTGTTCTCTCTTATAT	35	85	1159
	2782	2801	525246	TATGTGTGTTTCTCTCTTA	34	82	1160
	2785	2804	525247	CGCTATGTGTGTTTCTCTC	34	86	1161
	2802	2821	525248	TGACCCACAAAATGAGGCGC	17	71	1162
	2805	2824	525249	TGGTGACCCACAAAATGAGG	31	67	1163
	2808	2827	525250	ATATGGTGACCCACAAAATG	38	69	1164
	2811	2830	525251	AGAATATGGTGACCCACAAA	37	77	1165
	2814	2833	525252	CCAAGAATATGGTGACCCAC	35	79	1166
	2817	2836	146831	TTCCCAAGAATATGGTGACC	27	75	1167
	2820	2839	525253	TTGTTCCCAAGAATATGGTG	33	69	1168
40	2823	2842	525254	ATCTTGTTCCTCAAGAATATG	27	65	1169
45	2826	2845	525255	TAGATCTTGTTCCTCAAGAAT	31	70	1170
	2829	2848	525256	CTGTAGATCTTGTTCCTCAAG	42	81	1171
	2832	2851	525257	ATGCTGTAGATCTTGTTCCTC	34	80	1172
	2835	2854	525258	CCCATGCTGTAGATCTTGT	38	80	1173
	2838	2857	525259	TGCCCCATGCTGTAGATCTT	36	80	1174
	2841	2860	525260	TTCTGCCCCATGCTGTAGAT	32	74	1175
	2844	2863	525261	AGATTCTGCCCCATGCTGT	27	75	1176
	2847	2866	525262	GAAAGATTCTGCCCCATGCT	34	70	1177
	2850	2869	525263	GTGGAAAGATTCTGCCCCAT	22	76	1178
	2853	2872	525264	CTGGTGAAAGATTCTGCCCC	36	72	1179
	2856	2875	525265	TTGCTGGTGAAAGATTCTG	32	71	1180

5	2859	2878	525266	GGATTGCTGGTGGAAAGATT	20	74	1181
	2862	2881	525267	AGAGGATTGCTGGTGGAAAG	25	73	1182
	2865	2884	525268	CCCAGAGGATTGCTGGTGGAA	40	82	1183
	2868	2887	525269	AATCCCAGAGGATTGCTGGT	32	79	1184
	2871	2890	525270	AAGAATCCCAGAGGATTGCT	23	69	1185
	2874	2893	525271	GGAAAGAATCCCAGAGGATT	10	66	1186
	2877	2896	525272	TCGGGAAAGAATCCCAGAGG	29	73	1187
10	2880	2899	525273	TGGTCGGGAAAGAATCCCAG	31	77	1188
	2883	2902	525274	TGGTGGTCGGGAAAGAATCC	38	71	1189
	2886	2905	525275	AACTGGTGGTCGGGAAAGAA	33	78	1190
	2889	2908	525276	TCCAACTGGTGGTCGGGAAA	29	76	1191
	2892	2911	525277	GGATCCAACTGGTGGTCGGG	19	81	1192
	2895	2914	525278	GCTGGATCCAACCTGGTGGTC	24	74	1193
	2898	2917	525279	AAGGCTGGATCCAACCTGGTG	33	83	1194
15	2901	2920	525280	CTGAAGGCTGGATCCAACCTG	18	81	1195
	2904	2923	525286	GCTCTGAAGGCTGGATCCAA	40	79	1196
	2907	2926	525287	TTTGCTCTGAAGGCTGGATC	34	69	1197
	2910	2929	525288	GTGTTTGCTCTGAAGGCTGG	38	72	1198
	2913	2932	525289	GCTGTGTTTGCTCTGAAGGC	40	82	1199
	2916	2935	525290	TTTGCTGTGTTTGCTCTGAA	44	78	1200
	2919	2938	525291	GGATTTGCTGTGTTTGCTCT	38	76	1201
20	2922	2941	525292	TCTGGATTGCTGTGTTTGC	28	79	1202
	2925	2944	525293	CAATCTGGATTGCTGTGTT	26	61	1203
	2928	2947	525294	TCCCAATCTGGATTGCTGT	32	68	1204
	2931	2950	525295	AAGTCCCAATCTGGATTGTC	33	59	1205
	2934	2953	146832	TTGAAGTCCCAATCTGGATT	17	35	1206
	2937	2956	525296	GGATTGAAGTCCCAATCTGG	35	62	1207
	2940	2959	525297	TTGGGATTGAAGTCCCAATC	10	36	1208
25	2943	2962	525298	TTGTTGGGATTGAAGTCCCA	24	49	1209
	2946	2965	525299	TCCTTGTTGGGATTGAAGTC	16	52	1210
	2949	2968	525300	GTGTCCTTGTTGGGATTGAA	18	71	1211
	2952	2971	525301	CAGGTGTCCTTGTTGGGATT	25	73	1212
	2955	2974	525302	GGCCAGGTGTCCTTGTTGGG	31	70	1213
	2958	2977	525303	TCTGGCCAGGTGTCCTTGTT	29	75	1214
	2978	2997	525304	CAGCTCCTACCTTGTTGGCG	29	71	1215
30	2981	3000	525305	CTCCAGCTCCTACCTTGTTG	19	63	1216
	2984	3003	525306	ATGCTCCAGCTCCTACCTTG	35	75	1217
	2987	3006	525307	CGAATGCTCCAGCTCCTACC	13	77	1218
	2990	3009	525308	GCCCGAATGCTCCAGCTCCT	28	72	1219
	2993	3012	525309	CCAGCCCGAATGCTCCAGCT	32	77	1220
	2996	3015	525310	AACCCAGCCCGAATGCTCCA	34	72	1221
	2999	3018	525311	TGAAACCCAGCCCGAATGCT	28	69	1222
35	3002	3021	525312	GGGTGAAACCCAGCCCGAAT	18	68	1223
	3020	3039	525313	AAAGGCCTCCGTGCGGTGGG	36	77	1224
	3023	3042	525314	CCAAAAGGCCTCCGTGCGGT	34	83	1225
	3026	3045	525315	ACCCAAAAGGCCTCCGTGC	28	70	1226
	3029	3048	525316	TCCACCCAAAAGGCCTCCG	26	65	1227
	3032	3051	525317	GGCTCCACCCAAAAGGCCT	19	36	1228
	3035	3054	525318	GAGGGCTCCACCCAAAAGG	14	36	1229
40	3038	3057	525319	CCTGAGGGCTCCACCCAAA	32	71	1230
	3041	3060	525320	GAGCCTGAGGGCTCCACCCC	37	61	1231
	3044	3063	525321	CCTGAGCCTGAGGGCTCCAC	42	70	1232
	3047	3066	525322	TGCCCTGAGCCTGAGGGCTC	24	56	1233
	3050	3069	525323	GTATGCCCTGAGCCTGAGGG	14	75	1234
	3053	3072	525324	GTAGTATGCCCTGAGCCTGA	29	83	1235

3056	3075	525325	TTTGTAGTATGCCCTGAGCC	32	61	1236
3059	3078	525326	AAGTTTGTAGTATGCCCTGA	35	70	1237
3062	3081	525327	GCAAAGTTTGTAGTATGCC	37	61	1238

5	3065	3084	525328	CTGGCAAAGTTTGTAGTATG	26	63	1239
	3068	3087	525329	TTGCTGGCAAAGTTTGTAGT	37	74	1240
	3071	3090	525330	GATTTGTCTGGCAAAGTTGT	20	56	1241
	3074	3093	525331	GCGGATTGTCTGGCAAAGTT	28	80	1242
	3077	3096	525332	GAGGCGGATTGTCTGGCAAA	38	74	1243
10	3080	3099	525333	CAGGAGGCGGATTGTCTGGC	41	66	1244
	3083	3102	525334	AGGCAGGAGGCGGATTGTCT	27	55	1245
	3086	3105	525335	TGGAGGCAGGAGGCGGATT	13	17	1246
	3089	3108	525336	TGGTGGAGGCAGGAGGCGGA	7	21	1247
	3092	3111	525337	GATTGGTGGAGGCAGGAGGC	21	44	1248
15	3095	3114	525338	GGCGATTGGTGGAGGCAGGA	31	65	1249
	3098	3117	525339	TCTGGCGATTGGTGGAGGCA	15	76	1250
	3101	3120	525340	CTGTCTGGCGATTGGTGGAG	35	73	1251
	3104	3123	525341	TTCTGTCTGGCGATTGGTGG	32	72	1252
	3107	3126	525342	GCCTTCCTGTCTGGCGATTG	28	64	1253
20	3110	3129	525343	GCTGCCTTCCTGTCTGGCGA	25	69	1254
	3113	3132	525344	TAGGCTGCCTTCCTGTCTGG	32	79	1255
	3116	3135	525345	GGGTAGGCTGCCTTCCTGTCT	35	80	1256
	3134	3153	525346	TCAAAGGTGGAGACAGCGGG	4	57	1257
	3137	3156	525347	TTCTCAAAGGTGGAGACAGC	32	72	1258
25	3140	3159	525348	TGTTTCTCAAAGGTGGAGAC	32	66	1259
	3143	3162	525349	GAGTGTTCCTCAAAGGTGGA	34	63	1260
	3146	3165	525350	GATGAGTGTTCCTCAAAGGT	35	68	1261
	3149	3168	525351	GAGGATGAGTGTTCCTCAA	36	84	1262
	3152	3171	525352	CCTGAGGATGAGTGTTCCTC	44	77	1263
	3155	3174	52535	TGGCCTGAGGATGAGTGTTC	32	72	1264

3158	3177	525354	GCATGGCCTGAGGATGAGTG	27	73	1265
3162	3181	525355	CACATGCATGGCCTGAGGATG	40	69	1266

Таблица 25

30	Ингибирование уровней мРНК HBV действием химерных антисмысловых олигонуклеотидов, направленных на SEQ ID NO:1286 (RTS3370 и RTS3372)					
	Вирусный сайт инициации	Вирусный терминирующий сайт	№ ISIS	Последовательность	RTS3370% ингибирование	RTS3372% ингибирование
35	85	104	525356	TTCCACTGCATGGCCTGAGG	53	78
	88	107	525357	GAATTCCACTGCATGGCCTG	44	68
	91	110	525358	GTGGAATTCCACTGCATGGC	42	80
	94	113	525359	GTTGTGGAATTCCACTGCAT	45	77
	97	116	525360	AAGGTTGTGGAATTCCACTG	65	67
	100	119	525361	TGAAAGGTTGTGGAATTCCA	56	61

Пример 12: Зависимое от дозы ингибирование вирусной РНК HBV в клетках HepG2.2.15 химерными олигонуклеотидами МОЕ

Некоторые химерные олигонуклеотиды из исследования, описанного в Примерах 11 и 12, испытали при различных дозах в клетках HepG2.2.15 человека. Клетки поместили на планшет при плотности 28 000 клеток на лунку и трансфицировали при помощи реагента LipofectAMINE 2000® антисмысловыми олигонуклеотидами в концентрациях 5, 56 нМ, 16,67 нМ, 50,0 нМ и 150,0 нМ, как показано в Таблице 26. Примерно через 16 часов обработки, РНК выделили из клеток, и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали набор вирусных затравочных зондов RTS3370. Уровни мРНК HBV скорректировали

в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Полумаксимальные ингибирующие концентрации (IC₅₀) каждого олигонуклеотида также представлены в Таблице 26. Как показано в Таблице 26, в клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами, уровни мРНК HBV снизились зависимым от дозы образом.

Таблица 26					
Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование РНК HBV в клетках HepG2.2.15 с использованием RTS3370					
№ ISIS	5, 5556 нМ	16,6667 нМ	50,0 нМ	150,0 нМ	IC ₅₀ (нМ)
146785	0	0	14	66	120,8
146786	40	64	78	88	8, 5
505314	23	35	58	84	28,8
505339	28	42	62	84	23,2
505347	9	21	45	75	53, 5
514469	11	22	69	79	35,4
524493	13	39	56	81	32,8
524540	15	38	54	80	34,0
524617	14	32	78	83	27,1
524619	33	42	60	84	21,3
524634	20	45	63	80	26,3
524641	39	49	62	86	14,9
524698	34	34	49	64	47,4
524699	25	31	44	63	66,1
524706	29	20	36	58	128,8
524709	32	26	48	56	89,1
524718	46	41	61	79	15,8
524731	49	53	68	83	8,1
524734	42	31	35	64	87,2
524767	19	38	62	84	27,8
524768	35	38	62	75	23, 5
524769	16	26	61	75	38,1
524806	0	0	0	35	>150,0
524807	3	22	39	74	60,2
524907	22	35	63	80	29,1
524908	25	45	67	78	22,9
524976	7	3	0	16	>150,0
524978	6	0	0	27	>150,0
524979	3	0	11	34	>150,0
524980	18	51	48	59	51, 5
524981	16	27	49	61	65,8
524982	21	19	29	54	>150,0
524983	23	40	50	60	53,2
524984	19	25	45	74	50,0
524985	13	19	40	56	107,2
524986	29	48	46	64	39,3
524987	17	0	43	61	102,8
524988	22	39	52	63	47,6
524991	0	7	19	20	>150,0
524997	17	0	1	9	>150,0
524998	1	5	8	34	>150,0
525095	5	0	0	18	>150,0
525100	14	5	14	26	>150,0

525101	0	0	15	19	>150,0
525102	0	0	18	23	>150,0
525103	0	0	3	15	>150,0
525179	18	7	9	18	>150,0
525245	0	0	8	8	>150,0
525247	12	15	16	23	>150,0
525289	1	1	15	30	>150,0
525314	17	0	18	25	>150,0
525324	0	6	13	16	>150,0
525351	28	13	22	30	>150,0

Некоторые ISIS-олигонуклеотиды испытали также с использованием набора затравочных зондов RTS3372. Результаты представлены в Таблице 27.

Таблица 27					
Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование РНК HBV в клетках HepG2.2.15 с использованием RTS3372					
№ ISIS	5, 5556 нМ	16,6667 нМ	50,0 нМ	150,0 нМ	IC ₅₀ (нМ)
146785	0	0	0	51	>150,0
146786	41	68	81	91	7,9
505347	0	13	44	75	59,7
524103	0	0	1	9	>150,0
524245	0	0	6	10	>150,0
524767	18	46	60	85	25,8
524768	34	41	66	79	20, 5
524769	12	38	60	77	34, 5
524806	0	0	0	0	>150,0
524807	0	9	34	70	78,6
524907	20	41	62	84	26,4
524908	27	45	66	82	21,3
524976	0	0	0	16	>150,0
524978	3	0	0	22	>150,0
524979	0	0	0	33	>150,0
524980	28	51	52	67	30,1
524981	7	29	51	66	55,8
524982	22	29	37	63	83, 5
524983	20	51	43	62	50,9
524984	20	30	38	75	51,7
524985	30	33	40	60	83,6
524986	25	51	51	66	33,8
524987	19	0	24	65	157,6
524988	12	41	45	62	59,2
524991	0	0	4	8	>150,0
524997	19	0	0	15	>150,0
524998	0	0	1	42	>150,0
525095	0	0	0	17	>150,0
525100	10	0	4	19	>150,0
525101	10	0	21	25	>150,0
525102	0	0	10	15	>150,0
525247	11	12	15	28	>150,0
525289	0	9	11	33	>150,0
525314	1	0	18	24	>150,0
525324	9	8	15	10	>150,0

Пример 13: Зависимое от дозы ингибирование вирусной РНК HBV в клетках HepG2.2.15 химерными олигонуклеотидами МОЕ

Некоторые химерные олигонуклеотиды из исследований, описанных выше, испытали

при различных дозах на клетках HepG2.2.15 человека. Клетки поместили на планшет при плотности 30000 клеток на лунку и трансфицировали при помощи реагента LipofectAMINE 2000® антисмысловыми олигонуклеотидами в концентрациях 7,8125 нМ, 15,625 нМ, 31,25 нМ, 62,5 нМ, 125,0 нМ и 250,0 нМ, как показано в Таблице 28.

- 5 Примерно через 16 часов обработки, РНК выделили из клеток, и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК HBV использовали набор вирусных затравочных зондов RTS3370. Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Полумаксимальные ингибирующие концентрации (IC₅₀) каждого олигонуклеотида также представлены в Таблице 28. Как показано в Таблице 28, в некоторых клетках, обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами, уровни мРНК HBV снизились зависимым от дозы образом.

15 Таблица 28

Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование РНК HBV в клетках HepG2.2.15 с использованием RTS3370

№ ISIS	7,8125 нМ	15,625 нМ	31,25 нМ	62,5 нМ	125,0 нМ	250,0 нМ	IC ₅₀ (нМ)
146786	0	0	14	49	33	50	161,2
510100	0	17	30	28	44	53	177,8
510106	0	4	0	0	29	0	>250,0
509934	0	0	0	7	16	0	>250,0
510116	0	0	8	21	27	25	>250,0
505347	31	3	30	63	80	81	48,7

Пример 14: Антисмысловое ингибирование вирусной мРНК HBV в клетках HepG2 химерными олигонуклеотидами МОЕ

Антисмысловые олигонуклеотиды были разработаны для направленного действия на вирусную нуклеиновую кислоту HBV, и были испытаны на их действие на мРНК HBV in vitro. Антисмысловые олигонуклеотиды испытали в серии экспериментов, имеющих такие же культуральные условия. Результаты каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах. Включили также ISIS 146786, 509934, ISIS 509959 и ISIS 510100 из исследований, описанных выше. Культивированные клетки HepG2 при плотности 28000 клеток на лунку трансфицировали при помощи LipofectAMINE 2000® 70 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 часов обработки, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Набор вирусных затравочных зондов RTS3370 (прямая последовательность CTTGGTCATGGGCCATCAG, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:2; обратная последовательность CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 3; последовательность зонда TGC GTGGAACCTTTTCGGCTCC, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 4) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни измерили также с использованием набора затравочных зондов RTS3371 (прямая последовательность CCAAACCTTCGGACGGAAA, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:311; обратная последовательность TGAGGCCCACTCCCATAGG, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 312; последовательность зонда CCCATCATCCTGGGCTTTTCGGAAAAT, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO: 313). Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными

клетками. В некоторых анализах, показанных в Таблицах 32, 35, 42, 45 и 46, эффективность ISIS 146786 измерили в двух лунках на одном планшете. В этих случаях представлены значения уровней ингибирования в обеих лунках.

Новые разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблицах ниже

5 были разработаны как 2-9-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 2-9-6 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 2-10-8 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 3-9-4 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 3-9-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 3-10-3 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 3-10-4 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 3-10-7 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 4-9-3 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 4-9-4 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 4-10-6 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 5-9-2 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 5-9-3 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 5-10-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 6-9-2 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 6-10-4 МОЕ химерные олигонуклеотиды, 7-10-3 МОЕ химерные олигонуклеотиды или 8-10-2 МОЕ химерные олигонуклеотиды. 2-9-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 16 нуклеозидов в

15 длину, причем центральный сегмент гэта содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие два и пять нуклеозидов, соответственно. 2-9-6 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 17 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены

20 крылья, содержащие два и шесть нуклеозидов, соответственно. 2-10-8 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие два и восемь нуклеозидов, соответственно. 3-9-4 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 16 нуклеозидов в длину, причем

25 центральный сегмент гэта содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие три и четыре нуклеозида, соответственно. 3-9-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 17 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены

30 крылья, содержащие три и пять нуклеозидов, соответственно. 3-10-3 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 16 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие по три нуклеозида. 3-10-4 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 17 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта

35 содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие три и четыре нуклеозида, соответственно. 3-10-7 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие три и семь

40 нуклеозидов, соответственно. 4-9-3 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 16 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие четыре и три нуклеозида, соответственно. 4-9-4 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 17 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта

45 содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие по четыре нуклеозида. 4-10-6 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях

5' и 3') присоединены крылья, содержащие четыре и шесть нуклеозидов, соответственно. 5-9-2 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 16 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие пять и два нуклеозида, соответственно. 5-9-3 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 17 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие пять и три нуклеозида, соответственно. 5-10-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие по пять нуклеозидов. 6-9-2 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 17 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит девять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие шесть и два нуклеозида, соответственно. 6-10-4 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие шесть и четыре нуклеозида, соответственно. 7-10-3 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие семь и три нуклеозида, соответственно. 8-10-2 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие восемь и два нуклеозида, соответственно. Каждый нуклеозид в 5' сегменте крыла, и каждый нуклеозид в 3' сегменте крыла имеет МОЕ модификацию сахара. Колонка «мотив» указывает мотивы с количеством нуклеозидов в крыльях и сегменте гэта каждого олигонуклеотида. Межнуклеозидные связи в каждом химерном олигонуклеотиде представляют собой фосфотиоатные (P=S) связи. Все цитозиновые остатки в каждом олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозины.

«Вирусный целевой сайт инициации» указывает 5'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. «Вирусный целевой терминирующий сайт» указывает 3'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. Колонка «мотив» указывает структуру гэта и крыльев каждого химерного олигонуклеотида. Каждый химерный олигонуклеотид, перечисленный в Таблицах, направлен на вирусную геномную последовательность, обозначенную в настоящем документе как SEQ ID NO:1 (доступ GENBANK №LJ95551.1). Эффективность новых разработанных олигонуклеотидов сравнили с ISIS 146786, 509934, ISIS 509959 и 510100, информация для которых помещена в верхнюю часть каждой таблицы.

Таблица 29

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3370						
Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	50	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	62	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552276	5-9-3	42	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552277	5-9-3	46	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552278	5-9-3	31	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552279	5-9-3	41	1291

5	253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552280	5-9-3	5	9
	254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552281	5-9-3	11	10
	255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552282	5-9-3	20	11
	256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552283	5-9-3	28	12
	411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552230	4-9-4	57	17
10	411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552284	5-9-3	0	17
	412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552231	4-9-4	29	18
	412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552285	5-9-3	61	18
	413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552232	4-9-4	35	19
	413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552286	5-9-3	47	19
15	414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552233	4-9-4	38	21
	414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552287	5-9-3	45	21
	415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552234	4-9-4	0	23
	415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552288	5-9-3	50	23
	416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552235	4-9-4	0	25
20	416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552289	5-9-3	46	25
	417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552236	4-9-4	45	27
	417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552290	5-9-3	41	27
	418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552237	4-9-4	44	29
	418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552291	5-9-3	26	29
	670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552239	4-9-4	62	1292
	670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552293	5-9-3	67	1292
	671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552240	4-9-4	61	1293
	671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552294	5-9-3	71	1293

25	672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552241	4-9-4	55	1294
	672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552295	5-9-3	58	1294
	687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552242	4-9-4	60	40
	687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552296	5-9-3	59	40
	688	704	AACCACTGAACAAATGG	552243	4-9-4	57	41
30	688	704	AACCACTGAACAAATGG	552297	5-9-3	55	41
	689	705	GAACCACTGAACAAATG	552244	4-9-4	33	42
	689	705	GAACCACTGAACAAATG	552298	5-9-3	48	42
	690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552245	4-9-4	48	43
	690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552299	5-9-3	34	43
35	1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552246	4-9-4	81	1295
	1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552300	5-9-3	56	1295
	1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552247	4-9-4	87	1296
	1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552301	5-9-3	86	1296
	1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552248	4-9-4	72	1297
40	1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552302	5-9-3	77	1297
	1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552249	4-9-4	56	1298
	1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552303	5-9-3	65	1298
	1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552250	4-9-4	52	1299
	1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552304	5-9-3	57	1299
45	1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552251	4-9-4	43	1300
	1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552305	5-9-3	56	1300
	1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552252	4-9-4	62	1301
	1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552306	5-9-3	75	1301
	1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552253	4-9-4	82	1302
	1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552307	5-9-3	90	1302
	1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552254	4-9-4	74	1303
	1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552255	4-9-4	78	1304
	1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552256	4-9-4	65	1305
	1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552257	4-9-4	62	1306
	1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552258	4-9-4	72	1307
	1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552259	4-9-4	63	1308

1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552260	4-9-4	58	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552261	4-9-4	63	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552262	4-9-4	50	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552263	4-9-4	60	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552264	4-9-4	52	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552265	4-9-4	68	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552266	4-9-4	62	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552267	4-9-4	58	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552268	4-9-4	62	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552269	4-9-4	52	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552270	4-9-4	54	49

1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552271	4-9-4	58	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552272	4-9-4	40	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552273	4-9-4	34	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552274	4-9-4	34	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552275	4-9-4	39	56

Таблица 30

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3370

Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGACA CGG	146786	5-10-5	49	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	43	145
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	54	17
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552384	2-9-5	29	1318
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552440	3-9-4	58	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552385	2-9-5	57	1319
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552441	3-9-4	42	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552386	2-9-5	53	1320
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552442	3-9-4	53	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552387	2-9-5	48	1321
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552443	3-9-4	59	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552388	2-9-5	40	86
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552444	3-9-4	51	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552389	2-9-5	39	137
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552445	3-9-4	60	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552390	2-9-5	52	140
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552446	3-9-4	54	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552391	2-9-5	57	143
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552447	3-9-4	54	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552392	2-9-5	0	145
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552448	3-9-4	58	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552393	2-9-5	59	147
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552449	3-9-4	60	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552394	2-9-5	53	149
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552450	3-9-4	53	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552395	2-9-5	57	151
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552451	3-9-4	39	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552396	2-9-5	62	153

418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552452	3-9-4	57	153
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552238	4-9-4	38	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552292	5-9-3	48	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552397	2-9-5	63	167
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552453	3-9-4	56	167

5	458	473	ACGGGCAACATACCTT	552398	2-9-5	61	168
	458	473	ACGGGCAACATACCTT	552454	3-9-4	48	168
	670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552399	2-9-5	52	181
	671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552400	2-9-5	57	1322
	672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552401	2-9-5	52	1323
10	673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552402	2-9-5	54	1324
	687	702	CCACTGAACAAATGGC	552403	2-9-5	74	188
	688	703	ACCACTGAACAAATGG	552404	2-9-5	43	190
	689	704	AACCACTGAACAAATG	552405	2-9-5	15	191
	690	705	GAACCACTGAACAAAT	552406	2-9-5	37	192
15	691	706	CGAACCACTGAACAAA	552407	2-9-5	37	194
	1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552408	2-9-5	76	211
	1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552409	2-9-5	76	1325
	1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552410	2-9-5	63	1326
	1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552411	2-9-5	70	1327
20	1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552412	2-9-5	62	1328
	1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552413	2-9-5	56	1329
	1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552414	2-9-5	63	1330
	1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552415	2-9-5	52	1331
	1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552416	2-9-5	67	1332
25	1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552417	2-9-5	50	1333
	1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552418	2-9-5	79	1334
	1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552419	2-9-5	70	1335
	1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552420	2-9-5	71	1336
	1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552421	2-9-5	69	1337
30	1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552422	2-9-5	68	1338
	1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552423	2-9-5	65	1339
	1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552424	2-9-5	70	1340
	1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552425	2-9-5	51	1341
	1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552426	2-9-5	40	1342
35	1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552427	2-9-5	35	1343
	1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552428	2-9-5	58	1344
	1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552429	2-9-5	46	1345
	1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552430	2-9-5	53	1346
	1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552431	2-9-5	51	1347
40	1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552432	2-9-5	57	1348
	1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552433	2-9-5	54	230

35	1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552434	2-9-5	44	231
	1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552435	2-9-5	46	232
	1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552436	2-9-5	36	233
	1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552437	2-9-5	27	234
	1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552438	2-9-5	27	235
	1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552439	2-9-5	13	236

Таблица 31

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3370							
40	Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	35	224
	414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	52	145
	58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552496	4-9-3	47	1318
45	59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552497	4-9-3	57	1319
	60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552498	4-9-3	45	1320
	61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552499	4-9-3	52	1321
	62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552500	4-9-3	46	86
	411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552501	4-9-3	44	137

5	412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552502	4-9-3	57	140
	413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552503	4-9-3	52	143
	414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552504	4-9-3	45	145
	415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552505	4-9-3	56	147
	416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552506	4-9-3	54	149
10	417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552507	4-9-3	34	151
	418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552508	4-9-3	34	153
	457	472	CGGGCAACATACCTTG	552509	4-9-3	48	167
	458	473	ACGGGCAACATACCTT	552510	4-9-3	50	168
	670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552455	3-9-4	66	181
15	670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552511	4-9-3	66	181
	671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552456	3-9-4	64	1322
	671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552512	4-9-3	62	1322
	672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552457	3-9-4	14	1323
	672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552513	4-9-3	56	1323
20	673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552458	3-9-4	59	1324
	673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552514	4-9-3	52	1324
	687	702	CCACTGAACAAATGGC	552459	3-9-4	69	188
	687	702	CCACTGAACAAATGGC	552515	4-9-3	57	188
	688	703	ACCACTGAACAAATGG	552460	3-9-4	0	190
25	688	703	ACCACTGAACAAATGG	552516	4-9-3	54	190
	689	704	AACCACTGAACAAATG	552461	3-9-4	20	191
	689	704	AACCACTGAACAAATG	552517	4-9-3	52	191
	690	705	GAACCACTGAACAAAT	552462	3-9-4	46	192
	690	705	GAACCACTGAACAAAT	552518	4-9-3	34	192
30	691	706	CGAACCACTGAACAAA	552463	3-9-4	48	194
	691	706	CGAACCACTGAACAAA	552519	4-9-3	44	194
	1261	1276	GCACTATGGATCGGCA	552464	3-9-4	81	211
	1261	1276	GCACTATGGATCGGCA	552520	4-9-3	69	211
	1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552465	3-9-4	84	1325
35	1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552521	4-9-3	80	1325
	1263	1278	CCGCACTATGGATCGG	552466	3-9-4	75	1326
	1263	1278	CCGCACTATGGATCGG	552522	4-9-3	76	1326
	1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552467	3-9-4	65	1327
	1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552523	4-9-3	71	1327
40	1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552468	3-9-4	53	1328
	1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552524	4-9-3	43	1328
	1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552469	3-9-4	51	1329
	1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552525	4-9-3	57	1329
	1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552470	3-9-4	46	1330
45	1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552526	4-9-3	60	1330
	1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552471	3-9-4	54	1331
	1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552527	4-9-3	72	1331
	1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552472	3-9-4	78	1332
	1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552528	4-9-3	78	1332
50	1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552473	3-9-4	67	1333
	1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552529	4-9-3	77	1333
	1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552474	3-9-4	79	1334
	1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552530	4-9-3	78	1334
	1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552475	3-9-4	74	1335
55	1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552531	4-9-3	68	1335
	1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552476	3-9-4	52	1336
	1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552477	3-9-4	76	1337
	1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552478	3-9-4	70	1338
	1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552479	3-9-4	67	1339
60	1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552480	3-9-4	68	1340

5

1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552481	3-9-4	57	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552482	3-9-4	51	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552483	3-9-4	48	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552484	3-9-4	58	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552485	3-9-4	51	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552486	3-9-4	55	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552487	3-9-4	62	1347

10

1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552488	3-9-4	51	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552489	3-9-4	49	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552490	3-9-4	51	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552491	3-9-4	51	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552492	3-9-4	38	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552493	3-9-4	52	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552494	3-9-4	17	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552495	3-9-4	49	236

Таблица 32

15

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3370

20

Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	43	224
					52	
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	38	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552552	5-9-2	33	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552553	5-9-2	46	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552554	5-9-2	54	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552555	5-9-2	50	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552556	5-9-2	46	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552557	5-9-2	57	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552558	5-9-2	55	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552559	5-9-2	66	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552560	5-9-2	44	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552561	5-9-2	48	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552562	5-9-2	52	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552563	5-9-2	45	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552564	5-9-2	41	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552565	5-9-2	54	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552566	5-9-2	56	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552567	5-9-2	71	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552568	5-9-2	64	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552569	5-9-2	59	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552570	5-9-2	60	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552571	5-9-2	55	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552572	5-9-2	60	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552573	5-9-2	24	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552574	5-9-2	34	192

40

45

691	706	CGAACCACTGAACAAA	552575	5-9-2	36	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552576	5-9-2	67	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552577	5-9-2	64	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552578	5-9-2	75	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552579	5-9-2	75	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552580	5-9-2	59	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552581	5-9-2	54	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552582	5-9-2	61	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552583	5-9-2	69	1331

5	1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552584	5-9-2	74	1332
	1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552585	5-9-2	62	1333
	1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552586	5-9-2	79	1334
	1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552587	5-9-2	71	1335
	1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552532	4-9-3	48	1336
	1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552588	5-9-2	70	1336
	1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552533	4-9-3	43	1337
	1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552589	5-9-2	59	1337
	1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552534	4-9-3	62	1338
	1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552590	5-9-2	70	1338
10	1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552535	4-9-3	55	1339
	1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552591	5-9-2	51	1339
	1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552536	4-9-3	3	1340
	1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552592	5-9-2	50	1340
	1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552537	4-9-3	14	1341
	1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552593	5-9-2	46	1341
15	1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552538	4-9-3	52	1342
	1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552594	5-9-2	55	1342
	1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552539	4-9-3	47	1343
	1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552595	5-9-2	60	1343
	1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552540	4-9-3	60	1344
	1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552596	5-9-2	63	1344
20	1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552541	4-9-3	60	1345
	1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552597	5-9-2	61	1345
	1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552542	4-9-3	64	1346
	1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552598	5-9-2	57	1346
	1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552543	4-9-3	46	1347
	1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552600	5-9-2	59	1347
25	1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552544	4-9-3	53	1348
	1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552602	5-9-2	6	1348
30	1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552545	4-9-3	33	230
	1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552604	5-9-2	47	230
	1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552546	4-9-3	42	231
	1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552606	5-9-2	53	231
35	1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552547	4-9-3	51	232
	1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552608	5-9-2	53	232
	1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552548	4-9-3	52	233
	1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552610	5-9-2	47	233
	1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552549	4-9-3	38	234
	1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552612	5-9-2	39	234
	1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552550	4-9-3	19	235
	1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552614	5-9-2	24	235
	1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552551	4-9-3	24	236
	1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552616	5-9-2	15	236
40	Таблица 33						
	Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3370						
	Вирусный целе- вой сайт инициа- ции	Вирусный целе- вой термини- рующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован- ия	SEQ ID NO
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	51	224
	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	76	50
	58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552007	6-10-4	61	83
	58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552039	7-10-3	84	83
	253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552008	6-10-4	48	103
	253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552040	7-10-3	48	103
	411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552009	6-10-4	77	136

5	411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552041	7-10-3	73	136
	412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552010	6-10-4	63	139
	412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552042	7-10-3	66	139
	413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552011	6-10-4	52	142
	413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552043	7-10-3	54	142
	414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552012	6-10-4	73	20
	414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552044	7-10-3	86	20
10	415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552013	6-10-4	73	22
	415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552045	7-10-3	65	22
	416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552014	6-10-4	76	24
	416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552046	7-10-3	93	24
	417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552015	6-10-4	70	26
	417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552047	7-10-3	77	26
15	418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552016	6-10-4	61	28
	418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552048	7-10-3	66	28
	687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552017	6-10-4	73	39
	687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552049	7-10-3	73	39
	1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552018	6-10-4	98	719
	1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552050	7-10-3	98	719
20	1262	1281	GTTCGCAGTATGGATCGGC	552019	6-10-4	98	212
	1262	1281	GTTCGCAGTATGGATCGGC	552051	7-10-3	99	212
	1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551986	4-10-6	92	720
	1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552020	6-10-4	97	720
	1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552052	7-10-3	98	720
	1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551987	4-10-6	95	721
25	1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552021	6-10-4	97	721
	1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552053	7-10-3	98	721
	1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551988	4-10-6	50	1349
	1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552005	5-10-5	99	1349
	1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552022	6-10-4	99	1349
	1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552054	7-10-3	99	1349
30	1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551989	4-10-6	96	722
	1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552023	6-10-4	99	722
	1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552055	7-10-3	98	722
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551990	4-10-6	86	224
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552024	6-10-4	89	224
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552056	7-10-3	88	224
35	1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551991	4-10-6	0	801
	1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552025	6-10-4	90	801
	1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552057	7-10-3	92	801
	1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551992	4-10-6	72	802
	1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552026	6-10-4	88	802
	1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552058	7-10-3	86	802
40	1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551993	4-10-6	82	225
	1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552027	6-10-4	87	225
	1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552059	7-10-3	88	225
	1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551994	4-10-6	85	804
	1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552028	6-10-4	83	804
	1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552060	7-10-3	82	804
45	1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551995	4-10-6	84	805
	1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552029	6-10-4	88	805
	1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552061	7-10-3	85	805
	1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551996	4-10-6	87	226
	1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552030	6-10-4	88	226
	1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552062	7-10-3	85	226

1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551997	4-10-6	83	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552031	6-10-4	82	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551998	4-10-6	85	807

5

1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552032	6-10-4	87	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551999	4-10-6	82	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552033	6-10-4	87	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552000	4-10-6	83	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552006	5-10-5	88	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552034	6-10-4	89	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552001	4-10-6	65	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552035	6-10-4	60	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552002	4-10-6	63	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552036	6-10-4	65	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552003	4-10-6	65	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552037	6-10-4	58	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552004	4-10-6	58	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552038	6-10-4	70	52

10

15

Таблица 34

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3370

Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	64	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	62	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552168	3-9-5	79	1288
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552222	4-9-4	79	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552169	3-9-5	67	1289
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552223	4-9-4	40	1289

20

25

60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552170	3-9-5	69	1290
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552224	4-9-4	64	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552171	3-9-5	65	1291
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552225	4-9-4	69	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552172	3-9-5	33	9
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552226	4-9-4	48	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552173	3-9-5	41	10
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552227	4-9-4	32	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552174	3-9-5	31	11
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552228	4-9-4	42	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552175	3-9-5	59	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552176	3-9-5	68	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552177	3-9-5	55	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552178	3-9-5	66	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552179	3-9-5	70	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552180	3-9-5	66	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552181	3-9-5	51	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552182	3-9-5	69	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552183	3-9-5	69	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552184	3-9-5	43	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552185	3-9-5	66	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552186	3-9-5	54	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552187	3-9-5	74	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552188	3-9-5	78	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552189	3-9-5	57	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552190	3-9-5	39	42

30

35

40

45

690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552191	3-9-5	60	43

5	1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552192	3-9-5	85	1295
	1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552193	3-9-5	86	1296
	1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552194	3-9-5	68	1297
	1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552195	3-9-5	73	1298
	1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552196	3-9-5	60	1299
10	1266	1282	AGTTCGCAGTATGGAT	552197	3-9-5	60	1300
	1267	1283	GAGTTCGCAGTATGGA	552198	3-9-5	61	1301
	1268	1284	GGAGTTCGCAGTATGG	552199	3-9-5	89	1302
	1269	1285	AGGAGTTCGCAGTATG	552200	3-9-5	85	1303
	1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552201	3-9-5	81	1304
15	1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552202	3-9-5	76	1305
	1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552203	3-9-5	74	1306
	1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552204	3-9-5	71	1307
	1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552151	2-9-6	77	1308
	1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552205	3-9-5	78	1308
20	1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552152	2-9-6	72	1309
	1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552206	3-9-5	77	1309
	1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552153	2-9-6	67	1310
	1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552207	3-9-5	81	1310
	1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552154	2-9-6	56	1311
	1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552208	3-9-5	70	1311
	1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552155	2-9-6	61	1312
	1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552209	3-9-5	63	1312
	1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552156	2-9-6	20	1313

25	1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552210	3-9-5	75	1313
	1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552157	2-9-6	39	1314
	1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552211	3-9-5	75	1314
	1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552158	2-9-6	70	1315
	1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552212	3-9-5	67	1315
30	1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552159	2-9-6	74	1316
	1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552213	3-9-5	70	1316
	1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552160	2-9-6	78	1317
	1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552214	3-9-5	79	1317
	1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552161	2-9-6	56	47
35	1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552215	3-9-5	61	47
	1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552162	2-9-6	64	49
	1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552216	3-9-5	62	49
	1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552163	2-9-6	71	51
	1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552217	3-9-5	58	51
40	1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552164	2-9-6	52	53
	1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552218	3-9-5	56	53
	1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552165	2-9-6	53	54
	1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552219	3-9-5	33	54
	1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552166	2-9-6	41	55
	1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552220	3-9-5	53	55
	1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552167	2-9-6	54	56
	1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552221	3-9-5	31	56

Таблица 35

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3370

45	Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	60	224
						85	
	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	76	50

5	411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	73	17
	58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552071	8-10-2	79	83
	58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552114	2-9-6	66	1288
	59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552115	2-9-6	70	1289
	60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552116	2-9-6	68	1290
10	61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552117	2-9-6	70	1291
	253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552072	8-10-2	50	103
	253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552118	2-9-6	66	9
	254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552119	2-9-6	62	10
	255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552120	2-9-6	35	11
15	256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552121	2-9-6	39	12
	411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552073	8-10-2	80	136
	411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552122	2-9-6	55	17
	412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552074	8-10-2	73	139
	412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	75	18
20	413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552075	8-10-2	78	142
	413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552124	2-9-6	64	19
	414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552076	8-10-2	70	20
	414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552125	2-9-6	73	21
	415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552077	8-10-2	83	22
25	415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552126	2-9-6	64	23
	416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552078	8-10-2	80	24
	416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552127	2-9-6	72	25
	417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552079	8-10-2	86	26
	417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552128	2-9-6	76	27
30	418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552080	8-10-2	83	28
	418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552129	2-9-6	72	29
	670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552131	2-9-6	61	1292
	671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552132	2-9-6	73	1293
	672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552133	2-9-6	75	1294
35	687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	552081	8-10-2	76	39
	687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552134	2-9-6	58	40
	688	704	AACCACTGAACAAATGG	552135	2-9-6	67	41
	689	705	GAACCCTGAACAAATG	552136	2-9-6	65	42
	690	706	CGAACCCTGAACAAAT	552137	2-9-6	55	43
40	1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552082	8-10-2	98	719
	1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552138	2-9-6	82	1295
	1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552083	8-10-2	99	212
	1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552139	2-9-6	86	1296
	1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552084	8-10-2	99	720
45	1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552140	2-9-6	74	1297
	1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552085	8-10-2	100	721
	1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552141	2-9-6	67	1298
	1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552086	8-10-2	100	1349
	1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552142	2-9-6	45	1299
50	1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552087	8-10-2	100	722
	1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552143	2-9-6	68	1300
	1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552144	2-9-6	78	1301
	1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552145	2-9-6	88	1302
	1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552146	2-9-6	81	1303
55	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552088	8-10-2	95	224
	1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552147	2-9-6	88	1304
	1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552089	8-10-2	93	801
	1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552148	2-9-6	79	1305
	1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552090	8-10-2	87	802
60	1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552149	2-9-6	81	1306

1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552091	8-10-2	88	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552092	8-10-2	90	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552093	8-10-2	91	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552094	8-10-2	88	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552063	7-10-3	81	806

5

1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552095	8-10-2	89	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552064	7-10-3	85	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552096	8-10-2	92	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552065	7-10-3	86	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552097	8-10-2	93	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552066	7-10-3	33	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552098	8-10-2	88	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552067	7-10-3	50	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552099	8-10-2	70	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552068	7-10-3	73	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552100	8-10-2	70	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552069	7-10-3	73	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552101	8-10-2	76	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552070	7-10-3	71	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552102	8-10-2	64	52

10

15

Таблица 36

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3370						
Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой сайт терминации	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	84	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	76	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552330	6-9-2	54	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552331	6-9-2	66	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552332	6-9-2	70	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552333	6-9-2	55	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552334	6-9-2	42	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552335	6-9-2	39	10

30

35

40

45

255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552336	6-9-2	27	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552337	6-9-2	74	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552338	6-9-2	68	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552339	6-9-2	71	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552340	6-9-2	61	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552341	6-9-2	58	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552342	6-9-2	55	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552343	6-9-2	63	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552344	6-9-2	51	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552345	6-9-2	65	29
457	473	ACGGGAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552347	6-9-2	84	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552348	6-9-2	87	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552349	6-9-2	74	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552350	6-9-2	59	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552351	6-9-2	60	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552352	6-9-2	53	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552353	6-9-2	0	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552354	6-9-2	83	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552355	6-9-2	90	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552356	6-9-2	0	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552357	6-9-2	45	1298

5	1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552358	6-9-2	74	1299
	1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552359	6-9-2	72	1300
	1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552360	6-9-2	87	1301
	1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552361	6-9-2	96	1302
	1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552308	5-9-3	81	1303
10	1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552362	6-9-2	92	1303
	1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552309	5-9-3	77	1304
	1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552363	6-9-2	92	1304
	1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552310	5-9-3	80	1305
	1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552364	6-9-2	87	1305
15	1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552311	5-9-3	13	1306
	1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552365	6-9-2	84	1306
	1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552150	2-9-6	73	1307
	1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552312	5-9-3	77	1307
	1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552366	6-9-2	87	1307
	1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552313	5-9-3	64	1308
	1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552367	6-9-2	85	1308
	1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552314	5-9-3	73	1309
	1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552368	6-9-2	77	1309
	1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552315	5-9-3	75	1310
	1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552369	6-9-2	75	1310

20	1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552316	5-9-3	64	1311
	1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552370	6-9-2	63	1311
	1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552317	5-9-3	99	1312
	1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552371	6-9-2	81	1312
	1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552318	5-9-3	76	1313
25	1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552372	6-9-2	65	1313
	1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552319	5-9-3	55	1314
	1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552373	6-9-2	74	1314
	1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552320	5-9-3	68	1315
	1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552374	6-9-2	78	1315
30	1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552321	5-9-3	74	1316
	1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552375	6-9-2	81	1316
	1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552322	5-9-3	73	1317
	1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552376	6-9-2	78	1317
	1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552323	5-9-3	75	47
35	1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552377	6-9-2	70	47
	1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552324	5-9-3	0	49
	1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552378	6-9-2	72	49
	1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552325	5-9-3	70	51
	1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552379	6-9-2	74	51
40	1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552326	5-9-3	63	53
	1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552380	6-9-2	53	53
	1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552327	5-9-3	30	54
	1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552381	6-9-2	26	54
	1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552328	5-9-3	25	55
	1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552382	6-9-2	13	55
	1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552329	5-9-3	33	56
	1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552383	6-9-2	5	56

Таблица 37

45	Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3370					
	Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования
	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	30
	58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551909	2-10-8	62

	58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551941	3-10-7	74	83
	58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551973	4-10-6	64	83
5	253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551910	2-10-8	52	103
	253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551942	3-10-7	54	103
	253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551974	4-10-6	51	103
	411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551911	2-10-8	58	136
	411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551943	3-10-7	64	136
10	411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551975	4-10-6	57	136
	412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551912	2-10-8	59	139
	412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551944	3-10-7	66	139
	412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551976	4-10-6	57	139
	413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551913	2-10-8	58	142
15	413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551945	3-10-7	56	142
	413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551977	4-10-6	56	142
	414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551914	2-10-8	0	20
	414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551946	3-10-7	48	20
	414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551978	4-10-6	53	20
20	415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551915	2-10-8	44	22
	415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551947	3-10-7	53	22
	415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551979	4-10-6	64	22
	416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551916	2-10-8	57	24
	416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551948	3-10-7	68	24
25	416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551980	4-10-6	56	24
	417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551917	2-10-8	58	26
	417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551949	3-10-7	64	26
	417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551981	4-10-6	63	26
	418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551918	2-10-8	59	28
	418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551950	3-10-7	71	28
30	418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551982	4-10-6	63	28
	687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	551919	2-10-8	76	39
	687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	551951	3-10-7	71	39
	687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	551983	4-10-6	73	39
	1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551920	2-10-8	68	719
35	1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551952	3-10-7	76	719
	1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551984	4-10-6	81	719
	1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551921	2-10-8	83	212
	1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551953	3-10-7	82	212
	1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551985	4-10-6	76	212
40	1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551922	2-10-8	73	720
	1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551954	3-10-7	68	720
	1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551923	2-10-8	59	721
	1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551955	3-10-7	71	721
	1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551924	2-10-8	80	1349
45	1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551956	3-10-7	80	1349
	1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551925	2-10-8	82	722
	1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551957	3-10-7	88	722
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551926	2-10-8	71	224
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551958	3-10-7	74	224
	1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551927	2-10-8	68	801
	1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551959	3-10-7	69	801
	1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551928	2-10-8	69	802
	1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551960	3-10-7	62	802
	1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551929	2-10-8	54	225
	1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551961	3-10-7	20	225

5	1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551930	2-10-8	53	804
	1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551962	3-10-7	60	804
	1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551931	2-10-8	47	805
	1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551963	3-10-7	63	805
	1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551932	2-10-8	68	226
10	1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551964	3-10-7	56	226
	1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551933	2-10-8	72	806
	1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551965	3-10-7	67	806
	1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551934	2-10-8	64	807
	1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551966	3-10-7	73	807
15	1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551935	2-10-8	68	227
	1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551967	3-10-7	60	227
	1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551936	2-10-8	67	1350
	1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551968	3-10-7	63	1350
	1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551937	2-10-8	47	46
20	1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551969	3-10-7	36	46
	1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551938	2-10-8	41	48
	1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551970	3-10-7	43	48
	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551939	2-10-8	53	50
	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551971	3-10-7	55	50
25	1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551940	2-10-8	50	52
	1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551972	3-10-7	58	52

Таблица 38

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3371

	Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
25	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	21	50
	58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	551909	2-10-8	52	83
	58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	551941	3-10-7	62	83
	58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	551973	4-10-6	58	83
	253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551910	2-10-8	48	103
30	253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551942	3-10-7	36	103
	253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551974	4-10-6	45	103
	411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551911	2-10-8	61	136
	411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551943	3-10-7	56	136
	411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551975	4-10-6	60	136
35	412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551912	2-10-8	53	139
	412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551944	3-10-7	48	139
	412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551976	4-10-6	48	139
	413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551913	2-10-8	53	142
	413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551945	3-10-7	54	142
40	413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551977	4-10-6	48	142
	414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551914	2-10-8	0	20
	414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551946	3-10-7	56	20
	414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551978	4-10-6	36	20
	415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551915	2-10-8	47	22
45	415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551947	3-10-7	45	22
	415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551979	4-10-6	54	22
	416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551916	2-10-8	44	24
	416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551948	3-10-7	59	24
	416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551980	4-10-6	49	24
50	417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551917	2-10-8	48	26
	417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551949	3-10-7	60	26
	417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551981	4-10-6	57	26
	417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551982	4-10-6	57	26
	417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551983	4-10-6	57	26

5	418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551918	2-10-8	53	28
	418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551950	3-10-7	57	28
	418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551982	4-10-6	57	28
	687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551919	2-10-8	65	39
	687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551951	3-10-7	57	39
10	687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551983	4-10-6	53	39
	1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551920	2-10-8	57	719
	1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551952	3-10-7	67	719
	1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551984	4-10-6	62	719
	1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551921	2-10-8	60	212
15	1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551953	3-10-7	57	212
	1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551985	4-10-6	58	212
	1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551922	2-10-8	63	720
	1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551954	3-10-7	61	720
	1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551923	2-10-8	50	721
20	1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551955	3-10-7	44	721
	1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551924	2-10-8	52	1349
	1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551956	3-10-7	46	1349
	1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551925	2-10-8	54	722
	1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551957	3-10-7	51	722
25	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551926	2-10-8	70	224
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551958	3-10-7	72	224
	1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551927	2-10-8	60	801
	1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551959	3-10-7	61	801
	1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551928	2-10-8	57	802
30	1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551960	3-10-7	58	802
	1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551929	2-10-8	49	225
	1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551961	3-10-7	26	225
	1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551930	2-10-8	54	804
	1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551962	3-10-7	57	804
35	1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551931	2-10-8	46	805
	1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551963	3-10-7	56	805
	1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551932	2-10-8	57	226
	1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551964	3-10-7	53	226
	1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551933	2-10-8	65	806
40	1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551965	3-10-7	54	806
	1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551934	2-10-8	58	807
	1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551966	3-10-7	69	807
	1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551935	2-10-8	63	227
	1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551967	3-10-7	53	227
45	1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551936	2-10-8	67	1350
	1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551968	3-10-7	60	1350
	1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551937	2-10-8	51	46
	1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551969	3-10-7	42	46
	1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551938	2-10-8	40	48
50	1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551970	3-10-7	38	48
	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551939	2-10-8	32	50
	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551971	3-10-7	46	50
	1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551940	2-10-8	39	52
	1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551972	3-10-7	51	52

Таблица 39

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3371

Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO

5	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	40	224
	411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	60	17
	58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552276	5-9-3	44	1288
	59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552277	5-9-3	39	1289
	60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552278	5-9-3	37	1290
10	61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552279	5-9-3	50	1291
	253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552280	5-9-3	2	9
	254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552281	5-9-3	0	10
	255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552282	5-9-3	13	11
	256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552229	4-9-4	17	12
15	256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552283	5-9-3	27	12
	411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552230	4-9-4	53	17
	411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552284	5-9-3	0	17
	412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552231	4-9-4	31	18
	412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552285	5-9-3	56	18
20	413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552232	4-9-4	35	19
	413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552286	5-9-3	43	19
	414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552233	4-9-4	40	21
	414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552287	5-9-3	44	21
	415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552234	4-9-4	0	23
25	415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552288	5-9-3	44	23
	416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552235	4-9-4	13	25
	416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552289	5-9-3	21	25
	417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552236	4-9-4	40	27
	417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552290	5-9-3	34	27
30	418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552237	4-9-4	37	29
	418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552291	5-9-3	34	29
	670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552239	4-9-4	58	1292
	670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552293	5-9-3	61	1292
	671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552240	4-9-4	54	1293
35	671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552294	5-9-3	62	1293
	672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552241	4-9-4	47	1294
	672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552295	5-9-3	63	1294
	687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552242	4-9-4	61	40
	687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552296	5-9-3	61	40
40	688	704	AACCACTGAACAAATGG	552243	4-9-4	55	41
	688	704	AACCACTGAACAAATGG	552297	5-9-3	52	41
	689	705	GAACCACTGAACAAATG	552244	4-9-4	45	42
	689	705	GAACCACTGAACAAATG	552298	5-9-3	27	42
	690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552245	4-9-4	41	43
45	690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552299	5-9-3	32	43
	1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552246	4-9-4	67	1295
	1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552300	5-9-3	57	1295
	1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552247	4-9-4	74	1296
	1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552301	5-9-3	76	1296
50	1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552248	4-9-4	65	1297
	1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552302	5-9-3	68	1297
	1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552249	4-9-4	38	1298
	1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552303	5-9-3	59	1298
	1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552250	4-9-4	43	1299
55	1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552304	5-9-3	30	1299
	1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552251	4-9-4	52	1300
	1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552305	5-9-3	49	1300
	1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552252	4-9-4	51	1301
	1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552306	5-9-3	56	1301
60	1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552253	4-9-4	47	1302

5	1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552307	5-9-3	49	1302
	1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552254	4-9-4	50	1303
	1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552255	4-9-4	64	1304
	1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552256	4-9-4	57	1305
	1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552257	4-9-4	51	1306
	1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552258	4-9-4	62	1307
	1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552259	4-9-4	59	1308
	1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552260	4-9-4	56	1309
	1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552261	4-9-4	54	1310
	1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552262	4-9-4	47	1311
10	1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552263	4-9-4	45	1312
	1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552264	4-9-4	52	1313
	1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552265	4-9-4	58	1314

15	1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552266	4-9-4	54	1315
	1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552267	4-9-4	43	1316
	1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552268	4-9-4	57	1317
	1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552269	4-9-4	34	47
	1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552270	4-9-4	37	49
	1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552271	4-9-4	42	51
	1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552272	4-9-4	36	53
	1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552273	4-9-4	25	54
20	1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552274	4-9-4	11	55
	1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552275	4-9-4	38	56

Таблица 40

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3371

	Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой сайт терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
25	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	38	1354
	414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	49	145
	411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	55	17
	58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552384	2-9-5	41	1318
	58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552440	3-9-4	57	1318
30	59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552385	2-9-5	53	1319
	59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552441	3-9-4	38	1319
	60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552386	2-9-5	42	1320
	60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552442	3-9-4	72	1320
	61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552387	2-9-5	43	1321
35	61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552443	3-9-4	56	1321
	62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552388	2-9-5	18	86
	62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552444	3-9-4	39	86
	411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552389	2-9-5	24	137
	411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552445	3-9-4	53	137
40	412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552390	2-9-5	40	140
	412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552446	3-9-4	57	140
	413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552391	2-9-5	51	143
	413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552447	3-9-4	53	143
	414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552392	2-9-5	0	145
	414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552448	3-9-4	57	145
	415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552393	2-9-5	52	147
	415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552449	3-9-4	49	147

45	416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552394	2-9-5	32	149
	416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552450	3-9-4	44	149
	417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552395	2-9-5	33	151
	417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552451	3-9-4	38	151

5	418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552396	2-9-5	46	153
	418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552452	3-9-4	30	153
	457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552130	2-9-6	46	33
	457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552184	3-9-5	34	33
	457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552238	4-9-4	41	33
	457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552292	5-9-3	45	33
	457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
	457	472	CGGGCAACATACCTTG	552397	2-9-5	37	167
10	457	472	CGGGCAACATACCTTG	552453	3-9-4	45	167
	458	473	ACGGGCAACATACCTT	552398	2-9-5	42	168
	458	473	ACGGGCAACATACCTT	552454	3-9-4	39	168
	670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552399	2-9-5	34	181
	671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552400	2-9-5	47	1322
	672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552401	2-9-5	53	1323
	673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552402	2-9-5	47	1324
	687	702	CCACTGAACAAATGGC	552403	2-9-5	70	188
15	688	703	ACCACTGAACAAATGG	552404	2-9-5	44	190
	689	704	AACCACTGAACAAATG	552405	2-9-5	0	191
	690	705	GAACCACTGAACAAAT	552406	2-9-5	25	192
	691	706	CGAACCACTGAACAAA	552407	2-9-5	23	194
	1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552408	2-9-5	73	211
	1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552409	2-9-5	71	1325
	1263	1278	CCGCACTATGGATCGG	552410	2-9-5	52	1326
	1264	1279	TCCGCACTATGGATCG	552411	2-9-5	62	1327
20	1265	1280	TTCCGCACTATGGATC	552412	2-9-5	50	1328
	1266	1281	GTTCCGCACTATGGAT	552413	2-9-5	55	1329
	1267	1282	AGTTCGCACTATGGA	552414	2-9-5	64	1330
	1268	1283	GAGTTCGCACTATGG	552415	2-9-5	45	1331
	1269	1284	GGAGTTCGCACTATG	552416	2-9-5	45	1332
	1270	1285	AGGAGTTCGCACTAT	552417	2-9-5	37	1333
	1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552418	2-9-5	73	1334
	1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552419	2-9-5	68	1335
30	1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552420	2-9-5	64	1336
	1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552421	2-9-5	54	1337
	1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552422	2-9-5	60	1338
	1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552423	2-9-5	62	1339
	1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552424	2-9-5	60	1340
	1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552425	2-9-5	46	1341
	1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552426	2-9-5	48	1342
35	1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552427	2-9-5	36	1343
	1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552428	2-9-5	57	1344
	1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552429	2-9-5	36	1345
	1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552430	2-9-5	42	1346
	1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552431	2-9-5	60	1347
	1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552432	2-9-5	44	1348
	1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552433	2-9-5	55	230
	1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552434	2-9-5	46	231
40	1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552435	2-9-5	47	232
	1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552436	2-9-5	25	233
	1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552437	2-9-5	19	234
	1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552438	2-9-5	25	235
	1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552439	2-9-5	22	236
	Таблица 41						
	Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3371						
Вирусный целе- вой сайт инициа-		Вирусный целе- вой терминиру-	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован- ия	SEQ ID NO

5	ции	ющий сайт					
	414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	49	145
	58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552496	4-9-3	35	1318
	59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552497	4-9-3	60	1319
	60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552498	4-9-3	20	1320
	61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552499	4-9-3	45	1321
	62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552500	4-9-3	53	86
10	411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552501	4-9-3	56	137
	412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552502	4-9-3	50	140
	413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552503	4-9-3	36	143
	414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552504	4-9-3	50	145
	415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552505	4-9-3	53	147
	416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552506	4-9-3	49	149
	417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552507	4-9-3	35	151

	418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552508	4-9-3	62	153
15	457	472	CGGGCAACATACCTTG	552509	4-9-3	65	167
	458	473	ACGGGCAACATACCTT	552510	4-9-3	54	168
	670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552455	3-9-4	60	181
	670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552511	4-9-3	65	181
	671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552456	3-9-4	69	1322
	671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552512	4-9-3	63	1322
20	672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552457	3-9-4	4	1323
	672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552513	4-9-3	50	1323
	673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552458	3-9-4	59	1324
	673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552514	4-9-3	53	1324
	687	702	CCACTGAACAAATGGC	552459	3-9-4	69	188
	687	702	CCACTGAACAAATGGC	552515	4-9-3	68	188
25	688	703	ACCACTGAACAAATGG	552460	3-9-4	3	190
	688	703	ACCACTGAACAAATGG	552516	4-9-3	65	190
	689	704	AACCACTGAACAAATG	552461	3-9-4	37	191
	689	704	AACCACTGAACAAATG	552517	4-9-3	54	191
	690	705	GAACCACTGAACAAAT	552462	3-9-4	42	192
	690	705	GAACCACTGAACAAAT	552518	4-9-3	23	192
30	691	706	CGAACCACTGAACAAA	552463	3-9-4	28	194
	691	706	CGAACCACTGAACAAA	552519	4-9-3	32	194
	1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552464	3-9-4	72	211
	1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552520	4-9-3	61	211
	1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552465	3-9-4	68	1325
	1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552521	4-9-3	68	1325
35	1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552466	3-9-4	76	1326

	1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552522	4-9-3	71	1326
	1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552467	3-9-4	72	1327
	1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552523	4-9-3	73	1327
40	1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552468	3-9-4	50	1328
	1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552524	4-9-3	49	1328
	1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552469	3-9-4	65	1329
	1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552525	4-9-3	45	1329
	1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552470	3-9-4	58	1330
	1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552526	4-9-3	39	1330
	1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552471	3-9-4	30	1331
45	1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552527	4-9-3	39	1331
	1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552472	3-9-4	43	1332
	1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552528	4-9-3	43	1332
	1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552473	3-9-4	25	1333
	1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552529	4-9-3	50	1333

5	1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552474	3-9-4	70	1334
	1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552530	4-9-3	73	1334
	1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552475	3-9-4	64	1335
	1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552531	4-9-3	62	1335
	1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552476	3-9-4	50	1336
	1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552477	3-9-4	66	1337
	1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552478	3-9-4	68	1338
	1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGC	552479	3-9-4	60	1339
	1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552480	3-9-4	58	1340
	1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552481	3-9-4	54	1341
10	1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552482	3-9-4	44	1342

15	1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552483	3-9-4	17	1343
	1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552484	3-9-4	64	1344
	1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552485	3-9-4	56	1345
	1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552486	3-9-4	26	1346
	1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552487	3-9-4	42	1347
	1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552488	3-9-4	35	1348
	1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552489	3-9-4	46	230
	1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552490	3-9-4	41	231
	1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552491	3-9-4	38	232
	1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552492	3-9-4	47	233
20	1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552493	3-9-4	49	234
	1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552494	3-9-4	22	235
	1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552495	3-9-4	0	236

Таблица 42

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3371

25	Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
30	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	56 55	224
	414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	54	145
	58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552552	5-9-2	32	1355
	59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552553	5-9-2	53	1319
	60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552554	5-9-2	48	1320
	61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552555	5-9-2	39	1321
	62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552556	5-9-2	39	86
	411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552557	5-9-2	54	137
	412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552558	5-9-2	41	140
	413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552559	5-9-2	56	143
35	414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552560	5-9-2	39	145
	415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552561	5-9-2	51	147
	416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552562	5-9-2	56	149
	417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552563	5-9-2	31	151
	418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552564	5-9-2	31	153
	457	472	CGGGCAACATACCTTG	552565	5-9-2	53	167
40	458	473	ACGGGCAACATACCTT	552566	5-9-2	46	168
	670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552567	5-9-2	63	181
	671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552568	5-9-2	66	1322
	672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552569	5-9-2	60	1323
	673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552570	5-9-2	60	1324
	687	702	CCACTGAACAAATGGC	552571	5-9-2	44	188
	688	703	ACCACTGAACAAATGG	552572	5-9-2	52	190
	689	704	AACCACTGAACAAATG	552573	5-9-2	20	191
	690	705	GAACCACTGAACAAAT	552574	5-9-2	36	192

5	691	706	CGAACCACTGAACAAA	552575	5-9-2	19	194
	1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552576	5-9-2	61	211
	1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552577	5-9-2	57	1325
	1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552578	5-9-2	71	1326
	1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552579	5-9-2	59	1327
10	1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552580	5-9-2	58	1328
	1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552581	5-9-2	51	1329
	1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552582	5-9-2	40	1330
	1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552583	5-9-2	35	1331
	1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552584	5-9-2	50	1332
15	1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552585	5-9-2	48	1333
	1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552586	5-9-2	74	1334
	1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552587	5-9-2	68	1335
	1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552532	4-9-3	59	1336
	1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552588	5-9-2	67	1336
20	1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552533	4-9-3	52	1337
	1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552589	5-9-2	47	1337
	1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552534	4-9-3	71	1338
	1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552590	5-9-2	58	1338
	1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552535	4-9-3	59	1339
25	1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552591	5-9-2	46	1339
	1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552536	4-9-3	19	1340
	1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552592	5-9-2	44	1340
	1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552537	4-9-3	26	1341
	1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552593	5-9-2	39	1341
30	1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552538	4-9-3	54	1342
	1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552594	5-9-2	52	1342
	1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552539	4-9-3	50	1343
	1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552595	5-9-2	57	1343
	1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552540	4-9-3	60	1344
35	1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552596	5-9-2	58	1344
	1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552541	4-9-3	68	1345
	1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552597	5-9-2	52	1345
	1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552542	4-9-3	63	1346
	1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552598	5-9-2	51	1346
40	1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552543	4-9-3	44	1347
	1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552600	5-9-2	51	1347
	1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552544	4-9-3	45	1348
	1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552602	5-9-2	13	1348
	1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552545	4-9-3	42	230
45	1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552604	5-9-2	42	230
	1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552546	4-9-3	46	231
	1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552606	5-9-2	42	231
	1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552547	4-9-3	38	232
	1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552608	5-9-2	37	232
50	1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552548	4-9-3	49	233
	1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552610	5-9-2	41	233
	1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552549	4-9-3	34	234
	1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552612	5-9-2	23	234
	1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552550	4-9-3	13	235
55	1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552614	5-9-2	11	235
	1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552551	4-9-3	8	236
	1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552616	5-9-2	6	236

Таблица 43

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3371

	Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
5	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	47	224
	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	67	50
	58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552007	6-10-4	53	83
	58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552039	7-10-3	74	83
	253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552008	6-10-4	47	103
10	253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552040	7-10-3	57	103
	411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552009	6-10-4	70	136
	411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552041	7-10-3	65	136
	412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552010	6-10-4	51	139

15	412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552042	7-10-3	59	139
	413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552011	6-10-4	47	142
	413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552043	7-10-3	36	142
	414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552012	6-10-4	62	20
	414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552044	7-10-3	82	20
20	415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552013	6-10-4	72	22
	415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552045	7-10-3	62	22
	416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552014	6-10-4	73	24
	416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552046	7-10-3	74	24
	417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552015	6-10-4	66	26
25	417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552047	7-10-3	60	26
	418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552016	6-10-4	67	28
	418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552048	7-10-3	60	28
	687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552017	6-10-4	72	39
	687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552049	7-10-3	68	39
30	1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552018	6-10-4	89	719
	1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552050	7-10-3	86	719
	1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552019	6-10-4	87	212
	1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552051	7-10-3	86	212
	1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551986	4-10-6	64	720
35	1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552020	6-10-4	86	720
	1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552052	7-10-3	87	720
	1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551987	4-10-6	76	721
	1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552021	6-10-4	84	721
	1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552053	7-10-3	75	721
	1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551988	4-10-6	5	1349

40	1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552005	5-10-5	72	1349
	1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552022	6-10-4	80	1349
	1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552054	7-10-3	83	1349
	1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551989	4-10-6	64	722
	1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552023	6-10-4	78	722
45	1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552055	7-10-3	57	722
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551990	4-10-6	83	224
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552024	6-10-4	89	224
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552056	7-10-3	82	224
	1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551991	4-10-6	0	801
50	1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552025	6-10-4	89	801
	1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552057	7-10-3	89	801
	1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551992	4-10-6	67	802
	1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552026	6-10-4	84	802
	1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552058	7-10-3	82	802
55	1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551993	4-10-6	78	225
	1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552027	6-10-4	85	225

5	1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552059	7-10-3	85	225
	1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551994	4-10-6	82	804
	1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552028	6-10-4	82	804
	1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552060	7-10-3	74	804
	1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551995	4-10-6	81	805
	1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552029	6-10-4	81	805
	1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552061	7-10-3	81	805
10	1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551996	4-10-6	79	226
	1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552030	6-10-4	86	226
	1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552062	7-10-3	85	226
	1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551997	4-10-6	80	806
	1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552031	6-10-4	86	806
	1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551998	4-10-6	74	807
	1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552032	6-10-4	78	807
15	1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551999	4-10-6	79	227
	1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552033	6-10-4	80	227
	1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552000	4-10-6	84	1350
	1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552006	5-10-5	86	1350
	1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552034	6-10-4	81	1350
	1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552001	4-10-6	66	46
	1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552035	6-10-4	55	46
20	1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552002	4-10-6	54	48
	1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552036	6-10-4	58	48
	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552003	4-10-6	50	50
	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552037	6-10-4	43	50
	1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552004	4-10-6	56	52
	1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552038	6-10-4	66	52
	1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552038	6-10-4	66	52
25	Таблица 44						
	Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3371						
	Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой сайт терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	61	224
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	61	224
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	61	224
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	61	224
30	411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	66	17
	58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552168	3-9-5	64	1288
	58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552222	4-9-4	76	1288
	59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552169	3-9-5	65	1289
	59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552223	4-9-4	41	1289
	60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552170	3-9-5	58	1290
	60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552224	4-9-4	58	1290
35	61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552171	3-9-5	51	1291
	61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552225	4-9-4	49	1291
	253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552172	3-9-5	23	9
	253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552226	4-9-4	36	9
	254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552173	3-9-5	44	10
	254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552227	4-9-4	20	10
	255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552174	3-9-5	28	11
40	255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552228	4-9-4	29	11
	256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552175	3-9-5	56	12
	411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552176	3-9-5	66	17
	412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552177	3-9-5	53	18
	413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552178	3-9-5	57	19
	414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552179	3-9-5	56	21
	415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552180	3-9-5	51	23
45	416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552181	3-9-5	51	25
	416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552181	3-9-5	51	25

5	417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552182	3-9-5	63	27
	418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552183	3-9-5	60	29
	670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552185	3-9-5	67	1292
	671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552186	3-9-5	37	1293
	672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552187	3-9-5	68	1294
10	687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552188	3-9-5	71	40
	688	704	AACCACTGAACAAATGG	552189	3-9-5	51	41
	689	705	GAACCACTGAACAAATG	552190	3-9-5	47	42
	690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552191	3-9-5	50	43
	1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552192	3-9-5	80	1295
15	1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552193	3-9-5	73	1296
	1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552194	3-9-5	58	1297
	1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552195	3-9-5	60	1298
	1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552196	3-9-5	54	1299
	1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552197	3-9-5	64	1300
20	1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552198	3-9-5	62	1301
	1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552199	3-9-5	57	1302
	1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552200	3-9-5	52	1303
	1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552201	3-9-5	73	1304
	1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552202	3-9-5	60	1305
25	1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552203	3-9-5	60	1306
	1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552204	3-9-5	63	1307
	1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552151	2-9-6	71	1308
	1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552205	3-9-5	64	1308
	1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552152	2-9-6	69	1309
30	1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552206	3-9-5	71	1309
	1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552153	2-9-6	63	1310
	1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552207	3-9-5	71	1310
	1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552154	2-9-6	56	1311
	1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552208	3-9-5	52	1311
35	1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552155	2-9-6	61	1312
	1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552209	3-9-5	50	1312
	1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552156	2-9-6	40	1313
	1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552210	3-9-5	66	1313
	1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552157	2-9-6	45	1314
40	1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552211	3-9-5	63	1314
	1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552158	2-9-6	66	1315
	1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552212	3-9-5	62	1315
	1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552159	2-9-6	68	1316
	1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552213	3-9-5	64	1316
45	1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552160	2-9-6	78	1317
	1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552214	3-9-5	72	1317
	1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552161	2-9-6	57	47
	1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552215	3-9-5	54	47
	1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552162	2-9-6	54	49
50	1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552216	3-9-5	49	49
	1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552163	2-9-6	65	51
	1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552217	3-9-5	50	51
	1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552164	2-9-6	48	53
	1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552218	3-9-5	39	53
55	1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552165	2-9-6	46	54
	1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552219	3-9-5	41	54
	1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552166	2-9-6	42	55
	1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552220	3-9-5	32	55
	1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552167	2-9-6	47	56
60	1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552221	3-9-5	33	56

Таблица 45

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3371

Вирусный целе- вой сайт иници- ации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирован- ия	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	87	224
					56	
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	56	50
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	69	17
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552071	8-10-2	73	83
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552114	2-9-6	64	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552115	2-9-6	61	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552116	2-9-6	53	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552117	2-9-6	69	1291
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552072	8-10-2	39	103
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552118	2-9-6	49	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552119	2-9-6	49	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552120	2-9-6	21	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552121	2-9-6	27	12
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552073	8-10-2	73	136
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552122	2-9-6	48	17
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552074	8-10-2	69	139
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	68	18
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552075	8-10-2	78	142
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552124	2-9-6	47	19
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552076	8-10-2	63	20
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552125	2-9-6	72	21
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552077	8-10-2	62	22
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552126	2-9-6	64	23
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552078	8-10-2	59	24
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552127	2-9-6	65	25
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552079	8-10-2	80	26
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552128	2-9-6	78	27
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552080	8-10-2	74	28
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552129	2-9-6	68	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552130	2-9-6	46	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552131	2-9-6	61	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552132	2-9-6	66	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552133	2-9-6	78	1294
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552081	8-10-2	69	39
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552134	2-9-6	68	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552135	2-9-6	59	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552136	2-9-6	39	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552137	2-9-6	36	43
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552082	8-10-2	86	719
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552138	2-9-6	80	1295
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552083	8-10-2	85	212
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552139	2-9-6	80	1296
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552084	8-10-2	86	720
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552140	2-9-6	70	1297
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552085	8-10-2	83	721
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552141	2-9-6	72	1298
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552086	8-10-2	83	1349
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552142	2-9-6	58	1299
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552087	8-10-2	77	722

5	1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552143	2-9-6	70	1300
	1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552144	2-9-6	66	1301
	1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552145	2-9-6	78	1302
	1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552146	2-9-6	63	1303
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552088	8-10-2	90	224
	1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552147	2-9-6	80	1304
	1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552089	8-10-2	87	801
	1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552148	2-9-6	74	1305
	1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552090	8-10-2	85	802
	1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552149	2-9-6	79	1306
10	1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552091	8-10-2	84	225
	1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552092	8-10-2	86	804
	1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552093	8-10-2	82	805
	1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552094	8-10-2	84	226
	1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552063	7-10-3	79	806
	1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552095	8-10-2	85	806
15	1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552064	7-10-3	83	807
	1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552096	8-10-2	88	807
	1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552065	7-10-3	86	227
	1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552097	8-10-2	90	227
	1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552066	7-10-3	35	1350
	1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552098	8-10-2	86	1350
	1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552067	7-10-3	53	46
	1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552099	8-10-2	66	46
	1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552068	7-10-3	70	48
	1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552100	8-10-2	67	48
20	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552069	7-10-3	68	50
	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552101	8-10-2	65	50
	1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552070	7-10-3	64	52
	1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552102	8-10-2	54	52
25	Таблица 46						
	Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3371						
	Вирусный целе- вой сайт инициа- ции	Вирусный целе- вой терминиру- ющий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	69	224
						57	
	411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	59	17
	58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552330	6-9-2	50	1288
	59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552331	6-9-2	46	1289
	60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552332	6-9-2	50	1290
	61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552333	6-9-2	48	1291
35	253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552334	6-9-2	42	9
	254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552335	6-9-2	30	10
	255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552336	6-9-2	23	11
40	256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552337	6-9-2	42	12
	411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552338	6-9-2	40	17
	412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552339	6-9-2	50	18
	413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552340	6-9-2	45	19
	414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552341	6-9-2	44	21
	415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552342	6-9-2	51	23
	416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552343	6-9-2	44	25
	417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552344	6-9-2	24	27
	418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552345	6-9-2	41	29
	457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33

5	670	686	ACTAGTAACTGAGCCA	552347	6-9-2	75	1292
	671	687	CACTAGTAACTGAGCC	552348	6-9-2	72	1293
	672	688	GCACTAGTAACTGAGC	552349	6-9-2	65	1294
	687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552350	6-9-2	42	40
	688	704	AACCACTGAACAAATGG	552351	6-9-2	45	41
10	689	705	GAACCACTGAACAAATG	552352	6-9-2	43	42
	690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552353	6-9-2	20	43
	1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552354	6-9-2	70	1295
	1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552355	6-9-2	66	1296
	1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552356	6-9-2	62	1297
15	1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552357	6-9-2	53	1298
	1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552358	6-9-2	57	1299
	1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552359	6-9-2	46	1300
	1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552360	6-9-2	45	1301
	1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552361	6-9-2	44	1302
20	1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552308	5-9-3	38	1303
	1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552362	6-9-2	51	1303
	1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552309	5-9-3	76	1304
	1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552363	6-9-2	73	1304
	1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552310	5-9-3	58	1305
25	1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552364	6-9-2	66	1305
	1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552311	5-9-3	38	1306
	1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552365	6-9-2	64	1306
	1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552150	2-9-6	68	1307
	1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552312	5-9-3	75	1307
30	1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552366	6-9-2	55	1307
	1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552313	5-9-3	66	1308
	1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552367	6-9-2	67	1308
	1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552314	5-9-3	56	1309
	1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552368	6-9-2	41	1309
35	1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552315	5-9-3	46	1310
	1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552369	6-9-2	52	1310
	1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552316	5-9-3	55	1311
	1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552370	6-9-2	35	1311
	1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552317	5-9-3	53	1312
40	1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552371	6-9-2	58	1312
	1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552318	5-9-3	59	1313
	1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552372	6-9-2	68	1313
	1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552319	5-9-3	56	1314
	1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552373	6-9-2	63	1314
45	1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552320	5-9-3	62	1315
	1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552374	6-9-2	70	1315
	1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552321	5-9-3	63	1316
	1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552375	6-9-2	64	1316
	1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552322	5-9-3	52	1317
50	1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552376	6-9-2	58	1317
	1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552323	5-9-3	45	47
	1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552377	6-9-2	42	47
	1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552324	5-9-3	49	49
	1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552378	6-9-2	37	49
55	1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552325	5-9-3	48	51
	1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552379	6-9-2	57	51
	1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552326	5-9-3	50	53
	1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552380	6-9-2	48	53
	1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552327	5-9-3	13	54
60	1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552381	6-9-2	22	54

1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552328	5-9-3	9	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552382	6-9-2	20	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552329	5-9-3	18	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552383	6-9-2	18	56

Пример 15: Антисмысловое ингибирование вирусной мРНК HBV в клетках HepG2 дезокси-, МОЕ и (S)-сEt-химерными олигонуклеотидами

Антисмысловые олигонуклеотиды были разработаны для направленного действия на вирусную нуклеиновую кислоту HBV, и были испытаны на их действие на мРНК HBV in vitro. Антисмысловые олигонуклеотиды испытали в серии экспериментов, имеющих такие же культуральные условия. Результаты каждого эксперимента показаны в отдельных таблицах, представленных ниже. ISIS 146786 и ISIS 509934, которые были описаны в более ранней заявке (предварительная заявка на патент США №61/478040, поданная 21 апреля 2011 года), также включили в эти исследования для сравнения. Культивированные клетки HepG2 при плотности 28000 клеток на лунку трансфицировали при помощи LipofectAMINE 2000® 70 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 часов обработки, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Набор вирусных затравочных зондов RTS3370 (прямая последовательность CTTGGTCATGGGCCATCAG, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:1; обратная последовательность CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:2; последовательность зонда TGCGTGGAACCTTTTCGGCTCC, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:3) использовали для измерения уровней мРНК. Уровни измерили также с использованием набора затравочных зондов RTS3371 (прямая последовательность CCAAACCTTCGGACGGAAA, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:311; обратная последовательность TGAGGCCCACTCCCATAGG, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:312; последовательность зонда CCCATCATCCTGGGCTTTTCGGAAAAT, в настоящем документе обозначена как SEQ ID NO:313). Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Новые разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблицах ниже были разработаны как дезокси-, МОЕ и (S)-сEt химерные олигонуклеотиды. Эти химерные олигонуклеотиды имеют 16 нуклеозидов в длину, причем нуклеозид имеет или МОЕ сахарную модификацию, или (S)-сEt сахарную модификацию, или дезокси-модификацию. Колонка «химия» описывает модификации сахара каждого олигонуклеотида. «k» обозначает (S)-сEt модификацию сахара; число обозначает количество дезоксинуклеозидов; и «e» обозначает модификацию МОЕ. Межнуклеозидные связи в каждом химерном олигонуклеотиде представляют собой фосфотиоатные (P=S) связи. Все цитозинового остатков в каждом олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозины.

«Вирусный целевой сайт инициации» указывает 5'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. «Вирусный целевой терминирующий сайт» указывает 3'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. Каждый химерный олигонуклеотид, перечисленный в Таблицах, направлен на вирусную геномную последовательность, обозначенную в настоящем документе как SEQ ID NO:1 (доступ GENBANK №U95551.1). Эффективность новых разработанных олигонуклеотидов

сравнили с ISIS 146786, 509934, ISIS 509959 и ISIS 510100.

Таблица 47						
30 Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3370						
5	Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	SEQ ID NO
	1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	eeee-10-eeee	30
10	58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552787	ekk-10-kke	57
	59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552788	ekk-10-kke	60
	60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552789	ekk-10-kke	67
	61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552790	ekk-10-kke	67
	62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552791	ekk-10-kke	65
15	245	260	CACGAGTCTAGACTCT	552792	ekk-10-kke	44
	246	261	CCACGAGTCTAGACTC	552793	ekk-10-kke	0
	250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552794	ekk-10-kke	54
	251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552795	ekk-10-kke	55
	252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552796	ekk-10-kke	62
	253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552797	ekk-10-kke	59
	254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552798	ekk-10-kke	59
20	255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552799	ekk-10-kke	58
	256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552800	ekk-10-kke	62
	258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552801	ekk-10-kke	65
	259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552802	ekk-10-kke	53
25	411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552803	ekk-10-kke	67
	412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552804	ekk-10-kke	75
	413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552805	ekk-10-kke	72
	414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552806	ekk-10-kke	64
	415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552807	ekk-10-kke	68
30	416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552808	ekk-10-kke	65
	417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552809	ekk-10-kke	60
	418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552810	ekk-10-kke	59
	419	434	AAGATGAGGCATAGCA	552811	ekk-10-kke	64
	420	435	GAAGATGAGGCATAGC	552812	ekk-10-kke	69
	421	436	AGAAGATGAGGCATAG	552813	ekk-10-kke	64
	422	437	AAGAAGATGAGGCATA	552814	ekk-10-kke	62
35	457	472	CGGGCAACATACCTTG	552815	ekk-10-kke	61
	458	473	ACGGGCAACATACCTT	552816	ekk-10-kke	63
	639	654	GGCCCACTCCCATAGG	552817	ekk-10-kke	42
	641	656	GAGGCCCACTCCCATA	552818	ekk-10-kke	44
	642	657	TGAGGCCCACTCCCAT	552819	ekk-10-kke	56
	643	658	CTGAGGCCCACTCCCA	552820	ekk-10-kke	59
40	670	685	CTAGTAACTGAGCCA	552821	ekk-10-kke	76
	671	686	ACTAGTAACTGAGCC	552822	ekk-10-kke	77
	672	687	CACTAGTAACTGAGC	552823	ekk-10-kke	73
	673	688	GCACTAGTAACTGAG	552824	ekk-10-kke	73
	678	693	AAATGGCACTAGTAAA	552825	ekk-10-kke	51
	679	694	CAAATGGCACTAGTAA	552826	ekk-10-kke	55
	680	695	ACAAATGGCACTAGTA	552827	ekk-10-kke	67
	681	696	AACAAATGGCACTAGT	552828	ekk-10-kke	78
45	682	697	GAACAAATGGCACTAG	552829	ekk-10-kke	72
	683	698	TGAACAAATGGCACTA	552830	ekk-10-kke	71
	684	699	CTGAACAAATGGCACT	552831	ekk-10-kke	69
	685	700	ACTGAACAAATGGCAC	552832	ekk-10-kke	67
	686	701	CACTGAACAAATGGCA	552833	ekk-10-kke	65

5	687	702	CCACTGAACAAATGGC	552834	ekk-10-kke	78	188
	688	703	ACCACTGAACAAATGG	552835	ekk-10-kke	70	190
	689	704	AACCACTGAACAAATG	552836	ekk-10-kke	64	191
	690	705	GAACCACTGAACAAAT	552837	ekk-10-kke	65	192
	691	706	CGAACCACTGAACAAA	552838	ekk-10-kke	64	194
10	738	753	CCACATCATCCATATA	552839	ekk-10-kke	60	199
	739	754	ACCACATCATCCATAT	552840	ekk-10-kke	35	201
	1176	1191	CAGCAAACACTTGGCA	552841	ekk-10-kke	62	208
	1177	1192	TCAGCAAACACTTGGC	552842	ekk-10-kke	67	209
	1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552843	ekk-10-kke	77	211
15	1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552844	ekk-10-kke	81	1325
	1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552845	ekk-10-kke	63	1326
	1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552846	ekk-10-kke	79	1327
	1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552847	ekk-10-kke	47	1328
	1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552848	ekk-10-kke	69	1329
20	1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552849	ekk-10-kke	59	1330
	1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552850	ekk-10-kke	83	1331
	1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552851	ekk-10-kke	90	1332
	1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552852	ekk-10-kke	89	1333
	1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552853	ekk-10-kke	83	1334
25	1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552854	ekk-10-kke	80	1335
	1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552855	ekk-10-kke	75	1336
	1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552856	ekk-10-kke	69	1337
	1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552857	ekk-10-kke	68	1338
	1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552858	ekk-10-kke	79	1339
30	1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552859	ekk-10-kke	79	1340
	1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552860	ekk-10-kke	71	1341
	1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552861	ekk-10-kke	68	1342
	1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552862	ekk-10-kke	65	1343
	1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552863	ekk-10-kke	70	1344
35	1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552864	ekk-10-kke	71	1345
Таблица 48							
Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3371							
30	Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
40	58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552787	ekk-10-kke	53	1318
	59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552788	ekk-10-kke	45	1319
	60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552789	ekk-10-kke	75	1320
	61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552790	ekk-10-kke	68	1321
	62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552791	ekk-10-kke	51	86
45	245	260	CACGAGTCTAGACTCT	552792	ekk-10-kke	38	93
	246	261	CCACGAGTCTAGACTC	552793	ekk-10-kke	0	95
	250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552794	ekk-10-kke	44	98
	251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552795	ekk-10-kke	56	100
	252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552796	ekk-10-kke	45	102
50	253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552797	ekk-10-kke	46	104
	254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552798	ekk-10-kke	53	106
	255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552799	ekk-10-kke	48	109
	256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552800	ekk-10-kke	54	112
	258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552801	ekk-10-kke	63	115
55	259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552802	ekk-10-kke	49	117
	411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552803	ekk-10-kke	71	137
	412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552804	ekk-10-kke	64	140
	413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552805	ekk-10-kke	70	143
	414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552806	ekk-10-kke	67	145

415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552807	ekk-10-kke	61	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552808	ekk-10-kke	83	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552809	ekk-10-kke	59	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552810	ekk-10-kke	56	153
419	434	AAGATGAGGCATAGCA	552811	ekk-10-kke	62	155

5

420	435	GAAGATGAGGCATAGC	552812	ekk-10-kke	66	157
421	436	AGAAGATGAGGCATAG	552813	ekk-10-kke	63	159
422	437	AAGAAGATGAGGCATA	552814	ekk-10-kke	65	161
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552815	ekk-10-kke	63	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552816	ekk-10-kke	88	168
639	654	GGCCCACTCCCATAGG	552817	ekk-10-kke	94	176
641	656	GAGGCCCACTCCATA	552818	ekk-10-kke	82	177
642	657	TGAGGCCCACTCCCAT	552819	ekk-10-kke	80	178
643	658	CTGAGGCCCACTCCCA	552820	ekk-10-kke	84	179
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552821	ekk-10-kke	71	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552822	ekk-10-kke	85	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552823	ekk-10-kke	71	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552824	ekk-10-kke	81	1324
678	693	AAATGGCACTAGTAAA	552825	ekk-10-kke	51	1364
679	694	CAAATGGCACTAGTAA	552826	ekk-10-kke	64	1365
680	695	ACAAATGGCACTAGTA	552827	ekk-10-kke	61	1366
681	696	AACAAATGGCACTAGT	552828	ekk-10-kke	76	1367
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552829	ekk-10-kke	61	1368
683	698	TGAACAAATGGCACTA	552830	ekk-10-kke	59	1369
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552831	ekk-10-kke	58	1370
685	700	ACTGAACAAATGGCAC	552832	ekk-10-kke	64	1371
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552833	ekk-10-kke	75	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552834	ekk-10-kke	84	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552835	ekk-10-kke	57	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552836	ekk-10-kke	51	191

10

15

20

25

690	705	GAACCACTGAACAAAT	552837	ekk-10-kke	53	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552838	ekk-10-kke	48	194
738	753	CCACATCATCCATATA	552839	ekk-10-kke	50	199
739	754	ACCACATCATCCATAT	552840	ekk-10-kke	54	201
1176	1191	CAGCAAACACTTGGCA	552841	ekk-10-kke	61	208
1177	1192	TCAGCAAACACTTGGC	552842	ekk-10-kke	71	209
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552843	ekk-10-kke	75	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552844	ekk-10-kke	78	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552845	ekk-10-kke	52	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552846	ekk-10-kke	76	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552847	ekk-10-kke	61	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552848	ekk-10-kke	72	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552849	ekk-10-kke	87	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552850	ekk-10-kke	76	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552851	ekk-10-kke	76	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552852	ekk-10-kke	79	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552853	ekk-10-kke	82	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552854	ekk-10-kke	85	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552855	ekk-10-kke	78	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552856	ekk-10-kke	77	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552857	ekk-10-kke	75	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552858	ekk-10-kke	75	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552859	ekk-10-kke	79	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552860	ekk-10-kke	71	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552861	ekk-10-kke	74	1342

30

35

40

45

1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552862	ekk-10-kke	66	1343

1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552863	ekk-10-kke	70	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552864	ekk-10-kke	73	1345

Таблица 49

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3371

Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	eeee-10-eee	60	224
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552889	ek-10-keke	59	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552890	ek-10-keke	56	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552891	ek-10-keke	67	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552892	ek-10-keke	65	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552893	ek-10-keke	68	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552894	ek-10-keke	71	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552895	ek-10-keke	51	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552896	ek-10-keke	51	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552897	ek-10-keke	43	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552898	ek-10-keke	43	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552899	ek-10-keke	55	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552900	ek-10-keke	34	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552901	ek-10-keke	42	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552902	ek-10-keke	60	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552903	ek-10-keke	76	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552904	ek-10-keke	74	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552905	ek-10-keke	66	143
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552907	ek-10-keke	69	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552908	ek-10-keke	63	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552909	ek-10-keke	70	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552910	ek-10-keke	72	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552911	ek-10-keke	72	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552912	ek-10-keke	67	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552913	ek-10-keke	74	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552914	ek-10-keke	75	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552915	ek-10-keke	58	1370
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552916	ek-10-keke	74	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552917	ek-10-keke	76	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552918	ek-10-keke	75	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552919	ek-10-keke	55	191

690	705	GAACCACTGAACAAAT	552920	ek-10-keke	49	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552921	ek-10-keke	45	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552922	ek-10-keke	83	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552923	ek-10-keke	83	1325
1263	1278	CCGAGTATGGATCGG	552924	ek-10-keke	0	1326
1264	1279	TCCGAGTATGGATCG	552925	ek-10-keke	85	1327
1265	1280	TTCCGAGTATGGATC	552926	ek-10-keke	50	1328
1266	1281	GTTCCGAGTATGGAT	552927	ek-10-keke	76	1329
1267	1282	AGTTCCGAGTATGGA	552928	ek-10-keke	78	1330
1268	1283	GAGTTCCGAGTATGG	552929	ek-10-keke	75	1331
1269	1284	GGAGTTCCGAGTATG	552930	ek-10-keke	78	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGAGTAT	552931	ek-10-keke	74	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552932	ek-10-keke	86	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552933	ek-10-keke	82	1335

5	1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552934	ek-10-keke	74	1336
	1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552935	ek-10-keke	76	1337
	1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552936	ek-10-keke	81	1338
	1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552937	ek-10-keke	80	1339
	1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552938	ek-10-keke	78	1340
10	1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552939	ek-10-keke	75	1341
	1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552940	ek-10-keke	63	1342
	1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552941	ekk-10-kke	78	1343
	1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552942	ek-10-keke	80	1344
	1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552865	ekk-10-kke	67	1346
15	1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552866	ekk-10-kke	68	1347
	1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552868	ekk-10-kke	55	230
	1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552869	ekk-10-kke	48	231
	1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552870	ekk-10-kke	55	232
	1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552871	ekk-10-kke	57	233
20	1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552872	ekk-10-kke	70	234
	1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552873	ekk-10-kke	49	235
	1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552874	ekk-10-kke	42	236
	1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552875	ekk-10-kke	41	237
	1822	1837	GGCAGAGGTGAAAAAG	552876	ekk-10-kke	50	244
25	1823	1838	AGGCAGAGGTGAAAAA	552877	ek-10-keke	39	245
	1824	1839	TAGGCAGAGGTGAAAA	552878	ekk-10-kke	31	247
	1865	1880	AGCTTGGAGGCTTGAA	552879	ekk-10-kke	5	252
	1866	1881	CAGCTTGGAGGCTTGA	552880	ekk-10-kke	5	254
	1867	1882	ACAGCTTGGAGGCTTG	552881	ekk-10-kke	10	256
	1868	1883	CACAGCTTGGAGGCTT	552882	ekk-10-kke	11	258
	1869	1884	GCACAGCTTGGAGGCT	552883	ekk-10-kke	27	260
	1870	1885	GGCACAGCTTGGAGGC	552884	ekk-10-kke	36	262
	1871	1886	AGGCACAGCTTGGAGG	552885	ekk-10-kke	12	264

1872	1887	AAGGCACAGCTTGGAG	552886	ekk-10-kke	32	266
1874	1889	CCAAGGCACAGCTTGG	552888	ekk-10-kke	1	271

Таблица 50

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3371

30	Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
35	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	eeee-10-eeee	59	224
	58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552955	eee-10-kkk	60	1318
	59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552956	eee-10-kkk	60	1319
	60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552957	eee-10-kkk	64	1320
	61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552958	eee-10-kkk	56	1321
40	62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552959	eee-10-kkk	59	86
	250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552960	eee-10-kkk	42	98
	251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552961	eee-10-kkk	41	100
	252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552962	eee-10-kkk	35	102
	253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552963	eee-10-kkk	19	104
45	254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552964	eee-10-kkk	34	106
	255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552965	eee-10-kkk	42	109
	256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552966	eee-10-kkk	60	112
	258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552967	eee-10-kkk	38	115
	259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552968	eee-10-kkk	35	117
	411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552969	eee-10-kkk	67	137
	412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552970	eee-10-kkk	56	140
	413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552971	eee-10-kkk	69	143
	414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552972	eee-10-kkk	75	145
	415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552973	eee-10-kkk	59	145

5	416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552974	eee-10-kkk	71	149
	417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552975	eee-10-kkk	56	151
	418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552976	eee-10-kkk	50	153
	457	472	CGGGCAACATACCTTG	552977	eee-10-kkk	56	167
	458	473	ACGGGCAACATACCTT	552978	eee-10-kkk	43	168
10	670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552979	eee-10-kkk	71	181
	682	697	GAACAAATGGCACTAG	552980	eee-10-kkk	80	1368
	684	699	CTGAACAAATGGCACT	552981	eee-10-kkk	64	1370
	686	701	CACTGAACAAATGGCA	552982	ek-10-keke	61	1372
	687	702	CCACTGAACAAATGGC	552983	eee-10-kkk	77	188
10	688	703	ACCACTGAACAAATGG	552984	eee-10-kkk	65	190
	689	704	AACCACTGAACAAATG	552985	eee-10-kkk	41	191
	690	705	GAACCACTGAACAAAT	552986	eee-10-kkk	30	192

15	691	706	CGAACCACTGAACAAA	552987	eee-10-kkk	41	194
	1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552988	eee-10-kkk	74	211
	1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552989	eee-10-kkk	85	1325
	1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552990	eee-10-kkk	72	1326
	1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552991	eee-10-kkk	73	1327
20	1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552992	eee-10-kkk	60	1328
	1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552993	eee-10-kkk	52	1329
	1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552994	eee-10-kkk	58	1330
	1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552995	eee-10-kkk	70	1331
	1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552996	eee-10-kkk	74	1332
25	1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552997	eee-10-kkk	59	1333
	1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552998	eee-10-kkk	82	1334
	1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552999	eee-10-kkk	70	1335
	1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	553000	eee-10-kkk	67	1336
	1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	553001	eee-10-kkk	67	1337
30	1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	553002	eee-10-kkk	74	1338
	1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	553003	eee-10-kkk	72	1339
	1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	553004	eee-10-kkk	73	1340
	1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	553005	eee-10-kkk	67	1341
	1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	553006	eee-10-kkk	69	1342
35	1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	553007	eee-10-kkk	60	1343
	1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	553008	eee-10-kkk	71	1344
	1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552943	ek-10-keke	77	1345
	1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	553009	eee-10-kkk	78	1345
	1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552944	ek-10-keke	74	1346
40	1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	553010	eee-10-kkk	78	1346
	1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552945	ek-10-keke	76	1347
	1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	553011	eee-10-kkk	72	1347
	1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552946	ek-10-keke	71	1348
	1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	553012	eee-10-kkk	74	1348
45	1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552947	ek-10-keke	54	230
	1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	553013	eee-10-kkk	39	230
	1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552948	ek-10-keke	50	231
	1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	553014	eee-10-kkk	37	231
	1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552949	ek-10-keke	8	232
45	1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	553015	eee-10-kkk	45	232
	1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552950	ek-10-keke	44	233
	1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	553016	eee-10-kkk	47	233
	1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552951	ek-10-keke	60	234
	1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	553017	eee-10-kkk	47	234
45	1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552952	ek-10-keke	35	235
	1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	553018	eee-10-kkk	30	235
	1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552953	ek-10-keke	37	236

1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	553019	eee-10-kkk	37	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552954	ek-10-keke	40	237
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	553020	eee-10-kkk	24	237

Таблица 51

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3370

5	Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
	58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552889	ek-10-keke	42	1318
	59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552890	ek-10-keke	56	1319
10	60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552891	ek-10-keke	55	1320
	61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552892	ek-10-keke	53	1321
	62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552893	ek-10-keke	56	86
	250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552894	ek-10-keke	53	98
	251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552895	ek-10-keke	38	100
	252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552896	ek-10-keke	43	102
15	253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552897	ek-10-keke	40	104
	254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552898	ek-10-keke	50	106
	255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552899	ek-10-keke	37	109
	256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552900	ek-10-keke	43	112
	258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552901	ek-10-keke	56	115
	259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552902	ek-10-keke	43	117
20	411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552903	ek-10-keke	78	137
	412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552904	ek-10-keke	75	140

	413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552905	ek-10-keke	52	143
	415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552907	ek-10-keke	75	147
25	416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552908	ek-10-keke	57	149
	417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552909	ek-10-keke	66	151
	418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552910	ek-10-keke	60	153
	457	472	CGGGCAACATACCTTG	552911	ek-10-keke	65	167
	458	473	ACGGGCAACATACCTT	552912	ek-10-keke	37	168
	670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552913	ek-10-keke	76	181
30	682	697	GAACAAATGGCACTAG	552914	ek-10-keke	79	1368
	684	699	CTGAACAAATGGCACT	552915	ek-10-keke	71	1370
	686	701	CACTGAACAAATGGCA	552916	ek-10-keke	82	1372
	687	702	CCACTGAACAAATGGC	552917	ek-10-keke	78	188
	688	703	ACCACTGAACAAATGG	552918	ek-10-keke	64	190
	689	704	AACCACTGAACAAATG	552919	ek-10-keke	38	191
35	690	705	GAACCACTGAACAAAT	552920	ek-10-keke	43	192
	691	706	CGAACCACTGAACAAA	552921	ek-10-keke	49	194
	1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552922	ek-10-keke	90	211
	1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552923	ek-10-keke	92	1325
	1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552924	ek-10-keke	30	1326
	1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552925	ek-10-keke	81	1327
40	1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552926	ek-10-keke	39	1328
	1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552927	ek-10-keke	53	1329
	1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552928	ek-10- keke	48	1330
	1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552929	ek-10-keke	68	1331
	1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552930	ek-10-keke	87	1332
	1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552931	ek-10-keke	87	1333
45	1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552932	ek-10-keke	88	1334
	1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552933	ek-10-keke	75	1335
	1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552934	ek-10-keke	76	1336
	1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552935	ek-10-keke	71	1337
	1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552936	ek-10-keke	80	1338
	1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552937	ek-10-keke	81	1339

5	1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552938	ek-10-keke	85	1340
	1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552939	ek-10-keke	82	1341
	1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552940	ek-10-keke	76	1342
	1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552941	ekk-10-kke	72	1343
	1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552942	ek-10-keke	85	1344
10	1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552865	ekk-10-kke	70	1346
	1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552866	ekk-10-kke	65	1347
	1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552868	ekk-10-kke	36	230
	1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552869	ekk-10-kke	23	231
	1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552870	ekk-10-kke	49	232
10	1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552871	ekk-10-kke	46	233
	1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552872	ekk-10-kke	73	234
	1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552873	ekk-10-kke	41	235

15	1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552874	ekk-10-kke	18	236
	1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552875	ekk-10-kke	0	237
	1822	1837	GGCAGAGGTGAAAAAG	552876	ekk-10-kke	49	244
	1823	1838	AGGCAGAGGTGAAAAA	552877	ek-10-keke	37	245
	1824	1839	TAGGCAGAGGTGAAAA	552878	ekk-10-kke	28	247
20	1865	1880	AGCTTGGAGGCTTGAA	552879	ekk-10-kke	0	252
	1866	1881	CAGCTTGGAGGCTTGA	552880	ekk-10-kke	12	254
	1867	1882	ACAGCTTGGAGGCTTG	552881	ekk-10-kke	0	256
	1868	1883	CACAGCTTGGAGGCTT	552882	ekk-10-kke	0	258
	1869	1884	GCACAGCTTGGAGGCT	552883	ekk-10-kke	12	260
25	1870	1885	GGCACAGCTTGGAGGC	552884	ekk-10-kke	39	262
	1871	1886	AGGCACAGCTTGGAGG	552885	ekk-10-kke	37	264
	1872	1887	AAGGCACAGCTTGGAG	552886	ekk-10-kke	15	266
	1874	1889	CCAAGGCACAGCTTGG	552888	ekk-10-kke	0	271

Таблица 52

Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3370

	Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	Последовательность	№ ISIS	Мотив	% ингибирования	SEQ ID NO
30	58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552955	eee-10-kkk	67	1318
	59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552956	eee-10-kkk	60	1319
	60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552957	eee-10-kkk	73	1320
	61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552958	eee-10-kkk	63	1321
	62	77	GAACCTGGAGCCACCAG	552959	eee-10-kkk	58	86
35	250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552960	eee-10-kkk	67	98
	251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552961	eee-10-kkk	78	100
	252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552962	eee-10-kkk	29	102

40	253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552963	eee-10-kkk	25	104
	254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552964	eee-10-kkk	33	106
	255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552965	eee-10-kkk	55	109
	256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552966	eee-10-kkk	71	112
	258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552967	eee-10-kkk	23	115
45	259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552968	eee-10-kkk	41	117
	411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552969	eee-10-kkk	76	137
	412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552970	eee-10-kkk	44	140
	413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552971	eee-10-kkk	77	143
	414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552972	eee-10-kkk	74	145
45	415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552973	eee-10-kkk	61	145
	416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552974	eee-10-kkk	73	149
	417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552975	eee-10-kkk	66	151
	418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552976	eee-10-kkk	70	153
	457	472	CGGGCAACATACCTTG	552977	eee-10-kkk	65	167

5	458	473	ACGGGCAACATACCTT	552978	eee-10-kkk	40	168
	670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552979	eee-10-kkk	79	181
	682	697	GAACAAATGGCACTAG	552980	eee-10-kkk	81	64
	684	699	CTGAACAAATGGCACT	552981	eee-10-kkk	74	66
	686	701	CACTGAACAAATGGCA	552982	ek-10-keke	52	68
10	687	702	CCACTGAACAAATGGC	552983	eee-10-kkk	78	188
	688	703	ACCACTGAACAAATGG	552984	eee-10-kkk	71	190
	689	704	AACCACTGAACAAATG	552985	eee-10-kkk	38	191
	690	705	GAACCACTGAACAAAT	552986	eee-10-kkk	48	192
	691	706	CGAACCACTGAACAAA	552987	eee-10-kkk	54	194
15	1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552988	eee-10-kkk	85	211
	1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552989	eee-10-kkk	84	1325
	1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552990	eee-10-kkk	79	1326
	1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552991	eee-10-kkk	53	1327
	1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552992	eee-10-kkk	68	1328
20	1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552993	eee-10-kkk	67	1329
	1267	1282	AGTCCGCAGTATGGA	552994	eee-10-kkk	69	1330
	1268	1283	GAGTCCGCAGTATGG	552995	eee-10-kkk	62	1331
	1269	1284	GGAGTCCGCAGTATG	552996	eee-10-kkk	82	1332
	1270	1285	AGGAGTCCGCAGTAT	552997	eee-10-kkk	58	1333
25	1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552998	eee-10-kkk	86	1334
	1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552999	eee-10-kkk	63	1335
	1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	553000	eee-10-kkk	67	1336
	1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	553001	eee-10-kkk	70	1337
	1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	553002	eee-10-kkk	84	1338
30	1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	553003	eee-10-kkk	83	1339
	1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	553004	eee-10-kkk	68	1340
	1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	553005	eee-10-kkk	57	1341
	1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	553006	eee-10-kkk	74	1342
	1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	553007	eee-10-kkk	62	1343
35	1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	553008	eee-10-kkk	50	1344
	1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552943	ek-10-keke	86	1345
	1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	553009	eee-10-kkk	79	1345
	1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552944	ek-10-keke	83	1346
	1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	553010	eee-10-kkk	74	1346
40	1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552945	ek-10-keke	79	1347
	1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	553011	eee-10-kkk	60	1347
	1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552946	ek-10-keke	68	1348
	1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	553012	eee-10-kkk	78	1348
	1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552947	ek-10-keke	51	230
45	1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	553013	eee-10-kkk	45	230
	1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552948	ek-10-keke	56	231
	1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	553014	eee-10-kkk	53	231
	1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552949	ek-10-keke	1	232
	1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	553015	eee-10-kkk	55	232
50	1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552950	ek-10-keke	52	233
	1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	553016	eee-10-kkk	65	233
	1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552951	ek-10-keke	59	234
	1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	553017	eee-10-kkk	36	234
	1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552952	ek-10-keke	34	235
55	1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	553018	eee-10-kkk	20	235
	1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552953	ek-10-keke	55	236
	1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	553019	eee-10-kkk	34	236
	1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552954	ek-10-keke	51	237
	1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	553020	eee-10-kkk	28	237

Пример 16: Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование РНК HBV в клетках HepG2 химерными олигонуклеотидами МОЕ

Антисмысловые олигонуклеотиды из исследования, описанного в Примере 14, демонстрирующие *t vitro* ингибирование мРНК HBV, отобрали и испытали при различных дозах в клетках HepG2. Клетки поместили на планшет при плотности 28000 клеток на лунку и трансфицировали при помощи LipofectAMINE 2000® антисмысловыми олигонуклеотидами в концентрациях 9,26 нМ, 27,78 нМ, 83,33 нМ и 250,00 нМ, как показано в Таблице 53. Примерно через 16 часов обработки, РНК выделили из клеток, и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали набор затравочных зондов HBV RTS3371. Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Как показано в Таблице 53, уровни мРНК HBV снизились зависимым от дозы образом в клетках, обработанных антисмысловым олигонуклеотидом. «н/д» показывает, что для указанной дозы нет данных.

Таблица 53					
Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование HBV человека в клетках HepG2					
№ ISIS	9,2593 нМ	27,7778 нМ	83,3333 нМ	250,0 нМ	
146786	10	43	74	89	
509934	12	31	52	79	
509959	4	24	49	67	
510100	11	28	60	77	
510124	3	11	13	41	
551926	1	26	51	76	
551958	15	17	56	82	
551987	4	40	65	81	
551990	7	55	78	91	
551993	15	30	70	80	
551994	0	30	39	58	
551995	6	41	73	85	
551996	13	47	71	85	
551997	16	38	68	89	
551998	4	36	69	85	
551999	10	31	67	86	
552000	0	17	61	78	
552006	6	37	74	89	
552009	1	5	39	60	
552013	0	28	3	72	
552014	0	26	32	77	
552018	6	27	63	81	
552019	15	34	65	90	
552020	2	35	65	91	
552021	4	11	53	82	
552022	6	35	57	79	
552023	11	33	59	81	
552024	15	43	69	91	
552025	17	35	69	87	
552026	14	26	66	86	
552027	3	46	62	88	
552028	9	43	58	78	
552029	8	40	72	89	
552030	18	48	77	92	

RU 2 667 524 C2

5	552031	0	38	66	89
	552032	42	48	80	88
	552033	2	40	64	84
	552034	6	40	70	81
	552039	2	33	56	83
10	552044	19	30	63	84
	552046	4	21	47	77
	552050	15	44	70	92
	552051	8	33	69	90
	552052	17	38	71	91
15	552053	0	40	59	86
	552054	7	15	58	75
	552056	19	62	86	92
	552057	11	33	69	86
	552058	30	55	79	90
20	552059	11	25	69	90
	552060	9	32	61	86
	552061	6	40	69	88
	552062	22	48	75	89
	552064	23	49	69	90
25	552065	10	8	69	86
	552069	11	4	28	60
	552073	9	31	62	78
	552075	21	18	33	65
	552077	0	17	40	72
30	552079	1	12	44	70
	552080	3	12	34	69
	552082	13	29	66	87
	552083	24	54	69	88
	552084	10	25	48	82
35	552085	28	35	64	85
	552086	0	24	65	84
	552088	33	53	77	93
	552089	0	41	69	92
	552090	17	35	70	87
40	552091	13	31	69	89
	552092	6	23	66	89
	552093	0	17	61	89
	552094	12	38	65	88
	552095	20	42	73	88
45	552096	Н/Д	39	66	91
	552097	24	43	67	88
	552098	0	24	56	85
40	552101	3	13	28	61
	552147	11	27	58	80
	552160	20	25	69	89
	552163	0	21	22	53
	552176	16	11	40	66
45	552192	7	38	78	89
	552222	0	24	65	79
	552247	0	38	69	86
	552255	5	27	69	81
	552301	5	38	65	86
45	552309	8	26	62	85
	552312	0	4	32	62
	552347	2	15	38	75

5	552348	12	40	42	65
	552354	10	35	44	76
	552361	2	25	55	74
	552363	20	36	54	76
	552374	7	4	38	76
	552379	0	12	24	46
	552403	8	27	54	76
	552408	2	25	44	77
	552409	6	31	56	80
	552418	0	30	72	84
10	552420	9	34	53	81
	552442	4	23	46	56
	552466	0	23	56	79
	552474	11	34	66	87
	552477	11	22	44	64
	552530	25	37	73	87
15	552559	9	13	29	51

Пример 17: Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование мРНК ИВУ в клетках HepG2 дезокси-, МОЕ и (S)-cEt-химерными олигонуклеотидами

Антисмысловые олигонуклеотиды из исследования, описанного в Примере 15, демонстрирующие *in vitro* ингибирование мРНК HBV, отобрали и испытали при различных дозах в клетках HepG2. Клетки поместили на планшет при плотности 28 000 клеток на лунку и трансфицировали при помощи LipofectAMINE 2000® антисмысловыми олигонуклеотидами в концентрациях 9,26 нМ, 27,78 нМ, 83,33 нМ и 250,00 нМ, как показано в Таблице 54. Примерно через 16 часов обработки, РНК выделили из клеток, и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали набор затравочных зондов HBV RTS3371. Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN*. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Как показано в Таблице 54, уровни мРНК HBV снизились зависимым от дозы образом в клетках, обработанных антисмысловым олигонуклеотидом.

Таблица 54				
Зависимое от дозы антисмысловое ингибирование HBV человека в клетках HepG2				
№ ISIS	9,2593 нМ	27,7778 нМ	83,3333 нМ	250,0 нМ
146786	10	43	74	89
552808	13	14	55	70
552816	38	73	87	92
552818	29	63	87	85
552820	58	83	90	90
552821	33	49	71	88
552822	24	55	74	88
552824	8	24	65	87
552834	11	28	68	89
552849	12	25	73	84
552851	13	42	74	89
552852	4	35	70	87
552853	19	52	86	93
552854	28	57	80	89
552916	5	26	64	82
552922	25	44	77	89

5	552923	22	49	82	91
	552925	33	56	80	92
	552930	12	49	79	89
	552931	12	40	62	82
	552932	24	62	84	91
	552933	20	40	75	89
	552936	18	36	75	88
	552937	22	51	82	88
	552938	12	36	67	80
	552939	17	40	65	79
10	552942	21	48	74	88
	552943	5	39	70	85
	552944	14	33	70	77
	552980	15	40	69	86
	552988	4	36	58	84
15	552989	0	50	74	81
	552996	0	25	53	72
	552998	17	49	79	90
	553002	0	32	68	86
	553003	15	42	67	88

Пример 18: Антисмысловое ингибирование вирусной мРНК ИВУ в клетках HepG2 дезокси-, МОЕ и (S)-cEt-химерными олигонуклеотидами

Дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды были разработаны для направленного действия на вирусную нуклеиновую кислоту HBV, и были испытаны на их действие на мРНК HBV in vitro. ISIS 5808 и ISIS 9591, описанные в US 5985662, а также ISIS 146781, ISIS 146786, 524518, ISIS 552859 и ISIS 552870 также включили в эти исследования для сравнения и обозначили звездочкой. Культивированные клетки HepG2 при плотности 28000 клеток на лунку трансфицировали при помощи LipofectAMINE 2000® 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 часов обработки, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Наборы вирусных затравочных зондов RTS3370 и RTS3371 использовали для измерения уровней мРНК по отдельности. Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Новые разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблице ниже были разработаны как МОЕ химерные олигонуклеотиды или дезокси-, МОЕ и (S)-cEt химерные олигонуклеотиды. 5-10-5 МОЕ химерные олигонуклеотиды имеют 20 нуклеозидов в длину, причем центральный сегмент гэта содержит десять 2'-дезоксинуклеозидов, к которому с обоеих сторон (в направлениях 5' и 3') присоединены крылья, содержащие по пять нуклеозидов. Дезокси-, МОЕ и (S)-cEt химерные олигонуклеотиды имеют 16 нуклеозидов в длину, причем нуклеозид имеет или МОЕ сахарную модификацию, или (S)-cEt сахарную модификацию, или дезокси-модификацию. Колонка «химия» описывает модификации сахара каждого олигонуклеотида. «k» обозначает (S)-cEt модификацию сахара; число обозначает количество дезоксинуклеозидов; в противном случае, «d» обозначает дезоксинуклеозид; и «e» обозначает модификацию МОЕ. Межнуклеозидные связи в каждом химерном олигонуклеотиде представляют собой фосфотиоатные (P=S) связи. Все цитозиновые остатки в каждом олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозины.

«Вирусный целевой сайт инициации» указывает 5'-основной нуклеотид, на который

направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. «Вирусный целевой терминирующий сайт» указывает 3'-основную нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. Каждый химерный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 55, направлен на вирусную геномную последовательность, обозначенную в настоящем документе как SEQ ID NO:1 (доступ GENBANK №U95551.1).

Таблица 55							
5 Ингибирование уровней вирусной мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами, измеренное с RTS3370 или RTS3371							
Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	№1818	Мотив	% ингибирования (RTS3370)	% ингибирования (RTS3371)	Последовательность	SEQ ID NO
156	176	5808*	Равномерно дезокси	57	64	CCGAGGAGGTCACAG	1373
303	322	524518*	ееее-10-ееее	62	72	CCGAGGAGGTCACAG	428
376	395	146781*	ееее-10-ееее	72	93	AAACCCCGAGGTCACAG	1374
380	399	582665	ееее-10-ееее	57	59	GTAACCCCGAGGTCACAG	1375
382	401	582666	ееее-10-ееее	49	92	ATGTAACCCCGAGGTCACAG	1376
411	426	566831	kdkdk-9-ee	96	73	GCATAGCAGCAGGATG	137
411	427	577123	eeek-9-eeee	84	96	GGCATAGCAGCAGGATG	17
411	427	577124	kdkdk-8-eeee	92	96	GGCATAGCAGCAGGATG	17
411	426	577126	kkk-8-ееее	87	90	GCATAGCAGCAGGATG	137
413	428	566830	kdkdk-9-ee	93	95	AGGCATAGCAGCAGGA	143
415	430	577130	eeek-10-kke	87	94	TGAGGCATAGCAGCAG	147
415	430	577131	kdkdk-9-ee	83	93	TGAGGCATAGCAGCAG	147
1263	1278	566828	kdkdk-9-ee	97	90	CCGCAGTATGGATCGG	1236
1577	1596	146786*	ееее-10-ееее	93	71	GAGACCGAGTCACCG	224
1577	1592	566829	kdkdk-9-ee	98	84	AGCGAAGTCACACCG	1334
1577	1596	577120	kdkdk-10-ееее	94	93	GAGACCGAGTCACCG	224
1577	1592	577127	kkk-8-ееее	95	70	AGCGAAGTCACACCG	1334
1577	1592	577134	kek-8-ееее	94	89	AGCGAAGTCACACCG	1334
1577	1592	577135	kek-10-kek	96	94	AGCGAAGTCACACCG	1334
1583	1598	552859*	ekk-10-kke	92	91	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1583	1602	577121	kdkdk-10-ееее	91	74	CCGAGGAGGTCACAG	226
1583	1598	577128	kkk-8-ееее	92	85	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1583	1598	577132	kdkdk-9-ee	97	81	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1583	1598	577136	kek-10-kek	95	95	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
1588	1603	566832	kdkdk-9-ee	95	78	TGCAGAGGTCAGCGA	1345
1780	1795	552870*	ekk-10-kke	71	93	TTTATGCCTACAGCCT	232
1780	1799	577122	kdkdk-10-ееее	70	96	CCATTAAGCTACAGCCT	50
1780	1796	577125	kdkdk-8-eeee	70	94	ATTTATGCCTACAGCCT	51
1780	1795	577129	kkk-8-ееее	76	51	TTTATGCCTACAGCCT	232
1780	1795	577133	kdkdk-9-ee	80	52	TTTATGCCTACAGCCT	232
1873	1892	9591*	Равномерно дезокси	30	14	CACCAAGCGACCTTGG	1377

Пример 19: Эффективность химерных олигонуклеотидов, направленных на HBV, у трансгенных мышей

В нескольких исследованиях трансгенных мышей обрабатывали антисмысловыми олигонуклеотидами ISIS для оценки эффективности химерных олигонуклеотидов. Оценили уровни ДНК и РНК HBV.

Испытание 1

Каждой мышке в группе из 12 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили 50 мг/кг ISIS 510106, ISIS 510116, ISIS 505347 или ISIS 509934. Контрольной группе из 12 мышей подкожно вводили PBS два раза в неделю, в течение 4 недель. Мышей умертвили через 48 часов после последней дозы, и собрали печени для

дальнейшего анализа.

Анализ ДНК и РНК

РНК экстрагировали из печеночной ткани для анализа ПЦР ДНК HBV в реальном времени, используя наборы затравочных зондов RTS3370, RTS3371 и RTS3372. Уровни ДНК нормализовали к PicoGreen. Образцы РНК HBV также анализировали с наборами затравочных зондов RTS3370 и RTS3371 после анализа ПЦР в реальном времени.

Уровни мРНК нормализовали к RIBOGREEN®. Данные, выраженные как процентное ингибирование по сравнению с контрольной группой, представлены в Таблице 56. Как показано в Таблице 56, большинство антисмысловых олигонуклеотидов привело к снижению ДНК и РНК HBV по сравнению с PBS контрольным образцом. Результаты представлены как процентное ингибирование мРНК или ДНК HBV, по сравнению с контрольным образцом. Колонка «химия» показывает мотив гЭп-крыла каждого химерного олигонуклеотида.

Таблица 56

Процентное ингибирование РНК и ДНК HBV в печени трансгенных мышей							
№ ISIS	Химия	% ингибирования ДНК (RTS3370)	% ингибирования ДНК (RTS3371)	% ингибирования ДНК (RTS3372)	% ингибирования РНК (RTS3370)	% ингибирования РНК (RTS3371)	% ингибирования РНК (RTS3372)
505347	5-10-5 MOE	72	79	75	54	28	30
509934	5-10-5 MOE	93	95	94	72	75	92
510106	3-10-4 MOE	0	0	51	0	0	12
510116	3-10-4 MOE	68	79	68	49	54	66

Испытание 2

Каждой мышце в группе из 6 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили 50 мг/кг ISIS 146779, ISIS 505358, ISIS 146786, ISIS 509974, ISIS 509958 или ISIS 509959. Контрольной группе из 10 мышей подкожно вводили PBS два раза в неделю, в течение 4 недель. Мышей умертвили через 48 часов после последней дозы, и собрали печени для дальнейшего анализа.

Анализ ДНК и РНК

РНК экстрагировали из печеночной ткани для анализа ПЦР ДНК HBV в реальном времени, используя набор затравочных зондов RTS3370. Уровни ДНК нормализовали к PicoGreen. Образцы РНК HBV также анализировали с набором затравочных зондов RTS3370 после анализа ПЦР в реальном времени. Уровни мРНК нормализовали к RIBOGREEN®. Данные, выраженные как процентное ингибирование по сравнению с контрольной группой, представлены в Таблице 57. Как показано в Таблице 57, большинство антисмысловых олигонуклеотидов привело к снижению ДНК и РНК HBV по сравнению с PBS контрольным образцом. Результаты представлены как процентное ингибирование мРНК или ДНК HBV, по сравнению с контрольным образцом. Колонка «химия» показывает мотив гЭп-крыла каждого химерного олигонуклеотида.

Таблица 57

Процентное ингибирование РНК и ДНК HBV в печени трансгенных мышей			
№ ISIS	Химия	% ингибирования ДНК	% ингибирования РНК
146779	5-10-5 MOE	39	5
146786	5-10-5 MOE	83	73
505358	5-10-5 MOE	84	77
509958	3-10-3 MOE	82	29
509959	3-10-3 MOE	54	30
509974	3-10-3 MOE	56	28

Испытание 3

Каждой мышы в группе из 6 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили 50 мг/кг ISIS 509960, ISIS 505329, ISIS 146786, ISIS 505339 или ISIS 509927.

Другой группе из 6 мышей вводили энтекавир, пероральное противовирусное лекарство, используемое для лечения инфекции гепатита В, в дозе 1 мг/кг, ежедневно, в течение двух недель. Контрольной группе из 10 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили PBS. Мышей умертвили через 48 часов после последней дозы, и собрали печени для дальнейшего анализа.

Анализ ДНК и РНК

РНК экстрагировали из печеночной ткани для анализа ПЦР ДНК HBV в реальном времени, используя набор затравочных зондов RTS3371. Уровни ДНК нормализовали к Picogreen. Образцы РНК HBV также анализировали с набором затравочных зондов RTS3371 после анализа ПЦР в реальном времени. Уровни мРНК нормализовали к RIBOGREEN®. Данные, выраженные как процентное ингибирование по сравнению с контрольной группой, представлены в Таблице 58. Как показано в Таблице 58, большинство антисмысловых олигонуклеотидов привело к снижению ДНК и РНК HBV по сравнению с PBS контрольным образцом. Результаты представлены как процентное ингибирование мРНК или ДНК HBV, по сравнению с контрольным образцом. Колонка «химия» показывает мотив гзп-крыла каждого химерного олигонуклеотида.

Таблица 58			
Процентное ингибирование РНК и ДНК HBV в печени трансгенных мышей			
	Химия олигонуклеотида	% ингибирование ДНК	% ингибирование РНК
энтекавир	-	94	0
ISIS 146786	5-10-5 MOE	97	92
ISIS 505329	5-10-5 MOE	70	63
ISIS 505339	5-10-5 MOE	74	63
ISIS 509927	5-10-5 MOE	80	57
ISIS 509960	3-10-3 MOE	86	60

Испытание 4

Каждой мышы в группе из 6 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили 25 мг/кг ISIS 146786, ISIS 552176 и ISIS 552073. Одной группе из 10 мышей подкожно вводили PBS два раза в неделю, в течение 4 недель. Мышей умертвили через 48 часов после последней дозы, и собрали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Анализ ДНК и РНК

РНК экстрагировали из печеночной ткани для анализа ПЦР ДНК HBV в реальном времени, используя набор затравочных зондов RTS3371. Уровни ДНК нормализовали к Picogreen. Образцы РНК HBV также анализировали с набором затравочных зондов RTS3371 после анализа ПЦР в реальном времени. Уровни мРНК нормализовали к RIBOGREEN®. Данные представлены в Таблице 59. Как показано в Таблице 59, антисмысловые олигонуклеотиды вызывают снижение ДНК и РНК HBV по сравнению с PBS контрольным образцом. Результаты представлены как процентное ингибирование мРНК или ДНК HBV, по сравнению с контрольным образцом. Колонка «химия» показывает мотив гзп-крыла каждого химерного олигонуклеотида.

Таблица 59			
Процентное ингибирование РНК и ДНК HBV у трансгенных мышей			
№ ISIS	Химия	% ингибирование РНК	% ингибирование ДНК
146786	5-10-5 MOE	81	91
552073	8-10-2 MOE	39	22
552176	3-9-5 MOE	55	56

Функция печени

Для оценки влияния олигонуклеотидов ISIS на печеночную функцию, измерили концентрации ALT в плазме при помощи автоматического клинического анализатора химического состава (Hitachi Olympus AU400e, Мелвилл, штат Нью-Йорк) (Nyblom, H. et al., Alcohol & Alcoholism 39: 336-339, 2004; Tietz NW (Ed): Clinical Guide to Laboratory Tests, 3e изд. W.B. Saunders, Филадельфия, штат Пенсильвания, 1995). Результаты, выраженные в МЕ/л, представлены в Таблице 60. Оба ISIS олигонуклеотида считаются переносимыми мышами, что демонстрируется их профилем трансаминазы в печени.

Таблица 60	
Уровни ALT (МЕ/л) трансгенных мышей	
ALT	
PBS	77
ISIS 146786	21
ISIS 552073	19
ISIS 552176	27

Испытание 5

Каждой мышке в группе из 6 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили 25 мг/кг ISIS 146786, ISIS 552056, ISIS 552088 и ISIS 552309. Одной группе из 10 мышей подкожно вводили PBS два раза в неделю, в течение 4 недель. Мышей умертвили через 48 часов после последней дозы, и собрали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Анализ ДНК и РНК

РНК экстрагировали из печеночной ткани для анализа ПЦР ДНК HBV в реальном времени, используя набор затравочных зондов RTS3371. Уровни ДНК нормализовали к Picogreen. Образцы РНК HBV также анализировали с набором затравочных зондов RTS3371 после анализа ПЦР в реальном времени. Уровни мРНК нормализовали к RIBOGREEN®. Как показано в Таблице 61, антисмысловые олигонуклеотиды приводят к снижению ДНК и РНК HBV по сравнению с PBS контрольным образцом. Результаты представлены как процентное ингибирование мРНК или ДНК HBV, по сравнению с контрольным образцом. Колонка «химия» показывает мотив гэп-крыла каждого химерного олигонуклеотида.

Таблица 61			
Процентное ингибирование ДНК и РНК HBV у трансгенных мышей			
	Химия	% ингибирование (РНК)	% ингибирование(ДНК)
ISIS 146786	5-10-5 MOE	60	90
ISIS 552056	7-10-3 MOE	25	58
ISIS 552088	8-10-2 MOE	8	0
ISIS 552309	5-9-3 MOE	35	84

Испытание 6

Каждой мышке в группе из 6 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили 25 мг/кг ISIS 146786, ISIS 505330, ISIS 509932, ISIS 552032, ISIS 552057, ISIS 552075, ISIS 552092 и ISIS 552255. Одной группе из 10 мышей подкожно вводили PBS два раза в неделю, в течение 4 недель. Мышей умертвили через 48 часов после последней дозы, и собрали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Анализ ДНК и РНК

РНК экстрагировали из печеночной ткани для анализа ПЦР ДНК HBV в реальном времени, используя набор затравочных зондов RTS3371. Уровни ДНК нормализовали к Picogreen. Образцы РНК HBV также анализировали с набором затравочных зондов

RTS3371 после анализа ПЦР в реальном времени. Уровни мРНК нормализовали к RIBOGREEN®. Как показано в Таблице 62, антисмысловые олигонуклеотиды приводят к снижению ДНК и РНК HBV по сравнению с PBS контрольным образцом. Результаты представлены как процентное ингибирование мРНК или ДНК HBV, по сравнению с контрольным образцом. Колонка «химия» показывает мотив гзп-крыла каждого химерного олигонуклеотида.

Таблица 62			
Процентное ингибирование ДНК и РНК HBV у трансгенных мышей			
№ ISIS	Химия	% ингибирование (РНК)	% ингибирование (ДНК)
146786	5-10-5 MOE	52	95
505330	5-10-5 MOE	7	61
509932	5-10-5 MOE	83	98
552032	6-10-4 MOE	54	97
552057	7-10-3 MOE	19	62
552075	8-10-2 MOE	12	18
552092	8-10-2 MOE	25	74
552255	4-9-4 MOE	41	89

Испытание 7

Каждой мышке в группе из 6 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили 20 мг/кг ISIS 552859, ISIS 577121, ISIS 577122, ISIS 577123, ISIS 577132, ISIS 577133 и ISIS 577134. Эти химерные олигонуклеотиды имеют дезокси-, MOE и (S)-cEt химию. Одной группе из 10 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили PBS. Мышей умертвили через 48 часов после последней дозы, и собрали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Анализ ДНК и РНК

РНК экстрагировали из печеночной ткани для анализа ПЦР ДНК HBV в реальном времени, используя набор затравочных зондов RTS3371. Уровни ДНК нормализовали к Picogreen. Образцы РНК HBV также анализировали с набором затравочных зондов RTS3371 после анализа ПЦР в реальном времени. Уровни мРНК нормализовали к RIBOGREEN®. Как показано в Таблице 63, антисмысловые олигонуклеотиды приводят к снижению ДНК и РНК HBV по сравнению с PBS контрольным образцом. Результаты представлены как процентное ингибирование мРНК или ДНК HBV, по сравнению с контрольным образцом. Колонка «химия» описывает модификации сахара каждого олигонуклеотида. «к» обозначает (S)-cEt модификацию сахара; число обозначает количество дезоксинуклеозидов; в противном случае, «d» обозначает дезоксинуклеозид; и «e» обозначает модификацию MOE.

Таблица 63			
Процентное ингибирование ДНК и РНК HBV у трансгенных мышей			
№ ISIS	Химия	% ингибирование (РНК)	% ингибирование (ДНК)
552859	ekk-10-kke	60	86
577121	kdkdk-10-eeee	59	93
577122	kdkdk-10-eeee	42	68
577123	eekk-9-ekke	0	77
577132	kdkdk-9-ee	4	24
577133	kdkdk-9-ee	46	64
577134	kek-8-eeee	0	17

Испытание 8

Группе из 6 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили 25 мг/кг ISIS 146786, химерного олигонуклеотида 5-10-5 MOE. Каждой мышке в группе из 6

мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили 10 мг/кг ISIS 552803, ISIS 552903, ISIS 552817, ISIS 552822 и ISIS 552907. Эти химерные олигонуклеотиды имеют дезокси-, МОЕ и (S)-cEt химию. Одной группе из 10 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили PBS. Мышей умертвили через 48 часов после

последней дозы, и собрали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Анализ ДНК и РНК

РНК экстрагировали из печеночной ткани для анализа ПЦР ДНК HBV в реальном времени, используя набор затравочных зондов RTS3371. Уровни ДНК нормализовали к Picogreen. Образцы РНК HBV также анализировали с набором затравочных зондов RTS3371 после анализа ПЦР в реальном времени. Уровни мРНК нормализовали к RIBOGREEN®. Данные представлены в Таблице 64. Как показано в Таблице 64, антисмысловые олигонуклеотиды вызывают снижение ДНК и РНК HBV по сравнению с PBS контрольным образцом. Колонка «химия» описывает модификации сахара каждого олигонуклеотида. «k» обозначает (S)-cEt модификацию сахара; число обозначает количество дезоксинуклеозидов; в противном случае, «d» обозначает дезоксинуклеозид; и «e» обозначает модификацию МОЕ; в случае МОЕ химерных олигонуклеотидов, колонка «химия» указывает структуру гэта-крыла.

Таблица 64				
Процентное ингибирование РНК и ДНК HBV у трансгенных мышей				
№ ISIS	Химия	Доза (мг/кг в неделю)	% ингибирование РНК	% ингибирование ДНК
146786	5-10-5 МОЕ	50	81	91
552803	ekk-10-kke	20	71	95
552817	ekk-10-kke	20	86	51
552822	ekk-10-kke	20	90	89
552903	ek-10-keke	20	56	82
552907	ek-10-keke	20	41	45

Испытание 9

Группе из 6 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили 25 мг/кг ISIS 146786. Группе из 6 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили 10 мг/кг ISIS 552853, ISIS 552854, ISIS 552932 и ISIS 552938. Одной группе из 10 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили PBS. Мышей умертвили через 48 часов после последней дозы, и собрали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Анализ ДНК и РНК

РНК экстрагировали из печеночной ткани для анализа ПЦР ДНК HBV в реальном времени, используя набор затравочных зондов RTS3371. Уровни ДНК нормализовали к Picogreen. Образцы РНК HBV также анализировали с набором затравочных зондов RTS3371 после анализа ПЦР в реальном времени. Уровни мРНК нормализовали к RIBOGREEN®. Как показано в Таблице 65, антисмысловые олигонуклеотиды приводят к снижению ДНК и РНК HBV по сравнению с PBS контрольным образцом. Результаты представлены как процентное ингибирование мРНК или ДНК HBV, по сравнению с контрольным образцом. Колонка «химия» описывает модификации сахара каждого олигонуклеотида. «k» обозначает (S)-cEt модификацию сахара; число обозначает количество дезоксинуклеозидов; в противном случае, «d» обозначает дезоксинуклеозид; и «e» обозначает модификацию МОЕ; в случае МОЕ химерных олигонуклеотидов, колонка «химия» указывает структуру гэта-крыла.

Таблица 65				
Процентное ингибирование ДНК и РНК HBV у трансгенных мышей				

	Химия	Доза (мг/кг в неделю)	% ингибирование (ДНК)	% ингибирование (РНК)
ISIS 146786	5-10-5 MOE	50	90	60
ISIS 552853	ekk-10-kke	20	94	60
ISIS 552854	ekk-10-kke	20	61	23
ISIS 552932	ek-10-keke	20	75	70
ISIS 552938	ek-10-keke	20	67	56

Испытание 10

Группе из 6 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили 25 мг/кг ISIS 146786. Группе из 6 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили 10 мг/кг ISIS 552922, ISIS 552923, ISIS 552942, ISIS 552872, ISIS 552925, ISIS 552937 и ISIS 552939. Одной группе из 10 мышей дважды в неделю, в течение 4 недель, подкожно вводили PBS. Мышей умертвили через 48 часов после последней дозы, и собрали органы и плазму для дальнейшего анализа.

Анализ ДНК и РНК

РНК экстрагировали из печеночной ткани для анализа ПЦР ДНК HBV в реальном времени, используя набор затравочных зондов RTS3371. Уровни ДНК нормализовали к Picogreen. Образцы РНК HBV также анализировали с набором затравочных зондов RTS3371 после анализа ПЦР в реальном времени. Уровни мРНК нормализовали к RIBOGREEN®. Как показано в Таблице 66, антисмысловые олигонуклеотиды приводят к снижению ДНК и РНК HBV по сравнению с PBS контрольным образцом. Результаты представлены как процентное ингибирование мРНК или ДНК HBV, по сравнению с контрольным образцом. Колонка «химия» описывает модификации сахара каждого олигонуклеотида. «k» обозначает (S)-cEt модификацию сахара; число обозначает количество дезоксинуклеозидов; в противном случае, «d» обозначает дезоксинуклеозид; и «e» обозначает модификацию MOE; в случае MOE химерных олигонуклеотидов, колонка «химия» указывает структуру гэта-крыла.

Таблица 66				
Процентное ингибирование ДНК и РНК HBV у трансгенных мышей				
№ ISIS	Химия	Доза (мг/кг в неделю)	% ингибирование(ДНК)	% ингибирование (РНК)
146786	5-10-5 MOE	50	52	57
552922	ekk-10-kke	20	61	50
552923	ek-10-keke	20	89	76
552942	ek-10-keke	20	58	52
552872	ek-10-keke	20	77	46
552925	ek-10-keke	20	89	65
552937	ek-10-keke	20	59	35
552939	ek-10-keke	20	57	19

Пример 20: Эффективность химерных олигонуклеотидов, направленных на HBV, у трансгенных мышей

Использовали мышей с фрагментом гена HBV (Guidotti, L.G. et al., J. Virol. 1995, 69, 6158-6169) Мышей обрабатывали ISIS антисмысловыми олигонуклеотидами, выбранными из исследований, описанных выше, и оценили их эффективность в этой модели. Оценили уровни ДНК, РНК и антигена HBV.

Каждой мышце из группы 10 мышей дважды в неделю подкожно вводили сначала 50 мг/кг, а затем, дважды в неделю, в течение следующих 3 недель, 25 мг/кг ISIS 146786 или ISIS 510100. Каждую мышцу в контрольной группе из 10 мышей обрабатывали таким же образом при помощи ISIS 141923 (CCTTCCCTGAAGGTTCTCTCC, SEQ ID NO:320; 5-10-5 MOE химерный олигонуклеотид без известной мишени у мышей) или ISIS 459024 (CGGTCTTTGGAGGATGC, SEQ ID NO:1351; 3-10-4 MOE химерный олигонуклеотид

без известной мишени у мышей). Мышей умертвили через 48 часов после последней дозы, и собрали органы и сыворотку для дальнейшего анализа.

Анализ ДНК и РНК

РНК экстрагировали из печеночной ткани для анализа ПЦР ДНК HBV в реальном времени, используя наборы затравочных зондов RTS3370, RTS3371 или RTS3372 (прямая последовательность ATCCTATCAACACTTCCGGAACT, обозначенная SEQ ID NO: 314; обратная последовательность CGACGCGGCGATTGAG, обозначенная SEQ ID NO: 315; последовательность зонда AAGAACTCCCTCGCCTCGCAGACG, обозначенная SEQ ID NO: 316). Уровни ДНК нормализовали к Picogreen. Образцы РНК HBV также анализировали с наборами затравочных зондов RTS3370 и RTS3371 после анализа ПЦР в реальном времени. Уровни мРНК нормализовали к RIBOGREEN®. Данные представлены в Таблице 67. Образцы ДНК в сыворотке анализировали после испытательного периода. Данные, выраженные относительно уровней, измеренных в контрольной группе, представлены в Таблице 68. Как показано в Таблицах 67 и 68, антисмысловые олигонуклеотиды приводят к снижению ДНК и РНК HBV по сравнению с PBS контрольным образцом. Результаты представлены как процентное ингибирование мРНК или ДНК HBV, по сравнению с контрольным образцом. Колонка «химия» указывает структуру геп-крыла каждого химерного олигонуклеотида.

Таблица 67

10 Процентное ингибирование РНК и ДНК HBV в печени трансгенных мышей							
№ ISIS	Химия	% ингибирование ДНК (RTS3370)	% ингибирование ДНК (RTS3371)	% ингибирование ДНК (RTS3372)	% ингибирование РНК (RTS3370)	% ингибирование РНК (RTS3371)	% ингибирование РНК (RTS3372)
146786	5-10-5 MOE	97	97	95	86	85	89
510100	3-10-4 MOE	95	94	94	56	64	77
141923	5-10-5 MOE	2	0	13	0	7	31
459024	3-10-4 MOE	19	0	8	0	0	0

Таблица 68

Процентное ингибирование ДНК HBV в сыворотке трансгенных мышей		
№ ISIS	% ингибирование (RTS3370)	% ингибирование (RTS3371)
146786	98	98
510100	99	98
141923	0	0
459024	0	0

Анализ антигена HBV

Антигены HBV в надосадочных жидкостях обнаружили при помощи иммуноферментного анализа твердофазного (ELISA). Уровни антигена HBs (HBsAg) обнаружили иммуноферментным твердофазным анализом компании Abazyme LLC, штат Массачусетс. Как показано в Таблице 57, обработка олигонуклеотидами ISIS 146786 или 510100 вызывает снижение уровней HBsAg. Уровни антигена HBe (HBeAg) обнаружили иммуноферментным твердофазным анализом компании International Immune-diagnostics, штат Калифорния. Как показано в Таблице 69, обработка олигонуклеотидами ISIS 146786 или 510100 вызывает также снижение уровней HBeAg.

Таблица 69

Уровни антигенов HBV (Единицы Института Пауля-Эрлиха/мл) у трансгенных мышей		
	HBsAg	HBeAg
PBS	40	80
146786	3	15

510100	15	22
141923	32	80
459024	44	51

Пример 21: Антисмысловое ингибирование вирусной мРНК HBV в клетках HepG2 дезокси-, МОЕ и (S)-сEt-химерными олигонуклеотидами

Дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды были разработаны для направленного действия на вирусную нуклеиновую кислоту HBV, и были испытаны на их действие на мРНК HBV in vitro. В этот анализ включили также ISIS 146786, ISIS 505358, ISIS 509932 и ISIS 510100, описанные в предварительной заявке на патент США №61/478040, поданной 21 апреля 2011 года; ISIS 552859, описанный в предварительной заявке на патент США №61/596692, поданной 8 февраля 2012 года; ISIS 577121, ISIS 577122, ISIS 577123, ISIS 577132, ISIS 577133 и ISIS 577134, описанные в исследовании, раскрытом выше. Культивированные клетки HepG2 при плотности 28000 клеток на лунку трансфицировали при помощи Cytofectin 9,375 нМ, 18,75 нМ, 37, 50 нМ, 75,00 нМ, 15,00 нМ или 300,00 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 часов обработки, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК использовали набор вирусных затравочных зондов RTS3371. Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Результаты представлены как процентное ингибирование HBV, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Новые разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблицах ниже были разработаны как дезокси-, МОЕ и (S)-сEt химерные олигонуклеотиды. Дезокси-, МОЕ и (S)-сEt химерные олигонуклеотиды имеют 16, 17 или 18 нуклеозидов в длину, причем нуклеозиды имеют или МОЕ сахарную модификацию, или (S)-сEt сахарную модификацию, или дезокси-модификацию. Колонка «химия» описывает модификации сахара каждого олигонуклеотида. «k» обозначает (S)-сEt модификацию сахара; число обозначает количество дезоксинуклеозидов; в противном случае, «d» обозначает дезоксинуклеозид; и «e» обозначает модификацию МОЕ. Межнуклеозидные связи в каждом химерном олигонуклеотиде представляют собой фосфотиоатные (P=S) связи. Все цитозиновые остатки в каждом олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозины.

«Вирусный целевой сайт инициации» указывает 5'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. «Вирусный целевой терминирующий сайт» указывает 3'-основной нуклеотид, на который направлен химерный олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. Каждый химерный олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 70, направлен на вирусную геномную последовательность, обозначенную в настоящем документе как SEQ ID NO:1 (доступ GENBANK №U95551.1).

Таблица 70					
Химерные антисмысловые олигонуклеотиды, направленные на SEQ ID NO:1					
Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	№ ISIS	Мотив	Последовательность	SEQ ID NO
411	427	585163	eeek-8-eeee	GGCATAGCAGCAGGATG	17
414	430	585164	eeek-7-kkeee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
414	430	585165	eeek-9-keee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
1577	1593	585170	eeek-7-kkeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585171	eeek-9-keee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585172	eeek-7-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304

1577	1593	585173	ekek-9-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585174	ekekdk-7-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1583	1599	585166	eeek-7-kkeee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1583	1599	585167	eeek-9-keee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1780	1797	577119	kdkdk-8-eeee	AATTTATGCCTACAGCCT	1379
1780	1796	585168	eeek-7-kkeee	ATTATGCCTACAGCCT	51
1780	1796	585169	eeek-9-keee	ATTATGCCTACAGCCT	51

Таблица 71

Зависимое от дозы ингибирование уровней мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами

№ ISIS	9,375 нМ	18,75 нМ	37, 5 нМ	75,0 нМ	150,0 нМ	300,0 нМ
146786	37	37	58	70	81	93
505358	30	26	28	57	74	85

510100	42	30	43	61	77	91
552859	21	30	39	61	79	91
577119	42	43	46	66	74	75
577121	10	15	42	64	82	89
577122	21	30	53	66	78	84
577123	27	29	45	56	78	84
577132	14	21	42	61	80	92
577133	12	14	32	47	62	77
577134	37	39	59	72	86	90
585174	31	28	48	61	80	90

Таблица 72

Зависимое от дозы ингибирование уровней мРНК HBV химерными антисмысловыми олигонуклеотидами

№ ISIS	9,375 нМ	18,75 нМ	37, 5 нМ	75,0 нМ	150,0 нМ	300,0 нМ
146786	25	34	57	71	85	92
509932	9	28	59	62	70	74
585163	17	32	52	68	77	81
585164	23	4	29	31	36	56
585165	6	31	42	58	66	82
585166	19	27	35	48	50	63
585167	22	25	50	69	76	88
585168	4	30	44	52	67	76
585169	32	32	42	62	76	80
585170	23	19	39	49	66	75
585171	28	27	42	59	81	88
585172	26	29	30	64	80	91
585173	29	30	41	71	86	88

Пример 22: Анализ эффективности однообразных дезоксиолигонуклеотидов при ингибировании мРНК HBV в клетках HepG2

Дополнительные антисмысловые олигонуклеотиды были испытаны на их влияние на мРНК HBV in vitro. В этот анализ включили также ISIS 5808 и ISIS 9591, описанные в US 5985662. В этот анализ включили ISIS 146786 в качестве эталона. Культивированные клетки HepG2 при плотности 28000 клеток на лунку трансфицировали при помощи LipofectAMINE2000® 18,75 нМ, 37, 50 нМ, 75,00 нМ, 150,00 нМ или 300,00 нМ антисмыслового олигонуклеотида. После примерно 24 часов обработки, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК HBV количественной ПЦР в реальном времени. Для измерения уровней мРНК и ДНК использовали набор вирусных затравочных зондов RTS3371. Уровни мРНК HBV скорректировали в соответствии с общим содержанием РНК, по результатам измерения с RIBOGREEN®. Уровни антигена S и антигена Е также измерили при помощи иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA). Результаты представлены как процентное ингибирование, по сравнению с не обработанными контрольными клетками.

Исследованные антисмысловые олигонуклеотиды, ISIS 582699, ISIS 582700 и ISIS 582701, были разработаны в соответствии с последовательностями и химическими структурами, описанными в публикации Korba and Germ, Antiviral Research, 1995, Vol.28, 225-242; соответствующие названия олигонуклеотидов в представленной ссылке - S1, C1 и L2с, соответственно. Антисмысловые олигонуклеотиды в Таблицах ниже были разработаны как однообразные дезокси-олигонуклеотиды длиной 16 или 21 нуклеозида, причем эти нуклеозиды имеют дезокси-модификации. «Вирусный целевой сайт инициации» указывает 5'-основной нуклеотид, на который направлен олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. «Вирусный целевой терминирующий сайт» указывает 3'-основной нуклеотид, на который направлен олигонуклеотид в последовательности вирусного гена. Каждый олигонуклеотид, перечисленный в Таблице 73, направлен на вирусную геномную последовательность, обозначенную в настоящем документе как SEQ ID NO:1 (доступ GENBANK №U95551.1). Результаты показывают, что дезокси-олигонуклеотиды имеют незначительное влияние на уровни экспрессии мРНК HBV, уровни ДНК и уровни антигена HBV.

Таблица 73				
Однообразные дезокси-олигонуклеотиды, направленные на SEQ ID NO:1				
Вирусный целевой сайт инициации	Вирусный целевой терминирующий сайт	№ ISIS	Последовательность	SEQ ID NO
160	180	582699	GAATCCTGATGTGATGTTCTC	1378
1884	1899	582701	CCAAAGCCACCCAAGG	1380
1910	1930	582700	CAAATTCTTTATAAGGGTCGA	1381

Таблица 74					
Зависимое от дозы ингибирование уровней мРНК HBV после обработки олигонуклеотидами					
№ ISIS	18,75 нМ	37, 5 нМ	75,0 нМ	150,0 нМ	300,0 нМ
5808	38	23	29	40	54
9591	35	20	32	26	40
146786	11	5	45	66	92
582699	32	28	27	39	52
582700	18	12	20	16	23
582701	4	0	0	3	13

Таблица 75				
Зависимое от дозы ингибирование уровней ДНК HBV в клетках HepG2 после обработки олигонуклеотидами				
№ ISIS	18,75 нМ	37, 5 нМ	75,0 нМ	150,0 нМ
5808	20	17	0	0
9591	0	0	0	0
146786	32	50	77	83
582699	0	44	0	17
582700	0	0	0	0
582701	0	0	0	0

Таблица 76				
Уровни антигена S HBV после обработки олигонуклеотидами (произвольные единицы)				
№ ISIS	18,75 нМ	37, 5 нМ	75,0 нМ	150,0 нМ
5808	9254	8228	4168	2540
9591	10924	8683	9334	12142
146786	12501	7265	3408	1 017
582699	9340	9325	7589	4712
582700	9697	8350	11 168	10703
582701	15283	18209	14632	15299

Таблица 77				
Уровни антигена E HBV после обработки олигонуклеотидами (произвольные единицы)				
ISIS No	18,75 нМ	37, 5 нМ	75,0 нМ	150,0 нМ
5808	8075	8587	5036	3286

9591	9242	8093	8257	6944
146786	8532	4034	2301	449
582699	7815	7191	7026	5278
582700	8690	9304	7941	6315
582701	8847	8257	8211	6276

5

(57) Формула изобретения

1. Одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеоснований, состоящую из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO: 226, 17, 50, 224, 722, 807, 1327, 1340 и 1379, отличающийся тем, что указанный одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид содержит:

10

сегмент гэта, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент крыла 5', состоящий из связанных нуклеозидов; и

сегмент крыла 3', состоящий из связанных нуклеозидов;

15

причем сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3'; и при этом каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар или затрудненный этиловый сахар; каждая межнауклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь или фосфодиэфирную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

20

2. Одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанный одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований SEQ ID NO: 226, и содержит:

сегмент гэта, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

25

сегмент крыла 5', состоящий из 5 связанных нуклеозидов; и

сегмент крыла 3', состоящий из 5 связанных нуклеозидов;

причем сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнауклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

30

3. Одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанный одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований SEQ ID NO: 17, и содержит:

35

сегмент гэта, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент крыла 5', состоящий из 3 связанных нуклеозидов; и

сегмент крыла 3', состоящий из 4 связанных нуклеозидов;

причем сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнауклеозидная связь указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин.

40

4. Одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанный одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований SEQ ID NO: 50, и содержит:

45

сегмент гэта, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент крыла 5', состоящий из 5 связанных нуклеозидов; и

сегмент крыла 3', состоящий из 5 связанных нуклеозидов;

причем сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3',

каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар,

каждая межнауклеозидная связь указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин.

5. Одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанный одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеосеоснований SEQ ID NO: 722, и содержит:

сегмент гэта, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент крыла 5', состоящий из 6 связанных нуклеозидов; и

сегмент крыла 3', состоящий из 4 связанных нуклеозидов;

причем сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3',

каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар,

каждая межнауклеозидная связь указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин

указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин.

6. Одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанный одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид состоит из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеосеоснований SEQ ID NO:

1327, и содержит:

сегмент гэта, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент крыла 5', состоящий из 2 связанных нуклеозидов; и

сегмент крыла 3', состоящий из 4 связанных нуклеозидов;

причем сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3'; 2

связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' содержат 2'-О-метоксиэтиловый сахар и затрудненный этиловый сахар в направлении от 5' к 3'; 4 связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' содержат затрудненный этиловый сахар, 2'-О-метоксиэтиловый сахар, затрудненный этиловый сахар и 2'-О-метоксиэтиловый сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнауклеозидная связь указанного одноцепочечного модифицированного

олигонуклеотида представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин.

7. Одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанный одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид состоит из 16

связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеосеоснований SEQ ID NO: 1340, и содержит:

сегмент гэта, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент крыла 5', состоящий из 3 связанных нуклеозидов; и

сегмент крыла 3', состоящий из 3 связанных нуклеозидов;

причем сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3'; 3 связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' содержат 2'-О-метоксиэтиловый сахар,

затрудненный этиловый сахар и затрудненный этиловый сахар в направлении от 5' к 3'; 3 связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' содержат затрудненный этиловый сахар,

затрудненный этиловый сахар и 2'-О-метоксиэтиловый сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой

5-метилцитозин.

8. Одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанный одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид состоит из 18 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований SEQ ID NO: 1379, и содержит:

10 сегмент гэта, состоящий из 8 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент крыла 5', состоящий из 5 связанных нуклеозидов; и

сегмент крыла 3', состоящий из 5 связанных нуклеозидов;

причем сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3'; 5 связанных нуклеозидов сегмента крыла 5' содержат затрудненный этиловый сахар,

15 дезоксисахар, затрудненный этиловый сахар, дезоксисахар и затрудненный этиловый сахар в направлении от 5' к 3'; каждый из 5 связанных нуклеозидов сегмента крыла 3' содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар; каждая межнуклеозидная связь указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфотиоатную связь; и каждый цитозин указанного одноцепочечного

20 модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин.

9. Одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанный одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований SEQ ID NO: 224, и содержит:

25 сегмент гэта, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент крыла 5', состоящий из 6 связанных нуклеозидов; и

сегмент крыла 3', состоящий из 4 связанных нуклеозидов;

причем сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар,

30 каждая межнуклеозидная связь указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин.

10. Одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанный одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеоснований SEQ ID NO: 807, и содержит:

сегмент гэта, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент крыла 5', состоящий из 6 связанных нуклеозидов; и

40 сегмент крыла 3', состоящий из 4 связанных нуклеозидов;

причем сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межнуклеозидная связь указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфотиоатную связь, и каждый цитозин

45 указанного одноцепочечного модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин.

11. Одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид является

сопряженным.

12. Композиция для лечения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния, содержащая одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемое производное и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

13. Применение соединения по любому из пп. 1-10, для производства лекарства для лечения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния у пациента, при этом заболевание, расстройство или состояние представляет собой желтуху, воспаление печени, фиброз печени, воспаление, цирроз печени, печеночную недостаточность, рак печени, диффузное гепатоцеллюлярное воспалительное заболевание, гемофагоцитарный синдром, серозный гепатит, виремию HBV или заболевание печени, связанное с трансплантацией.

14. Применение композиции по п. 12, для производства лекарства для лечения HBV-связанного заболевания, расстройства или состояния у пациента, при этом заболевание, расстройство или состояние представляет собой желтуху, воспаление печени, фиброз печени, воспаление, цирроз печени, печеночную недостаточность, рак печени, диффузное гепатоцеллюлярное воспалительное заболевание, гемофагоцитарный синдром, серозный гепатит, виремию HBV или заболевание печени, связанное с трансплантацией.

15. Применение соединения по любому из пп. 1-10 для производства лекарства для снижения уровней HBsAG у пациента, инфицированного HBV.

16. Применение композиции по п. 12 для производства лекарства для снижения уровней HBsAG у пациента, инфицированного HBV.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Isis Pharmaceuticals, Inc.

Eric E. Swayze

Susan M. Freier

Michael L. McCaleb

<120> МОДУЛИРОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (HBV)

<130> B10L0175WO

<150> 61/478,040

<151> 2011-04-21

<150> 61/478,038

<151> 2011-04-21

<150> 61/596,690

<151> 2012-02-08

<150> 61/596,692

<151> 2012-02-08

<160> 1381

<170> FastSEQ для Windows версии 4.0

<210> 1

<211> 3182

<212> ДНК

<213> Вирус гепатита В

<400> 1

aattccacaa cctttcacca aactctgcaa gatcccagag tgagaggcct gtatttcctt 60
gctggtggct ccagttcagg agcagtaaac cctgttccga ctactgcctc tcccttatcg 120
tcaatcttct cgaggattgg ggaccctgcg ctgaacatgg agaacatcac atcaggattc 180
ctaggacccc ttctcgtgtt acaggcgggg ttttcttgt tgacaagaat cctcacaata 240
ccgcagagtc tagactcgtg gtggacttct ctcaatttc tagggggaac taccggtgtg 300
cttggccaaa attcgagtc cccaacctcc aatcactcac caacctcctg tctccaact 360
tgtctgggtt atcgctggat gtgtctgagg cgttttatca tcttctctt catcctgctg 420
ctatgcctca tcttcttgtt ggttctctg gactatcaag gtagttgcc cgtttgtcct 480
ctaattccag gatcctcaac caccagcacg ggaccatgcc gaacctgcat gactactgct 540
caaggaaact ctatgatcc ctctgttgc tgtacaaac ctctggacgg aaattgcacc 600
tgtattcca tcccatcatc ctgggctttc ggaaaattcc tatgggagtg ggcctcagcc 660
cgtttctct ggctcagttt actagtcca ttgttcagt ggttcgtagg gctttcccc 720
actgtttggc tttagttat atggatgatg tggattggg ggccaagtct gtacagcatc 780
ttgagtcct tttaccgct gttaccaatt ttctttgtc ttgggtata catttaaacc 840
ctaacaaaac aaagagatgg ggttactctc tgaattttat gggttatgtc attggaagt 900
atgggtcctt gccacaaga cacatcatc aaaaaatcaa agaattttt agaaaacttc 960
ctattaacag gcctattgat tggaaagtat gtcaacgaat tggggtctt ttgggtttg 1020
ctgccccatt tacacaatgt ggttatcctg cgtaaatgcc ctgtatgca tgtattcaat 1080
ctaagcaggc ttctactttc tcgccaactt acaaggcctt tctgtgtaa caatactga 1140
acctttacc cggtgcccg caacggccag gtctgtgcca agtgtttgct gacgcaacc 1200
ccactggctg gggcttggtc atgggccatc agcgcgtgcg tggaaacctt tcggctcctc 1260
tgccgatcca tactgcggaa ctctagccg cttgtttgc tcgcagcagg tctggagcaa 1320
acattatcgg gactgataac tctgtgtcc tctccgcaa atatacatcg tatccatggc 1380
tgctaggctg tgctgccaac tggatcctgc gcgggacgtc cttgtttac gtcccgtcgg 1440
cgctgaatcc tgcggacgac cttctcggg gtcgcttggg actctctgt ccccttctcc 1500

gtctgccgtt cgcaccgacc acggggcgca cctctcttta cgcggactcc ccgtctgtgc 1560
 cttctcatct gccggaccgt gtgcacttcg cttcacctct gcacgtcgca tggagaccac 1620
 cgtgaacgcc caccgaatgt tgcccaaggt cttacataag aggactcttg gactctctgc 1680
 aatgtcaacg accgaccttg aggcatactt caaagactgt ttgtttaaag actgggagga 1740
 gttgggggag gagattagat taaaggtctt tgtactagga ggctgtaggc ataaattggt 1800
 ctgcgcacca gcacatgca actttttcac ctctgcctaa tcactcttg ttcattgcct 1860
 actgttaag cctccaagct gtgccttggg tggctttggg gcatggacat cgacccttat 1920
 aaagaatttg gagtactgt ggagtactc tcgtttttgc cttctgactt ctttcttca 1980
 gtacgagatc tttagatac cgcctcagct ctgtatcggg aagccttaga gtctcctgag 2040
 cattgttcac ctcaccatac tgcactcagg caagcaattc ttgctgggg ggaactaatg 2100
 actctagcta cctgggtggg tgtaatttg gaagatccag catctagaga cctagtagtc 2160
 agttatgtca acactaatat gggcctaaag ttcaggcaac tcttggtgtt tcacatttct 2220
 tgtctcactt ttggaagaga aaccgttata gagtatttgg tgtctttcgg agtgtggatt 2280
 cgcactctc cagcttagat accaccaaact gccctatcc tatcaacact tccgaaact 2340
 actgttgta gacgacgagg caggtccctt agaagaagaa ctccctcgcc tcgagacga 2400
 aggtctcaat cggcgcgtcg cagaagatct caatctcggg aacctcaatg ttagtattcc 2460
 ttggactcat aagtgggga actttactgg tctttattct tctactgtac ctgtctttaa 2520
 tcctcattgg aaaacacat cttttcctaa tatacattta caccaagaca ttatcaaaaa 2580
 atgtgaacag ttgttaggcc cacttacagt taatgagaaa agaagattgc aattgattat 2640
 gcctgctagg tttatccaa aggttacaa atattacca ttggataagg gtattaaacc 2700
 ttattatcca gaacatctag ttaatcatta cttccaaact agacactatt tacacactct 2760
 atggaaggcg ggtatattat ataagagaga aacaacacat agcgcctcat ttgtgggtc 2820
 accatattct ttggaacaag atctacagca tggggcagaa tctttccacc agcaatcctc 2880
 tgggattctt tcccgaccac cagttggatc cagccttcag agcaaacaca gcaaatccag 2940
 attgggactt caatcccaac aaggacacct ggccagacgc caacaaggta ggagctggag 3000
 cattcggggt ggggttcacc ccaccgcacg gaggcctttt ggggtggagc cctcaggctc 3060
 agggcatact acaaactttg ccagcaaact cgcctctctg ctccaccaat cgccagacag 3120
 gaaggcagcc taccgcgtg tctccactt tgagaaacac tcactctag gccatgcagt 3180
 gg

3182

<210> 2

<211> 19

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Затравка

<400> 2

cttggtcatg ggccatcag 19

<210> 3

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Затравка

<400> 3

cggctaggag ttccgcagta 20

<210> 4

<211> 22

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Зонд

<400> 4

tgctggaac ctttcgct cc 22

<210> 5

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 5

ccacgagtct agactct 17

<210> 6

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 6

gtccaccacg agtctag 17

<210> 7

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 7

agtcaccac gagtcta 17

<210> 8

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 8

aagtcacca cgagtct 17

<210> 9

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 9

gaagtcacc acgagtc 17

<210> 10

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 10

agaagtcac cacgagt 17

<210> 11

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 11

gagaagtcca ccacgag 17

<210> 12

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 12

agagaagtcc accacga 17

<210> 13

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 13

gagagaagtc caccacg 17

<210> 14

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 14

tgagagaagt ccaccac 17

<210> 15

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 15

tgataaaacg ccgcaga 17

<210> 16

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 16

atgataaaac gccgcag 17

<210> 17

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 17

ggcatagcag caggatg 17

<210> 18

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 18

aggcatagca gcaggat 17

<210> 19

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 19

gaggcatagc agcagga 17

<210> 20

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 20

agatgaggca tagcagcagg 20

<210> 21

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 21

tgaggcatag cagcagg 17

<210> 22

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 22

aagatgaggc atagcagcag 20

<210> 23

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 23

atgaggcata gcagcag 17

<210> 24

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 24

gaagatgagg catagcagca 20

<210> 25

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 25

gatgaggcat agcagca

17

<210> 26

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 26

agaagatgag gcatagcagc

20

<210> 27

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 27

agatgaggca tagcagc

17

<210> 28

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 28

aagaagatga ggcatagcag 20

<210> 29

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 29

aagatgaggc atagcag 17

<210> 30

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 30

gaagatgagg catagca 17

<210> 31

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 31

agaagatgag gcatagc 17

<210> 32

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 32

aagaagatga ggcatag 17

<210> 33

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 33

acgggcaaca taccttg 17

<210> 34

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 34

ctgaggccca ctccatagg 20

<210> 35

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 35

aggcccactc ccatagg 17

<210> 36

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 36

gaggccact cccatag 17

<210> 37

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 37

tgaggccac tccata 17

<210> 38

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 38

ctgaggccca ctcccat 17

<210> 39

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 39

cgaaccactg aacaatggc 20

<210> 40

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 40

accactgaac aaatggc 17

<210> 41

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 41

aaccactgaa caaatgg 17

<210> 42

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 42

gaaccactga acaaatg 17

<210> 43

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 43

cgaaccactg aacaat 17

<210> 44

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 44

accacatcat ccatata 17

<210> 45

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 45

tcagcaaac cttggca 17

<210> 46

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 46

aatttatgcc tacagcctcc 20

<210> 47

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 47

ttatgcctac agcctcc 17

<210> 48

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 48

caatttatgc ctacagcctc 20

<210> 49

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 49

tttatgccta cagcctc 17

<210> 50

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 50

ccaatttatg cctacagcct 20

<210> 51

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 51

atttatgcct acagcct 17

<210> 52

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 52

accaatttat gcctacagcc 20

<210> 53

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 53

aatttatgcc tacagcc 17

<210> 54

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 54

caatttatgc ctacagc 17

<210> 55

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 55

ccaatttatg cctacag 17

<210> 56

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 56

accaatttat gcctaca 17

<210> 57

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 57

aggcagaggt gaaaaag 17

<210> 58

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 58

taggcagagg tgaaaaa 17

<210> 59

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 59

gcacagcttg gaggcttgaa 20

<210> 60

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 60

cagcttgag gcttga 17

<210> 61

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 61

ggcacagctt ggaggcttga 20

<210> 62

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 62

acagcttgga ggcttga 17

<210> 63

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 63

aggcacagct tggaggcttg 20

<210> 64

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 64

cacagcttgg aggcttg 17

<210> 65

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 65

aaggcacagc ttggaggctt 20

<210> 66

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 66

gcacagcttg gaggctt 17

<210> 67

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 67

caaggcacag cttggaggct 20

<210> 68

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 68

ggcacagctt ggaggct 17

<210> 69

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 69

ссаaggcaca gcttgaggc 20

<210> 70

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 70

aggcacagct tggaggc 17

<210> 71

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 71

aaggcacagc ttggagg 17

<210> 72

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 72

caaggcacag cttggag 17

<210> 73

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 73

ссаaggсаса gcttgga 17

<210> 74

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 74

gctccaaatt ctttata 17

<210> 75

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 75

tctgcgaggc gagggagttc 20

<210> 76

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 76

gcgaggcgag ggagttc 17

<210> 77

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 77

tgcgaggcga gggagtt 17

<210> 78

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 78

ctgcgaggcg agggagt 17

<210> 79

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 79

tctgcgaggc gagggag 17

<210> 80

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 80

ttccaagaa tatggtg 17

<210> 81

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 81

gttcccaaga atatggt 17

<210> 82

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 82

tggtccaag aatatgg 17

<210> 83

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 83

gaactggagc caccagcagg

20

<210> 84

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 84

gagccaccag cagg

14

<210> 85

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 85

cctgaactgg agccaccagc

20

<210> 86

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 86

gaactggagc caccag 16

<210> 87

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 87

aaaaaccccg cctgtaacac 20

<210> 88

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 88

aagaaaaacc ccgcctgtaa 20

<210> 89

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 89

gtcaacaaga aaaaccccgс 20

<210> 90

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 90

gtattgtgag gatt 14

<210> 91

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 91

ggtattgtga ggat 14

<210> 92

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 92

caccacgagt ctgactctg 20

<210> 93

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 93

cacgagtcta gactct 16

<210> 94

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 94

cgagtctaga ctct 14

<210> 95

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 95

ccacgagtct agactc 16

<210> 96

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 96

gtccaccacg agtctagact 20

<210> 97

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 97

gaagtccacc acgagtctag 20

<210> 98

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 98

tccaccacga gtctag 16

<210> 99

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 99

agaagtccac cacgagtcta 20

<210> 100

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 100

gtccaccacg agtcta 16

<210> 101

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 101

gagaagtcca ccacgagtct 20

<210> 102

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 102

agtccaccac gagtct 16

<210> 103

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 103

agagaagtcc accacgagtc 20

<210> 104

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 104

aagtccacca cgagtc 16

<210> 105

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 105

gagagaagtc caccacgagt 20

<210> 106

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 106

gaagtcacc acgagt 16

<210> 107

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 107

agtccaccac gagt 14

<210> 108

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 108

tgagagaagt ccaccacgag 20

<210> 109

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 109

agaagtccac cacgag 16

<210> 110

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 110

aagtccacca cgag 14

<210> 111

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 111

ttgagagaag tccaccacga 20

<210> 112

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 112

gagaagtcca ccacga

16

<210> 113

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 113

gaagtccacc acga

14

<210> 114

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 114

agaagtccac cacg

14

<210> 115

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 115

gagagaagtc caccac 16

<210> 116

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 116

gagaagtcca ccac 14

<210> 117

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 117

tgagagaagt ccacca 16

<210> 118

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 118

agagaagtcc acca 14

<210> 119

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 119

gagagaagtc cacc 14

<210> 120

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 120

tgagagaagt ccac 14

<210> 121

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 121

agaaaattga gagaagtcca 20

<210> 122

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 122

cctagaaaat tgagagaagt 20

<210> 123

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 123

at tt t t g g c c a a g a c a c a c g g 20

<210> 124

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 124

c g a a t t t t g g c c a a g a c a c a 20

<210> 125

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 125

ggactgcgaa ttttgccaa 20

<210> 126

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 126

tccagcgata accaggacaa 20

<210> 127

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 127

gacacatcca gcgataacca 20

<210> 128

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 128

gcagacacat ccagcgataa 20

<210> 129

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 129

gataaaaacgc cgcaga 16

<210> 130

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 130

taaaacgccg caga 14

<210> 131

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 131

ataaaacgcc gcag 14

<210> 132

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 132

atgataaaac gccgca 16

<210> 133

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 133

gataaaacgc cgca 14

<210> 134

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 134

tgataaaacg ccgc 14

<210> 135

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 135

atgataaaac gccg 14

<210> 136

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 136

tgaggcatag cagcaggatg 20

<210> 137

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 137

gcatagcagc aggatg 16

<210> 138

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 138

atagcagcag gatg 14

<210> 139

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 139

atgaggcata gcagcaggat 20

<210> 140

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 140

ggcatagcag caggat 16

<210> 141

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 141

catagcagca ggat 14

<210> 142

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 142

gatgagcat agcagcagga 20

<210> 143

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 143

aggcatagca gcagga 16

<210> 144

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 144

gcatagcagc agga 14

<210> 145

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 145

gaggcatagc agcagg 16

<210> 146

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 146

ggcatagcag cagg 14

<210> 147

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 147

tgaggcatag cagcag 16

<210> 148

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 148

aggcatagca gcag 14

<210> 149

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 149

atgaggcata gcagca 16

<210> 150

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 150

gaggcatagc agca 14

<210> 151

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 151

gatgaggcat agcagc 16

<210> 152

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 152

tgaggcatag cagc 14

<210> 153

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 153

agatgaggca tagcag 16

<210> 154

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 154

atgaggcata gcag 14

<210> 155

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 155

aagatgaggc atagca 16

<210> 156

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 156

gatgaggcat agca 14

<210> 157

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 157

gaagatgagg catagc 16

<210> 158

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 158

agatgaggca tagc 14

<210> 159

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 159

agaagatgag gcatag 16

<210> 160

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 160

aagatgaggc atag 14

<210> 161

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 161

aagaagatga ggcata 16

<210> 162

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 162

gaagatgagg cata 14

<210> 163

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 163

agaagatgag gcat 14

<210> 164

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 164

aagaagatga ggca 14

<210> 165

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 165

acgggcaaca taccttgata 20

<210> 166

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 166

сааacgggca acataccttg 20

<210> 167

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 167

cgggcaacat accttg 16

<210> 168

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 168

acgggcaaca tacctt 16

<210> 169

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 169

gggcaacata cctt 14

<210> 170

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 170

cgggcaacat acct 14

<210> 171

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 171

acgggсааса tacc 14

<210> 172

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 172

agaggасааа cgggсаacat 20

<210> 173

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 173

attagaggac aaacgggcaa 20

<210> 174

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 174

cctggaatta gaggacaac 20

<210> 175

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 175

gacacctgga ttagaggaca 20

<210> 176

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 176

ggccsactcc catagg 16

<210> 177

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 177

gaggccsact cccata 16

<210> 178

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 178

tgaggccac tcccat 16

<210> 179

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 179

ctgaggcca ctcca 16

<210> 180

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 180

ggcactagta aactgagcca 20

<210> 181

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 181

ctagtaaaact gagcca 16

<210> 182

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 182

agtaaaactga gccca 14

<210> 183

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 183

tagtaaactg agcc 14

<210> 184

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 184

ctagtaaact gagc 14

<210> 185

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 185

aatggcacta gtaaactgag 20

<210> 186

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 186

tgaacaaatg gcactagtaa 20

<210> 187

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 187

cactgaacaa atggcactag 20

<210> 188

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 188

ccactgaaca aatggc 16

<210> 189

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 189

асгаасссact gaacaaatgg 20

<210> 190

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 190

ассactgaac aaatgg 16

<210> 191

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 191

аaccactgaa caaatg

16

<210> 192

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 192

гаaccactga acaaat

16

<210> 193

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 193

сctacgaacc actgaacaaa

20

<210> 194

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 194

cgaaccactg aаааа 16

<210> 195

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 195

аaccactgaa сааа 14

<210> 196

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 196

gaaccactga асаа 14

<210> 197

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 197

сгаaccactg ааса 14

<210> 198

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 198

gaaagcccta сгаaccactg 20

<210> 199

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 199

ccacatcatc catata 16

<210> 200

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 200

acatcatcca tata 14

<210> 201

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 201

accacatcat ccatat 16

<210> 202

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 202

cacatcatcc atat 14

<210> 203

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 203

ccacatcatc cata 14

<210> 204

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 204

accacatcat ccat 14

<210> 205

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 205

tgtacagact tggccccaa 20

<210> 206

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 206

agggtttaa tgtatacca 20

<210> 207

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 207

gcaaacactt ggacagacc 20

<210> 208

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 208

cagcaaacac ttggca 16

<210> 209

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 209

tcagcaaac cttggc 16

<210> 210

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 210

ccgcagtatg gatcggcaga 20

<210> 211

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 211

gcagtatgga tcggca 16

<210> 212

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 212

gttccgcagt atggatcggc 20

<210> 213

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 213

ctaggagtgc cgcagtatgg 20

<210> 214

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 214

cggctaggag ttccgcagta 20

<210> 215

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 215

aacaagcggc taggagttcc 20

<210> 216

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 216

caaaacaagc ggctaggagt 20

<210> 217

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 217

gagcaaaaca agcggctagg 20

<210> 218

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 218

tgcgagcaaa acaagcggct 20

<210> 219

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 219

асaaaggacg tccc 14

<210> 220

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 220

gaggtgcgcc ccgtggtcgg 20

<210> 221

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 221

agagaggtgc gccccgtggt 20

<210> 222

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 222

taaagagagg tgcgccccgt 20

<210> 223

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 223

aaggcacaga cggg

14

<210> 224

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 224

gtgaagcgaa gtgcacacgg

20

<210> 225

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 225

gaggtgaagc gaagtcaca

20

<210> 226

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 226

gcagaggtga agcgaagtgc 20

<210> 227

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 227

cgtgcagagg tgaagcgaag 20

<210> 228

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 228

agtccaagag tcctcttatg 20

<210> 229

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 229

cagtctttga agta 14

<210> 230

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 230

tatgcctaca gcctcc 16

<210> 231

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 231

ttatgcctac agcctc 16

<210> 232

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 232

tttatgccta cagcct 16

<210> 233

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 233

atttatgcct acagcc 16

<210> 234

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 234

aatttatgcc tacagc 16

<210> 235

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 235

caatttatgc ctacag 16

<210> 236

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 236

ccaatttatg cctaca 16

<210> 237

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 237

accaatttat gcctac 16

<210> 238

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 238

aaagttgcat ggtgctggtg 20

<210> 239

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 239

gaaaaagtgt catgtgctg 20

<210> 240

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 240

ggtgaaaaag ttgcatgtg 20

<210> 241

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 241

agaggtgaaa aagttgcatg 20

<210> 242

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 242

ggcagaggtg aaaaagttgc 20

<210> 243

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 243

ttaggcagag gtgaaaaagt 20

<210> 244

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 244

ggcagaggtg aaaaag 16

<210> 245

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 245

aggcagaggt gaaaaa 16

<210> 246

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 246

tgattaggca gaggtgaaaa 20

<210> 247

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 247

taggcagagg tgaaaa 16

<210> 248

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 248

taggcagagg tgaa 14

<210> 249

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 249

agatgattag gcagaggtga 20

<210> 250

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 250

agcttgaggagg ctggaacagt 20

<210> 251

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 251

cacagcttgg aggcttgaac 20

<210> 252

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 252

agcttgaggagg cttgaa 16

<210> 253

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 253

cttgaggaggct tgaag 14

<210> 254

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 254

cagcttgaggagg gcttga 16

<210> 255

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 255

gcttgaggc ttga 14

<210> 256

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 256

acagcttgga ggcttg 16

<210> 257

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 257

agcttgagg cttg 14

<210> 258

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 258

cacagcttgg aggctt 16

<210> 259

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 259

cagcttgagg gctt 14

<210> 260

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 260

gcacagcttg gaggct 16

<210> 261

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 261

acagcttgga ggct 14

<210> 262

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 262

ggcacagctt ggaggc 16

<210> 263

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 263

cacagcttgg aggc 14

<210> 264

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 264

aggcacagct tggagg 16

<210> 265

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 265

gcacagcttg gagg 14

<210> 266

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 266

aaggcacagc ttggag 16

<210> 267

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 267

ggcacagctt ggag 14

<210> 268

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 268

сacccaaggc acagcttgga 20

<210> 269

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 269

caaggcacag cttgga 16

<210> 270

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 270

aggcacagct tgga 14

<210> 271

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 271

ссаaggcaca gcttgg 16

<210> 272

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 272

agccacccaa ggcacagctt 20

<210> 273

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 273

сааагссасс сааггсасаg 20

<210> 274

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 274

ссссааагсс асссааггса 20

<210> 275

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 275

atgccccaaa gccaccaag 20

<210> 276

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 276

tccatgcccc aaagccaccc 20

<210> 277

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 277

atgtccatgc cccaaagcca 20

<210> 278

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 278

ctccaaattc ttata 16

<210> 279

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 279

ccaaattctt tata 14

<210> 280

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 280

gctccaaatt ctttat 16

<210> 281

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 281

tccaaattct ttat 14

<210> 282

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 282

ctccaaattc ttta 14

<210> 283

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 283

gctccaaatt cttt 14

<210> 284

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 284

ggaaagaagt cagaaggcaa 20

<210> 285

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 285

gtgcgaatcc acactc 16

<210> 286

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 286

gcgaatccac actc 14

<210> 287

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 287

tgсgaatcca сact 14

<210> 288

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 288

gtгсgaatcc acac 14

<210> 289

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 289

gagggagttc ttcttctagg 20

<210> 290

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 290

cgaggcgagg gagttc 16

<210> 291

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 291

aggcgaggga gttc 14

<210> 292

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 292

gсgaggсgag ggagtt 16

<210> 293

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 293

gaggсgaggг agtt 14

<210> 294

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 294

tgcgaggcga gggagt 16

<210> 295

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 295

cgaggcgagg gagt 14

<210> 296

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 296

ctgcgaggcg agggag 16

<210> 297

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 297

gCgaggcgag ggag 14

<210> 298

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 298

tctgcgaggc gaggga 16

<210> 299

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 299

ccgagattga gatcttctgc 20

<210> 300

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 300

cccaccttat gagtccaagg 20

<210> 301

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 301

tgttccaag aatatggtga 20

<210> 302

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 302

tccaagaat atggtg 16

<210> 303

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 303

ttccaagaa tatggt 16

<210> 304

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 304

gtccaaga atatgg 16

<210> 305

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 305

tgttccaag aatat 16

<210> 306

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 306

ttgttccaa gaatat 16

<210> 307

<211> 14

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 307

tgttccaag aata

14

<210> 308

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 308

gaaagaatcc cagaggattg

20

<210> 309

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 309

actgcatggc ctgaggatga

20

<210> 310

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 310

ccactgcatg gcctgaggat 20

<210> 311

<211> 19

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Праймер

<400> 311

ссаааccttc ggacggaаа 19

<210> 312

<211> 19

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Праймер

<400> 312

tgaggccac tcccatagg 19

<210> 313

<211> 26

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Зонд

<400> 313

cccatcatcc tgggctttcg gaaaat 26

<210> 314

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Праймер

<400> 314

atcctatcaa cacttccgga aact 24

<210> 315

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Праймер

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Праймер

<400> 318

aatttatgcc tacagcctcc tagtaca 27

<210> 319

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Зонд

<400> 319

ttaaagactg ggaggagttg 20

<210> 320

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 320

ccttcctga aggttcctcc 20

<210> 321

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 321

tggtgaaagg ttgtggaatt 20

<210> 322

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 322

gtttggtgaa aggttgtgga 20

<210> 323

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 323

agagtttggt gaaaggttgt 20

<210> 324

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 324

tgacagagttt ggtgaaaggt 20

<210> 325

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 325

tcttgacagag ttggtgaaa 20

<210> 326

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 326

ggatcttgca gagtttggtg 20

<210> 327

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 327

ctgggatctt gcagagtttg 20

<210> 328

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 328

actctgggat cttgcagagt 20

<210> 329

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 329

ctcactctgg gatcttcag 20

<210> 330

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 330

cctctcactc tgggatcttg 20

<210> 331

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 331

aggcctctca ctctgggatc 20

<210> 332

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 332

tacagcctc tcaactctggg 20

<210> 333

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 333

aaatacaggc ctctcactct 20

<210> 334

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 334

gggaaataca ggcctctcac 20

<210> 335

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 335

gcagggaat acagcctct 20

<210> 336

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 336

ccagcagggga aatacaggcc 20

<210> 337

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 337

ссaccagcag ggaatacag 20

<210> 338

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 338

gagccaccag cagggaata 20

<210> 339

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 339

ctggagccac cagcagggaa 20

<210> 340

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 340

actggagcca ccagcagga 20

<210> 341

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 341

aactggagcc accagcaggg 20

<210> 342

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 342

tgaactggag ccaccagcag 20

<210> 343

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 343

ctgaactgga gccaccagca 20

<210> 344

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 344

tcctgaactg gagccaccag 20

<210> 345

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 345

ctcctgaact ggagccacca 20

<210> 346

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 346

tgctcctgaa ctggagccac 20

<210> 347

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 347

tactgctcct gaactggagc 20

<210> 348

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 348

gtttactgct cctgaactgg 20

<210> 349

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 349

agggtttact gctcctgaac 20

<210> 350

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 350

aacagggttt actgctcctg 20

<210> 351

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 351

cggaacaggg ttactgctc 20

<210> 352

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 352

agtcggaaca gggtttactg 20

<210> 353

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 353

agtagtcgga acagggttta 20

<210> 354

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 354

ggcagtagtc ggaacagggt 20

<210> 355

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 355

agaggcagta gtcggaacag 20

<210> 356

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 356

gggagaggca gtagtcggaa 20

<210> 357

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 357

taagggagag gcagtagtcg 20

<210> 358

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 358

cgataaggga gaggcagtag 20

<210> 359

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 359

tgacgataag ggagaggcag 20

<210> 360

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 360

gattgacgat aaggagagg 20

<210> 361

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 361

gaagattgac gataaggag 20

<210> 362

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 362

cgagaagatt gacgataagg 20

<210> 363

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 363

cctcgagaag attgacgata 20

<210> 364

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 364

aatcctcgag aagattgacg 20

<210> 365

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 365

cccaatcctc gagaagattg 20

<210> 366

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 366

gtccccaatc ctcgagaaga 20

<210> 367

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 367

agggtcccca atcctcgaga 20

<210> 368

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 368

cgcagggtcc ccaatcctcg 20

<210> 369

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 369

cagcgagg tcccaatcc 20

<210> 370

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 370

gttcagcgca gggtcccaa 20

<210> 371

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 371

catgttcagc gcagggtccc 20

<210> 372

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 372

ctccatgttc agcgagggt 20

<210> 373

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 373

gttctccatg ttcagcgag 20

<210> 374

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 374

gatgttctcc atgttcagcg 20

<210> 375

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 375

tgtgatgttc tccatgttca 20

<210> 376

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 376

tcctgatgtg atgttctcca 20

<210> 377

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 377

gaatcctgat gtgatgttct 20

<210> 378

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 378

taggaatcct gatgtgatgt 20

<210> 379

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 379

tcctaggaat cctgatgtga 20

<210> 380

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 380

gggtcctagg aatcctgatg 20

<210> 381

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 381

cgctgtaac acgagaaggg 20

<210> 382

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 382

ccccgcctgt aacacgagaa 20

<210> 383

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 383

aaacccgcc tgtaacacga 20

<210> 384

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 384

aaaaccccgctgtaacacg 20

<210> 385

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 385

gaaaaaccccgcctgtaaca 20

<210> 386

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 386

agaaaaaccc cgcctgtaac 20

<210> 387

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 387

саагааааас ссccctgta 20

<210> 388

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 388

саасаагааа ааccccgcct 20

<210> 389

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 389

tcaacaagaa aaaccccgcc 20

<210> 390

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 390

tgtcaacaag aaaaaccccg 20

<210> 391

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 391

ttgtcaaca gaaaaacccc 20

<210> 392

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 392

tcttgtcaac aagaaaaacc 20

<210> 393

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 393

gattcttgtc aacaagaaaa 20

<210> 394

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 394

gaggattctt gtcaacaaga 20

<210> 395

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 395

tgtgaggatt cttgtcaaca 20

<210> 396

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 396

tattgtgagg attcttgtca 20

<210> 397

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 397

cggtattgtg aggattcttg 20

<210> 398

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 398

ctgcggtatt gtgaggattc 20

<210> 399

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 399

actctgcggt attgtgagga 20

<210> 400

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 400

tagactctgc ggtattgtga 20

<210> 401

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 401

gtctagactc tgcggtattg 20

<210> 402

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 402

cgagtctaga ctctcggta 20

<210> 403

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 403

ccacgagtct agactctgcg 20

<210> 404

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 404

accacgagtc tagactctgc 20

<210> 405

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 405

ссассасгag tctagactct 20

<210> 406

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 406

tccассасga gtctagactc 20

<210> 407

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 407

agtccассac gagtctagac 20

<210> 408

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 408

aagtccacca cgagtctaga 20

<210> 409

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 409

attgagagaa gtccaccacg 20

<210> 410

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 410

aaaattgaga gaagtccacc 20

<210> 411

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 411

tagaaaattg agagaagtcc 20

<210> 412

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 412

ccctagaaaa ttgagagaag 20

<210> 413

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 413

tccccctaga aaattgagag 20

<210> 414

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 414

agttcccct agaaaattga 20

<210> 415

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 415

ggtagttccc cctagaaaat 20

<210> 416

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 416

cacggtagtt cccctagaa 20

<210> 417

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 417

acacacggtg gttcccccta 20

<210> 418

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 418

aagacacacg gtagtcccc 20

<210> 419

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 419

gccaaagacac acggtagttc 20

<210> 420

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 420

ttggccaaga cacacgtag 20

<210> 421

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 421

tttgccaag acacacggt 20

<210> 422

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 422

tttggccaa gacacacgt 20

<210> 423

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 423

aattttggcc aagacacacg 20

<210> 424

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 424

gaattttggc caagacacac 20

<210> 425

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 425

tgccaatttt ggccaagaca 20

<210> 426

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 426

actgcgaatt ttggccaaga 20

<210> 427

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 427

gactgcgaat ttggccaag 20

<210> 428

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 428

gggactgcga attttgccca 20

<210> 429

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 429

gtgagtgtgatt ggaggttggg 20

<210> 430

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 430

ttggtgagtg attggaggtt 20

<210> 431

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 431

aggttggtga gtgattggag 20

<210> 432

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 432

aggaggttgg tgagtgattg 20

<210> 433

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 433

gacaggaggt tggtagtga 20

<210> 434

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 434

gaggacagga ggttggtgag 20

<210> 435

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 435

ttggaggaca ggaggttggt 20

<210> 436

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 436

aagttggagg acaggaggtt 20

<210> 437

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 437

gacaagttgg aggacaggag 20

<210> 438

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 438

caggacaagt tggaggacag 20

<210> 439

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 439

aaccaggaca agttggagga 20

<210> 440

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 440

gataaccagg acaagttgga 20

<210> 441

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 441

agcgataacc aggacaagtt 20

<210> 442

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 442

cagcgataac caggacaagt 20

<210> 443

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 443

ccagcgataa ccaggacaag 20

<210> 444

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 444

atccagcgat aaccaggaca 20

<210> 445

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 445

catccagcga taaccaggac 20

<210> 446

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 446

cacatccagc gataaccagg 20

<210> 447

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 447

acacatccag cgataaccag 20

<210> 448

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 448

agacacatcc agcgataacc 20

<210> 449

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 449

cagacacatc cagcgataac 20

<210> 450

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 450

cgcgagacaca tccagcgata 20

<210> 451

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 451

cgccgcagac acatccagcg 20

<210> 452

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 452

agaggaagat gataaaacgc 20

<210> 453

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 453

tgaagaggaa gatgataaaa 20

<210> 454

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 454

ggatgaagag gaagatgata 20

<210> 455

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 455

gcaggatgaa gaggaagatg 20

<210> 456

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 456

gcagcaggat gaagaggaag 20

<210> 457

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 457

atagcagcag gatgaagagg 20

<210> 458

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 458

ggcatagcag caggatgaag 20

<210> 459

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 459

aggcatagca gcaggatgaa 20

<210> 460

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 460

gaggcatagc agcaggatga 20

<210> 461

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 461

caagaagatg aggcatagca 20

<210> 462

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 462

caacaagaag atgaggcata 20

<210> 463

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 463

аассаасааg ааgаtgaggc 20

<210> 464

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 464

ааgаассаас ааgааgаtgа 20

<210> 465

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 465

саgааgааасс аасааgааgа 20

<210> 466

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 466

gtccagaaga ассаасаага 20

<210> 467

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 467

atagtcaga агааааааа 20

<210> 468

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 468

ttgatagtcc agaagaacca 20

<210> 469

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 469

accttgatag tccagaagaa 20

<210> 470

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 470

cataccttga tagtccagaa 20

<210> 471

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 471

саасатасст тгататска 20

<210> 472

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 472

gggcaacata ccttgatagt 20

<210> 473

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 473

aacgggcaac ataccttgat 20

<210> 474

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 474

aaacgggcaa cataccttga 20

<210> 475

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 475

acaaacgggc aacatacctt 20

<210> 476

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 476

gacaaacggg caacatacct 20

<210> 477

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 477

aggacaaacg ggcaacatac 20

<210> 478

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 478

tagaggacaa acgggcaaca 20

<210> 479

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 479

aattagagga caaacgggca 20

<210> 480

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 480

tggaattaga ggacaaacgg 20

<210> 481

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 481

ctggaattag aggacaaacg

20

<210> 482

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 482

tcctggaatt agaggacaaa

20

<210> 483

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 483

atcctggaat tagaggacaa

20

<210> 484

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 484

ggatcctgga attagaggac 20

<210> 485

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 485

tgaggatcct ggaattagag 20

<210> 486

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 486

ggttgaggat cctggaatta 20

<210> 487

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 487

ggtgggttgag gatcctggaa 20

<210> 488

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 488

gctgggtggtt gaggatcctg 20

<210> 489

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 489

cgctgctggtg gttgaggatc 20

<210> 490

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 490

tcccgtgctg gtggttgagg 20

<210> 491

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 491

tggtcccgtg ctggtggttg 20

<210> 492

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 492

gcatgggtccc gtgctggtgg 20

<210> 493

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 493

tcggcatggt cccgtgctgg 20

<210> 494

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 494

ggttcggcat ggtcccgtgc 20

<210> 495

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 495

gcaggttcgg catgtcccg 20

<210> 496

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 496

catgcaggtt cggcatggc 20

<210> 497

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 497

agtcatgcag gttcggcatg 20

<210> 498

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 498

agtagtcag caggttcggc 20

<210> 499

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 499

agcagtagtc atgcaggttc 20

<210> 500

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 500

ttgagcagta gtcatgcagg 20

<210> 501

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 501

tccttgagca gtagtcatgc 20

<210> 502

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 502

ggttccttga gcagtagtca

20

<210> 503

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 503

agaggttcct tgagcagtag

20

<210> 504

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 504

catagaggtt ccttgagcag

20

<210> 505

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 505

atacatagag gttccttgag 20

<210> 506

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 506

gggatacata gaggttcctt 20

<210> 507

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 507

ggagggatac atagaggttc 20

<210> 508

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 508

acaggaggga tacatagagg 20

<210> 509

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 509

gcaacaggag ggatacatag 20

<210> 510

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 510

acagcaacag gaggataca

20

<210> 511

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 511

ggtacagcaa caggaggat

20

<210> 512

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 512

tttggtagag caacaggagg

20

<210> 513

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 513

aggtttggtg cagcaacagg 20

<210> 514

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 514

cgaaggtttg gtacagcaac 20

<210> 515

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 515

gtccgaaggt ttgtacagc 20

<210> 516

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 516

tccgtccgaa ggtttggtac 20

<210> 517

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 517

atttccgtcc gaaggtttgg 20

<210> 518

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 518

gcaatttccg tccgaaggtt 20

<210> 519

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 519

ggtgcaattt ccgtccgaag 20

<210> 520

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 520

acaggtgcaa ttccgtccg 20

<210> 521

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 521

aatacagggtg caatttcgt 20

<210> 522

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 522

gggaatacag gtgcaatttc 20

<210> 523

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 523

gatgggaata caggtgcaat 20

<210> 524

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 524

agcccaggat gatgggatgg 20

<210> 525

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 525

gaaagcccag gatgatggga 20

<210> 526

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 526

tccgaaagcc caggatgatg 20

<210> 527

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 527

tttccgaaa gcccgatg 20

<210> 528

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 528

gaattttccg aaagcccagg 20

<210> 529

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 529

taggaatttt ccgaaagccc 20

<210> 530

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 530

ccataggaat ttccgaaag 20

<210> 531

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 531

ctcccatagg aattttccga

20

<210> 532

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 532

ccactcccat aggaatttc

20

<210> 533

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 533

ggccactcc cataggaatt

20

<210> 534

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 534

tgaggccac tccatagga 20

<210> 535

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 535

ggctgaggcc cactccata 20

<210> 536

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 536

acgggctgag gccactccc 20

<210> 537

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 537

gaaacgggct gagggccact 20

<210> 538

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 538

ggagaaacgg gctgaggccc 20

<210> 539

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 539

ccaggagaaa cgggctgagg

20

<210> 540

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 540

gagccaggag aaacgggctg

20

<210> 541

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 541

actgagccag gagaacggg

20

<210> 542

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 542

taaactgagc caggagaaac 20

<210> 543

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 543

tagtaaaactg agccaggaga 20

<210> 544

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 544

cactagtaaa ctgagccagg 20

<210> 545

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 545

gcactagtaa actgagccag 20

<210> 546

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 546

tggcactagt aaactgagcc 20

<210> 547

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 547

atggcactag taaactgagc 20

<210> 548

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 548

aaatggcact agtaaactga 20

<210> 549

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 549

aaacaaatggc actagtaaac 20

<210> 550

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 550

gaacaaatgg cactagtaaa 20

<210> 551

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 551

ctgaacaaat ggcactagta 20

<210> 552

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 552

actgaacaaa tggcactagt 20

<210> 553

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 553

ccactgaaca aatggcacta 20

<210> 554

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 554

accactgaac aaatggcact 20

<210> 555

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 555

gaaccactga acaaatggca 20

<210> 556

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 556

tacgaaccac tgaacaatg 20

<210> 557

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 557

ctacgaacca ctgaacaat 20

<210> 558

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 558

ccctacgaac cactgaaca 20

<210> 559

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 559

gccctacgaa ccactgaaca 20

<210> 560

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 560

aagccctacg aaccactgaa 20

<210> 561

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 561

aaagccctac gaaccactga 20

<210> 562

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 562

ggaaaagccct acgaaccact 20

<210> 563

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 563

gggaaagccc tacgaaccac 20

<210> 564

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 564

actgaaagcc aaacagtggg 20

<210> 565

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 565

ataactgaaa gccaaacagt 20

<210> 566

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 566

catataactg aaagcсааас 20

<210> 567

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 567

atccatataa ctgaaagcca 20

<210> 568

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 568

atcatccata taactgaaag 20

<210> 569

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 569

cacatcatcc atataactga 20

<210> 570

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 570

taccacatca tccatataac 20

<210> 571

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 571

caataccaca tcatccatat 20

<210> 572

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 572

cccccaatacc acatcatcca 20

<210> 573

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 573

ggccccaat accacatcat 20

<210> 574

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 574

cttgccccc aataccacat 20

<210> 575

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 575

agacttgccc cccaatacca 20

<210> 576

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 576

tacagacttg gcccccaata 20

<210> 577

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 577

ctgtacagac ttggcccca 20

<210> 578

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 578

atgctgtaca gacttgccc 20

<210> 579

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 579

aagatgctgt acagacttg 20

<210> 580

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 580

ctcaagatgc tgtacagact 20

<210> 581

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 581

ggactcaaga tgctgtacag 20

<210> 582

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 582

aagggactca agatgctgta 20

<210> 583

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 583

aaaaagggac tcaagatgct 20

<210> 584

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 584

ggtaaaaagg gactcaagat 20

<210> 585

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 585

agcggtaaaa agggactcaa 20

<210> 586

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 586

aacagcggta aaaagggact 20

<210> 587

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 587

ggtaacagcg gtaaaaaggg 20

<210> 588

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 588

attggttaaca gcggtaaaaa 20

<210> 589

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 589

aaaattggta acagcggtaa 20

<210> 590

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 590

aagaaaattg gtaacagcgg 20

<210> 591

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 591

caaaagaaaa ttggtacag 20

<210> 592

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 592

agacaaaaga aaattggtaa 20

<210> 593

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 593

caaagacaaa agaaaattgg 20

<210> 594

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 594

accsaaagac aaaagaaaat 20

<210> 595

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 595

tatacccaaa gacaaaaga 20

<210> 596

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 596

atgtataccc aaagacaaaa 20

<210> 597

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 597

taaatgtata cccaaagaca

20

<210> 598

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 598

gtttaaagt ataccsaag

20

<210> 599

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 599

ggtttaaag tataccsaag

20

<210> 600

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 600

gggtttaaat gtataccaa 20

<210> 601

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 601

tagggtttaa atgtataccc 20

<210> 602

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 602

ttagggttta aatgtatacc 20

<210> 603

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 603

tgtaggggtt taaatgtata 20

<210> 604

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 604

ttttaggtagg gtttaaagt 20

<210> 605

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 605

aaccccatct cttgttttg 20

<210> 606

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 606

agtaaccca tctcttgtt 20

<210> 607

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 607

gagagtaacc ccatctctt 20

<210> 608

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 608

tcagagagta accccatctc 20

<210> 609

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 609

aattcagaga gtaaccccat 20

<210> 610

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 610

taaaattcag agagtaaccc 20

<210> 611

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 611

ccataaaatt cagagagtaa 20

<210> 612

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 612

aaccataaaa attcagagag 20

<210> 613

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 613

cataaccat aaaattcaga 20

<210> 614

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 614

tgacataacc cataaaattc 20

<210> 615

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 615

caatgacata acccataaaa 20

<210> 616

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 616

ttccaatgac ataaccata 20

<210> 617

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 617

aacttccaat gacataaccc 20

<210> 618

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 618

cataacttcc aatgacataa 20

<210> 619

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 619

accataact tccaatgaca 20

<210> 620

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 620

aggaccata acttccaatg 20

<210> 621

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 621

gcaaggaccc ataacttcca 20

<210> 622

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 622

gtggcaagga cccataactt 20

<210> 623

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 623

cttgtggcaa ggaccataa 20

<210> 624

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 624

gttcttgtgg caaggaccca 20

<210> 625

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 625

tgtgttcttg tggcaaggac 20

<210> 626

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 626

tgatgtgttc ttgtggcaag

20

<210> 627

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 627

gtatgatgtg ttcttggtgc

20

<210> 628

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 628

tttgtatgat gtgttcttgt

20

<210> 629

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 629

aaacattctt tgatttttg 20

<210> 630

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 630

ctaaaacatt ctttgatttt 20

<210> 631

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 631

tttctaaaac attctttgat 20

<210> 632

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 632

agttttctaa aacattcttt 20

<210> 633

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 633

ggaagttttc taaaacattc 20

<210> 634

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 634

ataggaagtt ttctaaaaca 20

<210> 635

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 635

ttaataggaa gttttctaaa 20

<210> 636

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 636

ctgttaatag gaagttttct 20

<210> 637

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 637

ggcctgttaa taggaagttt 20

<210> 638

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 638

ataggcctgt taataggaag 20

<210> 639

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 639

tcaataggcc tgtaatagg 20

<210> 640

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 640

caatcaatag gcctgtaat 20

<210> 641

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 641

ttccaatcaa taggcctgtt 20

<210> 642

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 642

actttccaat caatagcct 20

<210> 643

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 643

catactttcc aatcaatagg 20

<210> 644

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 644

tgacatactt tccaatcaat 20

<210> 645

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 645

cggtgacata ctttcaatc 20

<210> 646

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 646

сссаааагас ссаааттсг 20

<210> 647

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 647

aaaccsaaaa gaccsacaat

20

<210> 648

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 648

gsaaaaassa aaagasscas

20

<210> 649

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 649

gsagsaasaas ssaagaass

20

<210> 650

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 650

aaccacattg tgtaaatggg 20

<210> 651

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 651

gataaccaca ttgtgtaaat 20

<210> 652

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 652

caggataacc acattgtgta 20

<210> 653

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 653

acgcaggata accacattgt 20

<210> 654

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 654

ttaacgcagg ataaccacat 20

<210> 655

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 655

gcattaacgc aggataacca 20

<210> 656

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 656

agggcattaa cgcaggataa 20

<210> 657

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 657

асаaggcat taacgcagga 20

<210> 658

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 658

catacaaggc cattaacgca 20

<210> 659

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 659

atgcatacaa gggcattaac 20

<210> 660

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 660

tacatgcata caaggcatt 20

<210> 661

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 661

gaatacatgc atacaagggc 20

<210> 662

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 662

attgaatata tgcatacaag 20

<210> 663

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 663

tagattgaat acatgcatac 20

<210> 664

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 664

gcttagattg aatacatgca 20

<210> 665

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 665

cctgcttaga ttgaatacat 20

<210> 666

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 666

aagcctgctt agattgaata 20

<210> 667

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 667

tgaaagcctg cttagattga 20

<210> 668

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 668

aagtgaagc ctgcttagat 20

<210> 669

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 669

agaaagtga agcctgctta 20

<210> 670

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 670

gcgagaaaagt gaaagcctgc 20

<210> 671

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 671

ttggcgagaa agtgaaagcc 20

<210> 672

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 672

aagttggcga gaaagtgaaa 20

<210> 673

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 673

tgtaagttgg cgagaaagtg 20

<210> 674

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 674

ccttgtaagt tggcgagaaa 20

<210> 675

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 675

aggccttgta agtggcgag 20

<210> 676

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 676

gaaagcctt gtaagttggc 20

<210> 677

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 677

acagaaaggc cttgtaagt 20

<210> 678

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 678

tacacagaaa ggccttgtaa 20

<210> 679

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 679

gtttacacag aaagccttg 20

<210> 680

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 680

attgtttaca cagaaggcc 20

<210> 681

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 681

ggtattgttt acacagaaag 20

<210> 682

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 682

tcaggtattg ttacacaga 20

<210> 683

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 683

ggttcaggtg ttgtttacac 20

<210> 684

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 684

aaaggttcag gtattgttta

20

<210> 685

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 685

ggtaaagggt caggtattgt

20

<210> 686

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 686

tggccgttgc cgggсаасgg

20

<210> 687

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 687

acctggccgt tgccgggcaa 20

<210> 688

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 688

cagacctggc cgttgccggg 20

<210> 689

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 689

gcacagacct ggccgttgcc 20

<210> 690

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 690

ttggcacaga cctggccgtt 20

<210> 691

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 691

cacttggcac agacctggcc 20

<210> 692

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 692

aaacacttgg cacagacctg 20

<210> 693

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 693

сааасacttg gcacagacct 20

<210> 694

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 694

agсааасact tggcacagac 20

<210> 695

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 695

cagcaaacac ttggcacaga 20

<210> 696

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 696

gtcagcaaac acttggcaca 20

<210> 697

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 697

accaagcccc agccagtggg 20

<210> 698

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 698

atgaccaagc cccagccagt 20

<210> 699

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 699

cccatgacca agccccagcc 20

<210> 700

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 700

tggcccatga ccaagcccca 20

<210> 701

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 701

tgatggccca tgaccaagcc 20

<210> 702

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 702

cgctgatggc ccatgaccaa 20

<210> 703

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 703

acgcgctgat ggcccatgac 20

<210> 704

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 704

cgcacgcgct gatggcccat 20

<210> 705

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 705

ccacgcacgc gctgatggcc 20

<210> 706

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 706

gttccacgca cgcgctgatg 20

<210> 707

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 707

aaggttcac gcacgcgctg 20

<210> 708

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 708

gaaaagggttc cacgcacgcg 20

<210> 709

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 709

gccgaaaagg ttccacgcac 20

<210> 710

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 710

ggagccgaaa aggttccacg 20

<210> 711

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 711

agaggagccg aaaaggttcc 20

<210> 712

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 712

ggcagaggag ccgaaaaggt 20

<210> 713

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 713

atcggcagag gagccgaaaa

20

<210> 714

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 714

tggatcgga gaggagccga

20

<210> 715

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 715

gtatggatcg gcagaggagc

20

<210> 716

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 716

gcagtatgga tcggcagagg 20

<210> 717

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 717

cgcagtatgg atcggcagag 20

<210> 718

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 718

tccgcagtat ggatcggcag 20

<210> 719

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 719

ttccgcagta tggatcggca 20

<210> 720

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 720

agttccgcag tatggatcgg 20

<210> 721

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 721

gagttccgca gtatggatcg 20

<210> 722

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 722

aggagttccg cagtatggat 20

<210> 723

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 723

gctaggagtt ccgcagtatg 20

<210> 724

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 724

gcggctagga gttccgcagt 20

<210> 725

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 725

caagcggcta ggagttccgc 20

<210> 726

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 726

aaacaagcgg ctaggagttc 20

<210> 727

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 727

gcaaaacaag cggctaggag 20

<210> 728

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 728

agcaaaacaag cggctagga 20

<210> 729

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 729

cgagcaaaac aagcggctag 20

<210> 730

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 730

gcgagcaaaa saagcggcta 20

<210> 731

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 731

ctgcgagcaa aacaagcggc 20

<210> 732

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 732

gctgcgagca aaасааgсgg 20

<210> 733

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 733

ctgctgсgag саааасааgс 20

<210> 734

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 734

gacctgctgc gagcaaaaca 20

<210> 735

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 735

ccagacctgc tgcgagcaaa 20

<210> 736

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 736

gctccagacc tgctgcgagc 20

<210> 737

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 737

tttgctccag acctgctgcg 20

<210> 738

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 738

atgtttgctc cagacctgct 20

<210> 739

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 739

ataatgtttg ctccagacct 20

<210> 740

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 740

ccgataatgt ttgtccaga 20

<210> 741

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 741

gtcccgataa tgttgtcc 20

<210> 742

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 742

tcagtcccga taatgtttgc 20

<210> 743

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 743

ttatcagtcg cgataatgtt 20

<210> 744

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 744

gagttatcag tcccgataat 20

<210> 745

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 745

acagagttat cagtcccgat 20

<210> 746

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 746

acaacagagt tatcagtcctc 20

<210> 747

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 747

aggacaacag agttatcagt 20

<210> 748

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 748

gagaggacaа cagagttatc 20

<210> 749

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 749

cgggagagga саасаgagtt 20

<210> 750

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 750

ttgcgggaga ggacaacaga

20

<210> 751

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 751

tatttgcggg agaggacaac

20

<210> 752

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 752

gtatatattgc gggagaggac

20

<210> 753

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 753

gatgtatatt tgcgggagag 20

<210> 754

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 754

tacgatgtat atttgcggga 20

<210> 755

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 755

ggatacgaat tatatttcg 20

<210> 756

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 756

catggatagc atgtatattt 20

<210> 757

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 757

agccatggat acgatgtata 20

<210> 758

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 758

agcagccatg gatacgatgt 20

<210> 759

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 759

cctagcagcc atggatacga 20

<210> 760

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 760

cagcctagca gccatggata 20

<210> 761

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 761

gcacagcccta gcagccatgg 20

<210> 762

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 762

gcagcacagc ctagcagcca 20

<210> 763

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 763

ttggcagcac agcctagcag 20

<210> 764

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 764

cagttggcag cacagcctag 20

<210> 765

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 765

atccagttgg cagcacagcc 20

<210> 766

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 766

aggatccagt tggcagcaca 20

<210> 767

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 767

cgcaggatcc agttggcagc 20

<210> 768

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 768

ccgcgagga tccagttggc 20

<210> 769

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 769

gtcccgcgca ggaaccagtt 20

<210> 770

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 770

agcgaccccg agaagggtcg 20

<210> 771

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 771

ссаагсгасс ссгасааггг

20

<210> 772

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 772

gtcccaagcg accccgagaa

20

<210> 773

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 773

agagtcccaa gcgacccgga

20

<210> 774

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 774

gagagagtcc caagcgaccc 20

<210> 775

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 775

gacgagagag tcccaagcga 20

<210> 776

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 776

gaacggcaga cggagaaggg 20

<210> 777

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 777

cggtcgggaac ggcagacgga 20

<210> 778

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 778

ggtcggtcgg aacggcagac 20

<210> 779

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 779

cgtggtcggg cggaacggca

20

<210> 780

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 780

ccccgtggtc ggtcggaacg

20

<210> 781

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 781

gcgccccgtg gtcggtcgga

20

<210> 782

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 782

ggtgcgcccc gtggtcggtc 20

<210> 783

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 783

aggtgcgccc cgtggtcggt 20

<210> 784

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 784

agaggtgcgc cccgtggtcg 20

<210> 785

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 785

gagaggtgcg ccccggtgctc 20

<210> 786

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 786

aagagaggtg cgccccgtgg 20

<210> 787

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 787

aaagagaggt gcgccccgtg 20

<210> 788

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 788

gtaaagagag gtgcgccccg 20

<210> 789

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 789

cgtaaagaga ggtgcgcccc 20

<210> 790

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 790

gatgagaagg cacagacggg 20

<210> 791

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 791

gcagatgaga aggcacagac 20

<210> 792

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 792

ccggcagatg agaaggcaca 20

<210> 793

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 793

ggtccggcag atgagaaggc 20

<210> 794

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 794

cacgggtccgg cagatgagaa 20

<210> 795

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 795

gcacacggtc cggcagatga 20

<210> 796

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 796

agtcacacg gtccggcaga 20

<210> 797

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 797

cgaagtgcac acggtccggc 20

<210> 798

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 798

aagcgaagtg cacacggtcc 20

<210> 799

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 799

gaagcgaagt gcacacggtc 20

<210> 800

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 800

tgaagcgaag tgcacacggt 20

<210> 801

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 801

ggtgaagcga agtgacacg 20

<210> 802

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 802

aggatgaagcg aagtgacac 20

<210> 803

<400> 803

000

<210> 804

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 804

agaggtgaag cgaagtgcac 20

<210> 805

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 805

cagagtgaa gcgaagtgca 20

<210> 806

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 806

tgccagaggtg aagcgaagtg 20

<210> 807

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 807

gtgcagaggt gaagcgaagt 20

<210> 808

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 808

acgggtgtct ccatgcgacg 20

<210> 809

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 809

ttcacggtgg tctccatgcg 20

<210> 810

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 810

ccttgggcaa cattcggtgg 20

<210> 811

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 811

agaccttggg caacattcgg 20

<210> 812

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 812

gtaagacctt gggcaacatt 20

<210> 813

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 813

tatgtaagac cttgggcaac 20

<210> 814

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 814

tcttatgtaa gacctgggc 20

<210> 815

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 815

tcctcttatg taagacctg 20

<210> 816

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 816

gagtcctctt atgtaagacc 20

<210> 817

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 817

caagagtcct cttatgtaag 20

<210> 818

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 818

gtccaagagt cctcttatgt 20

<210> 819

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 819

agagtccaag agtcctctta 20

<210> 820

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 820

cagagagtcc aagagtcctc 20

<210> 821

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 821

ttgcagagag tccaagagtc 20

<210> 822

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 822

acattgcaga gagtccaaga 20

<210> 823

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 823

ttgacattgc agagagtcca 20

<210> 824

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 824

gtatgcctca aggtcggtcg 20

<210> 825

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 825

gaagtatgcc tcaaggtcgg 20

<210> 826

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 826

tttgaagtat gcctcaaggt 20

<210> 827

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 827

gtctttgaag tatgcctcaa

20

<210> 828

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 828

acagtctttg aagtatgcct

20

<210> 829

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 829

caaacagtct ttgaagtatg

20

<210> 830

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 830

aaacaacag tcttgaagt 20

<210> 831

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 831

tttaacaaa cagtcttga 20

<210> 832

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 832

gtcttaaac aaacagtctt 20

<210> 833

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 833

ccagtcctta aacaacagt 20

<210> 834

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 834

ctcccagtc ttaacaac 20

<210> 835

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 835

ctctctccag tctttaaca 20

<210> 836

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 836

caactctcc cagtcttaa 20

<210> 837

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 837

ccccaaactcc tccagcttt 20

<210> 838

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 838

ctccccaac tcctcccagt 20

<210> 839

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 839

ctcctcccc aactcctccc 20

<210> 840

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 840

aatctctctcc cccaactcct

20

<210> 841

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 841

tctaattctcc tcccccaact

20

<210> 842

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 842

taatctaadc tcctcccca

20

<210> 843

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 843

ctttaatcta atctcctccc 20

<210> 844

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 844

gacctttaat ctaatctcct 20

<210> 845

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 845

aaagaccttt aatctaact 20

<210> 846

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 846

tacaagacc tttaatctaa 20

<210> 847

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 847

tagtacaag acctttaatc 20

<210> 848

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 848

tcctagtaca aagaccttta 20

<210> 849

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 849

gcctcctagt acaaagacct 20

<210> 850

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 850

acagcctcct agtacaaga 20

<210> 851

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 851

cctacagcct cctagtacaa 20

<210> 852

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 852

atgcctacag cctcctagta 20

<210> 853

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 853

tttatgccta cagcctccta 20

<210> 854

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 854

atttatgcct acagcctcct 20

<210> 855

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 855

gaccaattta tgcctacagc 20

<210> 856

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 856

agaccaattt atgcctacag 20

<210> 857

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 857

gcagaccaat ttatgcctac 20

<210> 858

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 858

tgcgagacc aatttatgcc 20

<210> 859

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 859

tggtgcgag accaatttat 20

<210> 860

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 860

tgctggtgag cagaccaatt 20

<210> 861

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 861

tggtgctggt ggcagacca 20

<210> 862

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 862

gcatggtgct ggtgcgcaga 20

<210> 863

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 863

gttgcatggt gctggtgcgc 20

<210> 864

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 864

aaaagttgca tggctgctggt 20

<210> 865

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 865

tgaaaaaagtt gcatgctgct 20

<210> 866

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 866

aggtgaaaaa gttgcatggt 20

<210> 867

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 867

cagaggtgaa aaagttgcat 20

<210> 868

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 868

aggcagaggt gaaaaagttg 20

<210> 869

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 869

attaggcaga ggtgaaaaag 20

<210> 870

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 870

gattaggcag aggtgaaaaa 20

<210> 871

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 871

atgattaggc agagtgaaa 20

<210> 872

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 872

gagatgatta ggcagaggtg 20

<210> 873

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 873

caagagatga ttaggcagag 20

<210> 874

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 874

gaacaagaga tgattaggca 20

<210> 875

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 875

catgaacaag agatgattag 20

<210> 876

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 876

ggacatgaac aagagatgat 20

<210> 877

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 877

gtaggacatg aacaagagat 20

<210> 878

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 878

acagtaggac atgaacaaga 20

<210> 879

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 879

tgaacagtag gacatgaaca 20

<210> 880

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 880

gcttgaacag taggacatga 20

<210> 881

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 881

gaggcttgaa cagtaggaca 20

<210> 882

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 882

ttggaggctt gaacagtagg 20

<210> 883

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 883

cagcttgag gctgaacag 20

<210> 884

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 884

ccsaaggcac agcttgagg 20

<210> 885

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 885

ссaccaagg cacagcttgg 20

<210> 886

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 886

aagccaccса aggcacagct 20

<210> 887

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 887

ссааaggсac ссаaggсacа 20

<210> 888

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 888

gccccaaagc sacccaaggc 20

<210> 889

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 889

catgccccaa agccacccaa 20

<210> 890

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 890

gtccatgccc caaagccacc 20

<210> 891

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 891

gatgtccatg ccccaaagcc 20

<210> 892

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 892

gtcgtgtcc atgccccaaa 20

<210> 893

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 893

agggtcgatg tccatgcccc 20

<210> 894

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 894

ataagggtcg atgtccatgc 20

<210> 895

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 895

tttataaggg tcgatgtcca 20

<210> 896

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 896

ttctttataa gggtcgatgt 20

<210> 897

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 897

aaattcttta taagggtcga 20

<210> 898

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 898

tccaaattct ttataagggt 20

<210> 899

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 899

agctccaaat tctttataag 20

<210> 900

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 900

agtagctcca aattctttat 20

<210> 901

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 901

cacagtagct ccaaattctt 20

<210> 902

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 902

ctccacagta gtcctcaaatt 20

<210> 903

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 903

taactccaca gtagctccaa 20

<210> 904

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 904

gagtaactcc acagtagctc 20

<210> 905

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 905

cgagagtaac tccacagtag 20

<210> 906

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 906

aaacgagagt aactccacag 20

<210> 907

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 907

caaaaaacgag agtaactcca 20

<210> 908

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 908

aggcaaaaac gagagtaact 20

<210> 909

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 909

agaaggcaaa aacgagagta 20

<210> 910

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 910

gtcagaaggc aaaaacgaga 20

<210> 911

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 911

gaagtcagaa ggcaaaaacg 20

<210> 912

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 912

aaagaagtca gaaggcaaaa 20

<210> 913

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 913

aggaaagaag tcagaaggca 20

<210> 914

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 914

tgaaggaaag aagtcagaag

20

<210> 915

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 915

tactgaagga aagaagtcag

20

<210> 916

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 916

gcggtatcta gaagatctcg

20

<210> 917

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 917

gaggcgggtat ctagaagatc 20

<210> 918

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 918

gctgaggcgg tatctagaag 20

<210> 919

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 919

agagctgagg cggtatctag 20

<210> 920

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 920

tacagagctg aggcggtatc 20

<210> 921

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 921

cgatacagag ctgaggcggt 20

<210> 922

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 922

tcccgataca gagctgaggc 20

<210> 923

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 923

gcttcccgat acagagctga 20

<210> 924

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 924

aaggcttccc gatacagagc 20

<210> 925

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 925

tctaaggctt cccgatacag 20

<210> 926

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 926

gactctaagg cttcccgata 20

<210> 927

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 927

ggagactcta aggcttcccg

20

<210> 928

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 928

tcaggagact ctaaggcttc

20

<210> 929

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 929

tgctcaggag actctaaggc

20

<210> 930

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 930

caatgctcag gagactctaa 20

<210> 931

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 931

gaacaatgct caggagactc 20

<210> 932

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 932

ggtgaacaat gctcaggaga 20

<210> 933

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 933

tgaggtgaac aatgctcagg 20

<210> 934

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 934

tggtgaggtg aacaatgctc 20

<210> 935

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 935

gtatggtgag gtgaacaatg

20

<210> 936

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 936

gcagtatggt gagtgaaca

20

<210> 937

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 937

agtcagtat ggtgaggtga

20

<210> 938

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 938

ctgagtgcag tatggtgagg 20

<210> 939

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 939

tgccctgagtg cagtatggtg 20

<210> 940

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 940

gcttgccctga gtgcagtatg 20

<210> 941

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 941

attgcttgcc tgagtgcagt 20

<210> 942

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 942

agaattgctt gcctgagtgc 20

<210> 943

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 943

caaagaattg ctgcctgag 20

<210> 944

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 944

cagcaagaa ttgcttgctt 20

<210> 945

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 945

ccccagcaaa gaattgcttg 20

<210> 946

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 946

tccccccagc aaagaattgc 20

<210> 947

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 947

agttcccccc agcaagaat 20

<210> 948

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 948

attagttccc cccagcaaag 20

<210> 949

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 949

gtcattagtt cccccagca 20

<210> 950

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 950

agagtcatta gttccccca 20

<210> 951

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 951

gctagagtca ttagttcccc 20

<210> 952

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 952

gtagctagag tcattagttc 20

<210> 953

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 953

caggtagcta gagtcattag 20

<210> 954

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 954

accaggttag cttagtcat 20

<210> 955

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 955

ccccccagg tagctagagt 20

<210> 956

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 956

acacccaccc aggtagctag 20

<210> 957

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 957

ttaacaccca cccaggtagc 20

<210> 958

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 958

aaattaacac ccacccaggt 20

<210> 959

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 959

tccaaattaa caccaccca 20

<210> 960

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 960

tcttccaat taacaccac 20

<210> 961

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 961

ggatcttcca aattaacacc 20

<210> 962

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 962

gctggatctt ccaaattaac 20

<210> 963

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 963

gatgctggat ctccaaatt 20

<210> 964

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 964

ctagatgctg gatcttccaa 20

<210> 965

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 965

tctctagatg ctggatcttc 20

<210> 966

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 966

aggtctctag atgctggatc 20

<210> 967

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 967

actaggtctc tagatgctgg 20

<210> 968

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 968

actactaggt ctctagatgc 20

<210> 969

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 969

ctgactacta ggtctctaga 20

<210> 970

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 970

taactgacta ctaggctctt 20

<210> 971

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 971

acataactga ctactaggtc 20

<210> 972

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 972

ttgacataac tgactactag 20

<210> 973

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 973

gtgttgacat aactgactac 20

<210> 974

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 974

ttagtgttga cataactgac 20

<210> 975

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 975

atattagtggt tgacataact 20

<210> 976

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 976

cccatattag tggtgacata 20

<210> 977

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 977

aggcccatat tagtggtgac 20

<210> 978

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 978

ttaggccca tattagtgt 20

<210> 979

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 979

aactttaggc ccatattagt 20

<210> 980

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 980

ctgaacttta ggcccatatt 20

<210> 981

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 981

tgctgaact ttaggcat 20

<210> 982

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 982

agttgcctga acttaggcc 20

<210> 983

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 983

aagagttgcc tgaacttag 20

<210> 984

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 984

cacaagagtt gcctgaactt 20

<210> 985

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 985

аaccacaaga gttgcctgaa 20

<210> 986

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 986

tgaaacacaa agagttgcct 20

<210> 987

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 987

atgtgaaacc acaagagttg 20

<210> 988

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 988

gaaatgtgaa accacaagag 20

<210> 989

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 989

саагаaatgt gaaaccаса 20

<210> 990

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 990

agacaаgааа tgtgaaacca 20

<210> 991

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 991

gtgagacaag aaatgtgaaa 20

<210> 992

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 992

aaagtgagac aagaaatgtg 20

<210> 993

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 993

ccaaaagtga gacaagaaat 20

<210> 994

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 994

cttccaaaag tgagacaaga 20

<210> 995

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 995

tctcttccaa aagtgagaca 20

<210> 996

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 996

gtttctcttc caaaagtgag 20

<210> 997

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 997

acggtttctc ttccaaaagt 20

<210> 998

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 998

ataacggttt ctctccaaa 20

<210> 999

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 999

tctataacgg ttctcttcc 20

<210> 1000

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1000

tactctataa cggtttctct 20

<210> 1001

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1001

aaatactcta taacggtttc 20

<210> 1002

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1002

accaataact ctataacgt 20

<210> 1003

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1003

gacaccaaat actctataac 20

<210> 1004

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1004

aaagacacca aatactctat 20

<210> 1005

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1005

ccgaaagaca ccaaatactc 20

<210> 1006

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1006

actccgaaag acaccaata 20

<210> 1007

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1007

сacactccga aagacacca 20

<210> 1008

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1008

atccacactc cgaagacac 20

<210> 1009

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1009

cgaatccaca ctccgaaaga 20

<210> 1010

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1010

gtgcgaatcc acactccgaa 20

<210> 1011

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1011

ggagtgcgaa tccacactcc 20

<210> 1012

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1012

ggaggagtgc gaatccacac 20

<210> 1013

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1013

gctggaggag tgсgaatcca 20

<210> 1014

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1014

taagctggag gagtgcgaat 20

<210> 1015

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1015

ctataagctg gaggagtgcg 20

<210> 1016

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1016

ggtctataag ctggaggagt 20

<210> 1017

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1017

ggtggtctat aagctggagg 20

<210> 1018

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1018

tttgggtgtc tataagctgg 20

<210> 1019

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1019

gcatttggtg gtctataagc 20

<210> 1020

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1020

gaagtgttga taggtaggg 20

<210> 1021

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1021

ccggaagtgt tgataggata 20

<210> 1022

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1022

tttccggaag tgttgatagg 20

<210> 1023

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1023

tagtttccgg aagtgttgat 20

<210> 1024

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1024

cagtagtttc cggaagtgtt 20

<210> 1025

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1025

caacagtagt ttccggaagt 20

<210> 1026

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1026

taacaacagt agtttccgga 20

<210> 1027

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1027

gtctaacaac agtagtttcc 20

<210> 1028

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1028

cgaggaggtt cttctctag 20

<210> 1029

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1029

aggcgaggga gttcttcttc 20

<210> 1030

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1030

gcgaggcgag ggagttcttc

20

<210> 1031

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1031

gtctgcgagg cgagggagtt

20

<210> 1032

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1032

cgcggcgatt gagaccttcg

20

<210> 1033

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1033

cgacgcggcg attgagacct 20

<210> 1034

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1034

ctgcgacgcg gcgattgaga 20

<210> 1035

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1035

cttctgcgac gcggcgattg 20

<210> 1036

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1036

gatcttctgc gacgcggcga 20

<210> 1037

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1037

tgagatcttc tgcgacgcgg 20

<210> 1038

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1038

gattgagatc ttctgcgacg 20

<210> 1039

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1039

cgagattgag atcttctgcg 20

<210> 1040

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1040

tcccgagatt gagatcttct 20

<210> 1041

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1041

ggttcccgag attgagatct 20

<210> 1042

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1042

tgaggtccc gagattgaga 20

<210> 1043

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1043

cattgaggtt cccgagattg 20

<210> 1044

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1044

taacattgag gttcccgaga 20

<210> 1045

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1045

tactaacatt gaggttcccg 20

<210> 1046

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1046

gaataactaac attgaggttc 20

<210> 1047

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1047

aaggaataact aacattgagg 20

<210> 1048

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1048

tccaaggaat actaacattg 20

<210> 1049

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1049

gagtccaagg aatactaaca 20

<210> 1050

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1050

tatgagtcca aggaatacta 20

<210> 1051

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1051

ccttatgagt ccaaggaata 20

<210> 1052

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1052

ccaccttatg agtccaagga 20

<210> 1053

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1053

tccccacctt atgagtcaa 20

<210> 1054

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1054

agttcccccac cttatgagtc 20

<210> 1055

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1055

taaagttccc caccttatga 20

<210> 1056

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1056

cagtaaagtt ccccacctta 20

<210> 1057

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1057

gaccagtaaa gttccccacc 20

<210> 1058

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1058

aaagaccagt aaagttcccc 20

<210> 1059

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1059

aataagacc agtaaagttc 20

<210> 1060

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1060

aagaataaag accagtaaag 20

<210> 1061

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1061

tagaagaata aagaccagta 20

<210> 1062

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1062

cagtagaaga ataaagacca 20

<210> 1063

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1063

gtacagtaga agaataaaga 20

<210> 1064

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1064

caggtacagt agaagaataa 20

<210> 1065

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1065

agacaggtac agtagaagaa 20

<210> 1066

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1066

taaagacagg tacagtagaa 20

<210> 1067

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1067

gattaaagac aggtacagta 20

<210> 1068

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1068

gaggattaaa gacaggtaca 20

<210> 1069

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1069

aatgaggatt aaagacaggt 20

<210> 1070

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1070

tc caatgagg attaaagaca 20

<210> 1071

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1071

ttttcaatg aggattaaag 20

<210> 1072

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1072

gtgtttcca atgaggatta 20

<210> 1073

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1073

atggtgtttt ccaatgagga 20

<210> 1074

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1074

aagatggtgt tttccaatga 20

<210> 1075

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1075

gaaaagatgg tgttttccaa 20

<210> 1076

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1076

taggaaaaga tgggttttc 20

<210> 1077

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1077

tattaggaaa agatggtgtt 20

<210> 1078

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1078

gtatattagg aaaagatggt 20

<210> 1079

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1079

aatgtatatt aggaaaagat 20

<210> 1080

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1080

gtaaattgat attaggaaaa

20

<210> 1081

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1081

ggtgtaaatg tatattagga

20

<210> 1082

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1082

cttggtgtaa atgtatatta

20

<210> 1083

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1083

tgtcttggtg taaatgtata 20

<210> 1084

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1084

taatgtcttg gtgtaaagt 20

<210> 1085

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1085

tgataatgtc ttggtgaaa 20

<210> 1086

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1086

ttttgataat gtcttggtgt 20

<210> 1087

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1087

atTTTTgat aatgtcttgg 20

<210> 1088

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1088

cacatttttt gataatgtct 20

<210> 1089

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1089

gttcacattt ttgataatg 20

<210> 1090

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1090

actgttcaca ttttttgata 20

<210> 1091

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1091

caaaactgttc acatttttg 20

<210> 1092

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1092

ctacaaactg ttcacattt 20

<210> 1093

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1093

ggcctacaaa ctgttcacat 20

<210> 1094

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1094

gtgggcctac aaactgttca 20

<210> 1095

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1095

taagtgggcc tacaactgt 20

<210> 1096

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1096

ctgtaagtgg gcctacaaac 20

<210> 1097

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1097

taactgtaag tgggcctaca 20

<210> 1098

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1098

cattaactgt aagtgggcct 20

<210> 1099

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1099

tctcattaac tgtaagtggg 20

<210> 1100

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1100

ttttctcatt aactgtaagt 20

<210> 1101

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1101

ttcttttctc attaactgta 20

<210> 1102

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1102

atcttctttt ctcattaact 20

<210> 1103

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1103

gcaatcttct tttctcatta 20

<210> 1104

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1104

attgcaatct tcttttctca 20

<210> 1105

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1105

tcaattgcaa tcttcttttc 20

<210> 1106

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1106

taatcaattg caatcttctt 20

<210> 1107

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1107

gcataatcaa ttgcaatctt 20

<210> 1108

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1108

caggcataat caattgcaat 20

<210> 1109

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1109

tagcaggcat aatcaattgc 20

<210> 1110

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1110

acctagcagg cataatcaat 20

<210> 1111

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1111

aaaacctagc aggcataatc 20

<210> 1112

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1112

gataaaacct agcaggcata 20

<210> 1113

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1113

ttggataaaa cctagcaggc 20

<210> 1114

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1114

cctttggata aaacctagca 20

<210> 1115

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1115

taacctttgg ataaaccta 20

<210> 1116

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1116

tggtaacctt tggataaac 20

<210> 1117

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1117

atttggaac ctttgataa 20

<210> 1118

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1118

aatatttggc aacctttgga 20

<210> 1119

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1119

gtaaataattt ggtaaccttt 20

<210> 1120

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1120

atggtaaata ttggtgaacc 20

<210> 1121

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1121

ccaatggtaa atatttgta 20

<210> 1122

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1122

tatccaatgg taaatatttg 20

<210> 1123

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1123

ccttatccaa tggtaaataat 20

<210> 1124

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1124

tacccttatc caatggtaaa 20

<210> 1125

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1125

taataaccctt atccaatggt 20

<210> 1126

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1126

gtttaataacc ctatccaat 20

<210> 1127

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1127

aagggttaat acccttatcc 20

<210> 1128

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1128

aataagggttt aataccctta 20

<210> 1129

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1129

gataataagg tttaataccc 20

<210> 1130

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1130

ctggataata aggtttaata 20

<210> 1131

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1131

gttctggata ataaggttta 20

<210> 1132

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1132

gatgttctgg ataataaggt 20

<210> 1133

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1133

ctagatgttc tggataataa 20

<210> 1134

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1134

taactagatg ttctggataa 20

<210> 1135

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1135

gattaactag atgttctgga 20

<210> 1136

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1136

aatgattaac tagatgttct 20

<210> 1137

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1137

agtaatgatt aactagatgt 20

<210> 1138

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1138

ggaagtaatg attaactaga 20

<210> 1139

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1139

tttgaagta atgattaact 20

<210> 1140

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1140

tagtttgaa gtaatgatta 20

<210> 1141

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1141

gtctagtgtg gaagtaatga 20

<210> 1142

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1142

agtgtagt ttggaagtaa 20

<210> 1143

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1143

aatagtgtct agtttgaag 20

<210> 1144

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1144

gtaaatagtg tctagtttg 20

<210> 1145

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1145

tgtgtaaata gtgtctagtt 20

<210> 1146

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1146

gagtgtgtaa atagtgtcta 20

<210> 1147

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1147

atagagtgtg taaatagtgt 20

<210> 1148

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1148

tccatagagt gtgtaaataag 20

<210> 1149

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1149

ccttccatag agtgtgtaaa 20

<210> 1150

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1150

ccgccttcca tagagtgtgt 20

<210> 1151

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1151

tacccgcctt ccatagagtg 20

<210> 1152

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1152

atatacccgcc cttccataga 20

<210> 1153

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1153

ataatatacc cgccttccat 20

<210> 1154

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1154

tatataatat accgccttc 20

<210> 1155

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1155

tcttatataa tatacccgcc 20

<210> 1156

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1156

ctctcttata taatatacc 20

<210> 1157

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1157

tttctctctt atataatata 20

<210> 1158

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1158

ttgtttctct cttatataat 20

<210> 1159

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1159

gtgtgttttc tctcttatat 20

<210> 1160

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1160

tatgtgttgt ttctcttta 20

<210> 1161

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1161

cgctatgtgt tgtttctctc 20

<210> 1162

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1162

tgacccacaa aatgaggcgc 20

<210> 1163

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1163

tggtgaccsa caaatgagg 20

<210> 1164

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1164

atatggtgac ccacaaaatg 20

<210> 1165

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1165

agaatatggt gacccacaaa 20

<210> 1166

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1166

ccaagaatat ggtgaccac 20

<210> 1167

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1167

ttccaagaa tatggtgacc 20

<210> 1168

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1168

ttgttccaa gaatatggtg 20

<210> 1169

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1169

atcttgttcc caagaatatg 20

<210> 1170

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1170

tagatcttgt tcccaagaat 20

<210> 1171

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1171

ctgtagatct tgttccaag 20

<210> 1172

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1172

atgctgtaga tctgttccc 20

<210> 1173

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1173

cccatgctgt agatcttgtt 20

<210> 1174

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1174

tgcccatgc ttagatctt 20

<210> 1175

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1175

ttctgccccca tgctgtagat 20

<210> 1176

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1176

agattctgcc ccatgctgta 20

<210> 1177

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1177

gaaagattct gcccctgct 20

<210> 1178

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1178

gtggaagat tctgccccat 20

<210> 1179

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1179

ctggtgaaa gattctgccc 20

<210> 1180

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1180

ttgctggtg aaagattctg 20

<210> 1181

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1181

ggattgctgg tggaaagatt 20

<210> 1182

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1182

agaggattgc tggaggaaag 20

<210> 1183

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1183

cccagaggat tgctggtgga 20

<210> 1184

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1184

aatcccagag gattgctggt 20

<210> 1185

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1185

aagaatccca gaggattgct 20

<210> 1186

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1186

ggaaagaatc ccagaggatt 20

<210> 1187

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1187

tcgggaaaga atcccagagg 20

<210> 1188

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1188

tggtcgggaa agaatcccag 20

<210> 1189

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1189

tggtggtcgg gaaagaatcc 20

<210> 1190

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1190

aactggtggt cgggaaagaa 20

<210> 1191

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1191

tccaactggt ggtcgggaaa 20

<210> 1192

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1192

ggatccaact ggtggtcggg 20

<210> 1193

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1193

gctggatcca actggtggtc 20

<210> 1194

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1194

aaggctggat ccaactggtg 20

<210> 1195

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1195

ctgaaggctg gatccaactg 20

<210> 1196

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1196

gctctgaagg ctggatccaa 20

<210> 1197

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1197

tttgctctga aggctggatc 20

<210> 1198

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1198

gtgtttgctc tgaaggctgg 20

<210> 1199

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1199

gctgtgttg ctctgaaggc 20

<210> 1200

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1200

tttgctgtgt ttgctctgaa 20

<210> 1201

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1201

ggatttgctg tgtttgctct 20

<210> 1202

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1202

tctggatttg ctgtgttgc 20

<210> 1203

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1203

caatctggat ttgctgtgtt 20

<210> 1204

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1204

tcccaatctg gatttgctgt 20

<210> 1205

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1205

aagtcaccaat ctggatttgc 20

<210> 1206

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1206

ttgaagtccc aatctggatt 20

<210> 1207

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1207

ggattgaagt cccaatctgg 20

<210> 1208

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1208

ttgggattga agtccaatc 20

<210> 1209

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1209

ttgttgggat tgaagtcca 20

<210> 1210

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1210

tcctgttgg gattgaagtc 20

<210> 1211

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1211

gtgtccttgt tgggattgaa 20

<210> 1212

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1212

cagggtgcct tgttgggatt 20

<210> 1213

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1213

ggccagggtgt ccttgttggg 20

<210> 1214

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1214

tctggccagg tgccttgtt 20

<210> 1215

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1215

cagctcctac cttgttgcg 20

<210> 1216

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1216

ctccagctcc tacctgttg 20

<210> 1217

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1217

atgtccagc tcctaccttg

20

<210> 1218

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1218

cgaatgtcc agctcctacc

20

<210> 1219

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1219

gcccgaatgc tccagctcct

20

<210> 1220

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1220

ccagcccga tgctccagct 20

<210> 1221

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1221

aaccagccc gaatgctcca 20

<210> 1222

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1222

tgaaaccag cccgaatgct 20

<210> 1223

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1223

gggtgaaacc cagcccgaat 20

<210> 1224

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1224

aaaggcctcc gtgcggtggg 20

<210> 1225

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1225

ccaaaaggcc tccgtgcggt 20

<210> 1226

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1226

accccaaaaag gcctccgtgc 20

<210> 1227

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1227

tccaccccaa aaggcctccg 20

<210> 1228

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1228

ggctccaccc caaaagcct 20

<210> 1229

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1229

gagggtcca cccaaaagg 20

<210> 1230

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1230

cctgagggt ccacccaaa 20

<210> 1231

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1231

gagcctgagg gctccacccc 20

<210> 1232

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1232

cctgagcctg agggctccac 20

<210> 1233

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1233

tgccctgagc ctgagggctc 20

<210> 1234

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1234

gtatgccctg agcctgaggg 20

<210> 1235

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1235

gtagtatgcc ctgagcctga 20

<210> 1236

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1236

tttgtagtat gccctgagcc 20

<210> 1237

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1237

aagttttag tatgccctga 20

<210> 1238

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1238

gcaaagtttg tagtatgccc 20

<210> 1239

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1239

ctggcaaagt ttgtagtatg 20

<210> 1240

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1240

ttgctggcaa agttttagt 20

<210> 1241

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1241

gatttgctgg caaagtttgt 20

<210> 1242

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1242

gcggatttgc tggcaaagtt 20

<210> 1243

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1243

gaggcggatt tgctggcaaa 20

<210> 1244

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1244

caggaggcgg atttgctggc 20

<210> 1245

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1245

aggcaggagg cggatttgct 20

<210> 1246

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1246

tggaggcagg aggcggattt 20

<210> 1247

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1247

tggtggaggc aggaggcgga 20

<210> 1248

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1248

gattggtgga ggcaggaggc 20

<210> 1249

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1249

ggcgattggt ggaggcagga 20

<210> 1250

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1250

tctggcgatt ggtggaggca 20

<210> 1251

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1251

ctgtctggcg attggtggag 20

<210> 1252

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1252

ttcctgtctg gcgattggtg 20

<210> 1253

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1253

gccttcctgt ctggcgattg 20

<210> 1254

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1254

gctgccttcc tgtctggcga 20

<210> 1255

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1255

taggctgcct tcctgtctgg 20

<210> 1256

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1256

gggtaggctg ccttcctgtc 20

<210> 1257

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1257

tcaaaggtgg agacagcggg 20

<210> 1258

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1258

ttctcaaagg tggagacagc 20

<210> 1259

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1259

tgtttctcaa aggtggagac 20

<210> 1260

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1260

gagtgtttct caaaggtgga 20

<210> 1261

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1261

gatgagtgtt tctcaaaggt 20

<210> 1262

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1262

gaggatgagt gtttctcaaa 20

<210> 1263

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1263

cctgaggatg agtgtttctc 20

<210> 1264

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1264

tggcctgagg atgagtgttt 20

<210> 1265

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1265

gcatggcctg aggatgagtg 20

<210> 1266

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1266

cactgcatgg cctgaggatg 20

<210> 1267

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1267

ttccactgca tggcctgagg 20

<210> 1268

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1268

gaattccact gcatggcctg 20

<210> 1269

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1269

gtggaattcc actgcatggc 20

<210> 1270

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1270

gttgtggaat tccactgcat 20

<210> 1271

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1271

aagggtgtgg aattccactg 20

<210> 1272

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1272

tgaaagggtg tggaattcca 20

<210> 1273

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1273

cctgctggtg gctccagttc 20

<210> 1274

<211> 42

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1274

agagtctaga ctggtggtg acttctctca attttctagg gg 42

<210> 1275

<211> 26

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1275

tggatgtgtc tgcggcggtt tatcat 26

<210> 1276

<211> 27

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1276

catcctgctg ctatgcctca tcttctt 27

<210> 1277

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1277

caaggtatgt tgcccgt 17

<210> 1278

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1278

tgatttccca tcccatc 17

<210> 1279

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1279

cctatgggag tgggcctcag 20

<210> 1280

<211> 19

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1280

tggctcagtt tactagtgc 19

<210> 1281

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1281

gggctttccc ccactgt 17

<210> 1282

<211> 30

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1282

tcctctgccg atccatactg cggaactcct 30

<210> 1283

<211> 19

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1283

cgcacctctc tttagcg

19

<210> 1284

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1284

ggagtgtgga ttcgcac

17

<210> 1285

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1285

gaagaagaac tccctcgct

20

<210> 1286

<211> 159

<212> ДНК

<213> Hepatitis B virus

<400> 1286

ccagcaaatc cgcctcctgc ctccaccaat cgcagacag gaaggcagcc taccccgtg 60

tctccacctt tgagaaacac tcacctcag gccatgcagt ggaattccac aacctttcac 120

caaactctgc aagatcccag agtgagaggc ctgtatttc 159

<210> 1287

<211> 37

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1287

tggtcagtt tactagtgcc attgttcag tggttcg 37

<210> 1288

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1288

ctggagccac cagcagg 17

<210> 1289

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1289

actggagcca ccagcag 17

<210> 1290

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1290

aactggagcc accagca 17

<210> 1291

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1291

gaactggagc caccagc

17

<210> 1292

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1292

actagtaaac tgagcca

17

<210> 1293

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1293

cactagtaaa ctgagcc

17

<210> 1294

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1294

gcactagtaa actgagc 17

<210> 1295

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1295

cgcagtatgg atcggca 17

<210> 1296

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1296

ccgcagtatg gatcggc 17

<210> 1297

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1297

tccgcagtat ggatcgg 17

<210> 1298

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1298

ttccgcagta tggatcg 17

<210> 1299

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1299

gttccgcagt atggatc

17

<210> 1300

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1300

agttccgcag tatggat

17

<210> 1301

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1301

gagttccgca gtatgga

17

<210> 1302

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1302

ggagttccgc agtatgg 17

<210> 1303

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1303

aggagttccg cagtatg 17

<210> 1304

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1304

aagcgaagtg cacacgg 17

<210> 1305

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1305

gaagcgaagt gcacacg 17

<210> 1306

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1306

tgaagcgaag tgcacac 17

<210> 1307

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1307

gtgaagcgaa gtgcaca 17

<210> 1308

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1308

ggtgaagcga agtgcac 17

<210> 1309

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1309

aggtgaagcg aagtgca 17

<210> 1310

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1310

gaggtgaagc gaagtgc 17

<210> 1311

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1311

agaggtgaag cgaagtg 17

<210> 1312

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1312

cagaggtgaa gcgaagt 17

<210> 1313

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1313

gcagaggtga agcgaag 17

<210> 1314

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1314

tgcagaggtg aagcgaa 17

<210> 1315

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1315

gtgcagaggt gaagcga 17

<210> 1316

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1316

cgtgcagagg tgaagcg 17

<210> 1317

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1317

acgtgcagag gtgaagc 17

<210> 1318

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1318

tgagaccacc agcagg 16

<210> 1319

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1319

ctgagccacc cagcag 16

<210> 1320

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1320

actggagcca ccagca 16

<210> 1321

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1321

aactggagcc accagc 16

<210> 1322

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1322

actagtaaac tgagcc 16

<210> 1323

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1323

cactagtaaa ctgagc 16

<210> 1324

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1324

gcactagtaa actgag 16

<210> 1325

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1325

cgcagtatgg atcggc 16

<210> 1326

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1326

ccgcagtatg gatcgg 16

<210> 1327

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1327

tccgcagtat ggatcg 16

<210> 1328

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1328

ttccgcagta tggatc 16

<210> 1329

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1329

gttccgcagt atggat 16

<210> 1330

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1330

agttccgcag tatgga 16

<210> 1331

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1331

gagttccgca gtatgg 16

<210> 1332

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1332

ggagttccgc agtatg 16

<210> 1333

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1333

aggagttccg cagtat 16

<210> 1334

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1334

agcgaagtgc acacgg 16

<210> 1335

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1335

aagcgaagtg cacacg 16

<210> 1336

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1336

gaagcgaagt gcacac 16

<210> 1337

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1337

tgaagcgaag tgcaca 16

<210> 1338

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1338

gtgaagcgaa gtgcac 16

<210> 1339

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1339

ggatgaagcga agtgca 16

<210> 1340

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1340

aggtgaagcg aagtgc 16

<210> 1341

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1341

gaggtgaagc gaagtg 16

<210> 1342

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1342

agaggtgaag cgaagt 16

<210> 1343

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1343

cagagtgaa gcaag 16

<210> 1344

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1344

gcagaggtga agcgaa 16

<210> 1345

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1345

tgacagagtg aagcga 16

<210> 1346

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1346

gtgcagaggt gaagcg 16

<210> 1347

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1347

cgtgcagagg tgaagc 16

<210> 1348

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1348

acgtgcagag gtgaag 16

<210> 1349

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1349

ggagttccgc agtatggatc 20

<210> 1350

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1350

acgtgcagag gtgaagcgaa 20

<210> 1351

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1351

cggtccttgg aggatgc 17

<210> 1352

<211> 30

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1352

ccgtgtgcac ttcgcttcac ctctgcacgt 30

<210> 1353

<211> 23

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1353

ggaggctgta ggcataaatt ggt 23

<210> 1354

<211> 30

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1354

agagtctaga ctctgtgtgg acttctctca 30

<210> 1355

<400> 1355

000

<210> 1356

<400> 1356

000

<210> 1357

<400> 1357

000

<210> 1358

<400> 1358

000

<210> 1359

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1359

tatatggatg atgtggt 17

<210> 1360

<211> 17

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1360

tgccaagtgt ttgctga 17

<210> 1361

<211> 25

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1361

tgccgatcca tactgcggaa ctctt 25

<210> 1362

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1362

cttttcacc tctgccta 18

<210> 1363

<211> 25

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1363

ttcaagcctc caagctgtgc cttgg 25

<210> 1364

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1364

aaatggcact agtaaa 16

<210> 1365

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1365

caaatggcac tagtaa 16

<210> 1366

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1366

acaaatggca ctagta 16

<210> 1367

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1367

aacaaatggc actagt 16

<210> 1368

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1368

gaacaaatgg cactag 16

<210> 1369

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1369

tgaacaaatg gcacta 16

<210> 1370

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1370

ctgaacaaat ggcact 16

<210> 1371

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1371

actgaacaaa tggcac 16

<210> 1372

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1372

cactgaacaa atggca 16

<210> 1373

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1373

cctgatgtga tgttccat g 21

<210> 1374

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1374

aaacgccgca gacacatcca 20

<210> 1375

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1375

gataaaacgc cgcagacaca 20

<210> 1376

<211> 20

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1376

atgataaaac gccgcagaca 20

<210> 1377

<211> 19

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1377

caccaaggc acagcttgg 19

<210> 1378

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1378

gaatcctgat gtgatgttct c 21

<210> 1379

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1379

aatttatgcc tacagcct 18

<210> 1380

<211> 16

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1380

ссааагссас ссаagg 16

<210> 1381

<211> 21

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид

<400> 1381

caaattcttt ataagggtcg a

21